

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIOZAC 250 mg/ 20 ml soluzione per infusione endovenosa.

2. COMPOSIZIONE QUALI- QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di MIOZAC 250 mg/20 ml contiene:

PRINCIPIO ATTIVO:

Dobutamina Cloridrato 280.28 mg
equivalente a 250.0 mg
Dobutamina

Eccipiente con effetto noto:

Sodio metabisolfito 4.4 mg

Acqua per prep. iniett. 20 ml

q.b.a

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione sterile per infusione endovenosa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

MIOZAC soluzione, è indicato in tutti i casi in cui si renda necessario un supporto all'attività inotropa miocardica a breve termine, per il trattamento di pazienti adulti con scompenso cardiaco da depressa contrattilità miocardica conseguente a cardiopatia organica o ad interventi di cardiocirurgia. Nei pazienti con fibrillazione atriale a risposta ventricolare rapida, prima di istituire la terapia con MIOZAC soluzione, si deve impiegare un preparato digitalico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Secondo prescrizione medica

La velocità di infusione necessaria ad aumentare la portata cardiaca, varia generalmente da 2.5 a 10 mcg/Kg/minuto.

Raramente la velocità richiesta per ottenere l'effetto può salire a 40 mcg/Kg/minuto (vedi tabella).

VELOCITA' DI INFUSIONE PER CONCENTRAZIONI DI 250, 500 e 1000 mcg/ml			
Dosaggio di somministrazione (mcg/Kg/min)	Velocità d'infusione		
	250 mcg/ml* (ml/Kg/min)	500mcg/ml** (ml/Kg/min)	1000mcg/ml*** (ml/Kg/min)
2.5	0.01	0.005	0.0025
5	0.02	0.010	0.0050
7.5	0.03	0.015	0.0075
10	0.04	0.020	0.0100
12.5	0.05	0.025	0.0125
15	0.06	0.030	0.0150

* 250 mg/L di diluente

** 500 mg/L o 250mg/500ml di diluente

*** 1000 mg/L o 250 mg/250ml di diluente

La velocità di somministrazione e la durata della terapia debbono essere aggiustate in base alla risposta del paziente, determinata dalla frequenza cardiaca, dalla presenza di attività ectopica, dalla pressione arteriosa, dal flusso urinario e, quando possibile, dalla misurazione della pressione capillare polmonare e dalla portata cardiaca.

Nell'uomo sono state somministrate concentrazioni fino a 5000 mcg/ml (250mg/50ml).

Il volume complessivo dei liquidi da somministrare deve essere determinato in base al fabbisogno idrosalino del paziente.

Nota: MIOZAC è incompatibile con le soluzioni alcaline e non deve essere addizionato a soluzioni di bicarbonato di sodio al 5%.

MIOZAC non deve essere usato assieme ad altri agenti o soluzioni contenenti sodio bisolfito ed etanolo.

Ricostituzione del medicinale

Al momento della somministrazione, MIOZAC soluzione, deve essere ulteriormente diluito in un contenitore per uso endovenoso almeno fino ad un volume finale pari a 50 ml, usando uno dei seguenti solventi:

Destrosio al 5%	:	per iniezione
Destrosio al 5% e cloruro di sodio al 0.45%	:	“ “
Destrosio al 5% e cloruro di sodio al 0.8%	:	“ “
Destrosio al 10%	:	“ “
Isolyte®M con Destrosio al 5%	:	“ “
Ringer lattato	:	“ “
Destrosio al 5% in Ringer lattato	:	“ “
Osmitrol® al 20% in acqua	:	“ “
Cloruro di sodio al 0.9%	:	“ “
Lattato di sodio	:	“ “
Normosol®-M in D5-W	:	“ “

Le soluzioni preparate devono essere utilizzate entro le 24 ore. Le soluzioni contenenti MIOZAC soluzione, possono assumere colorazione rosa, che può aumentare d'intensità nel tempo.

Questo cambiamento di colore è dovuto a una lieve ossidazione del farmaco ma, nel tempo consigliato per la somministrazione, non si verifica una significativa perdita di potenza.

4.3 Controindicazioni

MIOZAC soluzione, è controindicato nei pazienti con stenosi subaortica ipertrofica idiopatica e in pazienti con ipersensibilità accertata al prodotto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante la somministrazione di MIOZAC soluzione, come con qualsiasi altro agente adrenergico, si devono monitorare continuamente l'ECG e la pressione arteriosa.

Inoltre, ogni qualvolta sia possibile ed ai fini di una sicura ed efficace infusione di MIOZAC soluzione, si dovrebbero monitorare la pressione capillare polmonare e la portata cardiaca.

L'ipovolemia deve essere opportunamente corretta prima di istituire il trattamento con MIOZAC soluzione.

Studi sugli animali indicano che MIOZAC soluzione, può risultare inefficace nel caso in cui siano stati somministrati di recente farmaci β -bloccanti.

In tal caso le resistenze vascolari periferiche possono aumentare.

Nessun miglioramento può essere osservato in presenza di una ostruzione meccanica marcata, come nella stenosi valvolare aortica grave.

La Dobutamina, come altri β_2 - agonisti, può provocare una modesta riduzione del potassio sierico senza raggiungere, se non raramente, livelli di ipopotassiemia. È pertanto consigliato il monitoraggio della potassiemia in corso di terapia con MIOZAC soluzione.

La cardiomiopatia da stress (sindrome di Takotsubo) è una possibile complicanza grave dell'uso di dobutamina durante l'ecocardiografia da sforzo (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di dobutamina per l'ecocardiografia da sforzo deve essere eseguita esclusivamente da un medico esperto nella procedura. Il medico deve prestare attenzione durante l'esame e il periodo di recupero e deve essere pronto a un adeguato intervento terapeutico nel corso dell'esame. In caso di cardiomiopatia da stress (sindrome di Takotsubo), la dobutamina deve essere interrotta immediatamente.

Uso dopo infarto acuto del miocardio

L'esperienza clinica con MIOZAC soluzione, dopo infarto acuto del miocardio è insufficiente a stabilire la sicurezza del farmaco per tale impiego.

È noto che qualsiasi agente farmacologico in grado di aumentare la forza contrattile del cuore e la sua frequenza possa provocare un aumento dell'area infartuata, ma non è noto se ciò possa verificarsi anche con la Dobutamina.

Aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa

MIOZAC soluzione può causare un marcato aumento della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa, specie sistolica.

Approssimativamente il 10% circa dei pazienti osservati nel corso di studi clinici ha evidenziato un aumento della frequenza di 30 pulsazioni al minuto o più e circa il 7.5% ha avuto un incremento della pressione sistolica di 50 mmHg o più.

Una riduzione del dosaggio è generalmente sufficiente ad eliminare prontamente tali effetti.

Poiché la Dobutamina facilita la conduzione atrio-ventricolare, i pazienti con fibrillazione atriale si trovano a rischio di sviluppare una risposta ventricolare rapida. I pazienti precedentemente ipertesi si trovano nella condizione di maggior rischio nei confronti di una risposta pressoria esagerata.

Attività ectopica

MIOZAC soluzione può precipitare od aggravare una attività ventricolare ectopica, ma raramente ha causato tachicardia ventricolare.

Ipersensibilità

Occasionalmente sono state riportate reazioni di ipersensibilità associate alla somministrazione di MIOZAC soluzione, incluso rash cutaneo, febbre, eosinofilia e broncospasmo.

Il prodotto contiene sodio metabisolfito: tale sostanza raramente può causare, gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flacone, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non si sono verificate interazioni medicamentose tra MIOZAC soluzione ed altri farmaci come: preparati digitalici, furosemide, spironolactone, lidocaina, glicerilnitrito, isosorbide dinitrato, morfina, atropina, eparina, protamina, potassio cloruro, acido folico e fenacetina.

Studi preliminari hanno dimostrato che l'uso concomitante della dobutamina e del nitroprussiato provoca un aumento della portata cardiaca e generalmente, una diminuzione della pressione capillare polmonare, maggiore di quella indotta dai due farmaci impiegati singolarmente.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Studi sulla riproduzione, eseguiti su ratti e conigli, non hanno evidenziato effetti sulla fertilità, danni al feto o effetti teratogeni dovuti alla dobutamina.

Il farmaco non è stato somministrato a donne in stato di gravidanza e deve pertanto essere impiegato in questi casi solo quando i potenziali benefici superino chiaramente i potenziali rischi per il feto e sotto il diretto controllo medico.

Uso in pediatria

La sicurezza e l'efficacia di MIOZAC soluzione per l'impiego in pediatria non sono state studiate.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono dati disponibili per stabilire l'effetto del medicinale sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e dell'attività ventricolare ectopica

Nella maggioranza dei pazienti, è stato notato un aumento di 10-20 mmHg della pressione sistolica ed un aumento della frequenza cardiaca di 5-15 battiti al minuto. In circa il 5% dei pazienti, si è avuto un aumento dell'extrasistolia ventricolare durante l'infusione. Tali effetti sono correlati con la dose.

Ipotensione arteriosa

Occasionalmente sono state descritte rapide cadute pressorie durante la somministrazione di dobutamina. La diminuzione della dose e l'interruzione dell'infusione riportano rapidamente i valori pressori ai livelli pre-infusionali.

Reazioni nella sede di infusione

Occasionalmente è stata riportata flebite. Sono state descritte flogosi locali a seguito di stravasi conseguenti a manovre non correttamente eseguite.

Effetti indesiderati poco comuni

Nell'1-3% dei pazienti, sono stati notati i seguenti effetti indesiderati: nausea, cefalea, dolore anginoso o dolori toracici aspecifici, palpitazioni e dispnea.

Patologie cardiache con una frequenza non nota:

cardiomiopatia da stress (sindrome di Takotsubo) (vedere paragrafo 4.4)

Sicurezza nei trattamenti a lungo termine

Gli effetti secondari per infusioni fino a 72 ore non sono stati differenti da quelli osservati nei trattamenti a breve termine.

Esami di laboratorio

MIOZAC, come altre catecolamine, può indurre una modesta riduzione della potassiemia, raramente a livelli di ipopotassiemia (vedi Speciali precauzioni per l'uso).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio da dobutamina sono stati riportati raramente.

Segni e sintomi

I fenomeni tossici da dobutamina sono in genere dovuti ad una iperstimolazione dei recettori β -cardiaci. La durata d'azione della dobutamina è generalmente breve (T_{1/2} - 2 minuti) a causa della rapida metabolizzazione da parte della catecol-O-metiltransferasi. I sintomi di tossicità comprendono anoressia, nausea e vomito, tremori, ansietà, palpitazioni, cefalea, dispnea, dolori toracici di tipo anginoso e aspecifici. Gli effetti inotropo e cronotropo positivo della dobutamina sul miocardio possono causare ipertensione, tachiaritmie, ischemia miocardica e fibrillazione ventricolare. Ipotensione può conseguire ad una vasodilatazione.

Se il prodotto viene ingerito per os, l'eventuale assorbimento dalle mucose orali ed intestinali è imprevedibile.

Trattamento

L'azione iniziale consiste nel sospendere la somministrazione della dobutamina, stabilire la pervietà delle vie aeree ed assicurare l'ossigenazione e la ventilazione. Mettere in atto prontamente le misure di rianimazione. La tachiaritmia ventricolare grave può essere trattata con successo con propanolo o lidocaina. L'ipertensione generalmente risponde alla riduzione della dose o alla interruzione della terapia.

Se necessario, monitorare accuratamente e mantenere entro limiti accettabili i segni vitali, i gas ematici, gli elettroliti sierici, etc. L'assorbimento dei farmaci da parte del tratto gastrointestinale può essere ridotto mediante carbone attivo, che molto spesso risulta più efficace dell'induzione del vomito o della lavanda gastrica. Prendere quindi in considerazione la somministrazione di carbone attivo in aggiunta alla lavanda gastrica od in sostituzione di essa. La ripetuta somministrazione di carbone può accelerare l'eliminazione di alcuni farmaci precedentemente assunti.

Nell'eseguire le manovre di svuotamento gastrico o di somministrazione di carbone attivo, assicurarsi l'integrità delle vie respiratorie.

Le manovre di diuresi forzata, dialisi peritoneale, l'emodialisi e l'emoperfusione su carbone, non hanno dimostrato di recare alcun beneficio nei casi di sovradosaggio da dobutamina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

MIOZAC soluzione è un agente inotropo ad azione diretta la cui attività primaria consiste nella stimolazione dei recettori β_1 del cuore, mentre ha effetti cronotropi, ipertensivi, aritmogeni e vasodilatatori relativamente modesti.

A differenza della dopamina non induce secrezione di noradrenalina endogena.

Negli animali di laboratorio, per un dato effetto inotropo, la dobutamina causa un minor aumento della frequenza cardiaca ed una minore diminuzione delle resistenze vascolari periferiche rispetto all'isoproterenolo.

Nei pazienti con funzione cardiaca depressa, sia la dobutamina che l'isoproterenolo inducono lo stesso aumento della portata cardiaca. La dobutamina incrementa la gittata sistolica senza aumentare significativamente la frequenza cardiaca (tuttavia, occasionalmente, è stata osservata tachicardia). L'isoproterenolo, al contrario, aumenta la portata cardiaca essenzialmente con un aumento della frequenza cardiaca, mentre la gittata sistolica varia di poco o diminuisce.

La pressione differenziale aumenta con la dobutamina come conseguenza dell'aumento della gittata sistolica. La dobutamina ha un effetto minimo sulla pressione arteriosa media in pazienti normotesi, mentre in pazienti ipotesi per sindrome da bassa gittata la pressione arteriosa media aumenta con l'aumentare della portata cardiaca.

Una facilitazione della conduzione atrio-ventricolare è stata osservata negli studi di elettrofisiologia umana ed in pazienti con fibrillazione atriale.

Le resistenze vascolari sistemiche, dopo somministrazione di dobutamina, generalmente diminuiscono. In qualche caso è possibile osservare una vasocostrizione di minimo grado. La maggior parte delle esperienze con dobutamina è stata effettuata nel breve termine, fino ad alcune ore.

Nel limitato numero dei pazienti che vennero studiati per 24, 48 e 72 ore, in alcuni l'aumento della portata cardiaca è persistito, mentre in altri è ritornato ai valori basali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'inizio dell'attività di MIOZAC soluzione si verifica in uno o due minuti: per ottenere l'effetto massimo ad una certa frequenza d'infusione, d'altra parte, possono essere necessari fino a dieci minuti. Il tempo di emivita plasmatica della dobutamina nell'uomo è di due minuti. Le principali vie metaboliche sono la metilazione e la coniugazione del gruppo catecolo.

Nelle urine umane, i principali prodotti escreti consistono in coniugati di dobutamina e di 3-0-metildobutamina. il 3-0-metil-derivato della dobutamina è inattivo.

Modificazioni delle concentrazioni sinaptiche delle catecolamine usando la reserpina o gli antidepressivi triciclici, non alterano gli effetti della dobutamina nell'animale, il che indica che gli effetti della dobutamina non sono dipendenti da meccanismi pre-sinaptici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi sul potenziale mutageno e cancerogeno della dobutamina. Studi sulla riproduzione effettuati su ratti e conigli (a dosi tossiche per la madre), hanno evidenziato una compromissione dell'impianto e non hanno rilevato effetti negativi sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio metabisolfito
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non diluire MIOZAC con bicarbonato sodico al 5% o con altre soluzioni fortemente alcaline. MIOZAC non dovrebbe essere utilizzato insieme ad altre sostanze contenenti metabisolfito di sodio ed etanolo.

6.3 Periodo di validità

Le soluzioni preparate devono essere utilizzate entro le 24 ore.
MIOZAC a confezionamento integro ha una validità di 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C e al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MIOZAC 250 mg/20ml

Il prodotto viene confezionato in flaconcini di vetro tipo I, tappati con tappi di idoneo materiale elastomero e sigillati con adatte ghiere in alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FISIOPHARMA SRL
Nucleo Industriale - PALOMONTE (SA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 033609013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

20/05/2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO