

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dobutamina Claris 12,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 12,5 mg di dobutamina (come 14,01 mg dobutamina cloridrato).

Ogni fiala da 20 ml contiene 250 mg di dobutamina (come 280,2 mg dobutamina cloridrato).

Eccipienti con effetto noto:

1 ml contiene 0.15 mg di sodio metabisolfito.

Ogni 20 ml contiene 3.0 mg di sodio metabisolfito.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, trasparente o leggermente gialla.

pH compreso tra 2.50 e 4.00.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La dobutamina è indicata negli adulti in cui sia necessario un supporto inotropico positivo nel trattamento dello scompenso da ridotta gittata cardiaca normalmente associato all'infarto miocardico, intervento a cuore aperto, cardiomiopatie, shock settico e shock cardiogeno.

La dobutamina può essere usata anche per il test di stress cardiaco, nei casi in cui il test di stress da sforzo non è fattibile.

### Popolazione pediatrica

Dobutamina è indicata in tutti i gruppi di età pediatrica (dai neonati ai 18 anni di età) come supporto inotropico in condizioni di ipoperfusione a ridotta gittata cardiaca risultante da insufficienza cardiaca scompensata, a seguito di chirurgia cardiaca, cardiomiopatie e in shock cardiogeno o settico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Modo di somministrazione

La dobutamina concentrata deve essere diluita prima dell'uso e somministrata solo per infusione ev.

La concentrazione della dobutamina somministrata dipende dal dosaggio e dal fabbisogno di liquidi del singolo paziente. In generale le concentrazioni finali utilizzate per la perfusione sono 250 microgrammi/ml, 500 microgrammi/ml o 1000 microgrammi / ml. Per le particolari precauzioni per la conservazione del preparato per infusione diluito vedere paragrafo 6.4. Elevate concentrazioni di dobutamina devono essere somministrate solo con una pompa per infusione o altri apparecchi idonei a garantire un dosaggio accurato. A causa della sua breve emivita la dobutamina deve essere somministrata per infusione endovenosa continua. La dobutamina deve essere somministrata per via

endovenosa attraverso un ago per via endovenosa o un catetere. Le seguenti soluzioni sterili per infusione endovenosa devono essere utilizzate per la diluizione di dobutamina prima dell'uso: soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/ml), soluzione di glucosio al 5% (50 mg/ml), soluzione di destrosio al 5% (50 mg/ml), oppure soluzione di Ringer lattato.

Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **Dosaggio per sistemi di rilascio per infusione:**

Una fiala di Dobutamina Claris 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) diluita ad un volume di soluzione di 500 ml (concentrazione finale 0,5 mg/ml) con uno qualsiasi dei diluenti approvati (vedere paragrafo 6.6).

Intervallo di dosaggio		Specifiche in ml/h* (gocce/min)		
		Peso paziente		
		50 kg	70 kg	90 kg
Basso 2.5 µg/kg/min	ml/h (gocce/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Medio 5 µg/kg/min	ml/h (gocce/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Alto 10 µg/kg/min	ml/h (gocce/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

\*Per concentrazioni doppie, cioè 500 mg di dobutamina aggiunti a 500 ml o 250 mg aggiunti a 250 ml di soluzione, la velocità di infusione deve essere dimezzata.

La dose da somministrare può essere calcolata tenendo conto della tabella sottostante. La velocità d'infusione in ml/min può essere ottenuta moltiplicando le velocità di infusione di ciascuna concentrazione (ml/kg/min) per il peso del paziente (kg).

	Una (1) fiala 250 mg dobutamina in 1000 ml di soluzione per infusione	Due (2) fiale 500 mg dobutamina in 1000 ml di soluzione per infusione	Quattro (4) fiale 1000 mg dobutamina in 1000 ml di soluzione per infusione
	250 microgrammi/ml	500 microgrammi/ml	1000 microgrammi/ml
Dose microgrammi/kg/min	Velocità di infusione ml/kg/min	Velocità di infusione ml/kg/min	Velocità di infusione 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

### *Dosaggio per pompe a siringa:*

Una fiala di Dobutamina Claris 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) diluita ad un volume di soluzione di 50 ml (concentrazione finale di 5 mg/ml) con uno qualsiasi dei diluenti approvati (vedere paragrafo 6.6).

Intervallo di dosaggio		Specifiche in ml/h (ml/min)		
		Peso paziente		
		50 kg	70 kg	90 kg
Basso 2.5 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	1.5 (0.025)	2.1 (0.035)	2.7 (0.045)
Medio 5 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	3.0 (0.05)	4.2 (0.07)	5.4 (0.09)
Alto 10 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	6.0 (0.10)	8.4 (0.14)	10.8 (0.18)

#### Popolazione pediatrica

Per infusioni intravenose continue usando una pompa di infusione, diluire ad una concentrazione di 0,5 fino a 1 mg/ml (massimo 5 mg/ml se c'è una restrizione di fluidi) con Glucosio 5% o Sodio cloruro 0,9%. Infondere soluzioni a concentrazione maggiore solo attraverso un catetere venoso centrale. L'infusione di dobutamina intravenosa è incompatibile con bicarbonato e con altre soluzioni fortemente alcaline.

Terapia intensiva neonatale: diluire 30mg/kg di peso corporeo ad un volume finale di 50 ml di fluido di infusione. Una velocità di infusione intravenosa di 0,5 ml/ora fornisce una dose di 5 microgrammi/kg/minuto.

#### Posologia

##### *Adulti:*

#### Supporto inotropo del miocardio:

La dose abituale da 2,5 a 10 microgrammi/kg/min deve essere regolata in base alla frequenza cardiaca, pressione sanguigna, gittata cardiaca e diuresi del paziente. L'infusione deve essere iniziata con una velocità di 2,5 microgrammi/kg/min e la dose deve essere aumentata a intervalli di 10-30 minuti fino a quando si ottiene una risposta emodinamica desiderata o fino a quando gli effetti collaterali come un' eccessiva tachicardia, aritmia, mal di testa o tremore limitano un ulteriore aumento del dosaggio. La dose deve essere adattata individualmente in base alla frequenza e al ritmo cardiaco, pressione sanguigna e flusso urinario. Occasionalmente, una dose più bassa di 0,5 microgrammi/kg/min farà ottenere una risposta. Occasionalmente può essere necessaria una dose fino a 40 microgrammi/kg/min, ma questo è raro.

Durante l'infusione continua prolungata (48-72 ore), può verificarsi una diminuzione della risposta emodinamica, il che rende necessario un aumento della dose.

#### Dosaggio per prove di stress cardiaco:

L'uso di dobutamina nei test di stress cardiaco deve essere effettuato soltanto in unità che già eseguono test da sforzo; quando si utilizza la dobutamina per questi test sono richieste inoltre anche tutte le normali cure e le precauzioni del caso, incluso la disponibilità di un defibrillatore e la presenza di personale specializzato in rianimazione.

Il dosaggio raccomandato è di un aumento incrementale della velocità di infusione da 5 microgrammi/kg/min a 10, 20, 30 fino a un massimo di 40 microgrammi/kg/minuto, ogni dose infusa per 3 minuti. In aggiunta può essere iniettata atropina durante le ulteriori infusioni della dose di picco. E' necessario un controllo continuo mediante elettrocardiogramma (ECG) e l'infusione deve essere terminata in caso di depressione del segmento ST > di 0.2 mV (2 mm), misurata 80 ms dopo il punto J, di aumento del segmento ST > di 0.1 mV (1 mm) nei pazienti senza storia di infarto del miocardio, o di qualsiasi aritmie cardiache significative.

L'infusione di dobutamina deve essere interrotta se la frequenza cardiaca raggiunge l'85% del massimo previsto in base all'età, se la pressione sanguigna supera i 220 mmHg o se si verificano una riduzione sintomatica della pressione arteriosa sistolica > di 40 mmHg rispetto alla pressione basale,

nuove anomalie cardiache legate al movimento delle pareti, grave dolore toracico o qualsiasi evento avverso non tollerabile.

#### *Anziani:*

Non è suggerita alcuna modifica del dosaggio. Occorre un attento monitoraggio della pressione arteriosa, flusso di urina e perfusione dei tessuti periferici.

Test di stress cardiaco: quando viene utilizzata in alternativa all' esercizio per il test di stress cardiaco la dose raccomandata deve iniziare con 5 microgrammi/kg/minuto, e la dose deve essere aumentata gradualmente di 5 microgrammi/kg/min ogni 8 minuti, con una velocità massima di 20 microgrammi/kg/minuto. E' indispensabile un continuo monitoraggio ECG e l'infusione deve essere interrotta in caso di depressione del segmento ST > 3 mm o di qualsiasi aritmia ventricolare. L'infusione deve essere interrotta anche se la frequenza cardiaca raggiunge quella massima calcolata per l'età/sexo, se la pressione sistolica supera i 220 mmHg o se si verificano altri effetti collaterali.

#### *Popolazione pediatrica:*

In tutti i gruppi di età pediatrica (dai neonati ai 18 anni di età) è raccomandata una dose iniziale di 5 microgrammi/kg/min, aggiustata in base alla risposta clinica a 2-20 microgrammi/kg/min. Occasionalmente, una dose bassa come 0,5-1,0 microgrammi / kg / min produrrà una risposta.

C'è ragione di credere che la dose minima efficace per i bambini è più alta rispetto a quella per gli adulti. Bisogna prestare attenzione nel somministrare alte dosi, perché c'è ragione di credere che la massima dose tollerata dai bambini è più bassa rispetto a quella degli adulti. La maggior parte delle reazioni avverse (la tachicardia in particolare) sono osservate quando il dosaggio è più alto o uguale di 7,5 microgrammi/kg/minuto, ma gli effetti indesiderati possono regredire rapidamente riducendo o bloccando la velocità dell'infusione di dobutamina.

Una grossa variabilità è stata notata tra i pazienti pediatrici in riferimento sia alla concentrazione plasmatica necessaria ad iniziare una risposta emodinamica (soglia), sia alla velocità della risposta emodinamica all'aumento della concentrazione plasmatica, che dimostra che la dose richiesta per i bambini non può essere determinata a priori e deve essere aumentata gradualmente per monitorare la "finestra terapeutica", presumibilmente inferiore nei bambini.

### **4.3 Controindicazioni**

- Pazienti con ipersensibilità accertata o sospetta alla dobutamina, metabisolfito di sodio o altri solfati o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con marcata ostruzione meccanica che interessa il riempimento o lo svuotamento ventricolare, o entrambi, come tamponamento cardiaco, stenosi valvolare aortica grave, pericardite costrittiva, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva o stenosi subaortica ipertrofica idiopatica.
- Pazienti con ipovolemia a meno che non sia stata corretta dalla sostituzione del volume.
- Serie aritmie ventricolari incontrollate.
- Inoltre, per la prova di stress cardiaco: Infarto miocardico recente (entro 30 giorni), dissezione aortica, aneurisma aortico, angina instabile, ipertensione non controllata, aritmie non controllate (incluso la fibrillazione atriale non controllata), grave aritmia ventricolare nota, squilibrio elettrolitico e anemia grave.
- Feocromocitoma.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso si verifichi un aumento eccessivo del battito cardiaco o della pressione sanguigna sistolica o se si verifichi un'aritmia la dose di dobutamina deve essere ridotta o il farmaco deve essere interrotto

temporaneamente.

La dobutamina può precipitare o esacerbare l'attività ventricolare ectopica, raramente ha causato tachicardia o fibrillazione ventricolare. La dobutamina aumenta la conduzione atrioventricolare; i pazienti con fibrillazione o flutter atriale possono sviluppare una rapida risposta ventricolare.

C'è la possibilità che la dobutamina possa causare un aumento significativo della frequenza cardiaca o un aumento eccessivo della pressione arteriosa che può intensificare o ampliare un'ischemia miocardica, causare dolore anginoso ed aumentare il segmento ST, quindi deve essere usata con cautela dopo infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.3).

La dobutamina non migliorerà l'emodinamica nella maggior parte dei pazienti affetti da ostruzione meccanica che interessa il riempimento o lo svuotamento ventricolare, o entrambi (vedere paragrafo 4.3).

Una risposta inotropica può essere insufficiente in pazienti con marcata riduzione della conformità ventricolare, ad esempio con tamponamento cardiaco, stenosi aortica valvolare e stenosi subaortica ipertrofica idiopatica (vedere paragrafo 4.3).

L'effetto catecolaminergico della dobutamina, via inibizione competitiva del recettore, può essere ridotto con la somministrazione simultanea di un beta-bloccante. Inoltre, gli effetti alfa predominanti a quel tempo possono provocare una vasocostrizione periferica con conseguente aumento della pressione arteriosa.

#### *Somministrazione*

Prima della somministrazione di dobutamina, l'ipovolemia deve essere corretta con un adeguato volume plasmatico expander (vedere paragrafo 4.3). Come altri farmaci con attività beta-2-agonista, la dobutamina può produrre lievi riduzioni nelle concentrazioni di potassio sierico e occasionalmente può verificarsi ipokaliemia. Durante il trattamento con dobutamina occorre prendere in considerazione il monitoraggio del potassio sierico.

Durante la somministrazione di dobutamina, devono essere monitorati attentamente la frequenza cardiaca e il ritmo cardiaco, la pressione arteriosa e la velocità di infusione. Quando si inizia la terapia, è raccomandato il monitoraggio elettrocardiografico fino all'ottenimento di una risposta stabile.

#### *Attenzione*

La dobutamina deve essere usata con cautela nella ipotensione grave con complicazione da shock cardiogeno (pressione arteriosa media inferiore a 70 mm Hg). Se la pressione sanguigna scende rapidamente, diminuendo la dose o interrompendo l'infusione del medicinale in genere si ottiene un ritorno ai valori di pressione sanguigna basali. Talvolta può essere richiesto l'intervento e la reversibilità potrebbe non essere immediata.

Se la pressione arteriosa resta bassa o diminuisce progressivamente durante la somministrazione di dobutamina, nonostante un'adeguata pressione di riempimento ventricolare e di gittata cardiaca, si può prendere in considerazione l'uso di un agente vasocostrittore periferico come ad esempio, noradrenalina o dopamina.

Dobutamina Claris concentrato per soluzione per infusione contiene metabisolfito di sodio nella formulazione. Ciò può causare reazioni di tipo allergico, inclusa anafilassi ed episodi asmatici pericolosi per la vita o meno gravi in alcuni individui sensibili. La prevalenza generale della sensibilità al solfito nella popolazione in genere è sconosciuta, ma è probabilmente bassa; tale sensibilità sembra verificarsi più frequentemente nei pazienti asmatici (vedere paragrafo 4.3).

La dobutamina deve essere utilizzata solo sotto il diretto controllo del medico in strutture presso le quali sono disponibili le attrezzature per il monitoraggio regolare, intensivo dei parametri cardiovascolari e renali, in particolare, il volume di sangue, la contrattilità miocardica,

l'elettrocardiografia, il flusso urinario, la pressione del sangue e le pulsazioni e, se possibile, la gittata cardiaca e la pressione capillare polmonare (PWP).

Dopo l'interruzione di una terapia a lungo termine (più di 7 giorni) con dobutamina è stata osservata una diminuzione della gittata cardiaca ed un aumento della PWP.

Nei pazienti con ipertonia pre-esistente può verificarsi un aumento della pressione arteriosa.

Poiché non è noto l'effetto della dobutamina sulla funzione renale ed epatica compromessa, è consigliabile uno stretto controllo.

La dobutamina somministrata per via endovenosa continua ha un beneficio limitato e può in effetti essere dannosa per i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata per quanto riguarda la qualità della vita e i tassi di sopravvivenza.

La dobutamina può alterare i livelli plasmatici di insulina e di glucosio. Di conseguenza, nei pazienti diabetici, la concentrazione di glucosio deve essere controllata e, se necessario regolare la dose di insulina.

L'uso di dobutamina come alternativa all'esercizio per il test di stress cardiaco non è raccomandato nei pazienti con angina instabile, blocco di branca o qualsiasi altra condizione cardiaca che potrebbe renderli inadatti per il test da sforzo.

Come per altre catecolamine, la dobutamina può innescare un inizio di angina nei pazienti con cardiopatia ischemica e, di conseguenza particolare attenzione deve essere esercitata quando la dobutamina è somministrata in pazienti con cardiopatia ischemica.

Particolare cautela deve essere esercitata quando si utilizza la dobutamina in pazienti trattati con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) e nei pazienti con feocromocitoma o con ipertiroidismo a causa dei livelli aumentati di catecolamine o della sensibilità, il che può tradursi in un marcato aumento della pressione arteriosa, frequenza cardiaca e maggiore incidenza di aritmie.

La rottura cardiaca è una potenziale complicazione dell'infarto miocardico. Il rischio di rottura cardiaca (parete settale e libera) può essere influenzata da una varietà di fattori, tra cui il sito e la durata dell'infarto. Sono stati riportati casi rari di rottura cardiaca acuta fatale durante il test di stress con dobutamina. Questi eventi si sono verificati nel corso degli esami pre-dimissione nei pazienti ospedalizzati con recente (4-12 giorni) infarto del miocardio. Nei casi riportati di rottura della parete libera, l'ecocardiogramma a riposo ha mostrato una parete inferiore discinetica e assottigliata. I pazienti considerati a rischio di rottura cardiaca durante il test con dobutamina devono essere quindi attentamente valutati prima del test.

#### Ecocardiografia da stress con Dobutamina

A causa di possibili complicazioni pericolose per la vita l'uso nell'ambito della diagnostica di ischemia e di vitalità è consentito solo ad un medico con sufficiente esperienza personale nell'ecocardiografia da stress

L'ecocardiografia da stress con dobutamina nel campo della diagnostica di ischemia e di vitalità deve essere interrotta se si verificano uno dei seguenti parametri diagnostici:

- raggiungimento della massima frequenza cardiaca calcolata in base all'età [(220-età in anni) x 0.85],
- diminuzione della pressione arteriosa sistolica > 20 mmHg,
- aumento della pressione sanguigna > 220/120 mmHg,
- sintomi progressivi (angina pectoris, dispnea, vertigini, atassia),
- aritmia progressiva (ad esempio della giunzione, a salve ventricolari),
- disturbi progressivi della conduzione,
- disturbi della motilità della parete recentemente sviluppati > di 1 segmento di parete (modello a 16 segmenti),

- aumento del volume endostolico,
- sviluppo di anomalie della ripolarizzazione (causate da ischemia orizzontale o depressione del tratto ST inclinato verso il basso > 0.2 mV a un intervallo di 80 (60) ms dopo il punto J rispetto al basale, elevazione del segmento ST progressiva o monofasica > 0.1 mV in pazienti senza un precedente infarto del miocardio),
- raggiungimento della dose di picco.

Anche in caso di gravi complicanze (vedere paragrafo 4.8) l'ecocardiografia da stress con dobutamina deve essere immediatamente interrotta.

Al termine dell'infusione, i pazienti devono essere monitorati fino alla loro stabilizzazione.

#### Popolazione pediatrica

La dobutamina è stata somministrata a bambini con uno stato di ipoperfusione gittata ridotta risultante da insufficienza cardiaca scompensata, a seguito di chirurgia cardiaca, cardiomiopatie e in shock cardiogeno e settico. Alcuni degli effetti emodinamici della dobutamina cloridrato possono essere qualitativamente e quantitativamente diversi nei bambini rispetto agli adulti.

Aumento della frequenza cardiaca e della pressione del sangue appaiono più frequenti e intensi nei bambini. La pressione capillare polmonare può non diminuire nei bambini, come succede negli adulti, o può aumentare, specialmente nei bambini al di sotto dell'anno di età. È stato riportato che il sistema cardiovascolare dei neonati è meno sensibile alla dobutamina e l'effetto ipotensivo sembra essere più spesso osservato nei pazienti adulti rispetto ai bambini piccoli.

Pertanto, l'uso di dobutamina nei bambini dovrebbe essere monitorato attentamente, tenendo a mente queste caratteristiche farmacodinamiche.

Questo medicinale contiene 0,0504 mmol (1,160 mg) di sodio per dose. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Agenti bloccanti beta-adrenergici

Negli animali gli effetti cardiaci della dobutamina sono antagonizzati da agenti beta-bloccanti come il propranololo e metoprololo, con conseguente prevalenza degli agenti bloccanti alfa-adrenergici ed una maggiore resistenza periferica.

Al contrario, il blocco alfa-adrenergico può rendere apparenti gli effetti beta 1 e beta 2 con conseguente tachicardia e vasodilatazione.

L'aggiunta di dipiridamolo alla dobutamina per l'ecocardiografia può causare ipotensione potenzialmente pericolosa. L'associazione non deve essere usata in pazienti con sospetta malattia coronarica.

##### Ecocardiografia da stress con dobutamina

Nel caso della terapia anti-anginosa, in particolare nell'abbassamento della frequenza cardiaca con agenti come i beta-bloccanti, la reazione allo stress ischemico è meno pronunciata o può essere del tutto inesistente.

Quindi potrebbe essere necessario sospendere la terapia anti-anginosa 12 ore prima dell'ecocardiografia da stress con dobutamina.

Quando si aggiunge atropina al più alto livello di titolazione di dobutamina si può osservare quanto segue:

a causa della durata prolungata del protocollo dell'ecocardiografia da stress, della più alta dose totale di dobutamina e della somministrazione simultanea di atropina, vi è un aumentato rischio di eventi avversi.

#### Anestetici generali

Sono state segnalate aritmie ventricolari in animali che avevano ricevuto dosi abituali di dobutamina durante anestesia con alotano o ciclopropano; pertanto, deve essere usata cautela nella somministrazione di dobutamina a pazienti che ricevono questi anestetici.

L'uso concomitante di dobutamina e IMAO può causare un marcato aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e un aumento dell'incidenza di aritmie. Può provocare anche gli eventi mortali come crisi ipertensive, collasso cardiocircolatorio, emorragia intracranica e aritmie.

Un pre-trattamento o una somministrazione concomitante di farmaci  $\beta$ -bloccanti può provocare una diminuzione degli effetti inotropi e cronotropi dovuti al legame competitivo con i recettori beta e una predominanza degli effetti alfa1-mediati con conseguente vasodilatazione periferica.

Vasodilatatori periferici (ad esempio nitrati, nitroprussiato di sodio) in combinazione con dobutamina possono aumentare la gittata cardiaca e diminuire la resistenza periferica sistemica e la pressione di riempimento ventricolare più dei farmaci somministrati singolarmente.

In uno studio clinico l'uso concomitante di teofillina con dobutamina è risultato in un aumento della frequenza cardiaca.

L'uso concomitante di dobutamina e dopamina aumenta marcatamente la pressione arteriosa sistemica e previene l'aumento della pressione di riempimento ventricolare osservato con la dopamina somministrata singolarmente.

L'uso concomitante di dobutamina e di agenti vasocostrittori periferici, come la noradrenalina aumenta marcatamente la pressione sistemica arteriosa, più che con i farmaci somministrati entrambi singolarmente.

La somministrazione concomitante di dobutamina e ACE-inibitori (ad esempio captopril) può provocare un aumento della gittata cardiaca accompagnata da un aumento del consumo di ossigeno miocardico. Con questa combinazione è stata segnalata la comparsa di dolore toracico e aritmie.

Gli effetti della dobutamina possono essere rafforzati dall'uso concomitante di entacapone. Gli effetti ipertensivi della dobutamina possono essere antagonizzati dagli antipsicotici.

Vi è un aumento del rischio di ipertensione quando dobutamina è somministrata con doxapram. Vi è un aumento del rischio di ergotismo quando dobutamina è somministrata con ergotamina e metisergide.

L'uso concomitante di dobutamina e ossitocina può causare ipertensione (dovuta agli effetti vasopressori rafforzati).

L'aggiunta di atropina solfato esalta gli aumenti della frequenza cardiaca indotti da dobutamina e può contrastare il rallentamento della frequenza cardiaca osservato occasionalmente nel test di stress cardiaco con dobutamina.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono dati sufficienti sulla sicurezza della dobutamina nella gravidanza nell'uomo. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, ma non è noto se la dobutamina attraversa la placenta (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. La dobutamina



non deve essere usata in gravidanza a meno che i potenziali benefici per la donna superino i potenziali rischi per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se la dobutamina sia escreta nel latte materno animale o umano. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con dobutamina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con dobutamina per la donna.

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

Non rilevante in considerazione delle indicazioni per l'uso e la breve emivita della dobutamina.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Infusioni per un massimo di 72 ore non hanno mostrato effetti collaterali diversi da quelli osservati con infusioni brevi. Ci sono prove che una tolleranza parziale si sviluppa con infusioni continue di dobutamina per 72 ore o più; di conseguenza, dosi più alte possono essere richieste per mantenere gli stessi effetti.

*Per classificare la frequenza degli effetti indesiderati sono state usate le seguenti terminologie:*

Molto comune	( $\geq 1/10$ )
Comune	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comune	( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )
Raro	( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
Molto raro	( $< 1/10000$ )
Non nota	<b>(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

#### *Disturbi del sistema immunitario:*

**Comune:** sono state segnalate reazioni di ipersensibilità incluse eruzione cutanea, febbre, eosinofilia e broncospasmo.

**Raro:** il sodio metabisolfito può causare reazioni di tipo allergico, inclusa anafilassi ed episodi asmatici pericolosi per la vita o episodi meno gravi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

**Molto raro:** come con altre catecolamine, si sono verificate diminuzioni delle concentrazioni di potassio sierico. Occorre prendere in considerazione il monitoraggio del potassio sierico.

#### *Patologie del sistema nervoso:*

**Comune:** mal di testa

**Molto raro:** è stato segnalato mioclono in pazienti con grave insufficienza renale trattati con dobutamina.

#### *Patologie cardiache:*

**Molto comune:** aumento del battito cardiaco, palpitazioni, grave dolore al torace, battito cardiaco irregolare, aritmia, tachicardia ventricolare, spasmo delle arterie coronarie, aumento del segmento ST all'elettrocardiogramma.

**Non comune:** fibrillazione atriale, fibrillazione ventricolare, ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

**Molto raro:** ischemia miocardica, infarto del miocardio, miocardite eosinofila, rottura cardiaca fatale durante il test di stress con dobutamina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie vascolari:*

Comune: ipertensione. Un netto aumento della pressione arteriosa sistolica indica un sovradosaggio (vedere anche paragrafo 4.5).

Non comune: ipotensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Lieve vasocostrizione, specialmente in pazienti pre-trattati con beta-bloccanti.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Comune: respiro affannoso, broncospasmo, asma (vedere *Disturbi del sistema immunitario*).

#### *Disturbi gastrointestinali*

Comune: nausea.

#### *Disturbi renali e urinari:*

Non nota: urgenza urinaria.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Comune: dolore toracico non-specifico.

Raro: è stata occasionalmente riportata flebite e sono stati descritti locali alterazioni infiammatorie dopo infiltrazione accidentale.

Molto raro: necrosi cutanea.

#### Popolazione pediatrica

Gli effetti indesiderati includono un aumento della pressione sanguigna sistolica, ipertensione sistemica o ipotensione, tachicardia, mal di testa e aumento della pressione polmonare capillare che porta alla congestione polmonare, all'edema e a problemi sintomatici.

#### **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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Raramente è stato segnalato sovradosaggio.

#### **Sintomi**

I sintomi di tossicità possono includere: anoressia, nausea, vomito, tremori, ansia, palpitazioni, cefalea, respiro corto, stanchezza e dolore al petto di tipo anginoso e non specifico. Gli effetti inotropi positivi e cronotropi di dobutamina possono causare ipertensione, tachiaritmie, ischemia miocardica e fibrillazione ventricolare. L'ipotensione può derivare dalla vasodilatazione. La durata di azione della dobutamina è generalmente breve (emivita, circa 2 minuti).

#### **Trattamento**

A causa della breve durata di azione della dobutamina, di solito è necessaria solo una riduzione della velocità di infusione o una cessazione transitoria dell'infusione fino alla stabilizzazione del paziente.

Interrompere temporaneamente la dobutamina fino a quando si stabilizzano le condizioni del paziente. Il paziente deve essere monitorato e deve essere rianimato immediatamente con misure idonee.

Diuresi forzata, dialisi peritoneale, emodialisi o emoperfusione con carbone non si sono dimostrate di alcun beneficio.

Se il prodotto viene ingerito, si può verificare un'assorbimento imprevedibile dalla bocca e dal tratto gastrointestinale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: stimolanti cardiaci esclusi i glicosidi cardiaci, agenti adrenergici e dopaminergici  
codice ATC: C01CA07

Meccanismo d'azione:

La dobutamina è un agonista selettivo beta-adrenergico il cui meccanismo d'azione è complesso.

Si ritiene che gli effetti beta-adrenergici siano il risultato della stimolazione dell'attività adenilciclasica.

Alle dosi terapeutiche, la dobutamina ha anche lievi effetti agonisti adrenergici verso i recettori beta-2 e alfa-1 che sono relativamente equilibrati e risultano in un minimo effetto netto diretto sul sistema vascolare. La dobutamina non causa il rilascio di noradrenalina endogena. Il principale effetto della dobutamina alle dosi terapeutiche è la stimolazione cardiaca.

Mentre l'effetto inotropo positivo del farmaco sul miocardio sembra essere mediato principalmente attraverso la stimolazione beta-1-adrenergica, evidenze sperimentali suggeriscono che può essere coinvolta anche la stimolazione alfa-1-adrenergica e che l'attività alfa-1-adrenergica risulta principalmente dallo (-)-stereoisomero del farmaco.

Gli effetti beta-1-adrenergici della dobutamina esercitano un effetto inotropo positivo sul miocardio e comportano un aumento della gittata cardiaca a causa di un aumento della contrattilità del miocardio e della gittata sistolica. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia diminuisce l'aumentata pressione di riempimento del ventricolo sinistro. Alle dosi terapeutiche, la dobutamina causa una diminuzione della resistenza periferica; tuttavia, la pressione arteriosa sistolica e le pulsazioni possono rimanere invariate o possono aumentare a causa della aumentata gittata cardiaca. Alle dosi usuali la frequenza cardiaca non è sostanzialmente cambiata. Il flusso coronarico e il consumo di ossigeno miocardico sono generalmente aumentati a causa di un aumento della contrattilità miocardica.

La dobutamina facilita la conduzione atrioventricolare e abbrevia o non provoca importanti cambiamenti nella conduzione intraventricolare. La tendenza della dobutamina ad indurre aritmie cardiache può essere leggermente inferiore a quella della dopamina ed è notevolmente inferiore a quella dell'isoproterenolo o delle altre catecolamine. La resistenza vascolare polmonare può diminuire se è inizialmente elevata e la pressione arteriosa polmonare media può diminuire o rimanere invariata. La dobutamina non sembra influenzare i recettori dopaminergici e non provoca vasodilatazione renale o mesenterica; tuttavia, il flusso urinario può aumentare a causa di un aumento della gittata cardiaca.

#### Popolazione pediatrica

La dobutamina esercita un effetto inotropo nei bambini, ma la risposta emodinamica è diversa rispetto a quella negli adulti. Sebbene la gittata cardiaca aumenti nei bambini, c'è la tendenza ad una diminuzione inferiore della resistenza vascolare sistemica e della pressione di riempimento ventricolare ed invece un aumento maggiore nei bambini della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa rispetto agli adulti. La pressione capillare polmonare può aumentare durante l'infusione di dobutamina in bambini di 12 mesi di età o più piccoli.

Gli aumenti della gittata cardiaca cominciano ad essere evidenti già ad una velocità di infusione ev di 1,0 microgrammi/Kg/minuto, gli aumenti della pressione sistolica a 2.5 microgrammi/kg/minuto e variazioni della frequenza cardiaca a 5.5 microgrammi/kg/minuto.

Un aumento della velocità di infusione da 10 a 20 microgrammi/kg/minuto generalmente portano ad un ulteriore aumento della gittata cardiaca.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: la dobutamina somministrata per via orale viene rapidamente metabolizzata nel tratto gastrointestinale. A seguito di somministrazione e.v., l'inizio d'azione della dobutamina si verifica entro 2 minuti. Le concentrazioni plasmatiche di picco e gli effetti di picco del farmaco si verificano entro 10 minuti dall'inizio di una infusione endovenosa. Gli effetti del farmaco cessano poco dopo la sospensione dell'infusione.

Distribuzione: Non è noto se la dobutamina attraversa la placenta o si distribuisce nel latte.

Eliminazione: L'emivita plasmatica della dobutamina è di circa 2 minuti. La dobutamina è metabolizzata nel fegato e in altri tessuti dalle catecol-O-metiltransferasi nel composto inattivo, 3-O-metildobutamina, e dalla coniugazione con acido glucuronico. I coniugati di dobutamina e di 3-O-metildobutamina vengono escreti principalmente nelle urine e, in misura minore nelle feci.

### Popolazione pediatrica

Nella maggior parte dei pazienti pediatrici esiste una relazione logaritmica lineare tra la concentrazione plasmatica di dobutamina e la risposta emodinamica che è coerente con il modello soglia.

La clearance della dobutamina è coerente con una cinetica di primo ordine nel range di dosaggio da 0,5 a 20 microgrammi/kg/minuto. La concentrazione plasmatica di dobutamina può variare fino a 2 volte tra i pazienti pediatrici quando somministrato alla medesima velocità di infusione e c'è una grande variabilità sia nella concentrazione plasmatica di dobutamina necessaria ad iniziare una risposta emodinamica che la velocità di risposta emodinamica all'aumento delle concentrazioni plasmatiche. Pertanto, nella pratica clinica la velocità di infusione della dobutamina deve essere titolata individualmente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute. Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno o cancerogeno della dobutamina. Studi condotti su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna evidenza di danni al feto o effetti teratogeni. Nessuna influenza sulla fertilità è stata osservata nei ratti.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio metabisolfito (E223)  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

E' stato riportato che la dobutamina è incompatibile con le soluzioni alcaline e non deve essere miscelata con bicarbonato di sodio al 5%, o altre soluzioni alcaline forti come aminofillina, furosemide. Si sono verificate precipitazioni con bumetanide, gluconato di calcio, insulina, diazepam e fenitoina. A causa delle potenziali incompatibilità fisiche, la dobutamina non deve essere miscelata con altri farmaci nella stessa soluzione.

La dobutamina non deve essere usata con farmaci o diluenti contenenti bisolfiti o etanolo. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

#### Dopo diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8 °C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere più lunghe di 24 ore a 2-8 °C a meno che la ricostituzione/diluizione (etc.) sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Prima del primo utilizzo, non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Le infusioni devono essere preparate in asepsi.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

Gettare qualsiasi prodotto inutilizzato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiala da 20 ml di vetro trasparente (tipo I) in una confezione da 5 e da 1 fiala.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Dobutamina Claris concentrata deve essere diluita prima dell'uso e somministrata per infusione e.v.

Generalmente le concentrazioni finali utilizzate per l'infusione sono di 250 microgrammi/ml, 500 microgrammi/ml o 1000 microgrammi/ml. Vedere paragrafo 4.2 per il metodo e la durata della somministrazione.

Prima dell'uso per infusione endovenosa possono essere utilizzate per la diluizione della dobutamina le seguenti soluzioni sterili: soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/ml), soluzione di glucosio al 5% (50 mg/ml), soluzione di destrosio al 5% (50 mg/ml), oppure di soluzione Ringer lattato.

Le soluzioni diluite contenenti dobutamina cloridrato possono assumere colorazione rosa. Questa alterazione del colore, che può aumentare d'intensità nel tempo è il risultato di una leggera ossidazione del farmaco. Tuttavia, non vi è alcuna perdita significativa di efficacia del farmaco nei limiti del tempo massimo consigliati per la conservazione in uso di 24 ore a 2-8 °C.

Il prodotto inutilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Claris Lifesciences UK Limited,  
Crewe Hall, Golden Gate Lodge, Crewe,  
CW1 6UL, Cheshire,  
Regno Unito

- 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
044897015 - "12,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 fiala in vetro da 20 ml  
044897027 - "12,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 5 fiale in vetro da 20 ml
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco