

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr DOBUTAMINE INJECTION SDZ

12,5 mg/mL dobutamine (sous forme de chlorhydrate de dobutamine)

Norme fabricant

Agent sympathomimétique

Sandoz Canada Inc.
145, rue Jules-Léger
Boucherville (QC) Canada
J4B 7K8

Date de préparation : 30 avril 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 154066

Pr DOBUTAMINE INJECTION SDZ

12,5 mg/mL dobutamine (sous forme de chlorhydrate de dobutamine)

Norme fabricant

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent sympathomimétique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La dobutamine est un agent inotrope à action directe dont l'activité principale résulte de la stimulation des récepteurs- β du coeur tout en entraînant des effets chronotropes, hypertensifs, arythmogènes ou vasodilatateurs moins prononcés. Elle n'entraîne pas la libération de la norépinéphrine endogène, contrairement à la dopamine. Aucun effet spécifique sur le système vasculaire rénal n'a été remarqué. Lors des études sur les animaux et sur les humaines, pour un effet inotrope donné, la dobutamine a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la résistance vasculaire périphérique moindres que l'isoprotérénol.

Le début d'action survient en 1 ou 2 minutes, mais l'effet de pointe d'une perfusion en particulier peut ne pas être atteint avant 10 minutes. La demi-vie sérique chez les humains est de 2 minutes.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Dobutamine injection SDZ est indiqué dans le traitement des adultes souffrant de décompensation cardiaque entraînée par une diminution de la contractilité causée par une maladie cardiaque organique ou après une intervention chirurgicale cardiaque au cours de laquelle un agent inotrope à administrer par voie parentérale se révèle indispensable.

L'expérience clinique avec la dobutamine se limite surtout à l'administration à court terme, pouvant durer plusieurs heures. Dans le groupe restreint de patients étudiés pendant 24, 48 et 72 heures, on a observé une augmentation persistante du débit cardiaque chez certains sujets alors qu'il revenait à son niveau initial de base chez d'autres.

CONTRE-INDICATIONS

Dobutamine injection SDZ est contre-indiqué chez les patients souffrant de phéochromocytome, d'hypertrophie idiopathique au niveau de l'aorte sous-valvulaire, et chez ceux souffrant d'hypersensibilité à la dobutamine.

MISES EN GARDE

Dobutamine injection SDZ peut entraîner une augmentation importante de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle, tout particulièrement de la pression systolique. Environ 10 % des sujets participant aux études cliniques présentaient des augmentations de 30 battements par minute ou plus, et environ 7,5 % présentaient une augmentation de la pression systolique de 50 mmHg ou plus. Les patients déjà hypertensifs semblent courir un plus grand risque de développer de l'hypertension excessive. Une réduction du dosage inverse généralement ces effets rapidement.

La dobutamine peut précipiter ou exacerber l'activité ectopique ventriculaire, mais a rarement causé la tachycardie ventriculaire.

Des réactions évoquant une hypersensibilité associée à l'administration de Dobutamine injection SDZ, y compris éruptions cutanées, fièvre, éosinophilie et bronchospasme, ont été observées de temps à autre. Dobutamine injection SDZ renferme du bisulfite de sodium, un sulfite qui peut entraîner des réactions de type allergique, y compris des réactions anaphylactiques, chez certains patients sensibles.

Avant de commencer un traitement avec Dobutamine injection SDZ, on doit digitaliser les patients souffrant de fibrillation auriculaire avec une réponse ventriculaire rapide. Étant donné que la dobutamine facilite la conduction auriculo-ventriculaire, les patients atteints de fibrillation auriculaire courent le risque de développer une réponse ventriculaire rapide.

Dobutamine injection SDZ ne doit pas être utilisé en présence de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire non corrigée.

L'administration de la dobutamine peut n'entraîner aucune amélioration chez les patients souffrant d'une obstruction mécanique marquée comme une sténose valvulaire aortique grave.

Parfois une vasoconstriction minime, surtout chez les patients récemment traités avec un β -bloquant, a été remarquée. L'effet inotrope de Dobutamine injection SDZ étant dû à la stimulation des récepteurs cardiaques β_1 , cet effet est, bien entendu, contrecarré par l'administration de β -bloquants.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Au cours de l'administration de Dobutamine injection SDZ, comme avec tout agent adrénérgique, la fréquence cardiaque, l'ECG et la pression artérielle doivent être constamment surveillés. On doit également surveiller la pression capillaire pulmonaire et le débit cardiaque, si possible, pour s'assurer d'une administration sûre et efficace de la perfusion de Dobutamine injection SDZ.

La prudence s'avère nécessaire afin d'éviter l'infiltration de la solution au point d'injection.

L'hypovolémie doit être corrigée avec des agents appropriés augmentant le volume de sang en circulation avant le traitement avec Dobutamine injection SDZ.

Dobutamine Injection SDZ doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'hyperthyroïdie.

Utiliser la dobutamine avec précaution chez les patients recevant des anesthésiques, du cyclopropane ou des hydrocarbures halogénés.

Utiliser la dobutamine avec précaution chez les patients recevant d'autres amines sympathomimétiques de façon concomitante.

Dobutamine Injection SDZ, comme d'autres agonistes des récepteurs bêta-2, peut entraîner une légère diminution de la concentration sérique de potassium (rarement une hypokaliémie). Ainsi, la surveillance des taux de potassium sérique doit être envisagée.

Usage à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

L'expérience clinique acquise avec la dobutamine après un infarctus du myocarde ne suffit pas à établir l'innocuité du produit dans ces cas. Il est permis de penser que tout agent qui augmente la contractilité et la fréquence cardiaque peut également augmenter la taille d'un infarctus en augmentant l'ischémie, mais il n'a pas été prouvé que tel est le cas avec la dobutamine.

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études de reproduction portant sur des rates et des lapines n'ont indiqué aucun signe d'atteinte de la fertilité ni aucune atteinte du fœtus que l'on puisse attribuer à la dobutamine. À ce jour, le médicament n'a pas été administré aux femmes enceintes, et ne devrait l'être que si les avantages prévus l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de Dobutamine injection SDZ chez les enfants n'ont pas été établies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des études cliniques démontrent que, lorsque la dobutamine et le nitroprusside sont administrés de façon concomitante, le débit cardiaque est plus élevé et, habituellement, la pression capillaire pulmonaire est plus basse que lorsque l'un ou l'autre de ces médicaments est administré seul.

Aucun signe d'interaction n'a été noté dans les études cliniques lors de l'administration simultanée de la dobutamine avec d'autres médicaments, y compris les préparations de digitaline et/ou le furosémide, la spironolactone, la lidocaïne, la nitroglycérine, le dinitrate d'isosorbide, la morphine, l'atropine, les anticoagulants et les suppléments de chlorure de potassium.

EFFETS INDÉSIRABLES

Cardiovasculaires : Les réactions indésirables les plus fréquentes sont reliées à l'effet de la dobutamine sur le système cardiovasculaire.

Une augmentation de 10 à 20 mmHg de la pression systolique et une augmentation de la fréquence cardiaque de 5 à 15 battements/minute ont été remarquées chez la plupart des patients (voir MISES EN GARDE concernant les effets chronotropes et hypertensifs exagérés). Environ 5 % des patients ont présenté des extrasystoles ventriculaires au cours des perfusions. Ces effets sont liés à la dose administrée.

Hypotension : Des chutes rapides de la pression artérielle associées au traitement avec la dobutamine ont été signalées. Une diminution de la dose ou l'arrêt du médicament s'avère nécessaire pour permettre à la pression artérielle de revenir aux valeurs initiales. Dans certains cas, des vasopresseurs seront requis.

Des réactions moins fréquentes reliées au système cardiovasculaire comprennent : sensation de présence du coeur, bigéminie transitoire, bradycardie, angine de poitrine, palpitations, douleur à la poitrine non spécifique et essoufflement.

Gastro-intestinaux : nausées, vomissements et mauvais goût.

SNC : céphalées, anxiété, fatigue et paresthésie.

Hypersensibilité : éruptions cutanées, fièvre, éosinophilie et bronchospasme ont été observés de temps à autre.

Divers : rarement dyspnée, thrombocytopénie, prurit, frissons et transpiration. À l'occasion des cas de phlébite ainsi que des réactions inflammatoires locales survenant à la suite de l'infiltration accidentelle de la solution ont été signalés.

L'administration de Dobutamine injection SDZ, comme celle d'autres β_2 - agonistes, a été associée à des diminutions dans les concentrations sériques de potassium, mais rarement à de l'hypokaliémie.

Innocuité à long terme : Des perfusions sur une période allant jusqu'à 72 heures n'ont entraîné aucun effet indésirable autre que ceux observés à la suite des perfusions de plus courte durée.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, mis en évidence par une hypertension ou une tachycardie excessive, réduire le taux d'administration ou arrêter temporairement la perfusion de Dobutamine Injection SDZ jusqu'à ce que l'état du patient se stabilise. Étant donné la courte durée d'action de la dobutamine, aucune autre mesure n'est habituellement nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Note: Dobutamine injection SDZ est un médicament puissant. Il ne doit pas être injecté directement et doit être dilué exactement comme il est indiqué avant l'administration aux patients sous forme de perfusion IV (voir PRÉCAUTIONS).

Préparation et stabilité

Dobutamine injection SDZ n'est pas compatible avec les solutés alcalins et ne doit pas être mélangé avec des produits comme le produit injection de bicarbonate de sodium 5 %. Étant donné les cas d'incompatibilités physiques avec certains médicaments et le risque d'incompatibilité avec d'autres médicaments, il est recommandé de ne pas mélanger Dobutamine injection SDZ avec d'autres médicaments dans la même solution. Dobutamine injection SDZ ne doit pas être administré conjointement avec d'autres agents ou diluants qui contiennent du bisulfite de sodium et de l'éthanol.

La solution diluée doit être examinée visuellement avant d'être administré, afin de déceler toute

particule, précipité, changement de couleur ou fuit. Jeter toute portion inutilisée.

Dobutamine injection SDZ doit être dilué, au moment de l'administration, pour donner au moins 50 mL, soit avec du dextrose 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 % avant l'administration par perfusion IV. Les solutions IV doivent être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation.

Les solutions contenant de la dobutamine peuvent prendre une certaine couleur qui, le cas échéant, deviendra de plus en plus foncée. Cette modification de couleur est causée par une légère oxydation du produit, mais il n'y a pas de perte appréciable de puissance au cours des périodes de conservation indiquées plus haut.

Posologie recommandée

Pour augmenter le débit cardiaque, le produit doit habituellement être perfusé à des taux allant de 2,5 à 10 mcg/kg/min (voir Tableau 1). Certains patients peuvent répondre à des doses aussi faibles que 0,5 mcg/kg/min, alors qu'en de rares occasions, des doses allant jusqu'à 40 mcg/kg/min ont dû être administrées pour obtenir l'effet désiré.

Tableau 1 : Taux d'administration de perfusion pour les concentrations de 250, 500 et 1000 mg/L

Taux d'administration du médicament (mcg/kg/min)	Vitesse de perfusion		
	250 mg/L* (mL/kg/min)	500 mg/L** (mL/kg/min)	1000 mg/L*** (mL/kg/min)
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125
15	0,06	0,03	0,015

* 250 mg/L de solution aqueuse

** 500 mg/L ou 250 mg/500 mL de solution aqueuse

*** 1000 mg/L ou 250 mg/250 mL de solution aqueuse

Le volume final administré doit être déterminé en fonction des besoins en liquides du patient.

Le taux d'administration et la durée du traitement doivent être ajustés en fonction de la réponse du patient telle que déterminée par la fréquence cardiaque, la présence de toute activité ectopique, la pression artérielle, le débit urinaire et, si possible, les résultats de la mesure de la pression pulmonaire capillaire ou de la pression veineuse centrale et du débit cardiaque.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter toute portion inutilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de Dobutamine injection SDZ contient : dobutamine 12,5 mg (sous forme de chlorhydrate), métabisulfite de sodium 0,15 mg, acide chlorhydrique m pour ajuster le pH et eau pour injection.

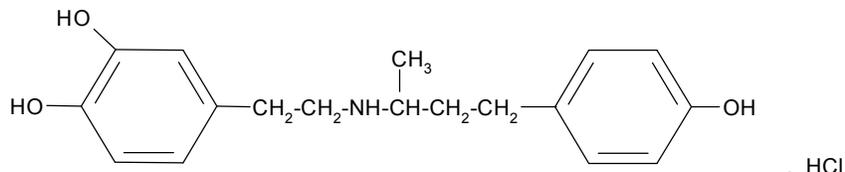
Dobutamine injection SDZ est disponible en ampoules à usage unique de 20 mL, boîtes de 10.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de dobutamine
Nom chimique : chlorhydrate (\pm)-4-[2-[[3-(p-hydroxyphényle)-1-méthyle propyl]amino]éthyle]-pyrocatechol

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 337,85

Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanc cassé, inodore au goût légèrement amer. Partiellement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'alcool et la pyridine.

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétiques

Lors d'études chez des animaux, des niveaux plasmatiques maximum de dobutamine ont été observés en l'espace de 8 à 10 minutes. Chez le chien, la demi-vie plasmatique de la dobutamine est de 2 minutes. Les principaux métabolites retrouvés dans la circulation sont les glucuronides du 3-o-méthyle dobutamine. Ceux-ci ont une demi-vie plasmatique de 1,9 heures. La dobutamine et ses métabolites sont éliminés dans l'urine et la bile. La demi-vie plasmatique de la dobutamine chez l'humain est de 2 minutes. Le métabolisme de la dobutamine est principalement dû à la méthylation du catéchol et à la conjugaison. Dans l'urine humaine, les principaux produits d'excrétion sont les conjugués de la dobutamine et de la 3-o-méthyle dobutamine.

Effets hémodynamiques

Lors de l'administration, à des chiens en santé et conscients, des doses de 8 mcg/kg/min sans agents bloqueurs, la dobutamine a très peu modifié le débit cardiaque et la résistance périphérique parce qu'elle augmente légèrement le débit systolique tout en réduisant le rythme cardiaque. La pression artérielle demeure constante. À des doses de 20 à 40 mcg/kg/min, le débit cardiaque a augmenté progressivement et substantiellement de 2,41 (niveau de base) à 3,23 et 4,35 L/minute respectivement. Ces augmentations ont été accompagnées de réductions significatives de la résistance périphérique totale. L'augmentation du débit cardiaque, lors de

doses moyennes, était principalement due à une augmentation du débit systolique (+ 33 %); lors de fortes doses, cette augmentation était principalement due à l'augmentation du rythme cardiaque (+ 33 battements/min) et du débit systolique (+ 42 %). La pression artérielle moyenne augmentait de façon imperceptible lors d'augmentation du dosage.

La dobutamine est un agoniste à action directe, ne se liant pas aux fibres nerveuses adrénergiques. Elle a aussi une action inotropique β_1 très forte mais n'exerce que peu d'effet sur les récepteurs vasculaires α et β_2 . Un blocage, à l'aide de propranolol, annule l'effet inotrope, mais est incapable d'empêcher toute autre effet hypertenseur.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë (IV)

Espèce	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris (F)	72,2 ± 3,7
Souris (M)	69,0 ± 2,5
Rat (F)	84,1 ± 4,5
Rat (M)	94,0 ± 2,9

Une prostration est apparue chez les deux espèces, immédiatement après l'injection. La plupart des mortalités sont survenues durant les quatre premières minutes. De la salivation a été observée chez les souris survivantes et une diminution de l'activité chez les rats.

Deux chiens ont survécu à des doses de 40 mg/kg. De la tachycardie, des changements marqués dans l'électrocardiogramme, ainsi que de la vasodilatation et des vomissements ont été notés.

Des signes de toxicité, tels que vomissements, mydriase, vasodilatation et ataxie, ont été observés chez des chats ayant reçu des doses de 40 mg/kg.

Toxicité subaiguë

Une augmentation du rythme cardiaque et une nécrose du myocarde ont été relevées sur un rat parmi 20, ayant reçu une dose de 10 mg/kg quotidiennement, durant 2 semaines.

Les signes suivants de toxicité chez des chiens recevant des doses quotidiennes de 6 mg/kg durant 2 semaines ont été observés : vomissements, tachycardie prononcée, respiration augmentée, vasodilatation, mydriase et occasionnellement des contractions myocloniques. Un chien a présenté des modifications de l'ECG durant les premières 48 heures.

Une perfusion intraveineuse continue de dobutamine (dans une solution de dextrose 5 %) à un débit de 25, 50 et 100 mcg/kg/min a été administrée à des chiens durant 2 semaines. Les animaux ayant reçu des doses moyennes et élevées ont démontré une salivation excessive; de la vasodilatation a été observée durant la première semaine. De plus, tous les chiens ont démontré de l'anorexie. Les chiens ayant reçu des doses élevées ont présenté des symptômes de léthargie

et de dépression durant les trois premiers jours. Des valeurs élevées de phosphatase alcaline et de créatine-phosphokinase et une diminution du potassium sérique durant la première semaine suivie d'un retour à la normale ont également été remarquées. L'ECG a démontré une augmentation de l'amplitude de l'onde T chez 3 ou 4 animaux; cependant cet effet a disparu après quelques heures et aucune extrasystole n'a été observée.

De la dobutamine a été administrée en infusion continue en augmentant graduellement la dose jusqu'à 300 mcg/kg/min durant une période de 4 jours. De la salivation est apparue aux doses de 20 et 40 mcg/kg/min et une dilatation périphérique aux doses plus élevées.

Études tératologiques

Des doses intraveineuses de 5, 10 et 15 mg/kg/jour ont été administrées à des rats en gestation lors des jours 6 à 15. Durant les jours 6 à 18 de la gestation, des doses de 30 mg/kg ont également été administrées à des lapines. Aucun des paramètres de la reproduction n'a été affecté lors de ces traitements. Aucune anomalie fœtale due au médicament n'a été observée.

RÉFÉRENCES

1. Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN and Chaudhry MH. Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure, *Am. J. Cardiol.*, 1975, 36:202.
2. American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information 93. American Society of Hospital Pharmacists Inc., Ed: McEvoy G.K., 1993.
3. Beregovich J, Bianchi C, D'Angelo R, Diaz R and Rubler S. Hemodynamic effects of a new inotropic agent (dobutamine) in chronic cardiac failure, *Br. Heart J.*, 1975, 37:629.
4. Berkowitz C, Croke R, Jacobs W, Loeb H and Gunnar R. Comparative responses to dobutamine and nitroprusside in patients, *Amer. J. Cardiol.*, 1977, 39/2:297.
5. Bolter CP and Ledson JR. Inotropic and chronotropic responses of the *in vitro* denervated dog myocardium to dobutamine, *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1976, 54:618-621.
6. Holloway GA Jr and Frederickson EL. Dobutamine, a New Beta Agonist, *Anesth. Analg. Curr. Res.*, 1974, 53:616.
7. Leier CV, Weibel J and Bush CA. Clinical pharmacology of dobutamine, *Clin. Res.*, 1976, 24/3:511.
8. Leier CV, Weibel J and Bush CA. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure, *Circulation*, 1977, 56/3: 468-472.
9. Loeb HS, Khan M, Klodnycky ML, Sinno MZ, Towne WD and Gunnar RM. Hemodynamic effects of dobutamine in man, *Circ. Shock*, 1975, 2:29.
10. Loeb HS, Sinno MZ, Saudye A, Towne WD and Gunnar RM. Electrophysiologic properties of dobutamine, *Circ. Shock*, 1974, 1:217.
11. Loeb HS, Bredakis J and Gunnar RM. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure, *Circulation*, 1977, 55:375-381.
12. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW and Willerson JT. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease, *Amer. J. Cardiology*, 1976, 38:103.
13. Murphy PJ, Williams TL and Kau DLK. Disposition of dobutamine in the dog, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1976, 199:423.
14. Product monograph: Dobutrex Solution. Eli Lilly Canada, Inc. 1991.
15. Sakamoto T and Yamada T. Hemodynamic effects of dobutamine in patients following open

heart surgery, *Circulation*, 1977, 55/3:525-533.

16. Sandusky GE, Means JR, Todd GC. Comparative cardiovascular toxicity in dogs given inotropic agents by continuous intravenous infusion. *Toxicol. Pathol.* 18(2):268-278, 1990.
17. Summary of basis of approval document for Dobutrex (dobutamine HCl). N.D.A. #17-820. Rockville, Maryland. FOI services Inc., 1978.
18. Tinker JH, Tarhan S, White RD, Pluth JR and Barnhorst DA. Dobutamine for inotropic support during emergence from cardiopulmonary bypass, *J. Anesthesiol.*, 1976, 44:281.
19. Vatner SF, McRitchie RJ and Braunwald E. Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output in conscious dogs, *J.Clin. Invest.*, 1974, 53:1265.