

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr DOBUTAMINE INJECTABLE USP
(comme chlorhydrate de dobutamine)

12,5 mg/mL

Solution stérile

Sympathomimétique

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

Date de révision : 11 février 2019

Numéro de contrôle : 220995

^{Pr}Dobutamine Injectable USP
(comme chlorhydrate de dobutamine)

Solution stérile

12,5 mg/mL

Sympathomimétique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Dobutamine Injectable USP (chlorhydrate de dobutamine) est un agent inotrope à action directe dont le principal effet découle de la stimulation des récepteurs β du cœur, mais qui exerce aussi des effets chronotropes, hypertenseurs, arythmogènes et vasodilatateurs relativement légers. La stimulation directe des récepteurs β_1 du cœur provoque une augmentation de la contractilité myocardique et du volume systolique se traduisant par une augmentation du débit cardiaque. Contrairement à la dopamine, la dobutamine n'entraîne pas la libération de noradrénaline endogène.

Pendant les études chez l'animal et l'humain, la dobutamine, comparativement à l'isoprotérénol, a provoqué une accélération de la fréquence cardiaque et une diminution de la résistance vasculaire périphérique moindres pour un effet inotrope donné. Chez des patients présentant une dépression de la fonction cardiaque, la dobutamine et l'isoprotérénol ont tous deux augmenté le débit cardiaque dans des proportions comparables. Dans le cas de la dobutamine, cette augmentation ne s'est généralement pas accompagnée d'une accélération marquée de la fréquence cardiaque (bien qu'une tachycardie ait parfois été observée) et une augmentation du volume systolique a généralement été notée. Par contre, l'isoprotérénol a augmenté l'indice cardiaque principalement par l'accélération de la fréquence cardiaque alors que le volume systolique est demeuré presque inchangé ou a diminué.

L'administration de dobutamine entraîne en général une diminution de la résistance vasculaire systémique (diminution de la postcharge); toutefois, la tension artérielle systolique et la tension différentielle peuvent demeurer inchangées ou s'élever en raison du débit cardiaque accru.

Contrairement à la dopamine, la dobutamine ne semble pas exercer d'effets sur les récepteurs dopaminergiques et ne cause pas de vasodilatation rénale; cependant, une augmentation du débit sanguin rénal et du débit urinaire pourrait survenir en raison du débit cardiaque accru.

La dobutamine commence à agir dans les 1 à 2 minutes qui suivent son administration par voie intraveineuse; toutefois, jusqu'à 10 minutes peuvent s'écouler avant que l'effet maximal soit obtenu à une vitesse de perfusion donnée. Sa durée d'action est très courte (quelques minutes) et ses effets se dissipent en général peu après l'arrêt de la perfusion.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Dobutamine Injectable USP (chlorhydrate de dobutamine) est indiqué lorsqu'un traitement par voie parentérale à action inotrope s'impose pendant une courte période chez des adultes présentant une décompensation cardiaque attribuable à une diminution de la contractilité causée par une cardiopathie organique ou une intervention chirurgicale cardiaque.

L'expérience clinique avec la dobutamine porte principalement sur le traitement de courte durée, soit d'au plus quelques heures. Chez les quelques patients étudiés pendant 24, 48 et 72 heures, le débit cardiaque a subi une augmentation persistante chez certains sujets, alors qu'il est revenu à la valeur initiale chez d'autres.

CONTRE-INDICATIONS

Dobutamine Injectable USP (chlorhydrate de dobutamine) est contre-indiqué chez les patients dont les fonctions de remplissage ou d'éjection du ventricule gauche sont altérées en raison d'une obstruction mécanique, en particulier en cas de cardiomyopathie obstructive, de sténose aortique ou de péricardite constrictive, chez les patients atteints d'un phéochromocytome ou d'une cardiomyopathie hypertrophique idiopathique et chez les patients qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à la dobutamine ou à des sulfites. La dobutamine ne doit pas être utilisée pour détecter une ischémie myocardique ni pour évaluer la viabilité myocardique à la suite d'un infarctus du myocarde récent (survenu au cours des 30 derniers jours) (*voir **MISES EN GARDE – Rupture myocardique***).

MISES EN GARDE

Rupture myocardique

La rupture myocardique est une complication possible de l'infarctus du myocarde. Divers facteurs, y compris le temps écoulé depuis l'infarctus et la région touchée, pourraient influencer sur le risque de rupture myocardique (septale ou de la paroi libre). On a rapporté de très rares cas aigus de rupture myocardique ayant entraîné le décès au cours de la détection d'une ischémie myocardique ou d'une évaluation de la viabilité myocardique à l'aide de la dobutamine. Ces manifestations sont survenues dans le cadre de l'examen précédant le congé de patients hospitalisés en raison d'un infarctus du myocarde récent (de 4 à 12 jours). Dans les rapports de cas de rupture de la paroi libre, l'échocardiographie au repos a montré une dyskinesie et un amincissement de la paroi inférieure. Par conséquent, les patients considérés comme exposés à un risque de rupture myocardique lors d'une épreuve d'effort sous dobutamine doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant de réaliser cette épreuve.

Élévation de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle

Dobutamine Injectable USP (chlorhydrate de dobutamine) peut causer une élévation marquée de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle, particulièrement de la tension artérielle systolique. Environ 10 % des patients des études cliniques ont présenté une accélération de la fréquence cardiaque d'au moins 30 battements par minute (bpm) et environ 7,5 %, une élévation de la tension systolique d'au moins

50 mmHg. Les patients atteints d'hypertension semblent être exposés à un risque accru de réaction vasopressive exagérée. Une réduction de la dose permet généralement de rétrocéder ces effets rapidement.

Une chute de la tension artérielle a parfois été signalée lors du traitement par la dobutamine. La réduction de la dose ou l'arrêt de la perfusion permet habituellement le retour rapide aux valeurs tensionnelles initiales. Toutefois, une intervention pourrait être nécessaire et la réversibilité de l'effet sur la tension artérielle pourrait ne pas être immédiate.

Il est possible qu'aucune amélioration ne soit observée en présence d'une obstruction mécanique marquée, comme une sténose aortique valvulaire sévère.

Activité ectopique

La dobutamine peut provoquer ou exacerber une activité ventriculaire ectopique, mais elle cause rarement une tachycardie ventriculaire. Dobutamine Injectable USP ne doit pas être utilisé en présence d'une tachycardie non corrigée ou d'une fibrillation ventriculaire.

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire s'accompagnant d'une réponse ventriculaire rapide, il faut utiliser une préparation digitalique avant l'instauration du traitement par Dobutamine Injectable USP. Parce que la dobutamine favorise la conduction auriculoventriculaire, les patients atteints de fibrillation auriculaire s'exposent à une réponse ventriculaire rapide (*voir **MISES EN GARDE, Accélération de la fréquence cardiaque et élévation de la tension artérielle***).

Hypersensibilité

Des réactions évoquant une hypersensibilité associées à l'administration de la dobutamine, dont des éruptions cutanées, de la fièvre, une éosinophilie et un bronchospasme, ont été signalées à l'occasion.

Dobutamine Injectable USP renferme du métabisulfite de sodium qui peut causer une réaction de type allergique, y compris des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme menaçant le pronostic vital ou moins sévères, chez certaines personnes prédisposées. Bien que la prévalence globale de la sensibilité aux sulfites dans la population générale soit inconnue, elle est probablement faible. Cette sensibilité aux sulfites touche davantage les personnes asthmatiques que les personnes non asthmatiques.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Pendant l'administration de Dobutamine Injectable USP (chlorhydrate de dobutamine), comme de tout agent adrénergique, l'électrocardiogramme (ECG) et la tension artérielle devraient faire l'objet d'une surveillance continue. De plus, la pression capillaire bloquée et le débit cardiaque doivent être surveillés lorsque cela est possible pour favoriser une perfusion sûre et efficace de la dobutamine.

La prudence est de mise pour prévenir une infiltration au point d'injection.

Il faut éviter l'administration en bolus de la dobutamine.

L'hypovolémie doit être corrigée à l'aide d'un soluté de remplissage approprié avant le début du traitement par la dobutamine.

Les études chez l'animal indiquent que l'administration concomitante de bêtabloquants neutralise les effets inotropes de la dobutamine sur le cœur. Par conséquent, la dobutamine pourrait être inefficace ou exercer un léger effet vasoconstricteur chez les patients qui ont récemment reçu un bêtabloquant (*voir **Interactions médicamenteuses***).

Comme d'autres agonistes des récepteurs β_2 , la dobutamine peut entraîner une légère baisse de la kaliémie, mais rarement l'hypokaliémie. De ce fait, il faut envisager le dosage sérique du potassium pendant le traitement par la dobutamine.

Après la dilution

L'administration par voie parentérale d'une quantité excessive de solution sans potassium risque d'entraîner une hypokaliémie importante. L'administration d'une telle solution par voie intraveineuse peut mener à une surcharge de liquide ou de soluté, ou les deux, entraînant une dilution du taux sérique des électrolytes, une hyperhydratation, une congestion ou un œdème pulmonaire.

Les solutions qui contiennent du dextrose doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints d'un diabète subclinique ou manifeste connu.

Populations particulières

Il faut utiliser Dobutamine Injectable USP avec prudence chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, chez ceux recevant un anesthésique par inhalation, comme le cyclopropane ou l'halothane, et ceux qui prennent en concomitance d'autres amines sympathomimétiques, de la guanéthidine ou des alcaloïdes extraits du rauwolfia (*voir **Interactions médicamenteuses***).

Usage après un infarctus du myocarde aigu

Il faut être particulièrement vigilant lorsqu'on administre de la dobutamine à des patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu, car toute augmentation significative de la fréquence cardiaque ou hausse excessive de la tension artérielle est susceptible d'intensifier l'ischémie, de causer une douleur liée à l'angine et d'entraîner un sus-décalage du segment ST.

Femmes enceintes

Des études de reproduction chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe d'altération de la fécondité ni d'atteinte du fœtus attribuable à la dobutamine. Toutefois, comme le médicament n'a pas été administré à des femmes enceintes, il ne devrait être utilisé chez cette population que lorsque les avantages attendus surpassent clairement les risques pour le fœtus. On ignore si la dobutamine traverse le placenta.

Femmes qui allaitent

On ignore si la dobutamine est excrétée dans le lait maternel. Si une mère qui allaite doit recevoir la dobutamine, elle doit cesser d'allaiter pendant le traitement.

Femmes qui accouchent

Les effets de la dobutamine sur le travail et l'accouchement sont inconnus.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la dobutamine n'ont pas été établies chez les enfants.

Interactions médicamenteuses

Dans les études cliniques au cours desquelles la dobutamine a été administrée en concomitance avec d'autres médicaments, dont des préparations digitales, le furosémide, la spironolactone, la lidocaïne, la nitroglycérine, le dinitrate d'isosorbide, la morphine, l'atropine, l'héparine, la protamine, le chlorure de potassium, l'acide folique et l'acétaminophène, aucun signe d'interactions médicamenteuses n'a été observé.

Comme avec d'autres agents sympathomimétiques, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de Dobutamine Injectable USP et d'inhibiteurs β -adrénergiques ou d'anesthésiques généraux.

- ***Inhibiteurs β -adrénergiques*** – Chez les animaux, les effets cardiaques de la dobutamine sont neutralisés par les inhibiteurs β -adrénergiques comme le propranolol et le métoprolol, ce qui entraîne une prédominance des effets α -adrénergiques et une augmentation de la résistance périphérique.
- ***Anesthésiques généraux*** – Des arythmies ventriculaires ont été signalées chez des animaux exposés à des doses habituelles de dobutamine pendant une anesthésie par l'halothane ou le cyclopropane; par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration de la dobutamine à des patients recevant un anesthésique général.

Des études préliminaires indiquent que l'administration concomitante de la dobutamine et du nitroprussiate entraîne un débit cardiaque plus élevé et, habituellement, une pression capillaire bloquée moins élevée que lorsque l'un ou l'autre de ces agents est utilisé seul.

Comme la dobutamine est métabolisée par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), des interactions médicamenteuses sur le plan pharmacocinétique avec des inhibiteurs de la COMT, comme l'entacapone, peuvent accroître l'activité de la dobutamine. Il est donc recommandé d'ajuster régulièrement la posologie

jusqu'à la dose efficace la plus faible de dobutamine lorsqu'elle est administrée en association avec des inhibiteurs de la COMT, y compris l'entacapone.

EFFETS INDÉSIRABLES

Appareil cardiovasculaire

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés aux effets de la dobutamine sur l'appareil cardiovasculaire. Une augmentation de 10 à 20 mmHg de la tension artérielle systolique et une accélération de 5 à 15 bpm de la fréquence cardiaque ont été observées chez la plupart des patients. Une augmentation des extrasystoles ventriculaires a été notée chez environ 5 % des patients pendant les perfusions. Ces effets sont habituellement liés à la dose. Les autres effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit comprenaient les suivants : myocardite à éosinophiles, tachycardie ventriculaire, artériospasme coronarien, cardiomyopathie de stress, arythmie, ainsi que des cas mortels et non mortels de rupture myocardique, de fibrillation ventriculaire et de dysfonctionnement ventriculaire.

Hypotension

Une chute de la tension artérielle a parfois été signalée lors du traitement par la dobutamine. La réduction de la dose ou l'arrêt de la perfusion permet habituellement le retour rapide aux valeurs tensionnelles initiales. Dans de rares cas, une intervention pourrait être nécessaire, mais la réversibilité de l'effet sur la tension artérielle pourrait ne pas être immédiate.

Examens

Sus-décalage du segment ST à l'ECG.

Effets moins courants

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 1 à 3 % des patients : nausées, douleur angineuse, douleurs thoraciques non spécifiques, palpitations, céphalées et essoufflements. Des cas isolés de thrombocytopénie ont été signalés.

Divers

Des cas de phlébite ont parfois été signalés. Un prurit et une réaction inflammatoire locale peuvent survenir en cas d'infiltration accidentelle. De rares cas de nécrose cutanée ont été signalés.

L'administration de la dobutamine, comme d'autres catécholamines, peut entraîner une légère baisse de la kaliémie, mais rarement l'hypokaliémie (**voir PRÉCAUTIONS**).

Innocuité à long terme

La perfusion pendant une période allant jusqu'à 72 heures n'a révélé aucun effet indésirable autre que ceux observés lors de perfusions de plus courte durée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un rapport récemment publié fait état d'une surdose accidentelle de dobutamine. Le patient avait reçu une perfusion de dobutamine par voie intraveineuse à une vitesse supérieure à 130 mcg/kg/min pendant 30 minutes (3 fois la dose maximale recommandée). Anxiété, tachycardie, tachypnée, élévation de la tension artérielle systolique, vomissements, palpitations, douleurs thoraciques, dyspnée et paresthésie sont survenus chez le patient de même qu'une incontinence urinaire, effet qui n'avait jamais été associé à la dobutamine. Les effets se sont estompés en 2 heures.

Les renseignements suivants se veulent un guide en cas de surdosage.

Signes et symptômes – Les effets toxiques du chlorhydrate de dobutamine sont habituellement attribuables à une stimulation excessive des récepteurs β cardiaques, et peuvent se manifester notamment par les symptômes suivants : anorexie, nausées, vomissements, tremblements, anxiété, tachycardie, palpitations, céphalées, essoufflements, douleurs angineuses et douleurs thoraciques non spécifiques. Les effets inotropes et chronotropes positifs de la dobutamine sur le myocarde pourraient causer une hypertension, des tachyarythmies, une ischémie myocardique et une fibrillation ventriculaire. La vasodilatation pourrait mener à l'hypotension.

Traitement – En cas de surdosage, attesté par une altération excessive de la tension artérielle ou une tachycardie, réduire la vitesse de perfusion ou interrompre temporairement le traitement par la dobutamine jusqu'à ce que l'état du patient se stabilise. Comme la durée d'action de la dobutamine est courte ($T_{1/2}$ = de 2 à 3 minutes), aucune mesure additionnelle n'est habituellement nécessaire.

Les bienfaits de la diurèse forcée, de la dialyse péritonéale, de l'hémodialyse ou de l'hémoperfusion sur charbon n'ont pas été établis dans les cas de surdosage par le chlorhydrate de dobutamine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dobutamine Injectable USP (chlorhydrate de dobutamine) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT. IL NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉ DIRECTEMENT; IL DOIT ÊTRE DILUÉ SUIVANT PRÉCISÉMENT LE MODE D'EMPLOI AVANT SON ADMINISTRATION EN PERFUSION INTRA VEINEUSE (voir MODE D'EMPLOI).

Remarque : Ne pas ajouter Dobutamine Injectable USP à une solution de bicarbonate de sodium à 5 % pour injection ni à toute autre solution alcaline puissante.

Administration

Au moment de l'administration, Dobutamine Injectable USP doit être dilué avec une solution intraveineuse compatible dans un sac pour perfusion intraveineuse jusqu'à un volume d'au moins 50 mL. Il est recommandé d'administrer la dobutamine en perfusion intraveineuse continue à l'aide d'un perfuseur volumétrique de précision. Les solutions intraveineuses doivent être utilisées dans les 24 heures.

La vitesse de perfusion et la durée du traitement doivent être soigneusement adaptées à la réponse du patient indiquée par la fréquence cardiaque, la présence d'une activité ectopique, la tension artérielle, le débit urinaire et, lorsqu'il est possible de les mesurer, la pression veineuse centrale ou la pression capillaire bloquée et le débit cardiaque.

Les solutions refermant Dobutamine Injectable USP peuvent présenter une coloration rosée qui, le cas échéant, s'intensifiera avec le temps. Ce changement de couleur est attribuable à une légère oxydation du médicament, mais ne s'accompagne d'aucune perte de puissance importante dans les 24 heures suivant la reconstitution.

Posologie

La posologie du chlorhydrate de dobutamine est exprimée en quantité de dobutamine.

Posologie recommandée : La vitesse de perfusion nécessaire pour accroître le débit cardiaque est habituellement de 2,5 à 10 mcg/kg/min (voir le tableau 1). À de rares occasions, une vitesse de perfusion allant jusqu'à 40 mcg/kg/min a été nécessaire pour obtenir l'effet souhaité.

Tableau 1 Vitesse de perfusion pour les concentrations de 250, de 500 et de 1000 mg/L			
Vitesse de libération 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 mélange (ajouter le contenu d'un flacon de 20 mL de DOBUTAMINE INJECTABLE USP à 12,5 mg/mL pour obtenir un volume final de 1 L).
 ** 500 mg/L ou 250 mg/500 mL de mélange (ajouter le contenu d'un flacon de 20 mL de Dobutamine Injectable USP à 12,5 mg/mL pour obtenir un volume final de 500 mL).
 *** 1000 mg/L ou 250 mg/250 mL de mélange (ajouter le contenu d'un flacon de 20 mL de Dobutamine Injectable USP à 12,5 mg/mL pour obtenir un volume final de 250 mL).

Le volume final administré devrait être déterminé par les besoins en liquides du patient.

Mode d'emploi

Produits parentéraux – Dilution

Dobutamine Injectable USP (chlorhydrate de dobutamine) doit être dilué dans un sac pour perfusion intraveineuse jusqu'à un volume d'au moins 50 mL avec l'une des solutions intraveineuses suivantes :

- Solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP
- Solution de dextrose à 5 % ou à 10 % pour injection USP
- Solution de dextrose à 3,3 % et de chlorure de sodium à 0,3 % pour injection
- Solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP
- Soluté lactate de Ringer pour injection

Les solutions intraveineuses doivent être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation. Le mélange de dobutamine et de soluté lactate de Ringer pour injection doit être utilisé immédiatement.

Compatibilité

Dobutamine Injectable USP est incompatible avec les solutions alcalines et ne doit pas être mélangé avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 % pour injection ni toute autre solution alcaline. En raison du risque d'incompatibilité physique, il est recommandé de ne pas mélanger la dobutamine avec d'autres médicaments dans une même solution. Dobutamine Injectable USP ne doit pas être utilisé en concomitance avec d'autres agents ou diluants contenant de l'éthanol.

Les solutions de dobutamine non additionnées d'électrolytes (dans le diluant) ne doivent pas être administrées en concomitance avec du sang dans la même tubulure de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination des globules rouges.

Remarque : Il importe d'examiner tout produit parentéral avant de l'administrer pour déceler la présence de particules ou tout changement de couleur, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Jeter toute portion inutilisée.

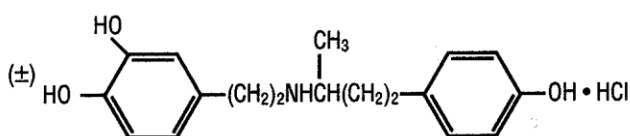
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de dobutamine

Nom chimique : chlorhydrate (±)-4-[2-[[3-(p-hydroxyphényle)-1-méthyle propyl]amino]éthyle]-pyrocatechol

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

Masse moléculaire : 337,85

Description :

La dobutamine est un agent sympathomimétique synthétique dont la structure est apparentée à celle de la dopamine. Le chlorhydrate de dobutamine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé peu soluble dans l'eau et l'alcool. La dobutamine a un pKa de 9,4.

Composition :

Dobutamine Injectable USP est une solution stérile claire, presque incolore et apyrogène de chlorhydrate de dobutamine dans de l'eau pour injection. Un millilitre (mL) renferme 12,5 mg de dobutamine (sous forme de chlorhydrate) et 0,20 mg de métabisulfite de sodium (comme antioxydant). Le vide est rempli d'azote gazeux. Ce produit peut contenir de l'acide chlorhydrique, ou de l'hydroxyde de sodium, ou encore les deux aux fins d'ajustement du pH. Le pH est de 3,3 (de 2,5 à 5,5).

Stabilité et conservation :

Conserver les flacons entre 15 °C et 25 °C.

PRÉSENTATION

Dobutamine Injectable USP se présente en flacons unidoses à cape comme suit :

- 12,5 mg/mL de dobutamine dans 20 mL (250 mg/20 mL), numéro de référence L898.

Cette solution DOIT ÊTRE DILUÉE AVANT L'ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

PHARMACOLOGIE

Chez l'humain

Trois volontaires de sexe masculin ont reçu 2 mcg/kg/min de dobutamine en perfusion intraveineuse pendant 15 minutes. La concentration plasmatique a atteint de 15 à 24 mcg/mL pendant la perfusion, et a chuté entre 0 et 2 mcg/mL dans les 10 à 15 minutes ayant suivi la fin de la perfusion ($t_{1/2} = 2$ minutes). Les quelques études menées sur la concentration urinaire ont indiqué que la dobutamine était rapidement métabolisée en conjugués 3-OH-méthyle dobutamine et dobutamine, lesquels ont été essentiellement excrétés sur une période de 2 heures et en presque totalité en 6 heures.

La pharmacocinétique de la dobutamine a été étudiée chez 7 patients présentant une insuffisance cardiaque sévère. La dobutamine a été administrée en perfusion intraveineuse constante à une vitesse de 2,5, de 5,0, de 7,5 et de 10,0 mcg/kg/min. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre a augmenté proportionnellement à la vitesse de perfusion, ce qui indique qu'il n'y avait pas saturation des processus d'élimination.

Selon les calculs, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de la dobutamine est de $2,37 \pm 0,7$ min et est associée à un volume de distribution de $0,202 \pm 0,084$ L/kg et à une clairance corporelle totale de $2,35 \pm 1,01$ (écart-type) L/min/m².

Chez les animaux

Lors d'études menées chez des chiens ayant reçu par voie intraveineuse des perfusions de dobutamine marquée au C¹⁴ (25 mcg/kg/min pendant 30 minutes), la concentration plasmatique maximale du médicament inchangé a été atteinte en 8 à 10 minutes. Après l'arrêt de la perfusion, le médicament inchangé a rapidement été éliminé du plasma avec une $t_{1/2}$ de 1 à 2 minutes. La dobutamine semblait avoir été redistribuée dans les tissus pour être métabolisée avant de regagner la circulation principalement sous forme de glucuronide de la 3-hydroxy-méthyle dobutamine. La $t_{1/2}$ plasmatique des métabolites a été établie à 1,9 heure. Sur une période de 48 heures, 87 % de la dose radioactive administrée a été excrétée dans les urines (67 %) et les fèces (20 %). Presque tous les métabolites présents dans les urines étaient sous forme de glucuroconjugués (c'est-à-dire qu'environ 82 % et 7 % des produits excrétés par voie urinaire étaient le glucuronide de la 3-hydroxy-méthyle dobutamine et le glucuronide de la dobutamine, respectivement).

L'excrétion du médicament se faisait aussi en bonne partie par voie biliaire. Chez les chiens porteurs d'une canule insérée dans le cholédoque ayant reçu la dobutamine marquée au C¹⁴ (5 mcg/kg/min) en 4 heures, de 30 à 35 % environ de la dose administrée ont été excrétés dans la bile.

Des études menées chez des rats porteurs d'une canule insérée dans le cholédoque ayant reçu une seule injection intraveineuse de dobutamine marquée au C^{14} (0,5 mg/kg) ont montré que 18,7 % de la dose étaient excrétés dans les urines et 80 %, dans la bile en 24 heures.

Ces résultats indiquent que la principale voie d'excrétion de la dobutamine ou de ses métabolites chez le rat est la voie biliaire (80 % du produit radioactif administré en 24 heures).

Des études sur la distribution tissulaire chez le chien et le rat n'ont pas révélé de foyers de radioactivité inhabituels, mis à part les organes intervenant dans l'excrétion et le métabolisme (foie, reins et intestins).

La variation de la concentration synaptique des catécholamines provoquée par la réserpine ou les antidépresseurs tricycliques ne modifie en rien les effets de la dobutamine chez les animaux, ce qui indique que l'action de la dobutamine ne dépend pas de mécanismes présynaptiques.

Bien que l'activité inotrope positive de la dobutamine soit attribuée à la stimulation sélective des récepteurs β_1 -adrénergiques du myocarde, de récentes études chez l'animal laissent supposer qu'elle résulte d'un effet stimulant alpha sur les récepteurs α_1 du myocarde, une propriété de l'énantiomère (-), combiné à la stimulation β_1 due à l'énantiomère (+).

Effets hémodynamiques

Dans un muscle papillaire félin isolé, la dobutamine et l'isoprotérénol à une concentration allant de 1×10^{-8} à 1×10^{-4} M ont entraîné des augmentations similaires de la force contractile (de $0,5 \pm 0,1$ à $7,5 \pm 1,0$ mm). Toutefois, pour une augmentation donnée de la force, la fréquence des battements automatiques était moins élevée avec la dobutamine qu'avec l'isoprotérénol, c'est-à-dire que l'effet de la dobutamine sur la fréquence cardiaque était moindre.

Chez des chiens anesthésiés, les doses de dobutamine nécessaires pour augmenter la force contractile de 50 % et de 100 % étaient de $3,1 \pm 1$ mcg/kg et de $10,3 \pm 3$ mcg/kg par voie intraveineuse, respectivement. Ces doses ont accéléré la fréquence cardiaque de 13 ± 3 bpm et de 30 ± 3 bpm. Par contre, les doses d'isoprotérénol qui augmentaient la force contractile de 50 % et de 100 % accéléraient la fréquence cardiaque de 33 ± 3 bpm et de 64 ± 4 bpm, respectivement. Donc, à des doses associées à des effets inotropes similaires, la dobutamine exerçait un effet moindre sur la fréquence cardiaque.

Chez les chiens qui ont reçu la dobutamine par voie intraveineuse ou la dopamine en perfusion à des doses de plus en plus élevées (de 5 à 160 mcg/kg/min), les deux médicaments ont produit une augmentation liée à la dose du débit cardiaque, toutefois, la courbe dose-réponse associée à la dopamine a atteint un plateau aux doses supérieures à 40 mcg/kg/min. La dobutamine, contrairement à la dopamine, diminue la résistance vasculaire systémique sans entraîner de variation importante de la tension artérielle ou de la résistance vasculaire pulmonaire moyennes.

Plusieurs études menées chez le chien ont indiqué que les effets inotropes et chronotropes positifs de la dobutamine étaient dus à un effet direct sur les récepteurs bêta; (1) le prétraitement par la desméthylimipramine n'a pas modifié les effets inotropes de la dobutamine (de 4 à 32 mcg/kg) ni de l'isoprotérénol (de 0,03 à 0,5 mcg/kg) alors que les effets de la tyramine (de 32 à 512 mcg/kg) et de la dopamine (de 8 à 64 mcg/kg) ont été réduits; (2) chez les animaux prétraités par la réserpine, des perfusions intraveineuses de 2 à 20 mcg/kg/min de dobutamine ont entraîné une augmentation de la force contractile et une accélération de la fréquence cardiaque, ce que n'a pas fait la tyramine, et (3) le prétraitement par le propranolol a neutralisé les effets inotropes et chronotropes de la dobutamine (de 4 à 32 mcg/kg).

Chez le chien, les doses de dobutamine qui ont augmenté la force contractile de 50 % et de 100 % (c.-à-d., 3 ± 1 mcg/kg et 10 ± 3 mcg/kg) ont élevé la tension artérielle de 20 ± 2 mmHg et de 30 ± 3 mmHg. Des doses similaires de norépinéphrine ont élevé la tension de 22 ± 2 mmHg et de 47 ± 4 mmHg, alors que des doses similaires de dopamine ont augmenté la tension de 27 ± 3 mmHg et de 44 ± 3 mmHg. L'importance des changements observés avec la dobutamine et la légère augmentation de l'effet entre les deux doses laissent supposer (1) que l'intensification du débit cardiaque est en partie responsable de l'effet et (2) qu'une partie de cet effet est attribuable à la stimulation des récepteurs alpha.

Ce dernier mécanisme a été observé lors d'études menées chez des animaux ayant reçu de la réserpine pendant lesquelles les effets vasopresseurs de la dobutamine n'ont pas été neutralisés, et lors d'études au cours desquelles la phénoxybenzamine a bloqué les effets vasopresseurs de la dobutamine.

Il y a habituellement une augmentation du débit sanguin coronarien et de la consommation d'oxygène par le myocarde en raison de la contractilité myocardique accrue.

La dobutamine abaisse la pression de remplissage ventriculaire élevée (diminution de la précharge) et favorise la conduction dans le nœud auriculoventriculaire.

La $t_{1/2}$ plasmatique de la dobutamine chez les humains est de 2 minutes. La dobutamine est métabolisée dans le foie et d'autres tissus par la catéchol-O-méthyltransférase en un composé inactif, la 3-O-méthyle dobutamine, et par conjugaison avec l'acide glucuronique.

Les conjugués dobutamine et 3-O-méthyle dobutamine sont principalement excrétés dans les urines et, dans une moindre mesure, les fèces.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats des études sur la toxicité aiguë de la dobutamine sont présentés au tableau 2.

Tableau 2				
DL₅₀ de la dobutamine				
Espèces	Sexe	Maturité	Voie	DL₅₀ (mg/kg ± É.-T.)
Souris	M/F	Adulte	i.v.	64,8 ± 2,9/73,2 ± 3,7
Rat	M/F	Adulte	i.v.	84,1 ± 4,5/93,9 ± 2,9
Rat	M/F	Ratons en sevrage (21 jours)	i.v.	92,1 ± 5,6/94,3 ± 5,8
Rat	M/F	Nouveau-nés (48 h)	i.v.	68,7 ± 2,5
Rat	M/F	Nouveau-nés (24 h)	i.v.	71,5 ± 5,1

É.-T. : écart-type; F : femelle; i.v. : intraveineuse; M : mâle

Les signes de toxicité comprenaient la prostration (indiquant un collapsus circulatoire), l'hypoactivité, la dyspnée, les tremblements, la ptose, la cyanose et la salivation. La mort est survenue dans les 6 heures, habituellement en quelques minutes. La toxicité aiguë de la dobutamine chez les ratons nouveau-nés n'a été que légèrement plus élevée que chez les ratons en sevrage et les adultes.

Autres études

Chats

Des chats (1 mâle et 1 femelle) ont reçu des doses quotidiennes croissantes de dobutamine de 5, de 10, de 20 et de 40 mg/kg par injections intraveineuses (en 2 minutes) pendant 4 jours consécutifs. Les changements observés incluaient une vasodilatation périphérique et un pouls plus fort, mais aucune tachycardie prononcée (toutes doses confondues); une sédation (doses de 10 et de 20 mg/kg), une mydriase (doses de 20 et de 40 mg/kg), ainsi qu'une ataxie et des vomissements (dose de 40 mg/kg). Tous les changements ont été de courte durée (moins de 1 heure). Aucun animal n'est mort.

Chiens

Deux beagles (2 mâles) ont reçu la dobutamine à 20 mcg/kg/min (environ 30 mg/kg/jour) en perfusion intraveineuse continue pendant 2 jours. Le médicament a été assez bien toléré; les principaux effets observés ont été une tachycardie légère ou modérée chez les deux chiens, des modifications marquées du tracé de l'ECG, une vasodilatation et des vomissements. Aucun animal n'est mort.

Toxicité subaiguë

Rats

Des rats (10/sexe/groupe) ont reçu 0, 2, 5 et 10 mg/kg/jour de dobutamine par injections intraveineuses (en 4 minutes environ) et 0,25 mg/kg/jour d'isoprotérénol pendant 15 jours. Une légère augmentation du poids relatif du cœur a été observée dans le groupe ayant reçu la dose élevée de dobutamine et le groupe sous isoprotérénol. Les seules affections notables ne touchaient que le cœur et comprenaient une dégénérescence en foyer légère ou très légère et une péri-épicardite chronique.

Chiens

Des beagles (2/sexe/groupe) ont reçu, par injections intraveineuses (en 1 minute environ), une solution-tampon d'acétate ou la dobutamine à 1,5, à 3 et à 6 mg/kg/jour pendant 14 jours. Les principaux signes de toxicité, observés à toutes les doses de dobutamine, incluaient des vomissements, une excitation et des secousses myocloniques occasionnelles, une accélération de la fréquence respiratoire, une vasodilatation périphérique, des battements de cœur plus forts et une tachycardie.

Ces symptômes ont tous duré moins de 15 minutes. Des modifications du tracé de l'ECG et une arythmie ayant duré 48 heures ont été observées chez l'un des chiens du groupe recevant la dose élevée (6 mg/kg).

Des beagles (1/sexe/groupe) ont reçu 25, 50 ou 100 mcg/kg/min de dobutamine en perfusion intraveineuse continue pendant 14 jours. Aucun animal n'est mort. Les changements observés tant à la dose intermédiaire qu'à la dose élevée comprenaient la salivation et les vomissements (le premier jour), la vasodilatation, les tremblements, l'anorexie et une légère perte de poids. Les autres changements, survenus uniquement à la dose élevée, incluaient une léthargie, une dépression respiratoire marquée, un taux sérique élevé de phosphatase alcaline et de créatine phosphokinase et une diminution de la kaliémie (ces trois derniers changements sont survenus après 24 heures et la situation est revenue à la normale dans les 72 heures).

Des beagles (2 mâles et 2 femelles) ont reçu la dobutamine à des doses augmentées par paliers jusqu'à 300 mcg/kg/min en perfusion intraveineuse continue sur une période de 4 jours. Les effets observés comprenaient la salivation aux doses de 20 à 40 mcg/kg/min (soit à une dose totale de 1,8 à 6,0 mg/kg environ administrée en 3 à 5 heures), la vasodilatation périphérique à 40 mcg/kg/min ou plus (soit à une dose totale de 6,0 mg/kg environ administrée en 5 heures), la tachycardie et des modifications du tracé de l'ECG à 75 mcg/kg/min ou plus (soit à des doses totales de 61,5 mg/kg environ en 23 heures) ainsi que l'hypoactivité et la léthargie à 125 mcg/kg/min (soit à une dose totale de 108 mg/kg environ administrée en 31 heures). Aucun animal n'est mort.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Études de reproduction

Des rates gravides (n = 25/dose) ont reçu une seule injection intraveineuse de dobutamine à 5, à 10 ou à 15 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de gestation. Des lapines gravides (n = 18/dose) ont reçu une dose de 30 mg/kg/jour en perfusion intraveineuse (administrée dans une veine d'une oreille ou d'une patte arrière en 30 minutes) du 6^e au 18^e jour de gestation.

Chez les rates ayant reçu la dose la plus élevée, les effets observés comprenaient : 1) 2 morts inexplicées; 2) une flaccidité ou une ataxie accompagnée de tremblements; 3) un nombre moyen réduit de sites d'implantation (9,0 vs 10,4 dans le groupe témoin). Par conséquent, le nombre moyen de fœtus viables et de rates gravides a été réduit (8,5 vs 9,9 dans le groupe témoin) et l'indice d'implantation (rapport du nombre d'implantations/nombre de corps jaunes) a été moindre (0,76 vs 0,87 dans le groupe témoin). Chez les fœtus, de légères variations squelettiques ont été observées, mais n'ont pas été jugées comme étant liées au traitement.

Chez les lapines, les effets observés à la dose de 30 mg/kg/jour comprenaient : 1) une légère élévation de l'indice de résorption, c'est-à-dire de la proportion de produits de conception implantés s'étant soldé par une résorption (0,24 vs 0,18 dans le groupe témoin) et 2) une légère diminution de l'indice d'implantation (0,90 vs 0,95 dans le groupe témoin). Chez les fœtus, de légères variations squelettiques ont été observées, mais n'ont pas été jugées comme étant liées au traitement.

RÉFÉRENCES

1. **Abdul-Rasool IH, Chamberlain JH, Swan PC, Ward DS.** Cardiorespiratory and metabolic effects of dopamine and dobutamine infusions in dogs. *Crit Care Med.* 1987;15(11):1044-50.
2. **Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN, Chaudhry MH.** Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure. *Amer J Cardiol.* 1975;36:202-205.
3. **Beregovich J, Bianchi C, D'Angelo R, Diaz R, Rubley S.** Hemodynamic effects of a new inotropic agent (dobutamine) in chronic cardiac failure. *Br. Heart J.* 1975;Vol 37:629-634.
4. **Berkowitz C, Croke R, Jacobs W, Loeb H, Gunnar R.** Comparative responses to dobutamine and nitroprusside in patients. *Amer J. Cardiol.* 1977;39(2):297-
5. **Bianchi C, Diaz R, Gonzales C, Bergovich J.** Effects of Dobutamine on Atrioventricular Conduction. *Am Heart J.* 1975;90:474-78.
6. **Erlemeier HH, Kupper W, Bleifeld W.** Intermittent infusion of dobutamine in the therapy of severe congestive heart failure--long-term effects and lack of tolerance. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992;6(4):391-98.
7. **Goldenberg IF, et al.** Effect of dobutamine on plasma potassium in congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1989;63:843-846.
8. **Jewitt D, Jennings K, Jackson PG.** Efficacy of new inotropic drugs in clinical coronary heart failure. *Am J Med.* 1978;65:197-202.
9. **Jewitt D, Mitchell A, Birkhead J, Dollery C.** Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine: a selective inotropic catecholamine. *Lancet.* 1974;Vol 2:363-367.
10. **Kates RE, Leier CV.** Dobutamine pharmacokinetics in severe heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1978;Vol 24:537-541.
11. **Kenakin TP, Johnson SF.** The importance of the alpha-adrenoceptor agonist activity of dobutamine and its relevance to inotropic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;216:210-219.
12. **Kersting F, Follath F, Moulds F, Mucklow J, McCloy R, Sheares J, Dollery C.** A comparison of cardiovascular effects of dobutamine and isoprenaline after open-heart surgery. *Brit Heart J.* 1976;38:622.
13. **Leier CV, Webel J, Bush CA.** The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation* 1977;56(3):468-472.
14. **Leier CV, Unverth DV, Kates RE.** Relationship between plasma dobutamine concentrations and cardiovascular responses in cardiac failure. *The Am J Med.* 1979;238-242.

15. **Liang CS, Sherman LG, Doherty JU, Wellington K, Lee VW, Hood WB, Jr.** Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine. *Circulation* 1984;69(1):113-9.
16. **Loeb HS, Khan M, Klodnycky ML, Sinno MZ, Towne WD, Gunnar RM.** Hemodynamic effects of dobutamine in man. *Circ Shock.* 1975;2:29-35.
17. **Loeb HS, Khan M, Saudye A, Gunnar RM.** Acute hemodynamic effects of dobutamine and isoproterenol in patients with low output cardiac failure. *Circ Shock.* 1976;3:55.
18. **Loeb HS, Bredakis J, Gunnar RM.** Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circ.* 1977;55(2):375-381.
19. **Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Parkey RW, Willerson JT.** Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1976;Vol 38:103-108.
20. **Paulman PM, Cantral K, Meade JG, Vettel K, Loperena R, Odrezin M.** Dobutamine overdose. *JAMA* 1990;264:2386-2387.
21. **Robie NW, Goldberg LI.** Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Amer Heart J.* 1975;90(3):340-345.
22. **Ruffolo RR Jr.** The mechanism of action of dobutamine. *Ann Intern Med.* 1984;100:313-314.
23. **Sakamoto T, Yamada T.** Hemodynamic effects of dobutamine in patients following open heart surgery. *Circulation* 1977;Vol.55:525-533.
24. **Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH.** Dobutamine: A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Medicine* 1979;300(1):17-22.
25. **Steen PA, Tinker JH, Pluth JR, Barnhorst DA, Tarhan S.** Efficacy of dopamine, dobutamine and epinephrine during emergency from cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1978;57(2):378-384.
26. **Summary of Basis of Approval of Dobutrex** (dobutamine hydrochloride, Eli Lilly) IND-8504 and NDA-820).
27. **Tinker JH, Tarhan S, White RD, Pluth JR, Barnhorst DA.** Dobutamine for inotropic support during emergency from cardiopulmonary bypass. *J Anesthesiology.* 1976;Vol 44:281-286.
28. **Unverferth DV, Magorien RD, Altshuld R, Kolibash AJ, Lewis RP, Leier CV.** The hemodynamic and metabolic advantages gained by a three-day infusion of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1983;106:29-34.

Dernière révision : 11 février 2019

Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5