

## ATROPINE INJECTION BP

### THERAPEUTIC CATEGORY: PARASYMPATHOLYTIC

**PHARMACOLOGY:** Atropine is commonly classified as anticholinergics or antiparasymphathetic (parasympatholytic) drug. More precisely however, it is termed an antimuscarinic agent since it antagonizes the muscarinic-like actions of acetylcholine and other esters.

Atropine inhibits the muscarinic actions of acetylcholine on structures innervated by postganglionic cholinergic nerves, and on smooth muscles which respond to endogenous acetylcholine but are not so innervated. As with other antimuscarinic agents, the major action of atropine is a competitive or surmountable antagonism which can be overcome by increasing the concentration of acetylcholine at receptor sites of the effector organ (e.g. by using anticholinesterase agents which inhibit the enzymatic destruction of acetylcholine). The receptors antagonized by atropine are the peripheral structures that are stimulated or inhibited by muscarine (i.e. exocrine glands and smooth and cardiac muscle). Responses to postganglionic cholinergic nerve solution also may be inhibited by atropine, but this occurs less readily than with responses to injected (exogenous) choline esters.

Atropine induced parasympathetic inhibition may be preceded by a transient phase of stimulation, especially on the heart where small doses first slow the rate before characteristic tachycardia develops due to paralysis of vagal control. Atropine exerts a more potent and prolonged effect on the heart, intestine and bronchial muscle than scopolamine, but its action on the iris, ciliary body and certain secretory glands is weaker than that of scopolamine. Unlike the latter, atropine in clinical doses does not depress the CNS, but may stimulate the medulla and higher cerebral centres. Although mild vagal excitation occurs, the increased respiratory rate and (sometimes) increased depth of respiration produced by atropine are probably the result of bronchiolar dilatation. Accordingly, atropine is an unreliable respiratory stimulant and large or repeated doses may depress respiration.

Adequate doses of atropine abolish various types of reflex vagal cardiac slowing or asystole. The drug also prevents or abolishes bradycardia or asystole produced by injection of anticholinesterase agents or other parasympathomimetic drugs, and cardiac arrest produced by stimulation of the vagus. Atropine may also lessen the degree of partial heart block when vagal activity is an etiologic factor. In some patients with complete heart block, the idioventricular rate may be accelerated by atropine: in others, the rate is stabilized. Occasionally, a large dose may cause atrioventricular (AV) block and nodal rhythm.

Atropine injection in clinical doses counteracts the peripheral dilatation and abrupt decrease in blood pressure produced by choline esters. However, when given by itself, atropine does not exert a striking or uniform effect on blood vessels or blood pressure. Systemic doses slightly raise systolic and lower diastolic pressures and can produce significant postural hypotension. Such doses also slightly increase cardiac output and decrease central venous pressure. Occasionally, therapeutic doses dilate cutaneous blood vessels, particularly in the blush area (atropine flush), and may cause atropine fever due to suppression of sweat gland activity in infants and small children.

Atropine disappears rapidly from the blood flow following injection and is distributed throughout the body. Much of the drug is destroyed by enzymatic hydrolysis, particularly in the liver: from 3 to 50% is excreted unchanged in the urine. Traces are destroyed in various secretions, including milk. Atropine readily crosses the placental barrier and enters the fetal circulation.

Sodium chloride added to render the solution isotonic for injection of the active ingredients is present in amounts sufficient to affect serum electrolyte balance of sodium and chloride ions.

**INDICATIONS:** Atropine is indicated for the treatment of conditions where relaxation of gastrointestinal, biliary and genito-urinary tracts is desirable, or where suppression of salivary, gastric, and respiratory secretion is required.

It is also indicated for the prophylaxis of syncope from Adams-stokes or hypertensive carotid sinus syndrome, treatment of bradycardia caused by excessive vagal stimulation and the symptomatic treatment of idiopathic and postencephalitic Parkinsonism.

It may be used as an antidote for cholinesterase inhibitors and parasympathomimetic.

Atropine may be given before the induction of general anesthesia to diminish the risk of vagal inhibition of the heart and to reduce salivary and bronchial secretions.

**CONTRAINDICATIONS:** Glaucoma, pyloric stenosis or prostatic hypertrophy, except in doses ordinarily used for preanesthetic medication.

Atropine is contraindicated for patients known to be hypertensive to the product.

Atropine should not be used in patients with asthma since an excessive drying effect upon mucus plugs in the bronchi may occur.

**WARNINGS: Atropine is a highly potent drug and due care is essential to avoid overdose, especially with I.V. administration. Children are more susceptible than adults to the toxic effects of anticholinergic agents.**

**PRECAUTIONS:** Do not administer unless solution is clear. Discard unused portion.

Use with caution in all individuals over 40 years of age. Atropine may cause mental confusion, especially in the elderly.

Conventional systemic doses may precipitate acute glaucoma in susceptible patients, convert partial organic pyloric stenosis into complete obstruction, and lead to complete urinary retention in patients with prostatic hypertrophy or cause inspissations of bronchial secretions and formation of dangerous viscid plugs in patients with chronic lung disease.

Atropine should be used cautiously in patients with fever.

Atropine should be used with caution in conditions characterized by tachycardia such as thyrotoxicosis, cardiac insufficiency or failure, and in cardiac surgery where it may further accelerate the heart rate.

The effects of Atropine and other anticholinergic agents may be enhanced by the concomitant administration of other drugs with anticholinergic properties such as amantadine, some antihistamines, butyrophenones, phenothiazines and tricyclic antidepressants.

**Pregnancy:** Animal reproduction studies have not been conducted with atropine.

It also is not known whether atropine can cause fetal harm when given to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Atropine should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

**ADVERSE EFFECTS:** Most of the side effects of atropine are directly related to an antimuscarinic action. Dryness of mouth, blurred vision, photophobia and tachycardia commonly occur with chronic administration of therapeutic doses. Anhidrosis also may occur and produce heat intolerance or impair temperature regulation in persons living in a hot environment. Constipation and difficulty in micturition may occur in elderly patients. Occasional hypersensitivity reactions have been observed, especially skin rashes which in some instances progressed to exfoliation.

Adverse effects following single or repeated injections of atropine are most often the result of excessive dosage. These include palpitation, dilated pupils, difficulty in swallowing, hot dry skin, thirst, dizziness, restlessness, tremor, fatigue and ataxia. Toxic doses lead to marked palpitation, restlessness and excitement, hallucinations, delirium and coma. Depression and circulatory collapse occur only with severe intoxication. In such cases, blood pressure declines and death due to respiratory failure may ensue following paralysis and coma.

**OVERDOSE: SYMPTOMS AND TREATMENT:** In the event of toxic overdose (see the adverse effects), a short acting barbiturate of diazepam may be given as needed to control marked excitement and convulsions. Large doses for sedation should be avoided because central depressant action may coincide with the depression occurring late in atropine poisoning. Central stimulants are not recommended. Physostigmine, given as an atropine antidote by slow I.V. injection of 1 to 4 mg (0.5 to 1.0 mg in children), rapidly abolishes delirium and coma caused by large doses of atropine. Since physostigmine is rapidly destroyed, the patient may again lapse into coma after 1 to 2 hours, and repeated doses may be required. Artificial respiration with oxygen may be necessary. Ice bags help to reduce fever, especially in children.

The fatal adult dose of atropine is not known: 200 mg doses have been used and doses as high as 1000 mg have been given.

In children, 10 mg or less may be fatal. With doses as low as 0.5 mg, undesirable minimal symptoms or responses of overdose may occur. These increase in severity and extent with larger doses of the drug (excitement, hallucinations, delirium and coma with a dose of 10 mg or more).

**DOSAGE AND ADMINISTRATION: Adults:** The usual dose of atropine sulphate is 0.4 to 0.6 mg administered by S.C., I.M. or I.V. routes. The complete atropinizing dose for man is usually believed to be in the order of 2 mg.

**For pre-medication prior to anesthesia:** 300 to 600 µg may be given by subcutaneous or intramuscular injection, usually in conjunction with 10 to 15 mg of morphine sulphate, about an hour before anesthesia. Alternatively 300 to 600 µg may be given intravenously immediately before induction of anesthesia.

**Reversal of Competitive Neuromuscular Block:** 0.6 to 1.2 mg is given by slow intravenous injection in conjunction with neostigmine methylsulfate to reverse the effects of non-depolarizing muscle relaxants.

**Biliary or Renal Colic :** 600 µg may be given intramuscularly up to three times daily as an antispasmodic to provide symptomatic relief in conjunction with morphine or other opiates .

**Organophosphate Poisoning:** 1 to 2 mg may be given intravenously. Additional 2 mg doses may be administered intramuscularly or intravenously every 5 to 60 minutes until symptoms subside, and repeated if they reappear. For severe cases 2 to 6 mg may be administered intravenously, with subsequent additional doses of 2 to 6 mg being administered until symptoms subside.

**Children:** Premedication doses up to 65 µg subcutaneously for premature infants, 100 µg for full-term infants, 200 µg at 6 months to 1 year , and 10 to 20 µg per kg body weight for older children , with reduced doses on hot days or for a febrile child.

Atropine is also a specific antidote for cardiovascular collapse resulting from injudicious administration of choline ester. When cardiac arrest has occurred, external cardiac massage or other method of resuscitation is required to distribute the drug after I.V. injection.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit (see Precautions).

**AVAILABILITY: Atropine Injection BP 0.4 mg/ml:** Each ml of sterile solution contains atropine sulphate of 0.4 mg, sodium chloride 8.9 mg and sulphuric acid (to adjust pH). Ampoules of 1 ml, boxes of 10.

**Atropine Injection BP 0.6 mg/ml :** Each ml of sterile solution contains atropine sulphate 0.6 mg, sodium chloride 8.9 mg and sulphuric acid (to adjust pH). Ampoules of 1 ml, boxes of 10.

**STORAGE:** Store at room temperature (15 to 30°C).

Date of Preparation: March 2014  
Alveda Pharmaceuticals Inc.  
Toronto, ON M4T 1L9  
www.alvedapharma.com  
1-800-656-0793

v1.5

## ATROPINE INJECTABLE BP

### CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE: PARASYMPATHOLYTIQUE

**PHARMACOLOGIE** : L'atropine est communément classifiée comme médicament anticholinergique ou antiparasymphatique (parasympholytique), mais il est juste de la désigner comme un agent antimuscarinique, car elle s'oppose aux effets de type muscarique de l'acétylcholine et d'autres esters de la choline.

L'atropine inhibe l'action muscarinique de l'acétylcholine sur les structures innervées par les fibres cholinergiques post-ganglionnaires et sur les muscles lisses qui répondent à l'acétylcholine endogène mais ne sont pas innervés par ces fibres. Comme c'est le cas avec les autres agents antimuscariniques, le principal effet de l'atropine est un antagonisme de compétition qui peut être surmonté par l'augmentation de la concentration d'acétylcholine aux sites récepteurs de l'organe effectué (par exemple en employant des agents anticholinestérasiques qui empêchent la destruction enzymatique de l'acétylcholine). Les récepteurs inhibés par l'atropine sont les structures périphériques stimulées ou inhibées par la muscarine (c'est-à-dire les glandes exocrines, les muscles lisses et le muscle cardiaque). La réponse à la sécrétion d'acétylcholine dans les fibres cholinergiques post-ganglionnaires peut également être entravée par l'atropine, mais pas aussi rapidement qu'à la suite d'une injection d'esters de la choline (apport exogène). L'inhibition parasymphatique provoquée par l'atropine peut être précédée d'une stimulation transitoire, surtout au niveau du cœur où l'effet de faibles doses se manifeste d'abord par le ralentissement du rythme cardiaque, puis par l'apparition d'une tachycardie typique causée par la paralysie de la régulation vagale. Sur le cœur, l'intestin et le muscle bronchique, l'action de l'atropine est plus puissante et plus longue que celle de la scopolamine, mais sur l'iris, le corps ciliaire et certaines glandes sécrétrices, elle est plus faible. Contrairement à la scopolamine, à doses cliniques, l'atropine ne déprime pas le SNC et elle peut stimuler le bulbe rachidien ainsi que les centres cérébraux supérieurs. Il est cependant probable que la hausse de la fréquence et (parfois) de l'amplitude respiratoire produite par l'atropine soit due à la dilatation des bronchioles plutôt qu'à une légère stimulation vagale. En conséquence, l'atropine est un analeptique respiratoire peu fiable; l'administration de doses élevées ou successives d'atropine peut déprimer la respiration.

Des doses suffisantes d'atropine suppriment le réflexe vagal qui entraîne le ralentissement cardiaque ou l'asystole. De plus, le médicament prévient ou corrige la bradycardie ou l'asystole causée par l'injection d'esters de la choline, d'agents anticholinestérasiques ou d'autres médicaments parasymphatomimétiques ainsi que l'arrêt cardiaque consécutif à la stimulation du nerf vague. L'atropine peut aussi diminuer la gravité d'un bloc cardiaque partiel lorsque l'activité vagale compte parmi les facteurs étiologiques. L'atropine peut accélérer le rythme idioventriculaire chez certains patients qui présentent un bloc complet et le stabiliser chez d'autres. Il arrive parfois qu'une forte dose provoque un bloc auriculoventriculaire et un rythme nodal. À doses cliniques, l'atropine injectable contrebalance la dilatation périphérique et la baisse soudaine de tension artérielle provoquée par les esters de la choline. Cependant, l'atropine administrée seule n'exerce pas un effet uniforme ou marqué sur les vaisseaux sanguins ou la tension artérielle. Les doses administrées par voie générale élèvent légèrement la tension systolique, abaissent la tension diastolique et peuvent entraîner une hypotension orthostatique significative. De telles doses augmentent aussi quelque peu le débit cardiaque et diminuent la pression veineuse centrale. À l'occasion, les doses thérapeutiques dilatent les vaisseaux sanguins cutanés, particulièrement au niveau du visage (« rougeur atropinique ») et peuvent être à l'origine d'une « fièvre » atropinique causée par la suppression de l'activité des glandes sudoripares chez les nourrissons et les jeunes enfants.

À la suite de son injection, l'atropine est éliminée rapidement de la circulation sanguine et distribuée dans tout l'organisme. Une grande partie du médicament est dégradée par hydrolyse enzymatique, surtout dans le foie; de 13 à 50% sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. On retrouve des traces dans diverses sécrétions, y compris dans le lait maternel. Les quantités de chlorure de sodium ajoutées à la solution pour la rendre isotonique et permettre l'injection du principe actif ne sont pas suffisantes pour modifier l'équilibre électrolytique sérique des ions sodium et des ions chlorure.

**INDICATIONS** : L'atropine est indiquée pour le traitement des conditions où la relaxation des voies gastro-intestinales, biliaires et génito-urinaires est désirable; ou lorsque la suppression des sécrétions salivaires, gastriques, et respiratoires est demandée. Elle est également indiquée pour la prophylaxie de la syncope d'Adams-Stokes ou le syndrome sinus carotidien hypersensible; le traitement de bradycardie causée par la stimulation vagale excessive et le traitement symptomatique du Parkinsonisme idiopathique et postencéphalitique. Elle pourrait être utilisée comme antidote pour les inhibiteurs et les parasymphatomimétiques de la cholinestérase.

L'atropine peut être administrée avant l'induction d'une anesthésie générale pour diminuer le risque de l'inhibition vagale du cœur et pour réduire les sécrétions salivaires et bronchiales.

**CONTRE-INDICATIONS** : Chez les patients qui présentent du glaucome, une sténose pylorique ou une hypertrophie de la prostate, sauf aux doses habituellement administrées en préanesthésie.

L'atropine est contre-indiquée chez les patients connus d'avoir une hypersensibilité au produit.

L'atropine ne doit pas être utilisée chez les patients asthmatiques car un effet de dessèchement excessif sur le bouchon muqueux pourrait survenir.

**MISE EN GARDE** : Comme l'atropine est un médicament très puissant, il importe de prendre les précautions nécessaires pour éviter le surdosage, surtout en administration I.V. Les enfants sont plus sensibles que les adultes aux effets toxiques des anticholinergiques.

**PRÉCAUTIONS** : Ne pas utiliser une solution trouble. Jeter toute portion inutilisée.

User de prudence lors de l'administration à des personnes de plus de 40 ans. L'atropine pourrait causer une confusion mentale, particulièrement chez les personnes âgées. Les doses habituelles administrées par voie générale peuvent provoquer un glaucome aigu chez les patients susceptibles, transformer une sténose pylorique organique partielle en une obstruction complète, provoquer une rétention urinaire complète chez les patients qui présentent une hypertrophie de la prostate ou provoquer un épaississement des sécrétions bronchiques et la formation de bouchons dangereux chez les personnes atteintes de maladies pulmonaires chroniques.

L'atropine doit être soigneusement utilisée avec prudence dans les conditions caractérisées par la tachycardie telle la thyrotoxicose, l'insuffisance cardiaque et durant les chirurgies cardiaques, où elles pourraient accélérer davantage les battements du cœur,

Les effets de l'atropine et des autres agents anticholinergiques pourraient être stimulés par l'administration concomitante d'autres produits avec des propriétés anticholinergiques comme l'amantadine, quelques antihistamines, butyrophenones, phénothiazines et les antidépresseurs tricycliques.

**GROSSESSE** : Il n'existe pas d'études des effets de l'atropine sur la reproduction animale. On ignore aussi si l'atropine peut nuire au développement du fœtus humain ou affecter la fonction reproductrice de la femme. N'administrer à des femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue.

**EFFET SECONDAIRE** : La majeure partie des réactions défavorables dues à l'atropine sont directement liées à son effet antimuscarinique. La sécheresse de la bouche, la vue brouillée, la photophobie et la tachycardie sont fréquemment associées à l'administration prolongée de doses thérapeutiques. Une anhidrose peut aussi se produire et entraîner une thermophobie ou altérer le mécanisme de thermorégulation chez les personnes qui vivent dans un climat chaud. Les sujets âgés peuvent souffrir de constipation ou avoir de la difficulté à uriner. On a observé des réactions occasionnelles d'hypersensibilité, surtout des éruptions cutanées qui dans certains cas, ont évolué vers l'exfoliation.

Les réactions défavorables associées à une injection unique ou à des injections successives d'atropine sont le plus souvent dues à une posologie trop forte. Parmi celles-ci, mentionnons palpitations, dilatation des pupilles, difficultés de déglutition, peau sèche et chaude, agitation et excitation, hallucinations, délire et coma. La dépression et le collapsus circulatoires ne se produisent qu'en présence d'une intoxication grave. Dans de tels cas, la chute de la tension artérielle peut être suivie d'une paralysie, d'un coma et d'une insuffisance respiratoire entraînant la mort.

**SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENTS** : Dans les cas d'intoxication par surdosage (voir Effets secondaires) l'administration d'un barbiturique à action courte ou de diazépam aidera à maîtriser l'excitation marquée et les convulsions. Il faut éviter de donner de fortes doses qui provoquent la sédation, car l'effet dépressif de l'atropine sur le SNC pourrait coïncider avec la dépression tardive associée à l'intoxication atropinique. Les stimulants du SNC ne sont pas recommandés. Administrée en tant qu'antidote de l'atropine par injection I.V lente à raison de 1 à 4 mg (0,5 à 1,0 mg chez les enfants) la physostigmine supprime rapidement le délire et le coma causés par des doses élevées d'atropine. Comme la physostigmine est rapidement dégradée le patient pourrait retomber dans le coma après une heure ou deux, il peut donc s'avérer nécessaire de répéter les doses. Il se peut aussi que l'on doive recourir à la respiration artificielle et à l'oxygénothérapie. L'utilisation des sacs de glace aidera à faire baisser la fièvre, surtout chez les enfants.

On ignore quelle est la dose létale d'atropine chez l'adulte des doses de 20 mg et même de 1000 mg ont été administrées. Chez les enfants, 10 mg d'atropine ou moins peuvent entraîner la mort. Des symptômes indésirables bénins ou des réactions de surdosage peuvent survenir à des doses aussi faibles que 0,5 mg. La gravité et l'importance de ces symptômes augmentent en proportion avec la teneur des doses administrées (excitation, hallucinations, délire et coma après 10 mg ou plus d'atropine).

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Adultes** : La dose habituelle pour les adultes de sulfate d'atropine est 0,4 à 0,6 mg administré par voies S.C, I.M ou I.V. La dose complète d'atropine pour l'homme est habituellement dans l'ordre de 2 mg.

**Pour la prémédication précédant l'anesthésie** : 300 à 600 µg pourraient être administrés par injection sous-cutanées ou intramusculaires, habituellement en conjonction avec 10 à 15 mg de sulfate de morphine, une heure avant l'anesthésie.

**Inversement du bloc neuromusculaire compétitif** : 0,6 à 1,2 mg est administré par injection intraveineuse lente en conjonction avec méthylsulfate de neostigmine pour inverser les effets des relaxants musculaires non-dépolarisants.

**Les coliques biliaires ou rénales** : 600 µg pourraient être administrés par voie intramusculaire 3 fois par jour comme un antispasmodique pour fournir un soulagement symptomatique en conjonction avec la morphine ou les autres opiacés.

**Empoisonnement par l'organophosphore** : 1 à 2 mg pourraient être administrés par voie I.V. Des doses de 2 mg additionnelles pourraient être administrées par voie intramusculaire ou intraveineuse chaque 5 à 60 minutes jusqu'à ce que les symptômes disparaissent et les répéter si les symptômes réapparaissent. Pour les cas sévères 2 à 6 mg pourraient être administrés par voie intraveineuse avec des doses subséquentes additionnelles de 2 à 6 mg étant administrées jusqu'à la disparition des symptômes.

**Enfants** : Prémédication : Des doses allant jusqu'à 65 µg par voie sous-cutanée pour les bébés prématurés, 100 µg pour les bébés nés à terme, 200 µg à 6 mois jusqu'à 1 an, et à 20 µg par kg de masse corporelle pour les enfants plus âgés, avec des doses réduites dans les journées chaudes ou pour les enfants fébriles.

L'atropine est aussi un antidote spécifique du collapsus cardiovasculaire attribuable à l'administration intempesive d'un ester de la choline. Si un arrêt cardiaque survient, on doit recourir au massage cardiaque externe ou appliquer une autre méthode de réanimation pour assurer la distribution du médicament dans l'organisme après l'injection I.V.

Lorsqu'il est possible de le faire, on doit inspecter visuellement les solutions parentérales avant l'administration pour s'assurer qu'elles ne sont pas décolorées et ne contiennent pas de précipité (voir Précautions).

**PRÉSENTATIONS : Atropine injectable BP 0,4 mg/mL** : Chaque mL de solution stérile contient 0,4 mg de sulfate d'atropine, 8,9 mg de chlorure de sodium et l'acide sulfurique pour ajuster le pH. Fliales uni-services de 1 mL. Boîtes de 10.

**Atropine injectable BP 0,6 mg/mL** : Chaque mL de solution stérile contient 0,6 mg de sulfate d'atropine, 8,9 mg de chlorure de sodium et l'acide sulfurique pour ajuster le pH. Fliales uni-services de 1 mL. Boîtes de 10.

**Entreposage** : Conserver à température ambiante (15 à 30°C).

Date de préparation : mars 2014  
Alveda Pharmaceuticals Inc.  
Toronto, ON M4T 1L9  
www.alvedapharma.com  
1-800-656-0793