

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dobutamină Admeda 250 mg, soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon Dobutamină Admeda a 50 ml soluție perfuzabilă conține dobutamină 250 mg (sub formă de clorhidrat de dobutamină 280 mg).

Un flacon Dobutamină Admeda 250 mg (50 ml soluție perfuzabilă) conține 6,7 mmol (155 mg) sodiu; 1 ml soluție perfuzabilă conține 0,135 mmoli sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab galbenă, fără particule în suspensie.

pH-ul soluției 2,5-5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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 (PCP).
Modificarea presarcinii asociată cu valori mari ale PEEP (presiune expiratorie pozitivă).

Notă: Dopamina este prima linie de tratament pentru șocul cardiogen, caracterizat prin insuficiență cardiacă și hipotensiune arterială severă și pentru șocul septic. În caz de insuficiență ventriculară, presiune de umplere ventriculară crescută și rezistență sistemică crescută administrarea suplimentară de dobutamină poate aduce beneficii suplimentare la pacienți care au fost deja tratați cu dopamină.

Dobutamina poate fi utilizată pentru decelarea în scop diagnostic a ischemiei miocardice – când proba de efort nu se poate realiza sau este insuficientă pentru diagnostic – și pentru evaluarea viabilității miocardice ca parte a investigării ecocardiografice (ecografia de stres la dobutamină).

În cazul testării în scop diagnostic a ischemiei miocardice la pacienții capabili să efectueze exercițiu fizic raportul risc-beneficiu pentru dobutamină este mai puțin favorabil decât pentru exercițiul fizic, de aceea exercițiul fizic trebuie să fie metoda preferabilă de testare pentru acești pacienți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza de dobutamină trebuie ajustată individual!

Pentru administrarea dobutaminei se recomandă utilizarea pompei de perfuzie (de elecție atunci când există această posibilitate) sau a perfuzorului.

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

Adulți

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

Copii

S-au utilizat doze între 1 – 15 μg dobutamină/kg și minut. A fost evidențiat faptul că doza minimă eficientă este mai mare la copii decât la adulți. Se recomandă prudență la doze mari, deoarece a fost, de asemenea, evidențiat faptul că doza maximă tolerată este mai mică la copii decât la adulți.

Majoritatea reacțiilor adverse au fost observate la doze mai mari sau egale cu 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și minut (în special tahicardia).

De aceea, dozele pentru copii trebuie determinate cu atenție, ținându-se cont de ”fereastra terapeutică” mai îngustă la copii.

Se recomandă scăderea progresivă a dozei înainte de întreruperea administrării Dobutamin Admeda.

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

		Dozele pentru pompe de perfuzie: 1 fiolă a 50 ml soluție perfuzabilă conținând 250 mg		
Interval de dozaj		Debit în ml/oră (ml/min)		
		Greutatea pacientului		
		50 kg	70 kg	90 kg
Mic 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	ml/oră (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Moderat 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	ml/oră (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Mare 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	ml/oră (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Dozele pentru perfuzor: 1 fiolă a 50 ml conținând 250 mg dobutamină la 500 ml soluție pentru perfuzie				
Interval de dozaj		Debit în ml/oră (picături/min)*		
		Greutatea corporală a pacientului		
		50 kg	70 kg	90 kg
Mic 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	ml/oră (pic/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Moderat 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	ml/oră (pic/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Mare 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	ml/oră (pic/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* În cazul în care concentrația este dublată (de ex. 2 x 250 mg dobutamină în 500 ml soluție pentru perfuzie sau 250 mg dobutamină în 250 ml soluție pentru perfuzie), debitul de perfuzie trebuie redus la jumătate.

Datorită timpului de înjumătățire scăzut al Dobutamin Admeda 250 mg/50 ml soluție perfuzabilă aceasta trebuie administrată în perfuzie intravenoasă continuă.

În timpul administrării de Dobutamin Admeda 250 mg/50 ml soluție perfuzabilă trebuie monitorizate cu atenție frecvența cardiacă, ritmul cardiac, presiunea arterială, debitul urinar și rata de perfuzie. Ori de câte ori este posibil se vor monitoriza debitul cardiac, presiunea venoasă centrală (PVC) și presiunea capilară pulmonară postcapilară (PCP).

Tratamentul cu dobutamină nu trebuie întrerupt brusc, ci trebuie întreruptă brusc pentru a evita fenomenul de rebound.

Ecocardiografia de stress la dobutamină

Administrarea pentru efectuarea ecocardiografiei de stres se face utilizând doze mai mari decât cele terapeutice, prin creșterea treptată a ratei de perfuzie a dobutaminei.

În cea mai frecventă schemă de dozaj (vezi tabelul de mai jos) doza de inițiere este de 5 μg/kg și min dobutamină. Până la atingerea concentrației plasmatice necesară diagnosticului (vezi, de asemenea, modul și durata administrării prezentată mai jos) doza este crescută la fiecare 3 minute la 10, 20, 30, 40 μg/kg și min.

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 infuzie a dobutaminei poate fi crescută la 50 μg/kg și min.

Pentru schemele alternative de dozaj se corelează doza maximă a dobutaminei (până la 50 μg/kg și min) cu doza maximă de atropină (până la 2 mg) și intervalul la care se administrează atropina.

Schema de dozaj Ecocardiografia de stress la dobutamină		
Timp [min]	Rata de perfuzie a Dobutaminei [$\mu\text{g}/\text{kg}$ și min]	Atropina i.v. bolus [mg]
0	5	

3	10	

6	20	

9	30	

12	40	

15		0,25
---		0,25
---		0,25
---		0,25
19		

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

Mod de administrare și durata administrării

Instrucțiuni în privința reconstituirii soluției perfuzabile

Dobutamina este recomandată doar pentru utilizare în perfuzie intravenoasă. Nu necesită diluare suplimentară.

Dobutamin Admeda poate fi utilizată diluată în perfuzie intravenoasă.

Stabilitatea chimică și fizică după diluare a fost testată pentru următoarele soluții cu următorul rezultat:

- Soluție izotonică de clorură de sodiu: stabilă timp de 24 ore la 25°C.
- Soluție Ringer lactat: stabilă timp de 6 ore la 25°C.

Soluțiile care conțin Dobutamin Admeda pot avea o culoare roz care se accentuează cu trecerea timpului. Aceasta se datorează oxidării ușoare a substanței active, dar nu afectează semnificativ efectul dobutaminei dacă sunt respectate corect instrucțiunile de păstrare.

Este posibil să apară un miros sulfuros pentru o perioadă scurtă de timp după ce fiola este deschisă. Acesta nu afectează calitatea medicamentului.

Durata perfuziei cu dobutamină depinde de starea clinică a pacientului și va fi stabilită de medic.

Datorită timpului de înjumătățire scăzut al dobutaminei aceasta trebuie administrată în perfuzie intravenoasă continuă.

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

Ecocardiografia de stres la dobutamină:

Dobutamin Admeda va fi utilizată pentru testarea în scop diagnostic a ischemiei și vitalității miocardice doar de către un medic cu experiență adecvată în testele cardiologice de stres și terapia intensivă. Este necesară monitorizarea continuă ecocardiografică a tuturor regiunilor cardiace împreună cu monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale. Trebuie să fie disponibile echipament de monitorizare și medicație de urgență (de exemplu defibrilator, beta-blocante, nitrați, etc.) și personal instruit pentru resuscitare în cazul în care aceasta ar fi necesară.

Încărcarea cu Dobutamin Admeda, ca parte a testării în scop diagnostic a ischemiei și viabilității miocardice, trebuie întreruptă dacă s-a atins doza maximă recomandată sau dacă apare unul din următoarele semne:

- noi modificări ale cineticii segmentare la mai mult de 1 segment (modelul cu 16 segmente),
- la atingerea frecvenței cardiace țintă $[(220 - \text{vârsta}) \times 85\%]$,
- creșterea volumului telesistolic,
- aritmii cu potențial evolutiv (de exemplu apariția cupletelor, salve ventriculare, etc.)
- tulburări de conducere cu potențial evolutiv,
- tulburări de repolarizare (sugestive de ischemie – segment izoelectric sau subdenivelarea descendentă a segmentului ST cu peste 0,2 mV la un interval de 60 – 80 ms după punctul J, supradenivelarea ST evolutivă sau monofazică cu peste 0,1 mV la pacienții fără infarct miocardic în antecedente),
- creșterea valorilor tensiunii arteriale (de exemplu > 220 mmHg sistolică și > 120 mmHg diastolică),
- scăderea valorilor presiunii arteriale cu mai mult de 20 mmHg,
- simptome evolutive (durere anginoasă, dispnee)
- apariția și accentuarea vertijului,
- apariția ataxiei,
- atingerea dozei maxime.

După oprirea perfuziei pacientul trebuie monitorizat până la stabilizarea stării clinice a acestuia. Dacă în timpul utilizării în scop diagnostic a dobutaminei apar complicații severe (vezi pct.4.8), perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie asigurat accesul la oxigen și ventilație.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la dobutamină sau la oricare dintre excipienți.
- Obstacol mecanic în umplerea și/sau golirea ventriculară cum ar fi tamponadă cardiacă, pericardită constrictivă, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză aortică severă.
- Hipovolemie severă.

Ecocardiografie de stres la dobutamină:

Dobutamina nu poate fi utilizată pentru testarea în scop diagnostic a 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 ejecție 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
- hipertensiune arterială insuficient controlată terapeutic
- ecograf fără posibilități adecvate de testare
- obstacol mecanic în umplerea ventriculară cum ar fi tamponadă cardiacă, pericardită constrictivă,- hipovolemie severă.

Atenție: dacă se utilizează atropină trebuie să se țină cont de contraindicațiile acesteia.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dobutamin Admeda nu trebuie utilizată la pacienți cu astm bronșic care au hipersensibilitate la sulfid.

Coronaropatii

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 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.

Hipokalemie

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

Creșterea treptată a dozei

Rata de perfuzie trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului la tratament și de apariția reacțiilor adverse. După utilizarea continuă mai mult de 72 de ore poate apărea fenomenul tahifilaxie necesitând creșterea dozei.

Hipotensiune arterială

Dobutamina poate determina o scădere bruscă și importantă a tensiunii arteriale, care în general revine la valorile de bază după scăderea dozei sau întreruperea dobutaminei. În cazuri rare poate fi necesar tratament pentru hipotensiunea arterială, iar revenirea acesteia la valori normale poate să nu fie imediată.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Utilizarea dobutaminei ca parte a testării în scop diagnostic a ischemiei miocardice și viabilității miocardice trebuie efectuată doar de către un medic cu experiență adecvată în testele cardiologice de stres și terapie intensivă deoarece, în anumite circumstanțe, pot apare complicații care pot pune viața în pericol.

Se recomandă monitorizarea continuă ecocardiografică a contractilității miocardice asociată cu monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale. Trebuie să fie disponibile echipamentul de monitorizare și medicația de urgență (de exemplu defibrilator, beta-blocante, nitrați etc.), iar personalul medical antrenat pentru resuscitare trebuie să fie prezent.

Precauții speciale:

Administrarea intraarterială a Dobutamin Admeda trebuie evitată, deoarece poate determina vasoconstricție, neputând exclude riscul de afectare tisulară.

Monitorizarea funcției cardiace în timpul tratamentului

În timpul administrării de Dobutamin Admeda soluție perfuzabilă trebuie monitorizate cu atenție frecvența cardiacă, ritmul cardiac, presiunea arterială, debitul urinar și rata de perfuzie. Ori de câte ori este posibil se vor monitoriza debitul cardiac, presiunea venoasă centrală (PVC) și presiunea capilară pulmonară postcapilară(PCP).

Riscul de agravare a unei aritmii

Dobutamina poate determina o creștere a frecvenței cardiace. În studiile clinice, aproximativ 10% din pacienți au prezentat o creștere a frecvenței cardiace cu mai mult de 30 bătăi pe minut.

Activitate ectopică

Dobutamina poate determina sau agrava o activitate ventriculară ectopică, dar poate antrena rar o tahicardie sau fibrilație ventriculară.

Riscul de creștere a tensiunii arteriale

Dobutamina poate determina o creștere a frecvenței cardiace sau presiunii arteriale, în special a presiunii sistolice. În general, aceste efecte sunt rapid reversibile la scăderea dozelor. Pacienții cu hipertensiune arterială au un risc mai mare de creștere a tensiunii arteriale.

În studiile clinice, aproximativ 7,5% din pacienți au prezentat o creștere a presiunii sistolice cu mai mult de 50 mm Hg.

Fibrilația atrială și flutterul atrial

Deoarece dobutamina accelerează conducerea atrio-ventriculară, la pacienții cu fibrilație atrială poate apare creșterea frecvenței ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială sau flutter atrial. Pacienții cu fibrilație atrială și conducere ventriculară rapidă trebuie să fie digitalizați înaintea administrării perfuziei cu dobutamină.

Antecedente de aritmie ventriculară sau de alte aritmii cardiace grave

La pacienții cu antecedente de aritmie ventriculară sau alte aritmii cardiace grave se recomandă monitorizare atentă în cursul tratamentului cu dobutamină.

Dobutamina poate determina sau agrava activitatea ectopică ventriculară, dar determină rar tahicardie sau fibrilație ventriculară.

La pacienții cu antecedente de tulburări de ritm se impune monitorizare continuă a ECG.

Hipovolemie, acidoză, hipoxie

Se recomandă corectarea hipovolemiei, acidozei și hipoxiei înainte de administrării de dobutamină și monitorizarea acestor parametri pe parcursul tratamentului cu dobutamină.

Întreruperea treptată a tratamentului

Se recomandă scăderea treptată a dozei înainte de întreruperea administrării dobutaminei.

Infarct miocardic

În cazul în care dobutamina trebuie administrată pacienților cu infarct miocardic acut se recomandă precauție și monitorizare atentă, deoarece orice creștere a frecvenței cardiace sau a tensiunii arteriale sistolice poate accentua ischemia.

Insuficiență cardiacă în cursul infarctului miocardic acut:

Deși tratamentul insuficienței cardiace și reducerea diametrului cardiac scade consumul miocardic de oxigen, există încă îngrijorare că utilizarea oricărui medicament inotrop poate crește necesarul miocardic de oxigen și dimensiunea unui infarct prin intensificarea ischemiei. Evidențele clinice și experimentale privind utilizarea clorhidratului de dobutamină după infarctul miocardic acut sugerează că dobutamina clorhidrat nu are efecte adverse asupra miocardului când este utilizată în doze care nu produc creștere excesivă a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. Doza de clorhidrat de dobutamină trebuie titrată pentru a preveni o creștere excesivă a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale sistolice.

Stare de șoc

Șoc de etiologie toxi-infecțioasă:

Dacă după expansiunea volemică, evaluarea statusului hemodinamic al pacientului (prin cateter Swan-Ganz, presiunea venoasă centrală sau ecografia Doppler) evidențiază o insuficiență cardiacă predominantă ($\dot{V} > 2,5 \text{ l/min/m}^2$, PAPO $> 14 \text{ mmHg}$, RVS $> 1 \text{ } 100 \text{ dyn.S.cm}^{-5}$) sau o insuficiență cardiacă predominantă ($\dot{V} > 41 \text{ l/min/m}^2$, $12 \text{ mmHg} < \text{PAPO} < 14 \text{ mmHg}$, RVS $< 1 \text{ } 100 \text{ dyn.S.cm}^{-5}$) dobutamina poate ameliora presiunea de perfuzie, transportul oxigenului și oxigenarea tisulară. În caz de insuficiență predominant cardiacă, fi recomandată asocierea de dopamină cu dobutamină poate și de asemenea în caz de insuficiență predominant vasculară asocierea de noradrenalină cu dobutamină

Copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani

- Utilizare la copii:

Dobutamina a fost administrată la copiii având status cu fracție de ejecție scăzută și hipoperfuzie rezultate din insuficiența cardiacă decompensată, chirurgia cardiacă și șoc septic. Unele din efectele hemodinamice ale dobutaminei pot fi diferite cantitativ sau calitativ la copii comparativ cu adulții. Creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale pare a fi mai frecventă și mai intensă la copii. Presiunea fixată pulmonar poate să nu scadă la copii, așa cum se întâmplă la adulți sau poate fi de fapt crescută în special la copiii cu vârsta mai mică de un an. În consecință, utilizarea dobutaminei la copii trebuie monitorizată îndeaproape, luând în considerare aceste caracteristici farmacodinamice. O fiolă Dobutamin Admeda 250 (50 ml soluție perfuzabilă) conține 6,7 mmol (155 mg) sodiu. Această cantitate de sodiu trebuie luată în considerare la pacienții care au regim hiposodat.

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, consecutiv asocierii 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 debitului cardiac ca și rezistență periferică vasculară și presiune de umplere ventriculară scăzute comparativ cu utilizarea 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 inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (de exemplu captopril) și doze crescute de dobutamină, poate duce la o creștere a debitului cardiac însoțită de un consum crescut de oxigen la nivel miocardic. În acest caz, au fost raportate apariția durerilor anginoase și a aritmiilor.

Dobutamina poate fi utilă în asociere cu dopamina în caz de tulburări ale funcției ventriculare, creșterea presiunii de umplere a ventriculilor cu sau fără creșterea rezistenței vasculare sistemice. 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.

Dobutamina poate interfera cu metoda de analiză HPLC utilizând cloramfenicol. 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 în care pacientul a primit anterior tratament antianginos (în special medicamente care scad frecvența cardiacă precum beta-blocantele) reacția ischemică la stresul indus farmacologic poate fi diminuată sau chiar absentă.

În general se evită administrarea tratamentului antianginos cu 12 ore înainte de efectuarea ecocardiografiei de stres cu dobutamină.

Când atropina este administrată concomitent cu doze mari de dobutamină (conform schemei de administrare) pot fi observate următoarele: datorită prelungirii duratei protocolului ecocardiografiei de stres, doza totală mare de dobutamină și administrarea concomitentă de atropină crește riscul reacțiilor adverse.

4.6. Sarcina și alăptarea

Studiile la animal nu indică apariția unui efect teratogen, dar s-a remarcat fetotoxicitate. Având în vedere absența efectului teratogen la animale, nu este de așteptat apariția de malformații la om. În studii desfășurate la două specii de animale, substanțele responsabile pentru apariția malformațiilor la specia umană s-au dovedit teratogene la animale.

Deoarece nu sunt date disponibile referitoare la siguranța utilizării în timpul sarcinii și nu se știe dacă dobutamina traversează placentă, Dobutamin Admeda poate fi utilizat la gravide doar dacă este absolut necesar, după analiza raportului risc potențial fetal/beneficiu matern și dacă nu există alt tratament cu risc mai mic.

Nu se știe dacă dobutamina se excretă în lapte, de aceea sunt necesare măsuri de precauție.

Dacă tratamentul cu dobutamină la mamă este necesar în timpul alăptării, aceasta trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

4.7. Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje:

Nu este cazul, deoarece dobutamina este un medicament care se administrează numai în condiții de spitalizare.

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 cardiace

Foarte frecvente

Chiar și la doze terapeutice frecvența cardiacă crește, în general, la majoritatea pacienților cu mai mult de 30 bătăi/min.

Frecvente

Creșterea tensiunii arteriale cu mai mult de 50 mm Hg.

Scăderea tensiunii arteriale, disritmii ventriculare, extrasistole ventriculare dependente de doze.

Creșterea frecvenței ventriculare la pacienți cu fibrilație atrială.

Angină pectorală, palpitații.

Mai puțin frecvente:

Tahicardie ventriculară

Fibrilație ventriculară

Foarte rare

Bradicardie, ischemie miocardică, stop cardiac

La copii poate apare o creștere mai importantă a frecvenței cardiace și/sau a tensiunii arteriale și o scădere mai mică a presiunii capilare pulmonare decât la adulți;

Creșterea presiunii capilare pulmonare la copii cu vârsta sub 1 an.

Tulburări vasculare

Frecvente

Tensiunea arterială sistolică crește la majoritatea pacienților cu 10-20 mmHg.

Mai puțin frecvent a fost raportată ușoară vasoconstricție, mai ales la pacienții care au primit anterior tratament cu beta-blocante.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente

Inhibă funcția trombocitară.

Eozinofilie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare

Hipokaliemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente

Cefalee.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente

Dispnee;

Bronhospasm;

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente

Greață.

Tulburări musculoscheletale și ale țesutului conjunctiv

Frecvente

Dureri toracice anterioare;

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente

Exantem

Foarte rare

Peteșii hemoragipare.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente:

-Senzația imperioasă de a urina.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente

Febră;

Flebita la locul de injectare. În cazul infiltrării paravenoase accidentale poate apare inflamație locală

Foarte rare

Necroza cutanată.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Tulburări cardiace

Foarte frecvente

Extrasistolele ventriculare au fost raportate cu o frecvență de peste 6/min.

Angină pectorală

Frecvente

Extrasistole supraventriculare

- Tahicardia ventriculară

Mai puțin frecvente

Fibrilația ventriculară

Infarctul miocardic

Foarte rare

Bloc atrio-ventricular grad II;

Ruptură de miocard, uneori cu consecințe letale;

Vasospasm coronarian.

Tulburări vasculare

Foarte rare

Hipo- sau hiper-tensiune, apariția unui gradient de presiune intracavitar raportate în cursul încărcării cu dobutamină.

Alte reacții adverse:

Greață, cefalee, parestezii, tremor, anxietate, mioclonii spastice.

4.9. Supradozaj

Simptome:

Simptomele sunt, în general, datorate stimulării excesive a receptorilor beta. Aceasta se manifestă, de obicei, prin 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 și ischemie miocardică. Hipotensiunea arterială poate, de asemenea, să apară ca rezultat al vasodilatației periferice.

Tratament

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

Prima măsură în caz de supradozaj este întreruperea temporară a administrării Dobutamin Admeda. Dacă este necesar, trebuie să se instituie imediat măsuri de resuscitare. Parametrii vitali trebuie monitorizați în unitatea de terapie intensivă și corecți dacă este necesar; se vor determina gazele sanguine și echilibrul hidroelectrolitic.

Aritmiile ventriculare severe pot fi tratate prin administrare intravenoasă de lidocaină sau beta-blocante. În cazul anginei pectorale tratamentul este prin administrare sublinguală de nitrați sau beta-blocant intravenos cu acțiune scurtă.

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

Dacă medicamentul este ingerat, absorbția de la nivelul mucoasei bucale sau gastro-intestinale nu este predictibilă. Dacă accidental medicamentul este ingerat, absorbția acestuia este scăzută prin administrarea de cărbune activat; administrarea de cărbune activat este posibil să scadă absorbția și este, de multe ori, mai eficace decât administrarea de emetice sau spălături gastrice.

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

Ecografia de stres la dobutamină

În cazul unor complicații severe în timpul examinării prin administrare de dobutamină, trebuie întreruptă perfuzia și să se administreze oxigen și să se asigure ventilația.

Tratamentul anginei pectorale se instituie prin administrare intravenoasă a unui beta-blocant cu durată scurtă de acțiune. Dacă este necesar, în cazul anginei pectorale poate fi administrat nitrat sublingual. Nu trebuie administrate antiaritmice din clasa I și III.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: stimulante cardiace exclusiv glicozizi cardiotonici, medicamente adrenergice și dopaminergice, cod 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 receptorilor de la nivelul cordului α_1 și β_1 ; acesta determină creșterea contractilității, a volumului bătaie și a debitului cardiac. De asemenea, la nivel periferic dobutamina are efect agonist pe receptorii β_2 și mai puțin pe cei α_2 . Datorită profilului de activitate farmacologică dobutamina are și efect cronotrop pozitiv precum și 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-bătaie, iar creșterea frecvenței cardiace a fost observată numai 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 poate apare o ușoară creștere a rezistenței vasculare sistemice, iar creșterea tensiunii arteriale se explică 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 dobutamină, nu influențează eliberarea noradrenalinei endogene (norepinefrinei).

Timpul de recuperare a nodului sinusal și timpul de conducere atrio-ventriculară 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.

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.

Dobutamina nu are efect dopaminergic direct asupra fluxului sanguin renal.

Ecocardiografia de stres la dobutamină

Testarea în scop diagnostic a ischemiei miocardice: datorită efectului inotrop pozitiv și mai ales a efectului cronotrop pozitiv, în timpul încărcării 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 hipo- sau akinetic la ecocardiograma de repaus (stunning, hibernare) are rezervă funcțională contractilă; această rezervă este stimulată inițial prin efectul inotrop pozitiv sub încărcarea cu dobutamină la doze mici (5-20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 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 glucuroconjugare ca și în 3-O-metildobutamină, farmacologic inactivă.

Excreția se face pe cale renală sau biliară. Sub formă de metaboliți se elimină pe cale urinară mai mult de 2/3 din doza administrată, iar prin bilă o proporție mai mică din aceasta.

5.3. Date preclinice de siguranță

a) Toxicitate după administrarea de doză unică

DL50 după administrarea intravenoasă de dobutamină este de aproximativ 100 mg/kg la soarece și șobolan și > 40 mg/kg la câine. Acțiunea se instalează imediat sub formă de colaps circulator de scurtă durată. Animalele care au supraviețuit manifestă hiperactivitate cu frecvența cardiacă și respiratorie crescută, midriază și hipersalivație pe parcursul primelor ore.

b) Toxicitate după administrarea de doze repetate

În studiile de 14 zile de toxicitate subcronică au fost administrate doze de 10 mg/kg și zi i.v. la șobolan și 15 mg/kg de 4 ori pe zi sau 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și min la câine, în perfuzie continuă, pentru a determina dozele care pot fi tolerate. Efectele cardiotoxice la câine au fost asociate cu modificări prompte ale ECG.

În studiile de peste 30 zile cu administrare a dobutaminei pe cale intravenoasă, în doze zilnice de până la 24 mg/kg la câine și 80 mg/kg la șobolan, ambele specii au prezentat tulburări miocardice și hipertrofie a celulelor acinare ale glandelor parotide, efecte doză-dependente, fiind mai severe la grupul cu doze mari și mai puțin prezente la grupul cu doze medii. La șobolan, cea mai mare doză a provocat 100 % mortalitate, în primele 19 zile. La 2 mg/kg la șobolan sau 1,4 mg/kg la câine nu au apărut semne de toxicitate.

Un studiu de 6 luni la câine, cu doze intravenoase de până la 6 mg/kg, nu a demonstrat efecte toxice altele decât simptomele clinice (tahicardie cu frecvență mare, emeză, înroșirea pielii, oboseală, tremor și salivatie).

Nu au fost efectuate teste de mutagenitate sau carcinogenitate.

c) Mutagenitate și carcinogenitate;

1. Mutagenitate:

Nu sunt disponibile teste de mutagenitate; de aceea, potențialul mutagen al dobutaminei nu poate fi evaluat.

2. Carcinogenitate:

Nu sunt disponibile studii de carcinogenitate.

d) Efecte toxice asupra funcției de reproducere:

Studiile efectuate la șobolan și iepure nu au indicat prezența de efecte. Tulburări de implantare și retard al creșterii pre- sau post-natale la șobolan, au fost observate la doze toxice pentru mamă. Dobutamina nu a avut efect asupra fertilității la șobolani masculi sau femele.

e) Tolerabilitatea locală;

Nu au fost observate reacții adverse la locul de injectare după administrarea intravenoasă la iepure.

Administrarea intravenoasă la iepure (mușchi lung dorsal) și testul de hemoliză in vitro pe sânge canin nu au demonstrat reacții de sensibilitate.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Clorhidrat de L-cisteină monohidrat

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu

Acid citric monohidrat

Apă pentru preparate injectabile

6.2. Incompatibilități

Soluția cu dobutamină este incompatibilă cu :

- Soluții alcaline (de exemplu bicarbonat de sodiu)
- Soluții care conțin metabisulfid de sodiu și etanol
- Aciclovir sodic
- Alteplază
- Aminofilină
- Tosilat de bretiliu
- Clorură de calciu
- Gluconat de calciu
- Cefamandol formiat
- Cefalotină sodică
- Cefazolină sodică
- Diazepam
- Digoxină
- Acid etacrilic (sare sodică)
- Furosemid
- Heparină sodică
- Insulină
- Clorură de potasiu
- Sulfat de magneziu

- Penicilină
- Fenitoină sodică
- Streptokinază
- Verapamil

6.3. Perioada de valabilitate

18 luni

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră de tip I, închis cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri, sigilat cu capsă din aluminiu, conținând 50 ml soluție perfuzabilă

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare. Soluția neutilizată va fi aruncată.

Se vor utiliza doar soluțiile de dobutamină cu aspect limpede.

Dobutamină Admeda se va administra în condiții igienice optime (aseptice).

Pentru instrucțiuni privind diluarea soluției perfuzabile vezi pct. 4.2.

În cazul diluării dobutaminei soluția perfuzabilă trebuie preparată imediat înaintea utilizării; se vor utiliza doar acele soluții care au aspect limpede după diluare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ADMEDA ARZNEIMITTEL GmbH
Tönsfeldstraße 16, 22763 Hamburg, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2466/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2023