

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dobutamine ..... 250,00 mg

Sous forme de chlorhydrate de dobutamine

Pour un flacon de 20 ml.

Excipients à effet notoire : métabisulfite de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

##### **Syndromes de bas débit, entre autres d'étiologie suivante**

- bas débit au cours ou après chirurgie cardiaque,
- états de choc d'origine toxi-infectieuse après remplissage vasculaire et après vérification de la fonction myocardique,
- infarctus du myocarde en état de bas débit immédiatement menaçant,
- embolies pulmonaires graves,
- valvulopathies et cardiomyopathies non obstructives en poussée de décompensation,
- modification de la précharge associée à de hauts niveaux de PEEP (pression positive téléexpiratoire),

**Utilisable en exploration fonctionnelle cardiovasculaire, lorsque l'épreuve d'effort n'est pas réalisable ou est insuffisante.**

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### **Mode d'administration**

VOIE INTRAVEINEUSE STRICTE

L'administration de la dobutamine doit toujours se faire en perfusion intraveineuse continue à l'aide d'une seringue électrique, pour assurer une administration stable et régulière du médicament.

Avant la perfusion, DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution injectable pour perfusion, doit être dilué dans une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir un volume final d'au moins 50 ml.

##### **Posologie**

Le rythme de perfusion permettant d'obtenir une augmentation significative du débit cardiaque est de l'ordre de 2,5 à 10 µg par kilogramme de poids corporel et par minute.

Dans le cadre de l'administration hors du cadre hospitalier, les critères d'adaptation de la posologie sont précisés au voir rubrique 4.4.

Il a été montré qu'une tolérance pouvait se développer lors de perfusions continues de 72 heures ou plus; en conséquence, des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour obtenir les mêmes effets (des doses de 40 µg/kg/mn ont été administrées).

Choix du rythme de perfusion:

Doses $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$	Rythme d'administration		
	250 $\mu\text{g}/\text{ml}^*$ (ml/kg/mn)	500 $\mu\text{g}/\text{ml}^{**}$ (ml/kg/mn)	1000 $\mu\text{g}/\text{ml}^{***}$ (ml/kg/mn)
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 de solvant

\*\* 500 mg par litre ou 250 mg par 500 ml de solvant

\*\*\* 1000 mg par litre ou 250 mg par 250 ml de solvant

Chez l'enfant, l'utilisation de la dobutamine doit être étroitement surveillée (voir rubrique. 4.4).

En exploration fonctionnelle cardiovasculaire, le test de déclenchement d'ischémie myocardique utilise des doses supra-thérapeutiques (atteintes par paliers de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$  toutes les 2 minutes et ne pouvant dépasser 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ ), avec ou sans atropine, sous surveillance du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de l'ECG toutes dérivations et de l'échocardiogramme avec un appareillage adapté.

Il peut aussi être combiné à la tomoscintigraphie myocardique.

Il est pratiqué dans un établissement disposant d'un service de réanimation, et dans une salle disposant d'un matériel de réanimation incluant un défibrillateur

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de:

- Hypersensibilité à la substance active, au métabisulfite de sodium ou autres sulfates, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Obstacle mécanique au remplissage ou à l'éjection, notamment cardiomyopathie obstructive, valvulopathie aortique,
- Patients avec obstruction dynamique intraventriculaire.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque l'administration est réalisée en milieu hospitalier, surveillance constante des paramètres cardio-vasculaires: fréquence cardiaque, pression artérielle si besoin complétée par l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque, par la mesure des dimensions ventriculaires ou de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion ainsi que la diurèse.

Lorsque l'administration est réalisée hors du cadre hospitalier c'est à dire dans l'attente de l'admission à l'hôpital, il est impératif de respecter les mesures suivantes:

- le médecin restera à côté du patient pendant l'administration de DOBUTAMINE PANPHARMA,
- la posologie sera augmentée par paliers en commençant par 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ , et en augmentant régulièrement en fonction de l'état clinique du patient:
- la pression artérielle sera surveillée au moins toutes les 15 min,

- la fréquence cardiaque sera également surveillée toutes les 15 min: en cas de tachycardie jugée trop importante, le rythme de perfusion devra être diminué de moitié ou le traitement interrompu momentanément. L'administration sera également arrêtée en cas d'irrégularités du rythme ou de tachycardie soudaine faisant craindre le développement d'une hyper-excitabilité ou d'une tachycardie ventriculaire.
- Augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle: la dobutamine peut entraîner une nette augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle, plus particulièrement de la pression systolique.

Durant les études cliniques, environ 10 p. cent des patients ont eu une accélération du rythme cardiaque de l'ordre de 30 pulsations par minute ou plus, et environ 7,5 p. cent ont eu une augmentation de la pression systolique de 50 mm de Hg ou plus. En général, ces effets sont rapidement réversibles en réduisant la posologie.

Les patients atteints d'une hypertension artérielle préexistante semblent plus prédisposés à développer une réponse hypertensive.

- Accélération de la conduction auriculo-ventriculaire: celle-ci peut entraîner une élévation de la fréquence ventriculaire chez les patients en fibrillation ou en flutter auriculaires.
- Activité ectopique: la dobutamine peut favoriser ou aggraver une activité ventriculaire ectopique, mais elle entraîne rarement une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire.
- Antécédents de troubles du rythme cardiaque graves: les patients ayant de tels antécédents seront particulièrement surveillés avec un enregistrement continu électrocardiographique.

### **Généralités**

- Avant d'entreprendre un traitement par la dobutamine, il convient de corriger une éventuelle hypovolémie par le remplissage vasculaire, ainsi qu'une éventuelle acidose ou hypoxie, ou les deux ainsi qu'une éventuelle hypokaliémie.
- Les troubles du rythme ou de la conduction ne sont pas des contre-indications à la dobutamine, contrairement aux digitaliques.
- Chez des patients en fibrillation auriculaire, une imprégnation digitalique est recommandée avant institution du traitement par la dobutamine.
- L'arrêt progressif du traitement est recommandé.
- Dans certaines situations critiques, il peut être recommandé d'associer la dobutamine et une contrepulsion par ballonnet intra-aortique.
- L'utilisation de la dobutamine en exploration fonctionnelle cardiovasculaire, comme toute épreuve de provocation chez le patient coronarien, comporte des risques qui justifient une surveillance étroite.

### **Cas particuliers**

- Insuffisance cardiaque au cours de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.
- Le traitement de l'insuffisance cardiaque et la réduction du diamètre du cœur diminuent la consommation d'oxygène. Cependant, on ne peut écarter totalement le risque d'augmentation de la consommation d'oxygène et de la taille de l'infarctus par exagération de l'ischémie liée à l'administration d'un agent inotrope.
- Toutefois, les résultats cliniques et expérimentaux observés avec la dobutamine après une phase aiguë d'infarctus du myocarde suggèrent que la dobutamine n'a pas d'effet indésirable sur le myocarde lorsqu'elle est utilisée à des doses n'entraînant pas d'augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Ainsi, la posologie doit être adaptée de façon à prévenir une accélération du rythme cardiaque et une élévation de la pression artérielle systolique.
- Hypotension
- D'une façon générale, lorsque la pression artérielle moyenne est inférieure à 70 mmHg une hypovolémie peut être suspectée et dans ce cas, il faut la corriger par un volume approprié de solutions avant d'administrer la dobutamine.
- Etats de choc d'origine toxi-infectieuse.
- Si après expansion volémique, l'évaluation de l'état hémodynamique du patient (cathéter de Swan-Ganz, Pression Veineuse Centrale ou Echocardiographie-Doppler) met en évidence une défaillance cardiaque prédominante ( $IC < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ,  $PAP0 > 14 \text{ mmHg}$ ,  $RVS > 1\ 100 \text{ dyn. s. cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) ou une défaillance vasculaire prédominante ( $IC > 4 \text{ l/min/m}^2$ ,  $12 \text{ mmHg} < PAP0 < 14 \text{ mmHg}$ ,  $RVS < 1\ 100 \text{ dyn. s. cm}^{-5}$ ), DOBUTAMINE PANPHARMA peut améliorer la pression de la perfusion, le transport d'oxygène et l'oxygénation tissulaire. En cas de défaillance cardiaque

prédominante, l'association dopamine + dobutamine peut être recommandée et de même, en cas de défaillance vasculaire prédominante, l'association noradrénaline + dobutamine.

- Pédiatrie

La dobutamine a été administrée à des enfants en état de bas débit résultant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'une chirurgie cardiaque et d'un choc cardiogénique ou septique. Quelques effets hémodynamiques de la dobutamine peuvent être quantitativement ou qualitativement différents chez l'enfant en comparaison avec l'adulte. L'augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle semble être plus fréquente et plus intense chez l'enfant. La pression capillaire pulmonaire peut ne pas être abaissée chez l'enfant, contrairement à l'adulte; celle-ci peut éventuellement s'élever, en particulier chez l'enfant de moins d'un an.

Ainsi, l'utilisation de la dobutamine chez l'enfant doit être étroitement surveillée en tenant compte de ces caractéristiques pharmacodynamiques.

**Ce médicament contient du métabisulfite de sodium.** Chaque flacon de 20 ml contient 4,4 mg de métabisulfite de sodium.

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sans objet

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais un effet fœtotoxique. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la dobutamine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

La dobutamine peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

- Augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle: une élévation de la pression systolique de 10 à 20 mm de Hg et une accélération du rythme cardiaque de 5 à 15 pulsations par minute ont été notées chez de nombreux patients.
- Diminution rapide de la pression artérielle: des cas ont été rapportés occasionnellement avec la dobutamine. La réduction de la posologie ou l'arrêt de la perfusion permettent, en général, un retour rapide de la pression sanguine aux valeurs initiales. Cependant, dans de rares cas un traitement symptomatique peut être nécessaire, et la réversibilité n'est pas toujours immédiate.
- Activité ventriculaire ectopique: des troubles du rythme ventriculaire (essentiellement extrasystoles) ont été retrouvés chez environ 5 p. cent des patients.
- Accélération du rythme ventriculaire: elle a été observée en cas de fibrillation ou de flutter auriculaires.
- Réactions au site d'injection: il a été rapporté quelques cas de phlébite. Des réactions inflammatoires locales ont été décrites après extravasation accidentelle.
- Effets divers: la survenue peu fréquente (1 à 3 p. cent des patients) des effets indésirables suivants a été signalée: nausées, céphalées, douleur angineuse, douleur thoracique non spécifique, palpitations ou dyspnée.
- L'administration de la dobutamine peut entraîner une légère baisse de la kaliémie, voire de rares cas d'hypokaliémie chez les patients à risque, notamment chez les patients soumis à un traitement par diurétiques hypokaliémisants (voir rubrique 4.4).
- Administration prolongée: des perfusions allant jusqu'à 72 heures n'ont pas révélé de nouveaux effets indésirables.

- Hypersensibilité: des réactions suggérant une hypersensibilité liée à l'administration de la dobutamine, de type rash cutané, fièvre, éosinophilie et bronchospasme ont quelquefois été rapportées.
- En raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### **4.9. Surdosage**

Le surdosage se traduit par:

- anorexie,
- nausées,
- vomissements,
- tremblement,
- anxiété,
- palpitations,
- céphalées,
- dyspnée,
- douleurs thoraciques.

Les effets inotrope et chronotrope positifs de la dobutamine peuvent entraîner une hypertension, une tachyarythmie, une fibrillation ventriculaire ou une ischémie myocardique. Une hypotension a été exceptionnellement décrite.

Compte-tenu de la courte durée d'action de DOBUTAMINE PANPHARMA, il n'est, en général, pas nécessaire de prendre d'autres mesures que de réduire le rythme d'administration ou de suspendre temporairement le traitement jusqu'à ce que l'état du malade se stabilise. En cas de nécessité, un traitement symptomatique doit être utilisé.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Stimulant cardiaque adrénérgique et dopaminérgique, code ATC : C01CA07.**

La dobutamine est un agent inotrope dont l'activité primaire résulte d'une stimulation des récepteurs adrénérgiques cardiaques. Les effets sur la fréquence cardiaque, la conduction intra-cardiaque et la pression artérielle sont modérés et inférieurs à ceux observés après une dose équipotente d'isoprénaline. La faible incidence d'élévation de la pression artérielle est liée à la compensation de l'augmentation du débit cardiaque par la baisse concomitante des résistances vasculaires périphériques.

A la différence de celle de la dopamine, l'action de la dobutamine n'est pas liée à la libération endogène de noradrénaline et ne dépend donc pas des réserves cardiaques de ce médiateur.

Chez l'homme, la dobutamine augmente le volume d'éjection et le débit cardiaque tandis qu'il diminue les pressions de remplissage ainsi que les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. La courbe de la fonction ventriculaire est déviée vers le haut et à gauche, ce qui reflète une augmentation de la contractilité myocardique.

Chez l'animal, la dobutamine diminue la vasoconstriction hypoxique pulmonaire, entraînant une perfusion accrue dans les zones faiblement ventilées.

La dobutamine n'agit pas sur les récepteurs dopaminérgiques. De ce fait, elle ne dilate pas sélectivement les vaisseaux rénaux ou splanchniques.

La dobutamine peut cependant améliorer le débit sanguin rénal, le taux de filtration glomérulaire, le débit urinaire et l'excrétion sodique, en augmentant le débit cardiaque et en provoquant une vasodilatation non sélective.

Une facilitation de la conduction auriculo-ventriculaire a été observée pendant l'administration de la dobutamine lors d'études électro-physiologiques chez l'homme et lors de fibrillation ou de flutter auriculaires chez des malades.

Au cours des études expérimentales et cliniques, l'administration de la dobutamine n'a pas ou peu augmenté la consommation d'oxygène par le myocarde sauf dans les cas où la fréquence cardiaque, ou la pression artérielle, ou les deux à la fois, avaient augmenté.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Bien que le délai d'action de la dobutamine soit de 1 à 2 minutes, un délai de 10 minutes peut être nécessaire pour atteindre des concentrations plasmatiques en état d'équilibre et le plein effet de la dose quelle que soit la vitesse de perfusion.

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont liées à la vitesse de perfusion de façon linéaire.

A une vitesse de perfusion de 5 µg/kg/mn, la concentration plasmatique moyenne est de 100 ng/ml environ chez les patients en insuffisance cardiaque congestive.

La clairance plasmatique de la dobutamine chez l'homme est de 2,4 l/mn/m<sup>2</sup>, le volume de distribution est approximativement de 20 p. cent du poids corporel, et la demi-vie d'élimination plasmatique est inférieure à 3 minutes.

Les principales voies métaboliques sont une méthylation suivie d'une conjugaison. Les métabolites sont éliminés par voies urinaire et biliaire. Les principaux produits d'élimination urinaire chez l'homme sont les conjugués de la dobutamine et le 3-O-méthyl dobutamine. Le dérivé 3-O-méthyl est inactif.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les études effectuées chez la rate et la lapine jusqu'à respectivement 5 et 2 fois la Dose Thérapeutique Humaine ne mettent pas en évidence d'effet tératogène; à la plus forte dose, il est observé un retard d'ossification chez le rat. L'administration périnatale (50 mg/kg/j) à des rats produit une diminution de taille transitoire des petits.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1. Liste des excipients**

Métabisulfite de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

## **6.2. Incompatibilités**

DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion est inactivé par les solutions alcalines: ne pas mélanger avec du bicarbonate de sodium à 5 pour cent ou avec d'autres solutions alcalines.

DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant à la fois du bisulfite de sodium et de l'éthanol.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

Après dilution, la solution est à utiliser immédiatement.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 ml en flacon (verre incolore, type II) muni d'un bouchon élastomère.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Avant administration, DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion doit être dilué dans du sérum glucosé à 5 pour cent ou du chlorure de sodium à 0,9 pour cent ou de lactate de sodium à 1,85 % afin d'obtenir un volume final d'au moins 50 ml.

Les solutions contenant DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion peuvent virer au rose, d'autant plus avec le temps.

Ce changement de couleur est dû à une légère oxydation du médicament mais n'implique aucune diminution significative d'activité.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**PANPHARMA**  
ZI DU CLAIRAY  
LUITRE

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 563 347 7 3 : 20 ml en flacon (verre), boîte de 10.

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

23 avril 2001

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

23 juin 2017

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R 5121-96 du Code de la santé publique (médicament pouvant être administré directement par les médecins n'exerçant pas dans un établissement de santé public ou privé s'ils interviennent en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire).