

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dobutamina SUN 5 mg/ml - soluzione per infusione in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml della soluzione per infusione contiene dobutamina (sotto forma di cloridrato), corrispondente a 5 mg di dobutamina.

Ogni siringa preriempita da 50 ml contiene dobutamina (sotto forma di cloridrato), corrispondente a 250 mg di dobutamina.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni siringa preriempita da 50 ml contiene 162 mg (7,04 mmol) di sodio. Un ml contiene 3,24 mg (0,14 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione in siringa preriempita

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro, con un pH compreso tra 3,4 e 3,8 e un'osmolarità compresa tra 270 e 330 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La dobutamina è indicata negli adulti che necessitano di un supporto inotropo positivo nel trattamento dello scompenso cardiaco dovuto a contrattilità depressa, causata da una cardiopatia organica o a seguito di un intervento di cardiochirurgia.

Nota: Nello shock cardiogeno caratterizzato da insufficienza cardiaca con ipotensione grave e in caso di shock settico, la dobutamina può essere utile se aggiunta a vasocostrittori come preferibilmente la noradrenalina, o la dopamina in caso di funzione ventricolare alterata, aumento della pressione di riempimento dei ventricoli e aumento della resistenza sistemica.

La dobutamina può anche essere utilizzata per la rilevazione dell'ischemia miocardica e del miocardio vitale nell'ambito di un esame ecocardiografico (ecocardiografia da stress con dobutamina), se i pazienti non possono sottoporsi a un periodo di esercizio fisico o se l'esercizio non fornisce informazioni valide.

Popolazione pediatrica

La dobutamina è indicata in tutte le fasce di età pediatrica (dai neonati ai 18 anni di età) come supporto inotropo negli stati di ipoperfusione a ridotta gittata cardiaca derivanti da insufficienza cardiaca scompensata, a seguito di intervento di cardiochirurgia, cardiomiopatie e shock cardiogeno o settico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi di dobutamina devono essere adattate individualmente.

La velocità di infusione dipende dalla risposta del paziente alla terapia e dalle reazioni avverse riscontrate.

Supporto inotropo miocardico

Dosaggio negli adulti

In base all'esperienza acquisita, la maggior parte dei pazienti risponde a dosi di 2,5-10 microgrammi di dobutamina/kg/minuto. In singoli casi sono state somministrate dosi fino a 40 microgrammi di dobutamina/kg/minuto.

Dosaggio nei pazienti in età pediatrica

Per tutti i gruppi in età pediatrica (dai neonati ai 18 anni), si raccomanda una dose iniziale di 5 microgrammi/kg/minuto adattata in base alla risposta clinica a 2-20 microgrammi/kg/minuto. Occasionalmente, una dose di appena 0,5-1,0 microgrammi/kg/minuto produrrà una risposta.

C'è motivo di ritenere che il dosaggio minimo efficace per i bambini sia superiore a quello per gli adulti. Occorre prestare attenzione nell'applicare dosi elevate perché vi è anche motivo di ritenere che il dosaggio massimo tollerato per i bambini sia inferiore a quello per gli adulti. La maggior parte delle reazioni avverse (in particolare la tachicardia) è stata riscontrata con un dosaggio superiore o pari a 7,5 microgrammi/kg/minuto. Tuttavia, la riduzione o l'interruzione della velocità di infusione di dobutamina è tutto ciò che serve per una rapida eliminazione degli effetti indesiderati.

È stata riscontrata una grande variabilità tra i pazienti pediatrici per quanto riguarda sia la concentrazione plasmatica necessaria per avviare una risposta emodinamica (soglia) sia la velocità di risposta emodinamica all'aumento delle concentrazioni plasmatiche, il che dimostra che la dose richiesta per i bambini non può essere determinata a priori e deve essere titolata per consentire un "intervallo terapeutico" apparentemente minore nei bambini.

Dosaggio negli anziani

Non viene suggerita alcuna variazione di dosaggio. È necessario un attento monitoraggio della pressione arteriosa, del flusso urinario e della perfusione dei tessuti periferici.

Tabelle delle velocità di infusione con diverse concentrazioni iniziali per vari dosaggi

La somministrazione di dobutamina deve essere effettuata in infusione endovenosa continua con una pompa/sistema ad erogazione costante.

Dosaggio per sistemi di rilascio per infusione

Dobutamina SUN 5 mg/ml - soluzione per infusione in siringa preriempita diluita a un volume di soluzione di 500 ml (concentrazione finale di 0,5 mg/ml)

Intervallo di dosaggio		Specifiche in ml/h* (ml/min)		
		Peso del paziente		
		50 kg	70 kg	90 kg
Basso 2,5 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	15 (0,25)	21 (0,35)	27 (0,45)
Medio 5 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	30 (0,5)	42 (0,7)	54 (0,9)
Alto 10 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	60 (1,0)	84 (1,4)	108 (1,8)

* Per una concentrazione doppia, ovvero 500 mg di dobutamina aggiunti a 500 ml o 250 mg aggiunti a 250 ml di volume di soluzione, le velocità di infusione devono essere dimezzate.

Dosaggio per pompe a siringa

Dobutamina SUN 5 mg/ml - soluzione per infusione in siringa preriempita non diluita (concentrazione finale di 5 mg/ml)

Intervallo di dosaggio		Specifiche in ml/h* (ml/min)		
		Peso del 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)

La pompa a siringa selezionata deve essere idonea al volume e alla velocità di somministrazione. |

Per informazioni dettagliate sulle soluzioni idonee alla diluizione, vedere paragrafo 6.6.

Ecocardiografia da stress con dobutamina

Per la rilevazione dell'ischemia miocardica e del miocardio vitale, la dobutamina può essere somministrata solo da un medico in possesso di un'adeguata esperienza nell'esecuzione di test di stress da sforzo cardiaci. È necessario il monitoraggio continuo di tutte le aree delle pareti tramite ecocardiografia ed ECG, nonché il controllo della pressione arteriosa. Devono essere disponibili

dispositivi di monitoraggio e farmaci di emergenza (ad es. un defibrillatore, beta-bloccanti E.V., nitrati, ecc.) e deve essere presente personale adeguatamente formato alle procedure di rianimazione.

La somministrazione nell'ecocardiografia da stress viene effettuata aumentando gradualmente l'infusione di dobutamina.

Lo schema di dosaggio applicato con maggiore frequenza negli adulti inizia con 5 microgrammi/kg/minuto di dobutamina aumentati ogni 3 minuti a 10, 20, 30, 40 microgrammi/kg/minuto fino al raggiungimento di un endpoint diagnostico (vedere paragrafo 4.4). In caso di mancato raggiungimento di un endpoint, se del caso, si potrà somministrare 0,25-1 mg di atropina solfato in dosi frazionate di 0,25 mg a intervalli di 1 minuto per aumentare la frequenza cardiaca.

Dosaggio negli anziani

Negli anziani, si può valutare anche un altro schema di dosaggio.

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini e negli adolescenti è limitata al trattamento di pazienti che richiedono un supporto inotropo positivo.

Modo e durata di somministrazione

Dobutamina SUN 5 mg/ml

Solo per infusione endovenosa (pompa a siringa). Non è necessaria alcuna diluizione. Quando si programma la pompa per l'infusione, si raccomanda di selezionare "BD Plastipak" come impostazione della siringa. Non usare in bolo.

L'infusione endovenosa di dobutamina è possibile anche dopo la diluizione con soluzioni per infusione compatibili come: soluzione di glucosio al 5%, cloruro di sodio allo 0,9% o cloruro di sodio allo 0,45% in soluzione di glucosio al 5%. (Per le istruzioni sulla diluizione, vedere paragrafo 6.6). Le soluzioni per infusione devono essere preparate immediatamente prima dell'uso. (Per informazioni sulla durata di conservazione, vedere paragrafo 6.3).

A causa della sua breve emivita, la dobutamina deve essere somministrata come infusione endovenosa continua.

La dose di dobutamina deve essere ridotta gradualmente quando si interrompe la terapia.

La durata del trattamento dipende dalle esigenze cliniche, deve essere determinata dal medico e deve essere la più breve possibile.

Somministrando dobutamina ininterrottamente per oltre 72 ore, può verificarsi tolleranza, il che richiede un aumento della dose.

Durante la somministrazione di dobutamina, la frequenza cardiaca, il ritmo cardiaco, la pressione arteriosa, la diuresi e la velocità di infusione dovranno essere monitorati attentamente. Se possibile, dovranno essere monitorate la gittata cardiaca, la pressione venosa centrale (PVC) e la pressione capillare polmonare (PCP).

L'infusione endovenosa di dobutamina è incompatibile con il bicarbonato e altre soluzioni fortemente alcaline.

Pazienti in età pediatrica

Per l'infusione endovenosa continua mediante una pompa per infusione, diluire a una concentrazione da 0,5 a 1 mg/ml (max 5 mg/ml in caso di restrizione di liquidi) con il 5% di glucosio o lo 0,9% di cloruro di sodio. Effettuare infusioni di soluzioni a concentrazione più elevate solo tramite il catetere venoso centrale.

Terapia intensiva neonatale

Diluire 30 mg/kg di peso corporeo fino a un volume finale di 50 ml di liquido per infusione. Una velocità di infusione endovenosa di 0,5 ml/ora fornisce una dose di 5 microgrammi/kg/minuto.

4.3 Controindicazioni

La dobutamina non deve essere utilizzata in caso di

- ipersensibilità nota alla dobutamina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- ostruzione meccanica del riempimento ventricolare e/o all'efflusso, come tamponamento pericardico, pericardite costrittiva, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, grave stenosi aortica
- condizioni ipovolemiche.

Ecocardiografia da stress con dobutamina

La dobutamina non deve essere utilizzata per la rilevazione dell'ischemia miocardica e del miocardio vitale in caso di

- infarto del miocardio recente (negli ultimi 30 giorni)
- angina pectoris instabile
- stenosi dell'arteria coronaria principale sinistra
- ostruzione emodinamicamente significativa all'efflusso del ventricolo sinistro con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- difetto valvolare cardiaco emodinamicamente significativo
- grave insufficienza cardiaca (NYHA III o IV)
- predisposizione o anamnesi documentata di aritmia clinicamente significativa o cronica, in particolare tachicardia ventricolare persistente e ricorrente
- disturbo significativo nella conduzione
- pericardite acuta, miocardite o endocardite
- dissezione aortica
- aneurisma aortico
- immagini ecografiche di scarsa qualità
- ipertensione arteriosa non trattata/controllata adeguatamente
- ostruzione del riempimento ventricolare (pericardite costrittiva, tamponamento pericardico)
- ipovolemia
- precedenti di ipersensibilità alla dobutamina.

Nota

Se si somministra atropina, è necessario osservare le relative controindicazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non utilizzare la dobutamina per il trattamento di pazienti con asma bronchiale e ipersensibili ai solfiti.

Con la terapia con dobutamina è stato riscontrato un aumento o una diminuzione locale del flusso sanguigno coronarico, che può avere un impatto sulla richiesta di ossigeno da parte del miocardio. Le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da cardiopatia coronarica grave possono peggiorare, in particolare se la terapia con dobutamina è accompagnata da un notevole aumento della frequenza cardiaca e/o della pressione arteriosa. Pertanto, come per tutti gli inotropi positivi, la decisione di utilizzare la dobutamina per il trattamento di pazienti con ischemia cardiaca deve essere presa individualmente caso per caso.

A causa del rischio di aritmie e dell'incertezza sugli effetti a lungo termine sulla disfunzione miocardica, gli agenti inotropi come la dobutamina devono essere usati con cautela nel trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta (ICA).

Prestare particolare cautela quando si usa la dobutamina in pazienti trattati con inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) e in pazienti con feocromocitoma o ipertiroidismo a causa dell'aumento dei livelli di catecolamine o della sensibilità, che potrebbe provocare un aumento marcato della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e una maggiore incidenza di aritmie (vedere paragrafo 4.5).

Poiché possono verificarsi alterazioni del livello sierico di potassio, il livello di potassio dovrà essere monitorato.

Somministrando dobutamina ininterrottamente per oltre 72 ore, possono verificarsi fenomeni di tolleranza (tachifilassi) che richiedono un aumento del dosaggio.

Occasionalmente sono state segnalate riduzioni brusche della pressione arteriosa (ipotensione) associate alla terapia con dobutamina. Diminuendo la dose o interrompendo l'infusione, in genere si ottiene un rapido ritorno della pressione arteriosa ai valori basali. Solo raramente potrebbe rendersi necessario un intervento e la reversibilità potrebbe non essere immediata.

La dobutamina può interferire con la determinazione HPLC del cloramfenicolo.

Se si verifica un aumento indebito della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa sistolica o se si dovesse verificare un'aritmia, la dose di dobutamina dovrebbe essere ridotta oppure la somministrazione del farmaco deve essere sospesa temporaneamente.

La dobutamina può precipitare o esacerbare l'attività ectopica ventricolare; solo in rari casi causa tachicardia o fibrillazione ventricolare. Poiché la dobutamina facilita la conduzione A-V, i pazienti con flutter atriale o fibrillazione possono manifestare risposte ventricolari rapide.

Popolazione pediatrica

La dobutamina è stata somministrata a bambini con stati di ipoperfusione a ridotta gittata derivanti da insufficienza cardiaca scompensata, un intervento di cardiocirurgia e uno shock cardiogeno e settico. Alcuni degli effetti emodinamici della dobutamina cloridrato possono essere quantitativamente o qualitativamente differenti nei bambini rispetto agli adulti. Aumenti della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sembrano essere più frequenti ed intensi nei bambini. La pressione di incuneamento polmonare potrebbe non diminuire nei bambini, come avviene negli adulti, o potrebbe addirittura aumentare specialmente nei bambini di età inferiore a un anno. È stato segnalato che l'apparato cardiovascolare dei neonati è meno sensibile alla dobutamina, e l'effetto ipotensivo sembra essere riscontrato con una maggiore frequenza nei pazienti adulti piuttosto che nei bambini piccoli. Di conseguenza, l'uso della dobutamina nei bambini deve essere attentamente monitorato tenendo presenti queste caratteristiche farmacodinamiche.

Ecocardiografia da stress con dobutamina

A causa delle possibili complicanze potenzialmente letali, la somministrazione di dobutamina per l'ecocardiografia da stress dovrà essere effettuata solo da un medico in possesso di un'adeguata esperienza nell'uso della dobutamina per questa indicazione.

L'ecocardiografia da stress con dobutamina dovrà essere interrotta in presenza di uno dei seguenti endpoint diagnostici

- raggiungimento della frequenza cardiaca massima prevista per l'età del soggetto interessato $[(220 - \text{età in anni}) \times 0,85]$
- aumento della pressione arteriosa superiore a 220/120 mmHg
- diminuzione della pressione arteriosa sistolica > 20 mmHg
- sintomi progressivi (angina pectoris, dispnea, vertigini, atassia)

- aritmia progressiva
- disturbi progressivi della conduzione
- disturbi della motilità delle pareti recentemente sviluppati in più di 1 segmento di parete (modello a 16 segmenti)
- nuove anomalie del movimento della parete cardiaca
- aumento del volume telesistolico
- sviluppo di un'anomalia della ripolarizzazione (dovuta a ischemia) sottoslivellamento del tratto ST orizzontale o inclinato verso il basso superiore a 0,2 mV a un intervallo di 80 (60) ms dopo il punto J rispetto al basale, un soprasslivellamento progressivo o monofasico del tratto ST superiore a 0,1 mV nei pazienti senza alcun infarto miocardico pregresso
- raggiungimento della dose massima.

In caso di complicanze gravi (vedere paragrafo 4.8), l'ecocardiografia da stress con dobutamina dovrà essere interrotta immediatamente.

Una volta terminata l'infusione, i pazienti dovranno essere monitorati fino alla stabilizzazione.

Sodio

Questo medicinale contiene 162 mg di sodio per siringa preriempita, equivalente all'8,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Attraverso l'inibizione competitiva dei recettori, l'effetto simpaticomimetico della dobutamina può essere ridotto dalla somministrazione simultanea di un bloccante dei recettori beta. Inoltre, gli effetti alfa-agonisti possono causare vasocostrizione periferica con conseguente aumento della pressione arteriosa.

Con il blocco simultaneo dei recettori alfa, gli effetti beta-mimetici predominanti possono causare tachicardia e vasodilatazione periferica.

La somministrazione simultanea di dobutamina e vasodilatatori ad azione principalmente venosa (es. nitrati, nitroprussiato di sodio) può causare un maggiore aumento della gittata cardiaca nonché una riduzione più marcata della resistenza periferica e della pressione di riempimento ventricolare rispetto alla somministrazione di una delle singole sostanze.

La somministrazione di dobutamina a pazienti diabetici può causare un aumento della domanda di insulina. Nei pazienti diabetici devono essere controllati i livelli di insulina quando si inizia la terapia con dobutamina, modificando la velocità di infusione e interrompendo l'infusione. Se necessario, la dose di insulina deve essere adattata alla situazione specifica.

La somministrazione simultanea di alte dosi di dobutamina con ACE inibitori (ad es. captopril) può causare un aumento della gittata cardiaca accompagnato da un aumento del consumo di ossigeno da parte del miocardio. In questo contesto sono stati segnalati dolore toracico e disturbi del ritmo cardiaco.

La dobutamina abbinata alla dopamina provoca - a seconda del dosaggio di dopamina e a differenza della sua sola somministrazione - un aumento più netto della pressione arteriosa nonché una diminuzione o nessuna variazione della pressione di riempimento ventricolare.

L'uso concomitante di dobutamina e agenti vasocostrittori periferici come la noradrenalina fa aumentare la pressione arteriosa sistemica in modo più marcato rispetto all'uso di entrambi i farmaci da soli.

Agire con cautela nel somministrare la dobutamina con anestetici inalatori, poiché l'uso concomitante può aumentare l'eccitabilità del miocardio e il rischio di extrasistoli ventricolari.

L'uso concomitante di dobutamina e I-MAO può provocare un aumento marcato della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e un aumento dell'incidenza di aritmie. Possono verificarsi anche eventi potenzialmente letali come crisi ipertensive, collasso cardiovascolare, emorragia intracranica e aritmie (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti della dobutamina possono essere potenziati 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 (a causa degli effetti vasopressori potenziati).

Poiché la dobutamina viene inattivata da soluzioni alcaline, non deve essere miscelata con bicarbonato di sodio al 5% o altre soluzioni alcaline

Ecocardiografia da stress con dobutamina

In caso di terapia antianginosa, in particolare con agenti che riducono la frequenza cardiaca come i beta-bloccanti, la reazione ischemica allo stress è meno pronunciata o può essere inesistente.

Pertanto, potrebbe essere necessario sospendere la terapia antianginosa per 12 ore prima di effettuare l'ecocardiografia da stress con dobutamina.

L'aggiunta di dipiridamolo alla dobutamina per l'ecocardiografia può causare ipotensione potenzialmente pericolosa. Evitare questa combinazione in pazienti in cui si sospetta una cardiopatia coronarica.

Aggiunta di atropina al livello di titolazione più elevato di dobutamina

A causa della durata prolungata del protocollo di ecocardiografia da stress, della dose totale più elevata di dobutamina e della somministrazione simultanea di atropina, vi è un aumento del rischio di reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Poiché non esistono dati adeguati sulla sicurezza della dobutamina in gravidanza nell'uomo e non è noto se la dobutamina attraversi la placenta, la dobutamina non deve essere utilizzata in gravidanza a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi per il feto e non vi siano alternative terapeutiche più sicure.

Allattamento

Non è noto se la dobutamina venga escreta nel latte materno, pertanto si raccomanda la massima prudenza. Se dovesse rendersi necessario un trattamento con dobutamina per la madre durante l'allattamento, l'allattamento al seno dovrà essere interrotto per l'intera durata del trattamento.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze vengono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: eosinofilia, inibizione dell'aggregazione dei trombociti (solo quando si continua l'infusione per più giorni)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: ipokaliemia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie cardiache/patologie vascolari

Molto comune: aumento della frequenza cardiaca di ≥ 30 battiti/min.

Comune: aumento della pressione arteriosa di ≥ 50 mmHg. I pazienti che soffrono di ipertensione arteriosa hanno maggiori probabilità di manifestare un più elevato aumento della pressione sanguigna
diminuzione della pressione arteriosa, aritmia ventricolare, extrasistoli ventricolari dose-dipendenti
aumento della frequenza ventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale. Questi pazienti devono essere trattati con preparati digitalici prima di essere sottoposti a infusione di dobutamina
vasocostrizione in particolare nei pazienti che sono stati precedentemente trattati con beta-bloccanti.

dolore anginoso, palpitazioni

elevazione del tratto ST nell'elettrocardiogramma

Non comune: tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, fibrillazione atriale

Molto raro: bradicardia, ischemia miocardica, infarto miocardico, arresto cardiaco

Non nota: diminuzione della pressione capillare polmonare

Popolazione pediatrica

Gli effetti indesiderati includono un aumento della pressione arteriosa sistolica, ipertensione sistemica o ipotensione, tachicardia, cefalea e aumento della pressione di incuneamento polmonare che provoca congestione polmonare e edema e disturbi sintomatici.

Ecocardiografia da stress con dobutamina

Patologie cardiache/ patologie vascolari

Molto comune: fastidio anginoso toracico, extrasistoli ventricolari con frequenza > 6 /min.

Comune: extrasistoli sopraventricolari, tachicardia ventricolare

Non comune: fibrillazione ventricolare, infarto del miocardio

Molto raro: presenza di blocco atrioventricolare di secondo grado, vasospasmi coronarici
scompenso ipertensivo/ipotensivo della pressione arteriosa, presenza di gradienti pressori intracavitari, palpitazioni, rottura del cuore fatale

Non nota: cardiomiopatia da stress

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: broncospasmo, respiro affannoso

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema

Molto raro: sanguinamento petecchiale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore toracico

Patologie renali e urinarie

Comune: aumentata urgenza ad alti dosaggi di infusione

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: febbre, flebite al sito di iniezione
in caso di infiltrazione paravenosa accidentale, può manifestarsi un'inflammatione locale

Molto rara: necrosi cutanea

Altri effetti indesiderati

Irrequietezza, nausea, cefalea, parestesia, tremore, urgenza urinaria, sensazione di calore e ansia, spasmo mioclonico.

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

Sintomi del sovradosaggio

I sintomi sono generalmente causati da un'eccessiva stimolazione dei recettori beta. Tra i sintomi possono figurare nausea, vomito, anoressia, tremore, ansia, palpitazioni, cefalea, dolore anginoso e dolore toracico non specifico. Gli effetti cardiaci inotropi e cronotropi positivi possono causare ipertensione, aritmia sopraventricolare/ventricolare e persino fibrillazione ventricolare, nonché ischemia miocardica. Può verificarsi ipotensione a causa della vasodilatazione periferica.

Trattamento di un sovradosaggio

La dobutamina viene metabolizzata rapidamente ed ha un effetto di breve durata (emivita di 2-3 minuti).

In caso di sovradosaggio, la somministrazione di dobutamina deve essere interrotta. Se necessario, eseguire immediatamente eventuali procedure di rianimazione. In condizioni di terapia intensiva, i parametri vitali dovranno essere monitorati e corretti, se necessario. Devono essere mantenuti livelli equilibrati di gas ematici ed elettroliti sierici.

Le aritmie ventricolari gravi possono essere trattate con la somministrazione di lidocaina o di un beta-bloccante (ad es. propranololo).

L'angina pectoris deve essere trattata con un nitrato somministrato per via sublinguale o eventualmente un beta-bloccante E.V. a durata d'azione ridotta (p. es. esmololo).

In caso di reazione ipertensiva, di solito è sufficiente una riduzione della dose o l'interruzione dell'infusione.

In caso di somministrazione orale, la quantità assorbita dal cavo orale o dal tratto gastrointestinale è imprevedibile. In caso di somministrazione orale accidentale, il riassorbimento può essere ridotto dalla somministrazione di carbone attivo, che è spesso più efficace della somministrazione di emetici o di una lavanda gastrica.

Nei casi di sovradosaggio di dobutamina, il beneficio derivante dalla diuresi forzata, dalla dialisi peritoneale, dall'emodialisi o dall'emoperfusione tramite carbone attivo non è stato dimostrato.

Ecocardiografia da stress con dobutamina

Applicando uno dei comuni schemi di dosaggio, non viene raggiunta alcuna dose tossica, nemmeno cumulativamente. In caso di gravi complicanze durante la somministrazione diagnostica di dobutamina, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e devono essere garantiti un sufficiente apporto di ossigeno e una ventilazione adeguata. Il trattamento dell'angina pectoris deve essere eseguito con un beta-bloccante per via endovenosa con effetto ad azione molto breve. L'angina pectoris può anche essere trattata con un nitrato somministrato per via sublinguale, se necessario. Non devono essere somministrati antiaritmici di classe I e III.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti adrenergico e dopaminergici, codice ATC: C01CA07

La dobutamina è un'ammina sintetica, simpaticomimetica, strutturalmente correlata all'isoproterenolo e alla dopamina e viene somministrata come racemo. L'effetto inotropo positivo si basa principalmente sull'effetto agonistico sui recettori beta₁ cardiaci, ma anche sui recettori alfa₁ cardiaci, che porta ad un aumento della contrattilità con un aumento della gittata sistolica e della gittata cardiaca. La dobutamina ha anche un effetto agonistico sui recettori beta₂ periferici e in misura minore sui recettori alfa₂ periferici. Conformemente al profilo farmacologico, si verificano effetti cronotropi positivi ed effetti sul sistema vascolare periferico. Questi, tuttavia, sono meno pronunciati rispetto agli effetti di altre catecolamine. Gli effetti emodinamici sono dose-dipendenti. La gittata cardiaca aumenta principalmente a causa di un aumento della gittata sistolica. Si evidenzia un aumento della frequenza cardiaca in particolare a dosaggi più elevati. Vi è una riduzione della pressione di riempimento del ventricolo sinistro e della resistenza vascolare sistemica. A dosi più elevate, si ha anche una riduzione della resistenza polmonare. Occasionalmente si potrebbe osservare un aumento insignificante della resistenza vascolare sistemica. Si ritiene che l'aumento di volume dovuto ad un aumento della gittata cardiaca sia il motivo dell'aumento della pressione arteriosa. La dobutamina ha un effetto diretto indipendentemente dalle concentrazioni di catecolamine sinaptiche; non agisce nel sito dei recettori della dopamina e, a differenza della dopamina, non ha alcun impatto sul rilascio di noradrenalina endogena (norepinefrina).

Si riscontra inoltre una diminuzione del tempo di recupero del nodo del seno e del tempo di conduzione A-V. La dobutamina può causare una tendenza all'aritmia. Sono stati riscontrati fenomeni di tolleranza in caso di somministrazione ininterrotta per oltre 72 ore. La dobutamina influisce sulle funzioni dei trombociti. Come tutte le altre sostanze inotrope, la dobutamina aumenta la richiesta di ossigeno del miocardio. Attraverso la riduzione della resistenza vascolare polmonare e l'iperperfusione anche di aree alveolari ipoventilate (formazione di uno "shunt" polmonare), in alcuni casi può verificarsi un apporto di ossigeno relativamente ridotto. L'aumento della gittata cardiaca e il conseguente aumento del flusso sanguigno coronarico compensano solitamente questi effetti determinando, rispetto ad altre sostanze inotrope positive, un rapporto apporto/domanda di ossigeno favorevole.

La dobutamina è indicata per i pazienti che richiedono un supporto inotropo positivo nel trattamento dello scompenso cardiaco dovuto a contrattilità depressa derivante da cardiopatia organica o da procedure cardiocirurgiche, specialmente quando una bassa gittata cardiaca è associata a un aumento della pressione capillare polmonare.

Nei casi di insufficienza cardiaca accompagnata da ischemia miocardica acuta o cronica, la somministrazione deve essere eseguita in modo da prevenire un aumento considerevole della

frequenza cardiaca o della pressione arteriosa altrimenti, soprattutto nei pazienti con una funzione ventricolare relativamente buona, non si può escludere un aumento dell'ischemia.

Relativamente all'esito clinico, esistono solo dati limitati tra cui quelli relativi alla morbilità e alla mortalità a lungo termine. Non vi sono ancora dati a sostegno di un effetto benefico a lungo termine su morbilità e mortalità.

La dobutamina non ha un effetto dopaminergico diretto sulla perfusione renale.

Popolazione pediatrica

La dobutamina manifesta anche effetti inotropi nei bambini, tuttavia la risposta emodinamica è leggermente diversa da quella degli adulti. Nonostante la gittata cardiaca aumenti nei bambini, vi è una tendenza a una minore diminuzione della resistenza vascolare sistemica e della pressione di riempimento ventricolare e ad un maggiore aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa nei bambini rispetto agli adulti. La pressione di incuneamento polmonare può aumentare durante l'infusione di dobutamina nei bambini di età pari o inferiore a 12 mesi.

Gli aumenti della gittata cardiaca sembrano iniziare a velocità di infusione endovenosa a partire da 1,0 microgrammi/kg/minuto, gli aumenti della pressione arteriosa sistolica a 2,5 microgrammi/kg/minuto e le variazioni della frequenza cardiaca a 5,5 microgrammi/kg/minuto.

L'aumento della velocità di infusione di dobutamina da 10 a 20 microgrammi/kg/minuto determina solitamente un ulteriore aumento della gittata cardiaca.

Ecocardiografia da stress con dobutamina

Diagnostica ischemica

La richiesta miocardica di ossigeno (e substrato) aumenta a causa dei test inotropi positivi e in particolare per gli effetti cronotropi positivi sotto stress da dobutamina. Con una stenosi di arteria coronaria preesistente, un aumento insufficiente del flusso sanguigno coronarico causa un'ipoperfusione locale, che può essere dimostrata sull'ecocardiogramma sotto forma di un disturbo della motilità della parete miocardica recente nel rispettivo segmento.

Diagnostica della vitalità

Il miocardio vitale, che risulta ipocinetico o acinetico (a causa di stordimento o ibernazione) dall'ecocardiogramma, ha una riserva funzionale contrattile. Questa riserva funzionale contrattile viene stimolata in modo particolare dagli effetti inotropi positivi durante gli stress test con dobutamina a dosi più basse (5-20 microgrammi/kg/minuto). Dall'ecocardiogramma è possibile evidenziare un miglioramento della contrattilità sistolica, cioè un aumento della motilità della parete nel relativo segmento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il farmaco inizierà ad agire 1-2 minuti dopo l'inizio dell'infusione; durante l'infusione continua, i livelli plasmatici allo stato stazionario vengono raggiunti solo dopo 10-12 minuti. I livelli plasmatici allo stato stazionario aumentano in modo dose-dipendente in maniera lineare rispetto alla velocità di infusione.

Eliminazione

L'emivita è di 2-3 minuti, il volume di distribuzione è di 0,2 l/kg, la clearance plasmatica non dipende dalla gittata cardiaca ed è pari a 2,4 l/min/m². La dobutamina viene metabolizzata principalmente nei tessuti e nel fegato. Viene metabolizzata principalmente in glucuronidi coniugati e in 3-O-metildobutamina farmacologicamente inattiva. I metaboliti sono escreti principalmente nelle urine (oltre i 2/3 della dose) e in misura minore nella bile.

Popolazione pediatrica

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

La clearance della dobutamina è coerente con una cinetica di primo ordine nell'intervallo di dosaggio compreso tra 0,5 e 20 microgrammi/kg/minuto. La concentrazione plasmatica di dobutamina può variare fino a due volte nei pazienti pediatrici alla stessa velocità di infusione e vi è un'ampia variabilità sia nella concentrazione plasmatica di dobutamina necessaria per avviare una risposta emodinamica sia nella velocità di risposta emodinamica all'aumento delle concentrazioni plasmatiche. Pertanto, nelle situazioni cliniche, le velocità di infusione di dobutamina devono essere titolate singolarmente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute. Non esistono studi sul potenziale mutageno e cancerogeno della dobutamina. In considerazione delle indicazioni vitali e della breve durata del trattamento, questi studi appaiono di minore rilevanza. Da alcuni studi condotti su ratti e conigli, non sono emerse evidenze di un effetto teratogeno. Nei ratti sono stati riscontrati (a dosi tossiche per le madri) una compromissione dell'impianto e ritardi della crescita pre e postnatale. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità nei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato (E386)
Cisteina cloridrato monoidrato
Sodio cloruro
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Le soluzioni di dobutamina si sono dimostrate incompatibili con

- soluzioni alcaline (es. sodio bicarbonato)
- soluzioni contenenti sia sodio metabisolfito sia etanolo
- aciclovir
- alteplase
- aminofillina
- bretilio
- calcio cloruro
- calcio gluconato
- cefamandolo formiato
- cefalotina sodica
- cefazolina sodica
- diazepam
- digossina
- acido etacrinico (sale sodico)
- furosemide
- eparina sodica
- idrocortisone sodio succinato

- insulina
- potassio cloruro
- magnesio solfato
- penicillina
- fenitoina
- streptochinasi
- verapamil.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli la cui compatibilità è stata dimostrata.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Non diluito

La stabilità durante l'uso è stata dimostrata per 7 giorni a 25 °C ed a 37 °C.

Post-diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25 ed a 37 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, il tempo di conservazione del prodotto durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita da 50 ml in copolimero olefinico ciclico (COC) dotata di tappo a vite in elastomero clorobutilico sul cappuccio protettivo con un tappo a stantuffo in bromobutile contenente 50 ml di soluzione per infusione.

La sacca di alluminio contiene uno stantuffo e un deossigenante oltre a una siringa preriempita.

Dobutamina SUN è confezionata in scatole contenenti ciascuna 1 o 5 sacche di alluminio sigillate contenenti una siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di diluizione, la soluzione per infusione dovrà essere diluita immediatamente prima dell'uso.

Per la diluizione, utilizzare una soluzione per infusione compatibile. La compatibilità chimica e fisica è stata dimostrata con soluzione di glucosio al 5%, soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e cloruro di sodio allo 0,45% in soluzione di glucosio al 5%.

Non aggiungere bicarbonato di sodio al 5% o ad altre soluzioni fortemente alcaline tramite infusione endovenosa (vedere paragrafo 4.5). La soluzione non utilizzata deve essere gettata.

Nota

Le soluzioni contenenti dobutamina possono avere una colorazione rosa, che può diventare più scura nel tempo. Ciò è dovuto a una leggera ossidazione del principio attivo. Attenendosi alle istruzioni per la conservazione (vedere anche paragrafo 6.4 per le istruzioni speciali per la conservazione), non vi sarà una perdita significativa di attività.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 049575018 - "5 mg/ml Soluzione Per Infusione In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 50 ml In Coc + 1 Stantuffo + 1 Deossigenante

AIC n. 049575020 - "5 mg/ml Soluzione Per Infusione In Siringa Preriempita" (5x1) Siringa Preriempita Da 50 ml In Coc + 1 Stantuffo + 1 Deossigenante

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco