

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dobutrexviatris 250 mg/20 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

250 mg dobutamine par 20 ml de solution (sous la forme de 280 mg de chlorhydrate de dobutamine)

Excipient(s) 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. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dobutrexviatris est indiqué lorsqu'un support inotrope est nécessaire pour traiter des patients chez lesquels le débit cardiaque est insuffisant pour répondre aux besoins circulatoires.

Dobutrexviatris est indiqué lorsqu'un support inotrope est requis pour traiter des patients chez lesquels des pressions de remplissage ventriculaire anormalement élevées risquent d'induire une congestion pulmonaire ou un œdème.

Les conditions susceptibles de conduire à de telles situations comprennent notamment les états d'hypoperfusion suivants, qu'ils soient ou non initialement d'origine cardiaque :

- décompensation cardiaque aiguë, par exemple en cas d'infarctus aigu du myocarde, de choc cardiogénique, après une chirurgie cardiaque ou encore en cas de diminution de la contractilité cardiaque d'origine médicamenteuse, notamment en cas de surdosage d'antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ;
- décompensation aiguë en cas d'insuffisance cardiaque congestive chronique ;
- nécessité temporaire d'un adjuvant thérapeutique à un traitement classique par des agents inotropes oraux, des vasodilatateurs systémiques et des diurétiques chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive chronique avancée ;
- situation d'hypoperfusion aiguë, consécutive à un traumatisme, une intervention chirurgicale, un choc septique ou une hypovolémie, lorsque la pression artérielle moyenne est supérieure à 70 mmHg et la pression capillaire pulmonaire est égale ou supérieure à 18 mmHg, en cas de réponse insuffisante au remplissage volémique et en cas d'augmentation de la pression intraventriculaire diastolique ;
- bas débit cardiaque, consécutif à une assistance respiratoire avec pression positive en fin d'expiration (PEEP).

Enfin, Dobutrexviatris peut s'utiliser comme test de stress dans le diagnostic des maladies coronariennes. Dans ce cas, de même que lors d'une épreuve d'effort, le patient doit être

informé du risque potentiel occasionné par cet examen. La surveillance étroite du patient se fera de la même manière que lors de l'épreuve d'effort et comprendra une surveillance électrocardiographique en continu.

Population pédiatrique

La dobutamine est indiquée dans tous les groupes d'âge pédiatrique (depuis les nouveau-nés jusqu'aux adolescents de 18 ans) en tant que soutien inotrope dans les états de bas débit cardiaque associés à une hypoperfusion résultant d'une insuffisance cardiaque décompensée, après une chirurgie cardiaque, des cardiomyopathies et dans le cas d'un choc cardiogène ou septique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La vitesse de perfusion nécessaire pour produire une augmentation du débit cardiaque varie entre 2,5 et 10 microgrammes/kg/min chez la plupart des patients. Des doses allant jusqu'à 20 microgrammes/kg/min sont souvent nécessaires pour obtenir une amélioration hémodynamique suffisante. Dans quelques cas très rares, des doses allant jusqu'à 40 microgrammes/kg/min ont été utilisées.

En exploration fonctionnelle cardiovasculaire, le test de déclenchement d'ischémie myocardique utilise des doses supra-thérapeutiques (atteintes par paliers de 10 µg/kg/min toutes les 2 minutes et ne dépassant pas 40 µg/kg/min), 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 doit être pratiqué dans un établissement disposant d'une unité de soins intensifs et de matériel de réanimation.

La vitesse de la perfusion et la durée du traitement doivent être adaptées à la réponse du patient, évaluée en fonction des indicateurs cliniques suivants : paramètres hémodynamiques (fréquence et rythme cardiaque, pression artérielle sanguine et, si possible, débit cardiaque et mesure des pressions de remplissage ventriculaire : pression veineuse centrale, pression capillaire pulmonaire et pression dans l'oreillette gauche) et signes de congestion pulmonaire et de la perfusion des organes (débit urinaire, température de la peau, état mental).

Plutôt que d'arrêter brutalement le traitement, il est souvent judicieux de réduire progressivement la posologie.

Dans la plupart des études cliniques, la dose a été exprimée en fonction du poids corporel, à savoir par exemple en microgrammes/kg/min. Cette pratique est utile pour comparer la dose utilisée chez les nourrissons et les enfants à celle utilisée chez les adultes.

Idéalement, la dose devrait être individualisée. Chez l'adulte, étant donné que la masse corporelle a peu d'influence sur l'effet du Dobutrexviatris, la posologie pourra être exprimée en microgrammes/min. Le traitement sera instauré à une dose de 100 à 200 microgrammes/min ; cette dose sera ensuite progressivement augmentée jusqu'à 1000 à 2000 microgrammes/min ou plus, en fonction de la réponse clinique et hémodynamique du patient.

Population pédiatrique

Pour tous les groupes d'âge pédiatrique (depuis les nouveau-nés jusqu'aux adolescents de 18 ans), il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5 microgrammes/kg/minute à ajuster, en fonction de la réponse clinique, à 2-20 microgrammes/kg/minute.

Occasionnellement, une faible dose de 0,5-1,0 microgramme/kg/minute permettra d'induire une réponse.

Tout porte à croire que la dose minimale effective chez l'enfant est plus élevée que celle chez l'adulte. La prudence est de rigueur lorsque l'on utilise des doses élevées, car là aussi, il est probable que la dose maximale tolérée chez l'enfant est plus faible que celle tolérée chez l'adulte. La plupart des réactions indésirables (la tachycardie en particulier) sont observées lorsque la dose administrée est supérieure/égale à 7,5 microgrammes/kg/minute, mais pour inverser rapidement les effets indésirables, il a suffi de réduire la vitesse de perfusion ou d'arrêter la perfusion de dobutamine.

Une grande variabilité a été observée parmi les patients pédiatriques en ce qui concerne la concentration plasmatique nécessaire pour induire une réponse hémodynamique (seuil) et le taux de réponse hémodynamique nécessaire pour augmenter les concentrations plasmatiques. Ceci démontre bien que la dose nécessaire chez les enfants ne peut être déterminée a priori et qu'elle doit être augmentée prudemment afin de permettre cet « intervalle thérapeutique » soi-disant plus étroit chez les enfants.

Mode d'administration

En raison de sa courte demi-vie, le chlorhydrate de dobutamine doit être administré en perfusion IV continue.

Après l'instauration d'une perfusion à débit constant ou après modification de ce débit, les concentrations plasmatiques de dobutamine atteignent leur état d'équilibre dans les 10 minutes. Par conséquent, une dose d'attaque ou une injection en bolus ne sont ni nécessaires, ni recommandées.

Compte tenu de ces éléments et de la posologie, il est préférable d'administrer la dobutamine au moyen d'une pompe à perfusion (ou de moyens équivalents).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Pour une perfusion intraveineuse continue à l'aide d'une pompe à perfusion, diluer pour obtenir une concentration de 0,5 à 1 mg/ml (max. 5 mg/ml si restriction liquidienne). Les concentrations plus élevées que 5 mg/ml ne pourront être administrées que via un cathéter veineux central.

Soins intensifs néonataux : Diluer 30 mg/kg de poids corporel pour obtenir un volume final de 50 ml de liquide de perfusion. Une vitesse de perfusion intraveineuse de 0,5 ml/heure permet d'obtenir une dose de 5 microgrammes/kg/minute.

4.3 Contre-indications

Dobutrexviatris est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou au métabisulfite de sodium ou à d'autres sulfates.
- chez les patients présentant une obstruction mécanique avérée au remplissage ventriculaire ou à l'éjection ventriculaire, ou les deux, comme une tamponnade cardiaque, une sténose valvulaire sévère de l'aorte, une péricardite constrictive, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique ou une sténose subaortique hypertrophique idiopathique.
- chez les patients présentant une hypovolémie, sauf si celle-ci est corrigée par un remplissage volémique.
- en cas d'arythmie ventriculaire sévère non traitée.
- en complément à une épreuve d'effort cardiaque : infarctus du myocarde récent (au

cours des 30 jours écoulés), dissection aortique, anévrisme aortique, angor instable, hypertension non traitée, arythmies non traitées (y compris fibrillation artérielle non traitée), arythmie ventriculaire sévère avérée, troubles de l'équilibre électrolytique et anémie sévère.

- en cas de phéochromocytome.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'augmentation indésirable de la fréquence cardiaque ou de la pression sanguine systolique, ou en cas de survenue d'une arythmie, il faut réduire la dose de dobutamine ou interrompre temporairement son administration.

La dobutamine peut accélérer ou aggraver l'activité ectopique ventriculaire et, dans de rares cas, provoquer une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire. La dobutamine augmente la conduction auriculo-ventriculaire, et les patients présentant un flutter ou une fibrillation auriculaire développent fréquemment une réponse ventriculaire rapide.

Il est possible que la dobutamine induise une accélération significative de la fréquence cardiaque ou une augmentation excessive de la pression artérielle sanguine, ce qui peut accélérer la survenue d'une ischémie myocardique et provoquer une douleur thoracique et un sus-décalage du segment ST ; par conséquent, il faut être attentif à tout signe de survenue d'un infarctus du myocarde consécutif à ces effets.

La dobutamine n'améliore pas l'hémodynamique chez la plupart des patients présentant une obstruction mécanique influençant le remplissage ou l'éjection ventriculaire, ou ces deux éléments (voir rubrique 4.3).

La réponse inotrope peut être insuffisante chez les patients présentant une nette réduction de la fonction ventriculaire, par exemple en cas de tamponnade cardiaque, de sténose aortique valvulaire et de sténose subaortique hypertrophique idiopathique (voir rubrique 4.3).

Via une inhibition compétitive des récepteurs, l'effet des catécholamines de la dobutamine peut être réduit par l'administration simultanée d'un bêtabloquant.

Par ailleurs, les effets alpha adrénérgiques qui dominent à ce moment peuvent entraîner une vasoconstriction périphérique, induisant une élévation de la pression sanguine.

Administration

Avant d'administrer la dobutamine, l'hypovolémie doit être corrigée par un succédané du plasma approprié (solution de remplissage vasculaire, voir rubrique 4.3) afin d'augmenter le volume plasmatique.

Comme d'autres médicaments dotés d'une activité de type bêta-2-agoniste, la dobutamine peut également provoquer de légères baisses des concentrations de potassium sérique et, peu fréquemment, entraîner une hypokaliémie. Il est donc conseillé de contrôler les taux de potassium sérique au cours d'un traitement par la dobutamine.

Durant un traitement par dobutamine, la fréquence cardiaque et le rythme cardiaque, la pression artérielle sanguine et la vitesse de perfusion doivent être minutieusement contrôlés. Lors de l'instauration d'un traitement par dobutamine, une surveillance par ECG est recommandée jusqu'à l'obtention d'une réponse stable.

Mises en garde

La dobutamine sera utilisée avec une prudence particulière en cas d'hypotension sévère s'accompagnant d'un choc cardiogénique (pression artérielle inférieure à 70 mmHg).

Lorsque la tension sanguine baisse rapidement, une diminution de la dose ou l'arrêt de la perfusion permettront de revenir aux valeurs de tension sanguine de base. Dans un seul cas, un patient a nécessité une intervention et la correction n'a pas été obtenue immédiatement.

Si la pression artérielle sanguine reste basse ou si elle décroît progressivement pendant l'administration de la dobutamine malgré une pression ventriculaire et un débit cardiaque normaux, on peut recommander l'utilisation d'un vasoconstricteur périphérique, tel que la noradrénaline ou la dopamine.

Dobutrexviatris contient du métabisulfite de sodium.

Cette substance peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes, notamment une anaphylaxie et des crises d'asthme menaçant le pronostic vital, ou de nature moins sévère, surtout chez les patients hypersensibles.

On ignore la prévalence de l'hypersensibilité au sulfite dans la population générale, mais celle-ci est probablement faible ; cette forme d'hypersensibilité semble toutefois être plus fréquente chez les patients asthmatiques (voir rubrique 4.3).

La dobutamine ne peut s'utiliser que sous la surveillance directe de spécialistes ayant à leur disposition des appareils destinés au monitoring intensif des paramètres cardiovasculaires et rénaux, en particulier le volume sanguin, la contractilité myocardique, l'ECG, la production d'urine, la tension sanguine et le pouls, et si possible le débit cardiaque et la pression capillaire bloquée (PCB).

Après l'arrêt d'un traitement prolongé (plus de 7 jours) par la dobutamine, on observe une baisse du débit cardiaque et une augmentation de la PCB.

Chez les patients présentant une hypertension préexistante, une augmentation de la pression sanguine peut survenir.

Étant donné que l'on ignore l'effet de la dobutamine chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et hépatique, une observation étroite du patient est recommandée.

Une perfusion intraveineuse continue de dobutamine n'est que relativement efficace et peut même être nocive chez les patients présentant une insuffisance cardiaque très avancée, tant sur le plan de la qualité de vie que des chances de survie.

La dobutamine peut modifier les taux plasmatiques d'insuline et de glucose. Chez les patients diabétiques, la glycémie devra donc être contrôlée et la dose d'insuline ajustée si nécessaire.

L'utilisation de la dobutamine en tant qu'alternative aux épreuves d'effort cardiaques n'est pas recommandée chez les patients présentant un angor instable, un bloc de branche ou une pathologie cardiaque les rendant inaptes aux épreuves d'effort.

À l'instar d'autres catécholamines, la dobutamine peut induire l'apparition d'un angor chez les patients souffrant de cardiopathies ischémiques ; les patients présentant des anomalies cardiaques ischémiques feront donc l'objet d'une attention particulière s'ils sont traités par dobutamine.

Une prudence particulière est de rigueur lorsque la dobutamine est administrée à des patients traités par inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), ou à des patients présentant un phéochromocytome ou une hyperthyroïdie ; en effet, chez ces patients, les taux élevés de catécholamines ou la présence d'une hypersensibilité peut induire une augmentation significative de la pression sanguine, de la fréquence cardiaque ainsi qu'un

risque accru d'arythmies.

La rupture myocardique est une complication potentielle de l'infarctus du myocarde. Le risque de rupture myocardique (septum et paroi libre) peut être influencé par de nombreux facteurs, y compris le site de l'infarctus antérieur et le délai écoulé depuis sa survenue.

De très rares cas de rupture myocardique aigüe à issue fatale ont été rapportés durant des tests de stress sous dobutamine.

Ces dernières ont été pratiquées avant la sortie de l'hôpital de patients ayant subi un infarctus récent du myocarde (au cours des 4 à 12 jours écoulés).

Dans les cas de rupture de paroi libre signalés, l'échocardiogramme montre une paroi inférieure dyskinétique et amincie.

Les tests de stress sous dobutamine exposent les patients à un risque de rupture myocardique, risque qui doit être discuté en détail avec le patient avant de procéder à l'examen.

Échocardiographie de stress sous dobutamine

Compte tenu des complications potentiellement fatales, l'utilisation de ce type d'examen dans le cadre de l'ischémie et du diagnostic sera réservée aux spécialistes disposant d'une expérience suffisante de l'échocardiographie de stress.

L'échocardiographie de stress sous dobutamine dans le cadre de l'ischémie et du diagnostic doit être arrêtée en cas d'apparition des critères diagnostiques suivants :

- atteinte de la fréquence cardiaque maximale liée à l'âge
[(220 – âge en années) x 0,85]
- baisse de la pression sanguine systolique > 20 mmHg
- augmentation de la pression sanguine > 220/120 mmHg
- symptômes progressifs (angine de poitrine, dyspnée, étourdissement, ataxie)
- arythmie progressive (p. ex. couplage, fibrillations ventriculaires)
- troubles progressifs de la conduction
- troubles de la motilité à apparition récente dans la paroi cardiaque dans > 1 segment de la paroi (modèle à 16 segments)
- augmentation du volume systolique final
- développement d'une anomalie de la repolarisation (résultant d'une ischémie horizontale ou d'une diminution du sous-décalage du segment ST > 0,2 mV sur un intervalle de 80 (60) ms après le point J par rapport à la valeur de référence, sus-décalage progressif ou monophasique du segment ST > 0,1 mV chez les patients ayant un antécédent d'infarctus de myocarde)
- atteinte de la dose maximale

La cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome du tako-tsubo) est une complication grave susceptible de survenir suite à l'utilisation de dobutamine pendant une échocardiographie de stress (voir rubrique 4.8). L'administration de dobutamine dans le cadre d'une échocardiographie de stress doit uniquement être réalisée par un médecin ayant de l'expérience dans cette procédure. Le médecin doit faire preuve de vigilance pendant le test et la période de récupération, et doit être prêt à mettre en oeuvre une intervention thérapeutique appropriée pendant le test. En cas de cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome du tako-tsubo), la prise de dobutamine doit être arrêtée immédiatement.

En cas de complications sévères (voir rubrique 4.8), l'échocardiographie de stress sous dobutamine doit être immédiatement arrêtée.

Après l'arrêt de la perfusion, les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que leur état soit stable.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

Population pédiatrique

La dobutamine a été administrée à des enfants présentant un état de bas débit cardiaque associé à une hypoperfusion résultant d'une insuffisance cardiaque décompensée, après une chirurgie cardiaque et dans le cas d'un choc cardiogène ou septique. Certains des effets hémodynamiques du chlorhydrate de dobutamine peuvent se révéler différents d'un point de vue quantitatif ou qualitatif chez l'enfant par rapport à l'adulte. Les augmentations du rythme cardiaque et de la pression artérielle semblent plus fréquentes et plus intenses chez les enfants. La pression capillaire pulmonaire peut ne pas diminuer chez les enfants comme c'est le cas chez les adultes. Il se peut, au contraire, qu'elle augmente, notamment chez les enfants de moins d'un an. Le système cardiovasculaire des nouveau-nés a été décrit comme moins sensible à la dobutamine et l'effet hypotenseur semble être plus souvent observé chez les patients adultes que chez les jeunes enfants.

Pour ces raisons, l'administration du Dobutrexviatris chez l'enfant doit être étroitement surveillée, en tenant compte de ces données pharmacodynamiques spécifiques à l'enfant.

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

Bêtabloquants

Chez l'animal, les effets cardiaques de la dobutamine sont contrés par les bêtabloquants tels que le propranolol et le métoprolol, ce qui se traduit par une prédominance des substances alpha-bloquantes et par une augmentation de la résistance périphérique.

À l'inverse, l'effet alpha-bloquant entraîne l'apparition d'effets bêta-1- et bêta-2-adrénergiques, induisant une tachycardie et une vasodilatation.

L'ajout de dipyridamole à la dobutamine lors de l'échocardiographie peut induire une hypotension potentiellement dangereuse. Cette association ne doit pas être utilisée chez des patients suspectés de présenter des anomalies cardiaques coronaires.

Échocardiographie de stress sous dobutamine

En cas de traitement anti-angoreux, à savoir par des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque tels que les bêtabloquants, la réaction ischémique au stress sera moins marquée, voire totalement absente.

C'est pourquoi un traitement anti-angoreux doit être arrêté 12 heures avant l'échocardiographie de stress sous dobutamine.

Lorsque de l'atropine est administrée avec une dose maximale de dobutamine, on observe ce qui suit :

Suite à la prolongation de l'échocardiographie de stress, à la dose totale plus élevée de dobutamine et à l'administration concomitante d'atropine, il existe un risque accru de réactions indésirables.

Anesthésiques généraux

Des arythmies ventriculaires ont été observées chez des animaux ayant reçu les doses habituelles de dobutamine dans le cadre d'une anesthésie à base de cyclopropane ou d'halothane ; la prudence est donc de rigueur en cas d'administration de dobutamine à des patients recevant ces anesthésiques.

L'utilisation simultanée de dobutamine et d'IMAO peut entraîner une augmentation marquée de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une incidence accrue des arythmies. Cette association peut également donner lieu à des situations potentiellement fatales, telles qu'une crise hypertensive, un collapsus cardiovasculaire, une hémorragie intracrânienne et des arythmies.

L'utilisation d'une prémédication ou l'administration concomitante de bêtabloquants peut induire une diminution des effets inotropes et chronotropes suite à la liaison compétitive aux récepteurs bêta-adrénergiques, et entraîner la domination des effets alpha-adrénergiques, se traduisant par une vasodilatation périphérique.

Associés à la dobutamine, les vasodilatateurs périphériques (nitrates, nitroprusside de sodium) peuvent, plus que tout autre médicament, induire une augmentation du débit cardiaque et une baisse de la résistance périphérique systémique et de la pression de remplissage ventriculaire.

Dans une étude clinique, la coadministration de théophylline a provoqué une augmentation de la fréquence cardiaque.

La coadministration de dobutamine et de dopamine entraîne une augmentation marquée de la pression artérielle systémique et empêche l'augmentation de la pression de remplissage ventriculaire, telle que mise en évidence lors de l'administration de dopamine seule.

L'administration concomitante de dobutamine et de vasoconstricteurs périphériques, tels que la noradrénaline, augmente plus fortement la pression artérielle systémique que chacun de ces médicaments utilisés en monothérapie.

L'administration concomitante de dobutamine et d'inhibiteurs de l'ECA (comme le captopril) peut induire une augmentation du débit cardiaque associée à une augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde. La survenue d'une douleur thoracique et d'arythmies a été signalée avec cette association.

Les effets de la dobutamine pourraient être renforcés par l'utilisation simultanée d'entacapone. Les antipsychotiques contrecarrent potentiellement les effets hypertenseurs de la dobutamine.

La coadministration de dobutamine et de doxapram entraîne un risque accru d'hypertension. La coadministration de dobutamine et d'ergotamine et de méthysergide est également associée à un risque accru d'ergotisme.

L'utilisation concomitante de dobutamine et d'ocytocine peut induire une hypertension (résultant de l'augmentation des effets vasopresseurs).

L'ajout de sulfate d'atropine renforce l'augmentation de la fréquence cardiaque induite par la dobutamine et peut contrecarrer la baisse de fréquence cardiaque, comme l'ont montré les échocardiographies de stress sous dobutamine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données univoques concernant la sécurité de la dobutamine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance ou le développement postnatal, mais on ignore si la dobutamine traverse la barrière placentaire. Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu. La dobutamine ne doit pas

être utilisée pendant la grossesse, à moins que les bénéfices potentiels pour la femme ne l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si la dobutamine est excrétée dans le lait maternel chez l'animal ou chez l'homme. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par la dobutamine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par la dobutamine pour la femme.

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

Non pertinent étant donné les indications d'utilisation et la brève demi-vie de la dobutamine. Il n'existe aucune donnée mettant en évidence un quelconque effet de la dobutamine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Des perfusions de plus de 72 heures n'ont pas été associées à un nombre plus élevé d'effets indésirables que des perfusions d'une durée plus courte. Il a été prouvé que les perfusions continues de Dobutrexviatris de plus de 72 heures induisent le développement d'une tolérance partielle ; dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses plus élevées pour atteindre le même résultat.

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe système d'organe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)	Très rare ($< 1/10000$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique						Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire		Réactions d'hyper-sensibilité incluant éruption cutanée, fièvre, éosinophilie, broncho-spasmes et myocardite éosinophile	Le métabisulfite de sodium peut provoquer des réactions allergiques, y inclus une anaphylaxie et des crises d'asthme			

<u>Classe système d'organe</u>	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée
		ont été rapportées.	menaçant le pronostic vital, ou de nature moins sévère (voir rubrique 4.4).			
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>					Comme avec d'autres catécholamines, une diminution des taux sériques de potassium peut survenir. La surveillance de la kaliémie sérique doit être envisagée.	
<u>Affections du système nerveux</u>		Céphalées			Une myoclonie a été signalée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités par dobutamine.	

<u>Classe système d'organe</u>	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée
<u>Affections cardiaques</u>	Accélération de la fréquence cardiaque, palpitations, douleur intense dans la poitrine, fréquence cardiaque irrégulière, arythmies, tachycardie ventriculaire, spasmes des artères coronaires, sus-décalage du segment ST à l'ECG		Fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, obstacles à l'éjection du ventricule gauche		Ischémie myocardique, infarctus du myocarde, myocardite éosinophile, rupture myocardique fatale lors de tests de stress sous dobutamine (voir rubrique 4.4)	Cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome du tako-tsubo) (voir rubrique 4.4)
<u>Affections vasculaires</u>		Hypertension. Une augmentation marquée de la pression sanguine systolique est une indication de surdosage (voir rubrique 4.5).	Hypotension (voir rubriques 4.4 et 4.5). Vasoconstriction légère, surtout chez des patients ayant subi un traitement antérieur par bêta-bloquants.			
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Essoufflement, bronchospasmes, asthme (voir <i>Affections du système immunitaire</i>)				
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Nausées				
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>						Augmentation de l'impériosité urinaire

Classe système d'organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur thoracique non spécifique		Des cas de phlébite ont été signalés occasionnellement et des inflammations locales ont été rapportées après une infiltration accidentelle.	Nécroses cutanées	

Population pédiatrique

Les effets indésirables incluent une élévation de la pression artérielle systolique, une hypertension ou hypotension systémique, une tachycardie, des maux de tête, une augmentation de la pression capillaire pulmonaire entraînant une congestion et un œdème pulmonaire et des plaintes symptomatiques.

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

De rares cas de surdosage ont été rapportés.

Symptômes

Les symptômes de toxicité incluent : anorexie, nausées, vomissements, tremblements, anxiété, palpitations, céphalées, dyspnée, fatigue, douleur angineuse et douleur thoracique non spécifique. Les effets inotropes et chronotropes positifs de la dobutamine peuvent provoquer une hypertension, une tachyarythmie, une ischémie myocardique et une fibrillation ventriculaire. La vasodilatation périphérique peut également induire une hypotension.

La durée d'action de la dobutamine est généralement relativement courte (demi-vie : environ 2 minutes).

Traitement du surdosage

En raison de la courte demi-vie de la dobutamine, une diminution de la vitesse de perfusion ou un arrêt temporaire de la perfusion est généralement nécessaire, jusqu'à ce que le patient soit de nouveau stable.

Le patient doit être étroitement surveillé et des mesures de réanimation doivent être entreprises immédiatement si nécessaire.

L'utilité de la diurèse forcée, de la dialyse péritonéale, de l'hémodialyse ou de l'hémo-perfusion au charbon actif n'a pas été prouvée dans le traitement du surdosage de dobutamine.

En cas d'administration orale, la quantité absorbée par voie orale ou par le tractus gastro-intestinal est impossible à prévoir.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : sympathicomimétiques et dopaminergiques, Code ATC : C01CA07

Le chlorhydrate de dobutamine est une catécholamine synthétique qui possède une activité alpha-1, bêta-1 et bêta-2 mimétique.

Le chlorhydrate de dobutamine exerce un effet inotrope direct ; son action repose principalement sur la stimulation des récepteurs adrénergiques cardiaques. Comparativement, ses effets chronotropes, hypertenseurs, arythmogènes et vasodilatateurs sont plus faibles.

Contrairement à la dopamine, le chlorhydrate de dobutamine ne libère pas de noradrénaline endogène. De ce fait, son activité est indépendante des réserves cardiaques en noradrénaline.

Pour un même effet inotrope donné chez l'animal, le chlorhydrate de dobutamine augmente moins la fréquence cardiaque et diminue moins la résistance vasculaire périphérique que l'isoprénaline.

Chez l'homme, le chlorhydrate de dobutamine augmente le volume d'éjection et le débit cardiaque, et diminue la pression intraventriculaire diastolique et la résistance systémique totale, ainsi que la résistance vasculaire pulmonaire. L'augmentation de la contractilité du myocarde se reflète dans le déplacement de la courbe de la fonction ventriculaire vers le haut et vers la gauche.

L'administration de doses thérapeutiques de chlorhydrate de dobutamine n'augmente pas significativement la fréquence cardiaque. Toutefois, des doses supérieures à 10 microgrammes/kg/min peuvent induire une tachycardie.

L'augmentation du débit cardiaque étant compensée par une diminution simultanée de la résistance vasculaire périphérique, le chlorhydrate de dobutamine n'influence généralement pas la pression artérielle sanguine de façon significative. Cette dernière peut parfois augmenter, parfois diminuer. Il semble que les patients hypertendus ou ayant des antécédents d'hypertension soient plus susceptibles de subir une modification de la tension artérielle sanguine.

Chez l'animal, le chlorhydrate de dobutamine diminue la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, ce qui peut améliorer la perfusion des zones hypoventilées. De ce fait, la saturation en oxygène du sang artériel peut être diminuée chez certains patients, mais dans une moindre mesure que lors de l'administration de dopamine ou d'isoprénaline. Toutefois, chez ces patients, le chlorhydrate de dobutamine augmente généralement le transport de l'oxygène, par augmentation du débit cardiaque. Le chlorhydrate de dobutamine peut prévenir ou corriger partiellement la diminution du débit cardiaque chez les patients sous assistance respiratoire avec pression positive en fin d'expiration (PEEP).

Le chlorhydrate de dobutamine n'agit pas sur les récepteurs dopaminergiques et n'induit donc pas une dilatation sélective des vaisseaux au niveau des reins et des viscères. En revanche, le chlorhydrate de dobutamine augmente le débit sanguin rénal, le taux de filtration glomérulaire, la production d'urine et la natriurèse, par une augmentation du débit cardiaque et par une vasodilatation non sélective.

Lors des études électrophysiologiques chez l'homme et chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, l'administration de chlorhydrate de dobutamine a facilité la conduction auriculo-ventriculaire.

Comme tous les agents inotropes, le chlorhydrate de dobutamine augmente la consommation en oxygène du myocarde. Il augmente aussi la circulation coronarienne et l'apport d'oxygène au myocarde.

Les modifications dans la demande en oxygène dépendent de plusieurs facteurs, notamment : (a) les modifications du diamètre ventriculaire, qui contrôle à son tour la tension de la paroi myocardique nécessaire à la production de la pression intraventriculaire pendant la systole ; (b) les modifications de la postcharge, généralement proportionnelles aux modifications de la pression systolique ; et (c) les modifications de la fréquence cardiaque.

Lorsque l'administration d'un agent inotrope produit une diminution du diamètre ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, les besoins en oxygène peuvent n'augmenter que faiblement voire pas du tout, pour autant que la fréquence cardiaque n'augmente pas de façon marquée. De manière générale, tant chez l'animal que chez le patient cardiaque, le chlorhydrate de dobutamine ne génère pas de déséquilibre entre la consommation et l'apport en oxygène. Pendant une perfusion de chlorhydrate de dobutamine, l'augmentation de l'apport en oxygène est souvent supérieure à l'augmentation des besoins, de sorte que la saturation en oxygène dans le sinus coronaire est augmentée. Pendant l'administration de chlorhydrate de dobutamine, le rapport des concentrations artérielles et veineuses en acide lactique est généralement maintenu, ce qui prouve indirectement que le métabolisme aérobie n'est pas perturbé. L'extraction de lactate myocardique est parfois diminuée.

Une augmentation de la production de lactate a été observée chez quelques patients, surtout lorsque la fréquence cardiaque et/ou la pression artérielle sanguine avaient augmenté de façon excessive durant la perfusion de chlorhydrate de dobutamine, ou lorsqu'aucune perturbation de la fonction ventriculaire n'était présente avant l'administration du chlorhydrate de dobutamine.

Chez les patients souffrant d'angine de poitrine sans signe d'insuffisance cardiaque, la perfusion de chlorhydrate de dobutamine imite les effets de l'exercice physique : elle augmente plus les besoins en oxygène du myocarde que l'apport coronarien en oxygène, ce qui entraîne des signes cliniques réversibles d'ischémie myocardique. Ces signes cliniques peuvent inclure : une douleur angineuse, un sous-décalage du segment ST, un défaut dans la perfusion à la scintigraphie au thallium et de nouvelles anomalies dans les mouvements

des parois cardiaques.

Par rapport aux patients non traités et présentant une pathologie similaire, l'étendue de l'infarctus du myocarde ainsi que l'incidence et la sévérité des arythmies ventriculaires n'augmentent pas chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu, traités par chlorhydrate de dobutamine pendant 24 heures.

Chez l'animal, l'administration de chlorhydrate de dobutamine très tôt après une ligature des artères coronaires, réduit l'étendue de l'infarctus, par rapport à un groupe d'animaux témoins traités par du sérum physiologique ou de la dopamine.

Dans une autre étude, des animaux ayant subi un infarctus du myocarde par voie expérimentale ont reçu du chlorhydrate de dobutamine à des doses augmentant tant la fréquence cardiaque que la contractilité myocardique. Chez ces animaux, on a constaté des signes électrocardiographiques d'une augmentation de l'ischémie. Des études récentes menées chez l'animal permettent de supposer que la détérioration fonctionnelle et le risque d'extension des lésions myocardiques expérimentales observés pendant l'administration de médicaments inotropes, y compris le chlorhydrate de dobutamine, sont plus liés à leur effet chronotrope qu'à leur effet inotrope positif. Lorsque le chlorhydrate de dobutamine a été administré à des doses produisant un effet inotrope significatif et n'entraînant qu'une augmentation minimale de la fréquence cardiaque, aucune aggravation des lésions myocardiques n'a été constatée.

Le mécanisme de l'amélioration durable de la fonction ventriculaire, consécutive à une perfusion prolongée ou intermittente de chlorhydrate de dobutamine, n'est pas encore élucidé. Toutefois, dans des études cliniques menées chez l'homme, au cours desquelles le chlorhydrate de dobutamine a été administré pendant des périodes prolongées, on a observé des modifications de l'ultrastructure des mitochondries et des modifications biochimiques qui pourraient être à l'origine de cette amélioration prolongée.

L'association de Dobutrexviatris et :

- de dopamine ;
- de vasodilatateurs ;
- d'antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêtabloquants) ;

est décrite au chapitre « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ».

Population pédiatrique

La dobutamine présente également des effets inotropes chez les enfants, mais la réponse hémodynamique est quelque peu différente de celle observée chez les adultes. Bien que le débit cardiaque augmente chez les enfants, on observe que la résistance vasculaire systémique et la pression de remplissage ventriculaire ont tendance à moins diminuer. On observe également que le rythme cardiaque et la pression artérielle ont tendance à augmenter davantage chez les enfants que chez les adultes. La pression capillaire pulmonaire peut augmenter au cours de la perfusion de dobutamine chez les enfants âgés de 12 mois ou plus jeunes.

Les augmentations du débit cardiaque semblent commencer à des vitesses de perfusion de 1,0 microgramme/kg/minute, les augmentations de la pression artérielle systolique à 2,5 microgrammes/kg/minute et les modifications du rythme cardiaque à 5,5 microgrammes/kg/minute.

Les augmentations des vitesses de perfusion de dobutamine de 10 à 20 microgrammes/kg/minute entraînent généralement de nouvelles augmentations du débit cardiaque.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lors d'une perfusion IV, l'activité du chlorhydrate de dobutamine se manifeste après 1 à 2 minutes. Cependant, l'activité maximale ne sera observée qu'après une dizaine de minutes, lorsque les concentrations plasmatiques auront atteint l'équilibre, et ce quelle que soit la vitesse de perfusion. La concentration plasmatique à l'équilibre est une fonction linéaire de la vitesse de perfusion. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, la perfusion de 5 microgrammes/kg/min de chlorhydrate de dobutamine produira une concentration plasmatique moyenne d'environ 100 ng/ml.

La clairance plasmatique est de 2,4 l/min/m² et le volume de distribution s'élève à environ 20% du poids corporel. La demi-vie d'élimination plasmatique est inférieure à 3 minutes. Le chlorhydrate de dobutamine est métabolisé principalement par deux voies, d'une part par méthylation du catéchol et d'autre part par conjugaison. Les métabolites sont excrétés par voies urinaire et biliaire. Chez l'homme, l'excrétion urinaire se fait principalement sous forme de conjugués de la dobutamine et de 3-O-méthyl Dobutamine, ce dernier dérivé étant inactif.

Lors d'une perfusion continue prolongée, une tolérance partielle se développe au chlorhydrate de dobutamine. Cette tolérance devient statistiquement significative après 72 heures. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, le débit cardiaque produit par la perfusion continue de chlorhydrate de dobutamine est, après 72 heures, supérieur à 70% de la valeur obtenue après 2 heures. Ce phénomène est probablement dû à une diminution du nombre de récepteurs bêta-adrénergiques.

Population pédiatrique

Chez la plupart des patients pédiatriques, il existe une relation log-linéaire entre la concentration plasmatique de dobutamine et la réponse hémodynamique qui correspond à un modèle avec seuil.

La clairance de la dobutamine est cohérente avec la cinétique de premier ordre pour la fourchette de doses de 0,5 à 20 microgrammes/kg/minute. Chez les patients pédiatriques, les concentrations plasmatiques de dobutamine peuvent varier et aller jusqu'à doubler pour une même vitesse de perfusion. Il existe également une grande variabilité en ce qui concerne la concentration plasmatique nécessaire pour induire une réponse hémodynamique et le degré de réponse hémodynamique sur l'augmentation des concentrations plasmatiques. C'est pourquoi, en situation clinique, l'augmentation de la vitesse de perfusion de la dobutamine se décidera en fonction de chaque patient.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Métabisulfite de sodium (E223)
Acide chlorhydrique (pour l'adaptation du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'adaptation du pH)
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

- Ne pas diluer Dobutrexviatris dans une solution de bicarbonate de sodium ni dans toute autre solution alcaline.

- Ne pas utiliser Dobutrexviatris en association avec d'autres substances ou diluants contenant **à la fois** du bisulfite de sodium et de l'éthanol.
- Ne pas ajouter d'autres médicaments à la perfusion de Dobutrexviatris.

6.3 Durée de conservation

5 ans

Dobutrexviatris doit être dilué avant utilisation (voir rubrique 6.6), et la solution pour perfusion IV ainsi obtenue doit être utilisée dans les 24 heures suivant sa préparation.

L'oxydation peut produire une coloration rose pâle, qui peut encore s'intensifier avec le temps ; toutefois, cette décoloration ne modifie pas sensiblement l'activité de la solution. Ceci ne vaut naturellement que pour la durée de conservation mentionnée ci-dessus.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution à diluer pour perfusion intraveineuse - 1, 3, 5, 10, 15 ou 20 ampoules de 250 mg/20 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Dilution :

Dobutrexviatris doit encore être dilué avant son administration, jusqu'à un volume d'au moins 50 ml, pour obtenir une concentration de maximum 5 mg/ml. Pour ce faire, on utilisera l'une des solutions suivantes: glucose à 5%, glucose à 5% + 0,45% de chlorure de sodium, glucose à 5% + 0,9% de chlorure de sodium, glucose à 10%, lactate de Ringer, glucose à 5% dans une solution de lactate de Ringer, solution de lactate de sodium, solution de chlorure de sodium à 0,9%.

Ne pas diluer Dobutrexviatris dans une solution de bicarbonate de sodium à 5% ni dans toute autre solution plus alcaline. Ne pas utiliser Dobutrexviatris en association avec d'autres substances ou diluants contenant **à la fois** du bisulfite de sodium et de l'éthanol.

Les solutions IV doivent être utilisées dans les 24 heures qui suivent leur préparation.

Avant administration, toujours soumettre la solution à une inspection visuelle afin de rechercher la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration. En présence de particules ou d'une décoloration, la solution ne peut pas être administrée.

La **vitesse de perfusion** de la solution nécessaire pour administrer une dose spécifique dépend de la concentration de Dobutrexviatris dans cette solution. Le tableau ci-dessous indique les vitesses de perfusion requises (ml/kg/min) pour trois concentrations de Dobutrexviatris fréquemment utilisées (250-500-1000 microgrammes/ml) lorsque l'on

souhaite administrer les doses indiquées (microgrammes/kg/min) dans la colonne de gauche.

VITESSE DE PERFUSION POUR TROIS CONCENTRATIONS(*) DIFFÉRENTES DE DOBUTREXVIATRIS PERMETTANT D'ADMINISTRER LA DOSE REQUISE

DOSE REQUISE	VITESSE DE PERFUSION (ml/kg/min) POUR DIFFÉRENTES CONCENTRATIONS DE DOBUTAMINE	
microgrammes/kg/min 1000 microgrammes/ml ^{***}	250 microgrammes/ml [*]	500 microgrammes/ml ^{**}
0,5 0,0005	0,002	0,001
1,0 0,001	0,004	0,002
2,0 0,002	0,008	0,004
4,0 0,004	0,016	0,008
6,0 0,006	0,024	0,012
8,0 0,008	0,032	0,016
10,0 0,01	0,04	0,02
12,0 0,012	0,048	0,024
14,0 0,014	0,056	0,028

Des concentrations supérieures à 1000 microgrammes/ml peuvent être administrées chez des patients soumis à une restriction hydrique. Des concentrations allant jusqu'à 5000 microgrammes/ml ont été administrées.

* Ajouter une ampoule (250 mg) à 1 litre de diluant.

** Ajouter deux ampoules (500 mg) à 1 litre de diluant ou ajouter une ampoule (250 mg) à 500 ml de diluant.

*** Ajouter quatre ampoules (1000 mg) à 1 litre de diluant ou ajouter une ampoule (250 mg) à 250 ml de diluant.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE143613

LU : 2002096701

- 0149381: 1*1 ampoule 20 ml
- 0907918: 1*3 ampoules 20 ml
- 0907921: 1*5 ampoules 20 ml
- 0907935: 1*10 ampoules 20 ml
- 0907949: 1*20 ampoules 20 ml
- 0933269: 1*15 ampoules 20 ml

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 juillet 1988

Date de dernier renouvellement : 10 octobre 2005

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2025

Date d'approbation du texte : 08/2025