

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dobutamină hameln 5 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon a 50 ml conține clorhidrat de dobutamină echivalent cu dobutamină 250 mg.

1 ml de soluție conține dobutamină 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

1 ml conține sodiu 0,13 mmol (3,06 mg).

50 ml conține sodiu 6,65 mmol (153 mg).

1 ml conține metabisulfit de sodiu (E223) 0,06 mg.

50 ml conține metabisulfit de sodiu (E223) 3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Medicamentul este o soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie, fără particule vizibile (pH 3,0 – 4,5)

Osmolalitate: 270 – 310 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dobutamină hameln este indicată la pacienți care necesită tratament inotrop pozitiv în condițiile unei decompensări cardiace datorate scăderii contractilității miocardice.

Pentru șocul cardiogen, caracterizat prin insuficiență cardiacă și hipotensiune arterială severă și pentru șocul septic Dobutamină hameln poate fi utilă dacă este administrată suplimentar la dopamină în caz de tulburare a funcției ventriculare, presiune de umplere ventriculară crescută și rezistență sistemică crescută.

Dobutamina poate fi utilizată pentru detectarea ischemiei miocardice și pentru evaluarea viabilității miocardice ca parte a investigării ecocardiografice (ecografia de stres la dobutamină), dacă pacienții nu pot efectua exercițiu fizic o perioadă sau dacă exercițiul fizic efectuat nu dă informații concludente.

Copii și adolescenți

Dobutamină hameln este indicată tuturor grupelor de vârstă a populațiilor de copii și adolescenți (de la nou născut până la vârsta de 18 ani) ca suport inotrop în stări cu debit cardiac scăzut însoțit de hipoperfuzie, datorat insuficienței cardiace decompensate, după chirurgie cardiacă, cardiomiopatie și

în șoc septic sau cardiogen.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza de dobutamină trebuie ajustată individual.

Ritmul de administrare al perfuziei trebuie ajustat în funcție de răspunsul pacientului la tratament și de apariția reacțiilor adverse.

Doze

Doze la adulți:

Conform experienței, majoritatea pacienților adulți răspund la doze între 2,5 - 10 µg dobutamină/kg/minut. În cazuri particulare au fost administrate doze de până la 40 µg dobutamină/kg/minut.

Copii și adolescenți

Doze:

Se recomandă o doză inițială de 5 micrograme/kg/minut pentru toate grupele de populații de copii și adolescenți (nou născut până la 18 ani), ajustată în funcție de răspunsul clinic la 2-20 micrograme/kg/minut. Ocazional, va produce un răspuns și o doză mică de 0,5-1,0 micrograme/kg/minut.

Există motive pentru a crede că doza minimă eficientă pentru copii este mai mare decât cea pentru adulți. Este necesară precauție la administrarea de doze mari, deoarece există de asemenea motive pentru a crede că doza maximă tolerată la copii este mai mică decât cea pentru adulți. Cele mai multe reacții adverse (în special tahicardia) sunt remarcate atunci când dozele sunt mai mari decât/egale cu 7,5 µg dobutamină/kg/minut, dar reducerea vitezei de perfuzare a dobutaminei sau întreruperea acesteia constituie tot ce este necesar pentru cedarea reacțiilor adverse.

S-a remarcat o mare variabilitate la pacienții copii în ceea ce privește atât concentrația plasmatică necesară pentru a iniția un răspuns hemodinamic (prag) cât și viteza răspunsului hemodinamic la creșterea concentrației plasmatică, care demonstrează că doza necesară pentru copii nu poate fi determinată a priori și trebuie titrată pentru a se permite ajungerea la doza terapeutică presupusă a fi cea mai mică "din fereastra terapeutică" pentru copii.

Tabelele indică debitul perfuziei pentru doze diferite la concentrații inițiale diferite:

Doze pentru administrarea prin intermediul sistemelor de administrare prin perfuzie

Un flacon de Dobutamină hameln 5 mg/ml (250 mg în 50 ml) diluat până la un volum de soluție de 500 ml (concentrație finală 0,5 mg/ml)

Interval de dozaj		Specificații în ml/oră*		
		(picături/min)		
		Greutatea pacientului		
		50 kg	70 kg	90 kg
Scăzut	ml/oră	15	21	27
2,5 µg/kg/min	(picături/min)	(5)	(7)	(9)
Mediu	ml/oră	30	42	54
5 µg/kg/min	(picături/min)	(10)	(14)	(18)
Ridicat	ml/oră	60	84	108
10 µg/kg/min	(picături/min)	(20)	(28)	(36)

* Pentru concentrația dublă, adică 500 mg dobutamină adăugate la 500 ml, sau 250 mg adăugate la 250 ml soluție, viteza de perfuzie trebuie înjumătățită.

Doză pentru seringă pompă (pompă de perfuzie)

Un flacon de Dobutamină hameln 5 mg/ml (250 mg în 50 ml) nediluat (concentrație finală 5 mg/ml)

Interval de dozaj		Specificații în ml/oră* (ml/min)		
		Greutatea pacientului		
		50 kg	70 kg	90 kg
Scăzut 2,5 µg/kg/min	ml/oră (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Mediu 5 µg/kg/min	ml/oră (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Ridicat 10 µg/kg/min	ml/oră (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Seringa pompă (pompa de perfuzie) aleasă trebuie să fie adecvată pentru volumul și viteza de administrare.

Pentru informații detaliate despre soluțiile adecvate pentru diluare, vezi pct. 6.6.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Pentru efectuarea ecocardiografiei de stres administrarea dobutaminei se face prin creșterea treptată a ratei de perfuzie.

În cea mai frecventă schemă de dozaj, doza de inițiere este de 5 µg/kg/min dobutamină crescută la fiecare 3 minute la 10, 20, 30, 40 µg/kg/min până când se atinge obiectivul final de diagnostic (vezi modul și durata administrării).

În cazul în care nu se atinge obiectivul final, se administrează atropină sulfat 0,25 - 2 mg, în doze fracționate de 0,25 - 0,5 mg la intervale de 1 minut pentru a crește ritmul cardiac. Alternativ rata de perfuzare a dobutaminei poate fi crescută la 50 µg/kg/min.

Experiența administrării la copii și adolescenți este limitată la tratamentul pacienților care au necesitat un tratament inotrop pozitiv.

Mod de administrare

Dobutamină hameln 5 mg/ml (250 mg în 50 ml) flacon

Numai pentru administrare intravenoasă. Dacă se utilizează o seringă pompă nu este necesară diluarea.

De asemenea perfuzia intravenoasă cu dobutamină este posibilă după diluarea cu soluții perfuzabile cum ar fi: soluție de glucoză 5% (50 mg/ml), clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml) sau clorură de sodiu 0,45% (4,5 mg/ml) în soluție de glucoză 5% (50 mg/ml). (Pentru informații detaliate privind diluarea, vezi pct. 6.6.). Soluțiile perfuzabile trebuie preparate imediat înaintea utilizării. (Pentru informații privind valabilitatea, vezi pct. 6.3.)

Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică scurt, dobutamina trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă continuă.

Atunci când se oprește tratamentul cu dobutamină, doza trebuie redusă treptat.

Durata tratamentului depinde de necesitatea clinică și va fi stabilită de medic și trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Dacă dobutamina este administrată continuu timp de mai mult de 72 de ore, poate să apară toleranța, care necesită o creștere a dozei.

În timpul administrării dobutaminei, frecvența cardiacă, ritmul cardiac, tensiunea arterială, diureza și rata perfuziei trebuie monitorizate îndeaproape. Trebuie monitorizate debitul cardiac, presiunea venoasă centrală (PVC) și presiunea capilară pulmonară (PCP), dacă este posibil.

Copii și adolescenți: Pentru perfuzie intravenoasă continuă utilizând o pompă de perfuzie, se diluează până la o concentrație de 0,5 până la 1 mg/ml (maxim 5 mg/ml dacă se restricționează consumul de

lichide) cu glucoză 5% (50 mg/ml) sau clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml). Soluțiile de concentrație mai mare se administrează prin perfuzie numai printr-un cateter venos central.

Perfuzia intravenoasă cu dobutamină este incompatibilă cu bicarbonatul și alte soluții puternic alcaline.

Terapie intensivă neonatală: Diluați 30 mg/kg greutate corporală până la un volum final de 50 ml soluție perfuzabilă. O rată de perfuzie intravenoasă de 0,5 ml/oră asigură o doză de 5 micrograme/kg/minut.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Pentru detectarea ischemiei miocardice și a viabilității miocardice dobutamina poate fi administrată numai de către un medic cu suficientă experiență în efectuarea testelor cardiologice de stres. Este necesară monitorizarea continuă a tuturor zonelor pereților prin ecocardiografie și ECG, precum și controlul tensiunii arteriale.

Trebuie să fie disponibile dispozitive de monitorizare, precum și medicamente în caz de urgență (de exemplu, defibrilator, beta-blocante i.v., nitrați etc.) și de asemenea trebuie să fie prezent și personal instruit în procedura de resuscitare.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Dobutamina nu trebuie utilizată în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1,
- obstrucție mecanică care afectează umplerea ventriculară sau fracția de ejeție ventriculară, sau ambele, cum ar fi tamponada cardiacă, pericardită constrictivă, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză aortică severă,
- afecțiuni hipovolemice

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Dobutamina nu poate fi utilizată pentru detectarea ischemiei miocardice și viabilității miocardice în următoarele situații:

- infarct miocardic recent (în primele 30 zile de la infarct),
- angină pectorală instabilă,
- stenoza trunchiului arterei coronare stângi,
- obstrucție semnificativă în calea de ejeție a ventriculului stâng, inclusiv cardiomiopatie hipertrofică obstructivă,
- afectare valvulară semnificativă,
- insuficiență cardiacă severă (clasă III sau IV NYHA),
- predispoziție sau antecedente de aritmii cronice sau semnificative clinic, mai ales tahicardie ventriculară recurentă sau persistentă,
- tulburări semnificative de conducere,
- pericardită, miocardită sau endocardită acută,
- disecție de aortă,
- anevrism de aortă,
- ecograf fără posibilități adecvate de testare,
- hipertensiune arterială tratată/controlată inadecvat,
- obstacol mecanic în umplerea ventriculară (pericardită constrictivă, tamponadă cardiacă),
- hipovolemie,
- experiență anterioară de hipersensibilitate la dobutamină.

Notă:

Dacă se utilizează atropină trebuie să se țină cont de contraindicațiile acesteia.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dobutamina nu trebuie utilizată pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic care au hipersensibilitate la sulfiți.

În cursul tratamentului cu dobutamină a fost raportată o creștere sau scădere regională a fluxului sanguin coronarian, care poate avea impact asupra consumului de oxigen la nivel miocardic. Pacienții cu boală coronariană severă pot prezenta o afectare a stării clinice, mai ales dacă tratamentul cu dobutamină este însoțit de o creștere importantă a frecvenței cardiace și/sau a tensiunii arteriale. Astfel utilizarea dobutaminei în cazurile individuale de boală cardiacă ischemică trebuie evaluată cu atenție, ca în cazul oricărui tratament inotrop pozitiv.

Datorită riscului de apariție a aritmiilor cardiace și a incertitudinii efectului pe termen lung asupra disfuncției miocardice, medicamentele inotrop pozitive precum dobutamina trebuie utilizate cu prudență în tratamentul Insuficienței Cardiace Acute (ICC).

Deoarece în timpul administrării poate apare o ușoară scădere a kaliemiei se indică monitorizarea concentrației potasiului plasmatic.

Dacă dobutamina este administrată continuu timp de mai mult de 72 de ore poate să apară fenomenul de toleranță (tahifilaxie) necesitând creșterea dozei.

Ocazional au fost descrise scăderi precipitate ale tensiunii arteriale (hipotensiune arterială) asociate cu terapia cu dobutamină. Scăderea dozei sau întreruperea perfuziei determină în mod normal revenirea rapidă a tensiunii arteriale la valorile inițiale, dar rareori poate fi necesară intervenție și reversibilitatea poate să nu fie imediată.

Dobutamina poate interfera cu metoda de analiză HPLC utilizând cloramfenicol.

Copii și adolescenți

Dobutamina s-a administrat la copii având stări cu debit cardiac scăzut însoțit de hipoperfuzie, datorat insuficienței cardiace decompensate, după chirurgie cardiacă și în șoc septic cardiogen. Unele efecte hemodinamice ale clorhidratului de dobutamină pot fi diferite cantitativ sau calitativ la copii comparativ cu adulții.

Creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale pare să fie mai frecventă și mai intensă la copii decât la adulți. Presiunea pulmonară blocată (*pulmonary wedge pressure - PWP*) poate să nu scadă la copii, așa cum se întâmplă la adulți sau poate de fapt să crească, în special la copii cu vârsta mai mică de un an. S-a raportat că sistemul cardiovascular la nou născuți este mai puțin sensibil la dobutamină și efectul hipotensor pare a fi mai frecvent observat la pacienții adulți decât la copii mici.

În consecință, având în vedere aceste caracteristici farmacodinamice, utilizarea dobutaminei la copii trebuie monitorizată cu atenție.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Din cauza posibilelor complicații care pun viața în pericol, administrarea dobutaminei pentru ecocardiografia de stres, trebuie efectuată numai de către un medic cu suficientă experiență personală în utilizarea dobutaminei pentru această indicație.

Ecocardiografia în timpul testului de stres cu dobutamină trebuie oprită dacă apare unul din următoarele obiective finale:

- atingerea frecvenței cardiace maxime prevăzute pentru vârstă $[(220 - \text{vârsta în ani}) \times 0,85]$,
- scădere a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 20 mm Hg,
- creștere a tensiunii arteriale peste 220/120 mm Hg,
- simptome progresive (angină pectorală, dispnee, amețeli, ataxie),

- atitmie progresivă (de exemplu salve cuplate, ventriculare)
- tulburări de conducere progresive,
- tulburări de motilitate a peretelui ventricular în > 1 segment al peretelui (model pe 16 segmente) dezvoltate recent,
- creșterea volumului endosistolic,
- apariția de tulburări de repolarizare (din cauza ischemiei manifestate prin subdenivelarea orizontală sau descendentă a segmentului ST > 0,2 mV la un interval de 80 (60) ms după punctul J comparativ cu valorile inițiale, supradenivelarea progresivă sau monofazică a segmentului ST > 0,1 mV la pacienții fără un infarct miocardic anterior,
- atingerea dozei maxime.

Cardiomiopatia indusă de stres (sindromul Takotsubo) este o posibilă complicație severă asociată cu utilizarea de dobutamină în timpul ecocardiografiei de stres (vezi pct. 4.8). Administrarea dobutaminei pentru ecocardiografia de stres trebuie efectuată numai de un medic cu experiență în realizarea acestei proceduri. Medicul trebuie să fie vigilent pe durata testului și a perioadei de recuperare și trebuie să fie pregătit pentru intervenție terapeutică în timpul testului. În cazul apariției cardiomiopatiei induse de stres (sindromul Takotsubo) administrarea dobutaminei trebuie oprită imediat.

În caz de complicații grave (vezi pct. 4.8) ecocardiografia de stres cu dobutamină trebuie întreruptă imediat.

Dobutamină hameln 5 mg/ml (250 mg în 50 ml)

Acest medicament conține **sodiu** 3,06 mg per 1 ml soluție.

Fiecare flacon a 50 ml conține **sodiu** 153 mg echivalent cu 7,7 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Dobutamină hameln conține **metabisulfid de sodiu** (E223), care poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

După terminarea perfuziei, pacienții trebuie monitorizați până la stabilizare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită inhibiției competitive la nivelul receptorilor, efectele simpatomimetice ale dobutaminei pot fi scăzute prin administrarea concomitentă cu beta-blocante. De asemenea, efectele agoniste alfa pot determina vasoconstricție periferică cu creșterea consecutivă a tensiunii arteriale.

În cazul inhibării concomitente a receptorilor alfa, efectele dominante beta-mimetice, pot determina tahicardie și vasodilatație periferică.

Utilizarea concomitentă a dobutaminei cu vasodilatatoare care acționează predominant la nivel venos (de exemplu nitrați, nitroprusiat de sodiu) poate determina creșterea fracției de ejeție cardiacă și poate reduce rezistența sistemică periferică și presiunea de umplere ventriculară comparativ cu utilizarea fiecărui medicament utilizat în monoterapie

Administarea dobutaminei la pacienții cu diabet zaharat poate determina creșterea necesarului de insulină; de aceea, valorile glicemiei la acești pacienți trebuie verificate la inițierea tratamentului cu dobutamină, și, după caz, debitul perfuziei se poate modifica sau se poate întrerupe perfuzia. Dacă este necesar, se va ajusta doza de insulină.

Administrarea concomitentă de doze crescute de dobutamină cu inhibitori ECA (de exemplu captopril) poate duce la o creștere a debitului cardiac însoțită de un consum crescut de oxigen la nivel miocardic. În cazul acestei asocieri, au fost raportate apariția durerii toracice și a aritmiilor.

Asocierea dobutaminei cu dopamina- dependent de doza de dopamină și în contrast cu utilizarea dopaminei în monoterapie- determină o creștere mai pronunțată a tensiunii arteriale, iar presiunea de umplere ventriculară scade sau se menține nemodificată.

Metabisulfitul de sodiu este un compus foarte reactiv. Prin urmare, trebuie presupus că tiamina (vitamina B1) administrată concomitent cu preparatul este catabolizată.

Atunci când dobutamina este administrată împreună cu anestezice inhalatorii este necesară o atenție deosebită deoarece poate crește excitabilitatea miocardului și riscul de apariție a extrasistolelor ventriculare.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

În cazul tratamentului antianginos, în special cu medicamente care scad frecvența cardiacă cum sunt beta-blocantele, reacția ischemică la stres este mai puțin pronunțată sau chiar absentă. De aceea, poate fi necesară întreruperea terapiei antianginoase timp de 12 ore înainte de efectuarea ecografiei în timpul testului de stres cu dobutamină.

Atunci când se asociază atropină la concentrația maximă de dobutamină obținută prin creșterea treptată a dozei:

Din cauza duratei prelungite a protocolului ecocardiografiei în timpul testului de stres, dozei totale mai mari de dobutamină și administrării simultane de atropină, există un risc crescut de reacții adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece nu sunt date disponibile referitoare la siguranța utilizării dobutaminei în timpul sarcinii și nu se știe dacă dobutamina traversează placenta, dobutamina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial depășește riscul pentru făt și nu există alternative terapeutice mai sigure.

Alăptarea

Nu se știe dacă dobutamina se excretă în laptele matern, de aceea sunt necesare măsuri de precauție. Dacă tratamentul cu dobutamină este necesar pentru mamă atunci când alăptează, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare:	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută:	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: Eozinofilie, inhibarea agregării trombocitelor (numai la perfuzarea continuă pe parcursul mai multor zile).

Tulburări metabolice și de nutriție:

Foarte rare: Hipokaliemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee.

Tulburări cardiace / Tulburări vasculare

Foarte frecvente:	Creșterea frecvenței cardiace cu ≥ 30 bătăi/min.
Frecvente:	Creștere a tensiunii arteriale de ≥ 50 mmHg. Pacienții care suferă de hipertensiune arterială sunt mai predispuși la o creștere mai mare a tensiunii arteriale. Scădere a tensiunii arteriale, aritmie ventriculară, extrasistole ventriculare dependente de doză. Creșterea frecvenței ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială. Acești pacienți trebuie să fie digitalizați înaintea administrării perfuziei cu dobutamină. Vasoconstricție în special la pacienții care au fost tratați anterior cu beta-blocante. Dureri anginoase, palpitații.
Mai puțin frecvente:	Tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară.
Foarte rare:	Bradycardie, ischemie miocardică, infarct miocardic, stop cardiac.
Cu frecvență necunoscută:	Scăderea presiunii pulmonare capilare.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse includ creșterea tensiunii arteriale sistolice, hipertensiune sau hipotensiune arterială sistemică, tahicardie, cefalee și creșterea presiunii pulmonare blocate ducând la congestie pulmonară și edem și neplăceri simptomatice.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Tulburări cardiace / Tulburări vasculare

Foarte frecvente:	Disconfort de angină pectorală, extrasistole ventriculare cu o frecvență > 6 /min.
Frecvente:	Extrasistole supraventriculare, tahicardie ventriculară.
Mai puțin frecvente:	Fibrilație ventriculară, infarct miocardic.
Foarte rare:	Apariția de bloc atrio-ventricular de grad II, vasospasm coronarian. Decompensarea hipertensiunii sau hipotensiunii arteriale, apariția unui gradient de presiune intracavitar, palpitații.
Cu frecvență necunoscută:	Cardiomiopatie indusă de stres (sindromul Takotsubo) (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Frecvente:	Bronhospasm, scurtarea respirației.
------------	-------------------------------------

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente:	Greață.
------------	---------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente:	Exantem.
Foarte rare:	Peteșii hemoragipare.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente:	Durere toracică.
------------	------------------

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente:	Senzația imperioasă de a urina la doze mari de perfuzie.
------------	--

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente:	Pirexie, flebită la locul injectării. Pot apărea reacții inflamatorii locale ca urmare a administrării accidentale paravenoase.
Foarte rare:	Necroză cutanată.

Alte reacții adverse

Neliniște, parestezie, tremor, senzația de căldură și anxietate, miclonii spastice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome de supradozaj

Simptomele sunt, în general, datorate stimulării excesive a receptorilor beta. Simptomele pot include greață, vărsături, anorexie, tremor, anxietate, palpitații, cefalee, angină pectorală și dureri toracice nespecifice. Acțiunea cronotrop și inotrop - pozitivă poate duce la hipertensiune arterială, aritmii supraventriculare și ventriculare, până la fibrilație ventriculară precum și ischemie miocardică. Hipotensiunea arterială poate, de asemenea, să apară ca rezultat al vasodilatației periferice.

Tratamentul supradozajului

Dobutamina este metabolizată rapid și are o durată scurtă de acțiune (timp de înjumătățire 2-3 minute).

În caz de supradozaj, administrarea de dobutamină trebuie întreruptă. Dacă este necesar, trebuie să se instituie imediat măsuri de resuscitare. Parametrii vitali trebuie monitorizați în unitatea de terapie intensivă și corectați dacă este necesar. Trebuie menținute niveluri echilibrate ale gazelor sanguine și electroliților serici.

Aritmiile ventriculare severe pot fi tratate prin administrarea de lidocaină sau beta-blocante (de exemplu propranolol).

În cazul anginei pectorale tratamentul este prin administrare sublinguală de nitrați sau beta-blocant intravenos cu timp de acțiune scurt (de exemplu esmolol).

Dacă apare hipertensiune arterială, de obicei, este suficientă scăderea dozei sau întreruperea perfuziei.

Dacă medicamentul este administrat pe cale orală, absorbția de la nivelul mucoasei bucale sau gastro-intestinale nu este predictibilă. Dacă accidental medicamentul este administrat pe cale orală, absorbția acestuia poate fi redusă prin administrarea de cărbune activat care este, de multe ori, mai eficace decât administrarea de emetice sau lavaj gastric.

Beneficiile diurezei forțate, dializei peritoneale, hemodializei sau hemoperfuziei cu cărbune activat în supradozajul cu dobutamină, nu au fost demonstrate.

Ecografia de stres la dobutamină

Dacă se aplică una dintre schemele de dozare obișnuite, nu sunt atinse doze toxice, nici măcar cumulativ. În caz de complicații severe în timpul administrării în scop diagnostic a dobutaminei, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie asigurată o cantitate suficientă de oxigen și ventilație. Tratamentul anginei pectorale se instituie prin administrarea unui beta-blocant intravenos cu timp de acțiune scurt. Angina pectorală poate fi tratată, de asemenea, prin administrare sublinguală de nitrați, dacă este necesar. Nu trebuie administrate antiaritmice din clasa I și III.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: stimulante cardiace excluzând glicozizi cardiotonici, medicamente adrenergice și dopaminergice, codul ATC: C01CA07.

Dobutamina este o amină simpatomimetică sintetică, cu structură înrudită cu izoproterenolul și dopamina, și se administrează sub formă de racemat. Efectul inotrop pozitiv se explică în principal prin efectul agonist la nivelul receptorului-beta₁ de la nivelul cordului dar și receptorului-alfa₁; acesta determină creșterea contractilității, a volumului-bătăie și a debitului cardiac. De asemenea, la nivel periferic dobutamina are efect agonist pe receptorii beta₂ și mai puțin pe cei alfa₂. În concordanță cu profilul farmacologic dobutamina are și efect cronotrop pozitiv precum și efecte asupra sistemului vascular periferic. Dar acestea sunt mai puțin importante față de alte catecolamine. Efectele hemodinamice sunt dependente de doză. Debitul cardiac crește, în principal, datorită creșterii volumului-bătăie; o creștere a frecvenței cardiace a fost observată în mod special la doze mari. Există o scădere a presiunii de umplere a ventriculului stâng și a rezistenței vasculare sistemice. La doze mari scade și rezistența vasculară pulmonară. Mai puțin frecvent se poate observa o ușoară creștere a rezistenței vasculare sistemice. Creșterea tensiunii arteriale se poate explica prin creșterea volemiei datorită măririi debitului cardiac. Dobutamina acționează prin mecanism direct, independent de concentrația catecolaminelor de la nivel sinaptic, nu acționează la nivelul receptorilor dopaminergici și față de dopamină, nu influențează eliberarea noradrenalinei endogene (norepinefrinei).

Timpul de recuperare a nodului sinusal și timpul de conducere atrio-ventriculară (A-V) scad. Dobutamina poate crește riscul de aritmii. În cazul utilizării continue pe o perioadă mai lungă de 72 ore au fost raportate fenomene de toleranță. Dobutamina afectează funcția trombocitelor. Similar altor medicamente inotrop pozitive, dobutamina crește necesarul de oxigen al miocardului. Datorită scăderii rezistenței vasculare pulmonare și creșterii debitului circulator, incluzând regiunile alveolare hipoventilate (formare de „șunturi” pulmonare) în multe cazuri poate determina scăderea aportului de oxigen. Creșterea debitului cardiac și consecutiv a fluxului sanguin coronarian compensează, în general, aceste efecte și determină-comparativ cu alte medicamente inotrop pozitive- un bilanț mai favorabil al oxigenului.

Dobutamina este indicată la pacienți care necesită tratament inotrop pozitiv în condițiile unei decompensări cardiace datorate scăderii contractilității miocardice, determinată fie de o afecțiune cardiacă organică, fie de intervenții chirurgicale cardiace, în special atunci când decompensarea cardiacă se asociază cu debit cardiac scăzut și presiune capilară pulmonară crescută.

În insuficiența cardiacă asociată cu ischemie miocardică cronică sau acută, administrarea dobutaminei trebuie să se facă la doze care să prevină creșterea prea mare a frecvenței cardiace și/sau presiunii arteriale; în caz contrar nu poate fi exclusă agravarea ischemiei, mai ales la pacienții cu funcție ventriculară relativ bună.

Există numai date limitate referitoare la răspunsul clinic incluzând morbiditatea și mortalitatea pe termen lung. Până în prezent, nu există date care să sprijine un efect benefic pe termen lung asupra morbidității și mortalității.

Dobutamina nu are efect dopaminergic direct asupra fluxului sanguin renal.

Copii și adolescenți

Dobutamina prezintă, de asemenea, efecte inotrope la copii, dar răspunsul hemodinamic este oarecum diferit de cel de la adulți. Cu toate că debitul cardiac crește la copii, există o tendință ca rezistența vasculară sistemică și presiunea de umplere ventriculară să scadă mai puțin, iar frecvența cardiacă și tensiunea arterială să crească mai mult la copii decât la adulți. Presiunea pulmonară blocată poate crește în timpul perfuziei de dobutamină la copii cu vârsta de 12 luni sau mai mică.

Creșterea debitului cardiac pare să înceapă la viteze de perfuzare i.v. la fel de mici ca 1,0 micrograme/kg/minut, creștere a tensiunii arteriale sistolice la 2,5 micrograme/kg/minut și modificări ale frecvenței cardiace la 5,5 micrograme/kg/minut.

Creșterea ratei de perfuzare cu dobutamină de la 10 la 20 micrograme/kg/minut are ca rezultat, de obicei, creșterea suplimentară a debitului cardiac.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Testarea în scop diagnostic a ischemiei miocardice: Datorită testării efectelor inotrope pozitive și mai ales cronotrope pozitive la stres cu dobutamină, apare o creștere a necesarului miocardic de oxigen. Dacă există stenoză coronariană preexistentă o creștere insuficientă a fluxului sanguin coronarian determină hipoperfuzie regională, care devine evidentă ecocardiografic ca o nouă afectare a motilității peretelui miocardic în segmentul afectat.

Testarea în scop diagnostic a viabilității miocardice: Miocardul viabil, dar hipokinetic sau akinetic la ecocardiograma de repaus (stunning, hibernare) are rezervă funcțională contractilă. Această rezervă funcțională contractilă este stimulată inițial prin efectul inotrop pozitiv din timpul testului de stres cu dobutamină la doze mici (5-20 $\mu\text{g/kg}$ și min). Ecocardiografia indică îmbunătățirea contracției sistolice, de exemplu o creștere a motilității peretelui miocardic în segmentul afectat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Debutul acțiunii se manifestă la 1-2 minute după începerea perfuziei, dar concentrația plasmatică la starea de echilibru în perfuzia continuă este atinsă după 10-12 minute. Concentrația plasmatică crește liniar în funcție de doză și rata perfuziei. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2-3 minute, volumul de distribuție este de 0,2 l/kg, iar clearance-ul plasmatic este independent de debitul cardiac și este de 2,4 l/min/m². Dobutamina este metabolizată predominant în țesuturi și în ficat. Este, în principal, metabolizată prin glucuronoconjugare ca și în 3-O-metildobutamină, farmacologic inactivă. Metaboliții se elimină în special pe cale urinară (mai mult de 2/3 din doza administrată), iar prin bilă o proporție mai mică din aceasta.

Copii și adolescenți

La majoritatea pacienților copii și adolescenți, există o relație log-lineară între concentrația plasmatică de dobutamină și răspunsul hemodinamic care corespunde cu un model de prag. Clearance-ul la dobutamină corespunde cineticii de prim-ordin pentru intervalul de doze de la 0,5 la 20 micrograme/kg/minut. Concentrația plasmatică de dobutamină poate varia chiar de două ori între pacienții copii și adolescenți la aceeași viteză de perfuzie și există o largă variabilitate atât pentru concentrația plasmatică de dobutamină necesară pentru a iniția un răspuns hemodinamic cât și în ceea ce privește viteza răspunsului hemodinamic la creșterea concentrației plasmatice. De aceea, vitezele de perfuzie ale dobutaminei trebuie titrate individual în situațiile clinice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate. Nu au fost efectuate studii privind potențialul mutagen sau carcinogen al dobutaminei. Având în vedere indicațiile vitale și durata scurtă a tratamentului, aceste studii ar avea o relevanță minoră. Studiile la șobolani și iepuri nu au evidențiat niciun efect teratogen. Tulburări de implantare și retard al creșterii pre- sau post-natale la șobolan, au fost observate la doze toxice pentru mamă. Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metabisulfid de sodiu (E223)

Clorură de sodiu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

S-a demonstrat că soluțiile de dobutamină sunt incompatibile cu:

- soluții alcaline (de exemplu bicarbonat de sodiu),
- soluții care conțin metabisulfid de sodiu și etanol,
- aciclovir,
- alteplază,
- aminofilină,
- bretiliu,
- clorură de calciu,
- gluconat de calciu,
- cefamandol formiat,
- cefalotină sodică,
- cefazolină sodică,
- diazepam,
- digoxină,
- acid etacrilic (sare sodică),
- furosemid,
- heparină sodică,
- hidroclorizol succinat de sodiu,
- insulină,
- clorură de potasiu,
- sulfat de magneziu,
- penicilină,
- fenitoină,
- streptokinază,
- verapamil.

De astfel, incompatibilitățile cunoscute pentru metabisulfidul de sodiu sunt:

- cloramfenicol
- cisplatină.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Recipient sigilat:

3 ani.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiene, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare până la administrare revine utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A nu se congela.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dobutamină hameln 5 mg/ml (250 mg în 50 ml) flacoane din sticlă neutră incoloră, tip I Ph. Eur, cu dop de cauciuc bromobutilic, tip I Ph. Eur și capsă din aluminiu cu un disc flip-off din plastic.

1, 5 sau 10 flacon(flacoane) cu 50 ml soluție perfuzabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În caz de diluare, soluția perfuzabilă trebuie diluată imediat înainte de utilizare.

Soluția trebuie să fie limpede și practic lipsită de particule vizibile.

Pentru diluare, trebuie utilizată o soluție perfuzabilă compatibilă. Compatibilitatea chimică și fizică a fost demonstrată cu soluție de glucoză 5% (50 mg/ml), soluție de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml) și clorură de sodiu 0,45% (4,5 mg/ml) în soluție de glucoză 5% (50 mg/ml).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Notă:

Imediat după deschiderea fiolei, poate exista un miros de sulf care să dureze o perioadă scurtă. Cu toate acestea, calitatea medicamentului nu este afectată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Germania

8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14733/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Iulie 2021

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022