

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **<sup>Pr</sup>DOBUTAMINE INJECTABLE USP**

**Dobutamine (sous forme de chlorhydrate de dobutamine)**

**12,5 mg/mL  
Solution stérile pour injection**

**Sympathomimétique**

SteriMax Inc.  
2770 Portland Drive  
Oakville (Ontario)  
Canada L6H 6R4

Date de préparation :  
Le 6 juillet 2015

N° de contrôle : 180258

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **PrDOBUTAMINE INJECTABLE USP**

**Dobutamine (sous forme de chlorhydrate de dobutamine)**

**125 mg/mL**

**Solution stérile pour injection**

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

**Sympathomimétique**

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La dobutamine est un agent inotrope, à action directe, dont l'activité principale découle de la stimulation des récepteurs  $\beta$  du cœur lors de la production d'effets moins marqués d'ordre chronotrope, hypertenseur, arythmogène ou vasodilatateur. Contrairement à la dopamine, la dobutamine ne provoque pas la libération de la noradrénaline endogène. Aucun effet précis sur le système rénovasculaire n'a été observé. Selon qu'il a été démontré dans les études effectuées auprès des animaux et des êtres humains, la dobutamine augmente moins le rythme cardiaque et diminue moins la résistance vasculaire périphérique pour un effet inotrope donné que ne le fait l'isoprotérénol.

L'action débute en l'espace d'une à deux minutes, bien que l'effet maximal d'une perfusion particulière ne puisse être atteint avant 10 minutes. La demi-vie plasmatique chez l'être humain est de 2 minutes.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Dobutamine injectable USP est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'une décompensation cardiaque causée par une dépression de la contractilité résultant d'une maladie organique du cœur ou à la suite d'une intervention chirurgicale cardiaque nécessitant un traitement parentéral pour assurer un soutien inotrope.

La majeure partie de l'expérience clinique vécue avec la dobutamine est à court terme, pouvant durer jusqu'à plusieurs heures. Chez le nombre restreint de patients ayant fait l'objet d'études pendant 24, 48 et 72 heures, une augmentation persistante du débit cardiaque s'est produite chez certains patients; par contre, chez d'autres patients, le débit cardiaque est revenu aux valeurs initiales.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Dobutamine injectable USP est contre-indiqué chez les patients atteints de phéochromocytome, d'une sténose sous-aortique hypertrophique idiopathique et chez les patients ayant une hypersensibilité à la dobutamine.

### **MISES EN GARDE**

Dobutamine injectable USP peut provoquer une augmentation nette du rythme cardiaque ou de la tension artérielle, notamment de la tension systolique. Environ 10 % des patients participant à des études cliniques ont connu une hausse du rythme cardiaque à raison de 30 battements par minute ou davantage; par contre, environ 7,5 % ont connu une augmentation de la tension systolique de 50 mm Hg ou davantage. Il semblerait que les patients présentant une hypertension préexistante ont un risque accru de réponses vasopressives exagérées. Une réduction de la dose permet d'inverser rapidement ces effets.

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

Des réactions évoquant une hypersensibilité associée à l'administration de Dobutamine injectable USP, y compris les éruptions cutanées, la fièvre, l'éosinophilie et les bronchospasmes, ont parfois été signalées. Dobutamine injectable USP contient du métabisulfite de sodium; ce sulfite peut provoquer des réactions de type allergique, y compris les symptômes anaphylactiques chez certaines personnes qui y sont hypersensibles.

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire provoquant une réponse ventriculaire rapide, on devrait utiliser une préparation digitalique avant d'instaurer un traitement par Dobutamine injectable USP. Comme la dobutamine facilite la conduction auriculoventriculaire, les patients présentant une fibrillation auriculaire courent le risque d'une réponse ventriculaire rapide.

On ne devrait pas administrer Dobutamine injectable USP en présence d'une tachycardie ou d'une fibrillation auriculaire non corrigées.

Aucune amélioration ne sera observée si une obstruction mécanique marquée est présente, telle qu'une sténose aortique valvulaire grave.

Une vasoconstriction minime a parfois été constatée, plus particulièrement chez des patients qui viennent de suivre un traitement aux bêtabloquants. Comme l'effet inotrope de Dobutamine injectable USP provient de la stimulation des récepteurs cardiaques  $\beta_1$ , cet effet est empêché par les bêtabloquants.

## PRÉCAUTIONS

**Généralités :** Pendant l'administration de Dobutamine injectable USP, comme pour tout agent adrénergique, on doit constamment surveiller l'ECG, le rythme cardiaque et la tension artérielle. De plus, il faut surveiller, dans la mesure du possible, la pression pulmonaire bloquée et le débit cardiaque pour assurer une perfusion sécuritaire et efficace de Dobutamine injectable USP.

On doit veiller à prévenir les infiltrations au point d'injection.

On devrait corriger l'hypovolémie grâce à un remplissage vasculaire approprié avant d'administrer le traitement par Dobutamine injectable USP.

Il faut user de prudence lorsqu'on administre Dobutamine injectable USP aux patients atteints d'hyperthyroïdisme.

La prudence est de mise chez les patients recevant des anesthésiques, du cyclopropane ou des hydrocarbures halogénés.

On agira avec prudence chez les patients qui prennent simultanément d'autres amines sympathomimétiques.

Dobutamine injectable USP, à l'instar des autres agonistes  $\beta_2$ , peut entraîner une légère réduction des concentrations du potassium sérique, quoique rarement à des degrés hypokaliémiant. Donc, on devrait envisager de surveiller ces concentrations.

**Infarctus du myocarde aigu :** L'expérience clinique vécue avec l'utilisation de la dobutamine à la suite d'un infarctus du myocarde n'est pas adéquate pour établir le profil d'innocuité dans ces cas. On craint que tout agent qui augmente la force contractile et le rythme cardiaque risque d'accroître la taille de l'infarctus en intensifiant l'ischémie; cependant, on ignore comment agit la dobutamine dans ces situations.

**Grossesse :** Les études sur la reproduction effectuées sur des rats et des lapins ne révèlent aucune preuve d'altération de la fécondité ou d'atteinte du fœtus attribuable à la dobutamine. Jusqu'à ce jour, la dobutamine n'a pas été administrée aux femmes enceintes et ne devrait leur être administrée à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques encourus par le fœtus et la mère.

**Enfants :** Les profils d'innocuité et d'efficacité de la dobutamine chez les enfants n'ont pas été établis.

**Interactions médicamenteuses :** Les études cliniques indiquent que l'utilisation concomitante de la dobutamine et du nitroprussiate entraîne un débit cardiaque plus élevé et, en règle générale, une pression pulmonaire bloquée plus faible que lorsque le médicament est utilisé seul.

Aucune preuve d'interactions médicamenteuses n'a été observée pendant les études cliniques lorsque la dobutamine a été administrée en concomitance avec d'autres médicaments, y compris les préparations digitaliques et / ou le furosémide, la spironolactone, la lidocaïne, lanitroglycérine, le dinitrate d'isosorbide, la morphine, l'atropine, les anticoagulants et les suppléments de chlorure de potassium.

## EFFETS INDÉSIRABLES

**Appareil cardiovasculaire :** Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'effet de la dobutamine sur l'appareil cardiovasculaire.

On a noté chez la plupart des patients une élévation de 10 à 20 mm Hg de la tension artérielle systolique et une hausse du rythme cardiaque de 5 à 15 battements / minute. (**Voir les MISES EN GARDE** concernant les effets chronotropes et vasopresseurs exagérés.) Environ 5 % des patients ont connu une augmentation des battements prématurés du ventricule pendant l'administration des perfusions. Ces effets étaient reliés à la dose.

**Hypotension :** Des chutes abruptes de la tension artérielle ont été signalées en rapport avec le traitement par la dobutamine. Une diminution de la dose ou l'arrêt du médicament est nécessaire pour permettre à la tension artérielle de retrouver ses valeurs initiales. Dans certains cas, un soutien vasopresseur pourrait s'avérer nécessaire.

Les effets moins fréquents associés à l'appareil cardiovasculaire sont l'hyperconscience cardiaque, le bigéminisme transitoire, la bradycardie, l'angine, les palpitations, les douleurs thoraciques non spécifiques et l'essoufflement.

**Tube digestif :** Nausées, vomissements et mauvais goût.

**Système nerveux central :** Céphalées, anxiété, fatigue et paresthésie.

**Hypersensibilité :** On a quelquefois signalé des éruptions cutanées, de la fièvre, de l'éosinophilie et des bronchospasmes.

**Réactions diverses :** On a rarement observé de la dyspnée, de la thrombocytopénie, du prurit, des frissons ou des transpirations. Des cas de phlébite ont été signalés occasionnellement, tout comme

des variations inflammatoires locales suite à une infiltration accidentelle.

L'administration de Dobutamine injectable USP, à l'instar des autres agonistes  $\beta_2$ , a été associée à la baisse des concentrations du potassium sérique, quoique rarement à des degrés hypokaliémiques.

**Innocuité à plus long terme :** Les perfusions ayant duré jusqu'à 72 heures n'ont pas révélé d'effets indésirables autres que ceux constatés lors des perfusions de plus courte durée.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé auprès du Programme Canada Vigilance en suivant l'une des trois modalités suivantes :**

- 
- **En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**
  - **Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345**
  - **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
    - **par télécopieur, sans frais, au 1-866-678-6789, ou**
    - **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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

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

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOAGE

En cas de surdosage, attesté par une altération excessive de la tension artérielle ou une tachycardie, on doit réduire la vitesse d'administration ou interrompre temporairement Dobutamine injectable USP jusqu'à ce que l'état du patient redevienne stable. Comme la durée d'action de la dobutamine est brève, aucune autre mesure corrective n'est requise, en général.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer immédiatement avec le Centre antipoison de votre région.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Remarque : DOBUTAMINE INJECTABLE USP est un médicament puissant; il ne faut pas l'utiliser sous forme d'injection directe et on doit le diluer en suivant le mode d'emploi indiqué avant de l'administrer aux patients comme perfusion intraveineuse (voir PRÉCAUTIONS).**

**Préparation et stabilité :** Dobutamine injectable USP est incompatible avec les solutions alcalines et on ne devrait pas le mélanger avec des produits comme le bicarbonate de sodium injectable à 5 %. En raison d'incompatibilités physiques survenues avec certains médicaments et compte tenu du potentiel d'incompatibilité avec d'autres médicaments, on recommande que Dobutamine injectable USP ne soit pas mélangé avec d'autres médicaments dans la même solution. On ne devrait pas employer Dobutamine injectable USP en concomitance avec d'autres agents ou diluants qui contiennent, à la fois, le bisulfite de sodium et l'éthanol. La solution diluée doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour repérer tout signe de décoloration, d'aspect trouble, de particules ou de fuites avant son administration. Jeter toute portion non utilisée.

Il faut diluer Dobutamine injectable USP au moment de son administration et ce, jusqu'à, au moins, 50 mL avec du dextrose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 % avant de l'administrer par perfusion intraveineuse. On doit se servir des solutions intraveineuses dans les 24 heures suivant leur préparation.

Il est possible qu'une couleur apparaisse dans les solutions qui contiennent de la dobutamine; si tel est le cas, cette couleur s'accroîtra avec le temps. Ce changement de couleur est attribuable à une légère oxydation du médicament. À noter, cependant, que le médicament ne subira aucune

perte importante de sa puissance pendant les périodes de reconstitution mentionnées ci-dessus.

**Posologie recommandée :** Le taux de perfusion requis pour accroître le débit cardiaque varie normalement entre 2,5 et 10 µg/kg/min (voir Tableau). Certains patients pourraient répondre à des doses aussi faibles que 0,5 µg/kg/min.; par contre, à de rares occasions, un taux de perfusion atteignant jusqu'à 40 µg/kg/min s'est avéré nécessaire pour obtenir l'effet escompté.

**Tableau 1 : Taux de perfusion pour les concentrations de 250, 500 et 1 000 mg/L**

Vitesse d'administration du médicament (µg/kg/min)	Vitesse d'administration de la perfusion		
	250 mg/L* (mL/kg/min)	500 mg/L** (mL/kg/min)	1 000 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 par litre du mélange

\*\* 500 mg par litre ou 250 mg par 500 mL du mélange

\*\*\* 1 000 mg par litre ou 250 mg par 250 mL du mélange

On déterminera le volume final administré au patient en tenant compte de ses besoins en liquides.

On adaptera la vitesse d'administration et la durée du traitement en fonction de la réponse du patient, attestée par le rythme cardiaque, la présence d'activité ectopique, la tension artérielle, le débit urinaire et, dans tous les cas possibles, la mesure de la pression veineuse centrale (CVP) ou la pression pulmonaire bloquée et le débit cardiaque.

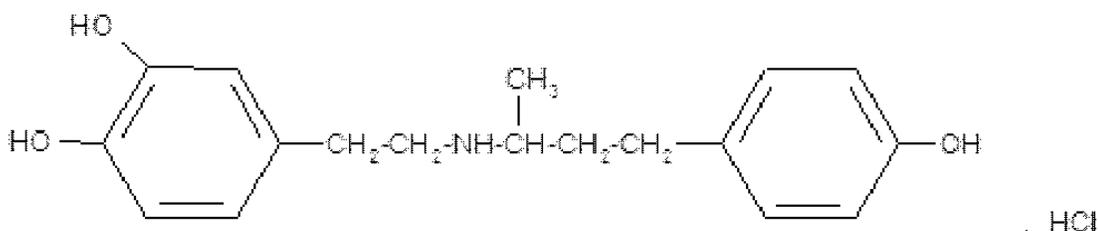
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de dobutamine

Nom chimique : chlorhydrate ( $\pm$ )-4-[2-[[3-(4-hydroxyphenyl)-1-méthylpropyl]amino]éthyl]-1,2-benzenédiol

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 337,84 g/mol

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche. Légèrement soluble dans l'eau et l'alcool méthylique; soluble dans l'alcool éthylique et la pyridine. Point de fusion de 198 à 192°C.

### Composition

Chaque mL de Dobutamine injectable USP contient 12,5 mg de dobutamine (sous forme de chlorhydrate), 0,15 mg de métabisulfite de sodium, de l'acide chlorhydrique et / ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

### Recommandations relatives à la stabilité et à la conservation

#### **Solution concentrée**

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

## **Solution diluée**

On devrait se servir des solutions intraveineuses diluées jusqu'à, au moins, 50 mL avec du dextrose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 % dans les 24 heures suivant leur préparation lorsqu'elles sont conservées entre 15 et 25 °C. La solution diluée devrait faire l'objet d'une inspection visuelle pour repérer tout signe de décoloration, d'aspect trouble, de particules ou de fuite avant son administration. Jeter toute portion non utilisée.

## **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Dobutamine injectable USP est disponible dans des ampoules à usage unique de 20 mL, boîtes de 10.

## **PHARMACOLOGIE**

**Pharmacocinétique :** Dans les études effectuées sur les animaux, on a observé des concentrations plasmatiques maximales de la dobutamine au bout de 8 à 10 minutes. Chez le chien, la demi-vie plasmatique de la dobutamine est de 1 à 2 minutes. Les principaux métabolites en circulation sont les glucuronides du dérivé 3-*o*-méthyl de la dobutamine ayant une demi-vie plasmatique de 1,9 heure. La dobutamine et ses métabolites sont éliminés dans l'urine et la bile. La demi-vie plasmatique de la dobutamine chez l'être humain est de 2 minutes. Les voies métaboliques principales sont la méthylation du catéchol et la conjugaison. Dans l'urine humaine, les principaux produits d'excrétion sont les conjugués de la dobutamine et le 3-*o*-méthyl de la dobutamine.

**Effets hémodynamiques :** Administrée à des chiens éveillés et en bonne santé à la dose de 8 µg/kg/min sans agents bloquants, la dobutamine a peu modifié le débit cardiaque et la résistance périphérique totale parce qu'elle avait tendance à accroître légèrement le volume systolique tout en diminuant simultanément le rythme cardiaque. La pression artérielle est demeurée constante. Aux doses de 20 à 40 µg/kg/min, le débit cardiaque a grimpé progressivement et, d'une manière substantielle, de 2,41 (témoin) à 3,23 et à 4,35 litres/minute, respectivement; ces hausses ont été accompagnées de réductions importantes de la résistance périphérique totale. L'augmentation du débit cardiaque s'attribue principalement à une hausse du volume systolique (+ 33 %) à la dose intermédiaire; par contre, à la dose élevée, l'augmentation s'attribue à une hausse simultanée du rythme cardiaque (+ 33 battements/min) et du volume systolique (+ 42 %). La pression artérielle

moyenne a augmenté, de façon minimale, avec l'élévation de la dose.

La dobutamine est un agoniste, à action directe, qui n'est pas utilisé par les fibres nerveuses adrénergiques. La dobutamine comporte une forte activité inotrope  $\beta_1$ , mais exerce moins d'effet sur les récepteurs vasculaires  $\alpha$  et  $\beta_2$ . L'inhibition provoquée par le propranolol annule l'effet inotrope, mais ne réussit pas à démasquer l'activité vasopressive supplémentaire.

## TOXICOLOGIE

### **Toxicité aiguë (i.v.) :**

<u>Espèces</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Souris (femelle)	72,2 ± 3,7
Souris (mâle)	69,0 ± 2,5
Rat (femelle)	84,1 ± 4,5
Rat (mâle)	94,0 ± 2,9

Une prostration, manifestée immédiatement après l'injection des deux espèces, a été constatée. La plupart des décès sont survenus pendant les quatre premières minutes. On a observé de la salivation chez certaines souris qui ont survécu et de l'hyperactivité chez les rats survivants.

Deux chiens ont survécu aux doses de 40 mg/kg. On a noté une tachycardie, des changements marqués dans les variations de l'ECG, une vasodilatation et des vomissements.

Les signes de toxicité chez le chat, suite à des doses de 40 mg/kg, comprenaient les vomissements, la mydriase, la vasodilatation et l'ataxie.

**Toxicité subaiguë :** Une augmentation du rythme cardiaque et une nécrose myocardique se sont manifestées chez un rat sur 20 ayant survécu aux doses quotidiennes de 10 mg/kg administrées pendant 2 semaines.

Les signes de toxicité chez le chien à la suite de doses quotidiennes atteignant jusqu'à 6 mg/kg, administrées pendant 2 semaines, comprenaient les vomissements, une tachycardie marquée, une respiration accrue, la vasodilatation, la mydriase et des contractions myocloniques occasionnelles. Un des chiens étudiés a présenté des variations de l'ECG pendant les premières 48 heures.

On a administré de la dobutamine aux chiens sous forme de perfusion intraveineuse en continu (dans du dextrose à 5 %) pendant 2 semaines à raison de 25, 50 et 100 µg/kg/min. Les animaux à qui on administrait des doses intermédiaires et élevées ont salivé abondamment; on a observé de la vasodilatation pendant la première semaine; de plus, tous les chiens étaient anorexiques. Les chiens du groupe recevant des doses fortes étaient déprimés et léthargiques pendant les trois premiers jours. Les taux de la phosphatase alcaline et de la créatine-phosphokinase étaient élevés; le potassium sérique avait baissé pendant la première semaine mais est revenue à la normale. Les variations de l'ECG révélaient une amplitude élevée de l'onde T chez 3 ou 4 animaux mais l'effet est disparu après quelques heures; aucun battement ectopique n'a été observé.

On a administré la dobutamine aux chiens sous forme de perfusion en continu, à des doses qui augmentaient graduellement jusqu'à 300 µg/kg/min sur une période de 4 jours. Aux doses de 20 et 40 µg/kg/min, il y a eu de la salivation et, aux doses plus élevées, on constatait une dilatation périphérique.

**Études de tératologie :** Les rats ont reçu des doses intraveineuses de 5, 10 et 15 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation. Les lapins ont reçu des doses intraveineuses de 30 mg/kg du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation. Les paramètres de reproduction n'ont pas été compromis par le traitement. Aucune anomalie fœtale associée au médicament n'a été observée.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Akhtar, N., Mikulic, E., Cohn, J.N., and Chaudhry, M.H.: 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.: Haemodynamic 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, C.P., and Ledson, J.R.: Inotropic and chronotropic responses of the in-vitro denervated dog myocardium to dobutamine, *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1976, 54:618-621.
  6. Holloway, G.A., Jr., and Frederickson, E.L.: Dobutamine, a New Beta Agonist, *Anesth. Analg. Curr. Res.*, 1974, 53:616.
  7. Leier, C.V., Weibel J., and Bush, C.A.: Clinical pharmacology of dobutamine, *Clin. Res.*, 1976, 24/3:511.
  8. Leier, C.V., Weibel. J., and Bush, C.A: The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure, *Circulation*, 1977, 56/3: 468-472.
  9. Loeb, H.S., Khan, M., Klodnycky, M.L., Sinno, M.Z., Towne, W.D., and Gunnar, R.M.: Hemodynamic effects of dobutamine in man, *Circ. Shock*, 1975, 2:29.
  10. Loeb, H.S., Sinno, M.Z., Saudye, A., Towne, W.D., and Gunnar, R.M.: Electrophysiologic properties of dobutamine, *Circ. Shock*, 1974, 1:217.
  11. Loeb, H.S., Bredakis, J., and Gunner, R.M.: 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, S.L., Curry, G.C., Donsky, M.S., Twieg, D.B., Parkey, R.W., and Willerson, J.T.: 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, P.J., Williams, T.L., and Kau, D.L.K.: Disposition of dobutamine in the dog, *J.Pharmacol, Exp. Ther.*, 1976, 199:423.
  14. Monographie de produit : 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.
18. Rockville, Maryland. FOI services Inc., 1978.
19. Tinker, J.H., Tarhan, S., White, R.D., Pluth, J.R., and Barnhorst, D.A.: Dobutamine for inotropic support during emergence from cardiopulmonary bypass, *J. Anesthesiol.*, 1976, 44:281.
20. Vatner, S.F., McRitchie, R.J., 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.
21. Monographie de produit, Dobutamine Injectable USP, Sandoz Canada Inc. Numéro de contrôle de la soumission : 101385; Date de préparation : le 30 septembre 2005.