

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

**Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 %
(dextran 40 dans du dextrose injectable USP)**

Dextran 100 mg/mL et Dextrose 50 mg/mL

**Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 %
(dextran 40 dans du chlorure de sodium injectable USP)**

Dextran 100 mg/mL et chlorure de sodium 9 mg/mL

Solution stérile

Préparations de remplacement

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
19 septembre 2017
L3 : 10 avril 2018

Numéro de contrôle : (208703)

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % (dextran 40 dans du dextrose injectable USP)

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du chlorure de sodium injectable USP)

Traitement de l'état de choc : augmente le volume plasmatique et améliore la microcirculation

Traitement de l'insuffisance artérielle ou veineuse

Amorçage de l'appareil de circulation extracorporelle

AVIS

Certaines solutions contenant du sucre, en particulier les solutions d'électrolytes, peuvent prendre une teinte jaunâtre, ce qui ne nuit en rien à la qualité ni à l'efficacité du produit.

Cet avis concerne la teinte de la solution et non sa limpidité.

Ne pas utiliser les solutions qui ne sont pas parfaitement limpides.

Expandeur du volume plasmatique

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % et Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du dextrose ou du chlorure de sodium injectable USP) sont des préparations de dextran à faible poids moléculaire dont les molécules ont un poids moyen d'environ 40 000 daltons. Ils sont aussi désignés sous l'appellation de dextran à faible viscosité ou faiblement visqueux. Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % et Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du dextrose ou du chlorure de sodium injectable USP) sont offerts en solution à 10 % p/v, soit dans du chlorure de sodium à 0,9 %, soit dans du dextrose à 5 % dans l'eau.

Le dextran 40 est préparé par l'hydrolyse à l'acide et le fractionnement différentiel d'un polysaccharide macromoléculaire brut issu de la fermentation du saccharose par la bactérie *Leuconostoc mesenteroides* (souche B-512). La matière brute se compose de molécules de glucose liées entre elles. Dans la fraction représentée par le dextran 40, 80 % des molécules ont un poids variant de 10 000 à 90 000 daltons (environ 40 000 en moyenne) lorsqu'elles sont mesurées par la méthode de diffusion de la lumière. Plus de 90 % des liaisons transversales sont glucosidiques, de type α -1,6, et forment une chaîne linéaire.

ACTION

L'action de Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % et de Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du dextrose ou du chlorure de sodium injectable USP) consiste essentiellement à *accroître le débit sanguin*, surtout au niveau des capillaires. Cet accroissement résulte :

1. de l'augmentation de la volémie qui en est le premier effet et de l'hémodilution qui s'ensuit;
2. du maintien de l'électronégativité des érythrocytes;
3. de l'enrobage des érythrocytes et des plaquettes;
4. d'une augmentation de la stabilité du sang en suspension;
5. d'une diminution de la viscosité du sang;
6. d'une diminution du taux de fibrinogène dans le sang.

Il importe de souligner que les effets précités ne s'exercent pas individuellement; c'est l'ensemble de ces effets qui contribue à accroître le débit sanguin.

Des expériences faites sur des animaux ont démontré que le dextran 40 :

1. dans le traitement du choc, rétablit rapidement le volume sanguin intravasculaire et produit des augmentations de l'index cardiaque allant jusqu'à 150 % de celui de l'animal témoin. Il prévient ou freine l'héماغglutination intravasculaire (agglutination intravasculaire et agrégation cellulaire), comme les examens directs et photographiques de la circulation dans le mésentère l'ont mis en évidence;
2. pendant la perfusion prolongée réalisée à l'aide d'un appareil de circulation extracorporelle, contribue à accroître la microcirculation et assure une circulation sanguine normale dans les reins, maintient le volume et le débit circulatoires, prévient la survenue d'un micro-infarctus du foie, du rein et du myocarde, ou en réduit le risque d'apparition, et prévient ou réduit la dénaturation des protéines plasmatiques.

Selon des rapports cliniques, les préparations de dextran à faible poids moléculaire :

1. dans le traitement du choc, produisent des augmentations notables de la volémie, de la pression veineuse centrale, du débit cardiaque, du débit systolique, de la tension artérielle et du débit urinaire. Elles diminuent la viscosité du sang et la résistance périphérique, et améliorent le débit sanguin périphérique en libérant les globules sanguins emprisonnés, augmentant ainsi le retour veineux;
2. comparativement au sang entier, à l'albumine à 5 % ou au sang entier avec dextrose à 5 % dans l'eau, comme partie du liquide d'amorçage de l'appareil de circulation extracorporelle, entraînent une moins grande destruction des érythrocytes et des plaquettes, diminuent l'héماغglutination intravasculaire, et maintiennent l'électronégativité des érythrocytes.

La concentration plasmatique du dextran 40 varie selon le débit de la perfusion, la quantité totale administrée, et la rapidité avec laquelle il est éliminé du plasma. Durant la perfusion, le dextran 40 se répartit également dans le système vasculaire; la concentration plasmatique décroît rapidement dans l'heure qui suit la perfusion, plus lentement par la suite. Les molécules de dextran 40 étant

distribuées en fonction de leur poids, la proportion des molécules de poids plus élevé augmente par rapport à celles des molécules plus petites à mesure que celles-ci sont excrétées par les reins. Lorsque le produit est administré en perfusion à des patients normovolémiques, environ 50 % de la dose est éliminée dans les 3 heures, 60 %, dans les 6 heures et environ 75 %, dans les 24 heures.

Une partie du dextran perfusé passe dans les voies gastro-intestinales et est excrétée dans les fèces. La réabsorption du dextran dans les tubules rénaux est négligeable. Les molécules non excrétées diffusent dans le compartiment extravasculaire et sont temporairement absorbées par le système réticulo-endothélial. Un certain nombre de ces molécules retournent au compartiment intravasculaire par les vaisseaux lymphatiques. Le dextran se transforme lentement en glucose sous l'action d'une enzyme, la dextranase.

Chez le chien, la DL₅₀ d'une solution de dextran 40 à 10 % dans du chlorure de sodium, administrée par voie intraveineuse d'un seul coup, varie de 10 à 15 g/kg; chez la souris, cette dose se situe entre 14 et 16 g/kg. Par contre, chez le rat, l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 12 g/kg n'a pas causé la mort.

INDICATIONS

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % et Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du dextrose ou du chlorure de sodium injectable USP) sont indiqués pour :

1. le *traitement de l'état de choc* (hémorragique, cardiogénique, septique) pour augmenter le volume plasmatique et accroître le débit sanguin. Étant donné qu'ils sont destinés à servir d'adjuvant, leur emploi n'exclut pas le recours à d'autres traitements *concomitants*, comme la fluidothérapie et la supplémentation en électrolytes, selon les besoins du patient;
2. l'*amorçage* de l'appareil de circulation extra corporelle. Dans ce cas, les préparations de dextran à faible poids moléculaire à 10 % peuvent être employées soit seules, soit comme complément d'autres liquides d'amorçage;
3. le traitement de l'insuffisance artérielle et veineuse, comme dans les cas de thrombose, de thrombophlébite, de menace de gangrène, d'ulcère de la jambe et de maladie de Raynaud.

CONTRE-INDICATIONS

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % et Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du dextrose ou du chlorure de sodium injectable USP) sont contre-indiqués en présence de thrombopénie importante, d'hypofibrinogénémie, de même que dans les affections rénales accompagnées d'oligurie grave ou d'anurie.

MISES EN GARDE

Étant donné que Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % et Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du dextrose ou du chlorure de sodium injectable USP) sont des solutions colloïdales hypertoniques, ils attirent l'eau du compartiment extravasculaire. Il faut tenir compte de ce déplacement liquidien lorsque le médicament est administré à des patients gravement déshydratés qui ont besoin d'une fluidothérapie. Une trop forte quantité d'une préparation de dextran à faible poids moléculaire à 10 % peut provoquer une surcharge vasculaire. Celle-ci peut cependant être évitée par une surveillance stricte du patient et de sa pression veineuse centrale.

L'excrétion du dextran 40 par le rein entraîne une élévation de la densité relative de l'urine. Cette élévation est peu importante lorsque le flux urinaire est suffisant mais, chez les patients présentant un faible débit urinaire, la viscosité et la densité relative de l'urine peuvent augmenter de façon marquée. L'osmolarité de l'urine n'étant que légèrement accentuée par la présence des molécules de dextran, on recommande d'établir, si désiré, l'état d'hydratation du patient d'après l'osmolarité urinaire ou sérique. Si le patient montre des signes de déshydratation, on doit lui administrer davantage de liquides. Un diurétique osmotique tel que le mannitol peut aussi contribuer à maintenir un débit urinaire suffisant.

Bien que de nombreuses études aient révélé l'effet «néphrotonique» du dextran 40, on a signalé des cas d'insuffisance rénale après l'administration de celui-ci. Bien que l'apparition d'une oligurie ou d'une anurie ait pu être attribuable à l'état clinique préexistant, il se peut que le dextran 40 y ait joué un rôle.

On a découvert la présence de vacuoles dans les tubules rénaux (néphrose osmotique) après l'administration du dextran 40 à des animaux et à des humains. Bien que cet effet semble réversible chez les animaux et qu'il découle de la forte concentration du médicament dans l'urine, il n'a cependant pas été démontré que le même résultat puisse s'obtenir chez l'humain et l'on ne connaît par la portée de cette observation sur le plan clinique.

Des anomalies des fonctions hépatique et rénale ont été signalées chez quelques patients ayant reçu du dextran 40. Cependant, il a été impossible d'établir l'effet précis du produit sur ces fonctions parce que la plupart des patients avaient aussi subi une intervention chirurgicale ou un cathétérisme cardiaque. Une étude comparative du dextran 40 et du dextrose à 5 % dans l'eau, utilisés pour l'amorçage de l'appareil de circulation extracorporelle en chirurgie à cœur ouvert, a montré que ceux-ci produisaient des hausses analogues des taux de transaminase glutamique-oxalo-acétique sérique (SGOT) et de transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT).

PRÉCAUTIONS

Aux doses recommandées, Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % et Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du dextrose ou du chlorure de sodium injectable USP) n'ont pas d'effet important

sur la coagulation du sang. Bien qu'il soit conseillé de ne pas administrer plus de 1 500 mL au cours d'une période de 24 heures, des doses allant jusqu'à 2 000 mL ont été données à des patients en état de choc sans que cela n'entraîne d'hémorragie ni n'altère la coagulation. Les mêmes observations sont ressorties d'une série d'études comparatives sur l'amorçage, avec ou sans préparations de dextran à faible poids moléculaire à 10 %, de la pompe de l'appareil de circulation extracorporelle. Néanmoins, le dépassement de la posologie recommandée peut prolonger le temps de saignement. Cette observation peut n'être qu'une indication d'une amélioration puisque l'on a noté que le temps de saignement pouvait augmenter après l'administration du dextran 40 sans que ne survienne aucune altération touchant les facteurs de coagulation. Le médecin doit donc être conscient qu'il peut se produire une légère augmentation de la perte de sang.

Les préparations de dextran à poids moléculaire élevé peuvent entraîner une agrégation d'érythrocytes susceptible de perturber le groupage sanguin et l'épreuve de compatibilité croisée.

Certains résultats portent à croire que le produit peut gêner l'étude de la compatibilité sanguine réalisée au moyen d'enzymes protéolytiques. Il est donc conseillé de prélever des échantillons pour l'épreuve de compatibilité avant de commencer la perfusion de préparations de dextran à faible poids moléculaire à 10 %.

La glycémie déterminée par hydrolyse à l'acide sulfurique peut produire des résultats faussement élevés chez les patients qui reçoivent du dextran 40. Le même phénomène est observé au cours d'analyses turbidimétriques du sérum. Il serait donc préférable d'effectuer les prélèvements sanguins aux fins d'analyse avant de commencer le traitement.

RÉACTION DÉFAVORABLES

L'antigénicité des préparations de dextran est directement liée à leur degré de ramification. Étant donné que les préparations de dextran à faible poids moléculaire à 10 % possèdent un faible degré de ramification, elles sont relativement exemptes d'effet antigénique. Cependant, quelques cas de réactions urticariennes bénignes ont été signalés. Dans de rares cas, le traitement peut entraîner des réactions plus graves, comme une urticaire généralisée, une oppression thoracique, une respiration sifflante, une hypotension, des nausées et des vomissements. On peut soulager les signes et les symptômes de la réaction à l'aide d'antihistaminiques, d'éphédrine ou d'épinéphrine administrés par voie parentérale, pendant qu'on met en route d'autres mesures pour traiter l'état de choc. La voie d'administration et la posologie de l'agent thérapeutique choisi dépendront de la gravité et de la rapidité de la réaction.

ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % et Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du dextrose ou du chlorure de sodium injectable USP) ne doivent être administrés que par perfusion intraveineuse.

1. En présence d'un état de choc accompagné d'une perte de sang importante, on peut administrer de 500 à 1 000 mL d'une solution à 10 % (50 à 100 g) aussi rapidement qu'il est nécessaire pour obtenir une amélioration. Si la perte de sang ne semble pas importante ou si le patient présente un choc cardiogénique ou septique, il est recommandé de ne pas donner plus de 500 mL en une heure. On peut faire suivre le traitement initial d'une autre dose de 500 mL durant les 4 à 8 heures suivantes. Dans les cas aigus, la posologie totale ne doit pas excéder 1 500 mL en 24 heures. Si, pour une raison quelconque, des préparations de dextran à faible poids moléculaire à 10 % doivent être administrées pendant quelques jours, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 500 mL.
2. Lorsque des préparations de dextran à faible poids moléculaire à 10 % sont utilisées pour amorcer l'appareil de circulation extracorporelle, la posologie dépend du volume de l'appareil. Ces préparations peuvent s'employer seules, ou comme complément d'autres liquides d'amorçage. En général, de 10 à 20 mL d'une solution à 10 % (de 1 à 2 g) de dextran 40 par kilogramme de poids corporel sont ajoutés dans le circuit de perfusion. Normalement, la dose totale ne doit pas excéder 2 g/kg de poids corporel.

N'utiliser la solution que si elle est limpide et le contenant, intact. Si la nature de la solution et du contenant le permet, il faut examiner les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur.

Ne pas utiliser le produit s'il s'est cristallisé.

Remarque : La tubulure de perfusion utilisée pour l'administration d'une solution concentrée de dextran à faible poids moléculaire doit être munie d'un filtre de 0,2 micron.

PRÉSENTATION

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 %

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % (dextran 40 dans du chlorure de sodium injectable USP) est une solution stérile et apyrogène de dextran 40 dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable présentée en sacs de PVC de 500 mL (DIN 00224227). La composition pour 500 mL de solution est la suivante : 50 g de dextran 40 et 4,5 g de chlorure de sodium (77 mEq de sodium $[Na^+]$ et de chlorure $[Cl^-]$). La solution ne contient pas de tampon; son pH varie entre 3,5 et 7,0 et a été ajusté au moyen d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique.

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 %

Dextran à faible poids moléculaire (LMD) à 10 % dans du dextrose à 5 % (dextran 40 dans du dextrose injectable USP) est une solution stérile et apyrogène de dextran 40 dans du dextrose à 5 % injectable présentée en sacs de PVC de 500 mL (DIN 00224235). La composition pour 500 mL de solution est la suivante : 50 g de dextran 40 et 25 g de dextrose. La solution ne contient pas de tampon; son pH varie entre 3,0 et 7,0. Cette solution sans sodium convient aux patients chez qui on doit restreindre l'apport en sodium.

On ne doit utiliser les préparations de dextran à faible poids moléculaire à 10 % que si elles sont limpides. La solution a tendance à floconner lorsqu'elle est soumise à des variations de température. On devrait donc la conserver à une température constante, de préférence entre 20 °C et 25 °C (voir « Controlled Room Temperature » dans l'USP). Si une solution contient des flocons, dissoudre ceux-ci en faisant chauffer le sac de solution au bain-marie à 100 °C ou dans un autoclave à 110 °C pendant environ 15 minutes.

Dernière révision : 19 septembre 2017

L3 : 10 avril 2018

Pfizer Canada inc.

Kirkland (Québec) H9J 2M5