

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1 **IME ZDRAVILA**

Dobutamin Hameln 5 mg/ml raztopina za infundiranje

### 2 **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena 50-ml viala vsebuje dobutaminijev klorid v količini, ki ustreza 250 mg dobutamina.

En mililiter raztopine vsebuje 5 mg dobutamina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml vsebuje 0,13 mmol (3,06 mg) natrija.

50 ml vsebuje 6,65 mmol (153 mg) natrija.

To zdravilo vsebuje natrijev metabisulfit (E 223).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3 **FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za infundiranje.

Zdravilo je bistra, brezbarvna ali rumenkasta raztopina (pH 3,0-4,5).

Osmolalnost: 270–310 mOsmol/kg

### 4 **KLINIČNI PODATKI**

#### 4.1 **Terapevtske indikacije**

Zdravilo Dobutamin Hameln je indicirano pri bolnikih, ki potrebujejo pozitivno inotropno podporo pri zdravljenju srčne dekompenzacije zaradi poslabšanja krčljivosti.

Pri kardiogenem šoku s srčnim popuščanjem in hudo hipotenzijo in pri septičnem šoku lahko zdravilo Dobutamin Hameln koristi, če je dodano dopaminu v primeru motenega delovanja prekatov, zvišanega polnilnega tlaka v prekatih in povečanega sistemskega upora.

Zdravilo Dobutamin Hameln se lahko uporablja tudi za odkrivanje ishemije miokarda ali viabilnega miokarda v okviru ehokardiografskega pregleda (obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom), če bolnik ne more opraviti dejanske telesne obremenitve ali če ta ne da koristnih informacij.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (vsa obdobja od novorojenčka do 18. leta starosti) je zdravilo Dobutamin Hameln indicirano za inotropno podporo pri hipoperfuzijskih stanjih z majhnim minutnim volumnom, ki se pojavijo zaradi dekompenziranega srčnega popuščanja, po srčnih operacijah, pri kardiomiopatijah in pri kardiogenem ali septičnem šoku.

#### 4.2 **Odmerjanje in način uporabe**

**Odmerke zdravila Dobutamin Hameln je treba prilagoditi posameznemu bolniku.**

Potrebna hitrost infundiranja je odvisna od bolnikovega odziva na zdravljenje in od neželenih učinkov, ki se pojavijo.

## Odmerjanje

### Odmerjanje pri odraslih:

Glede na izkušnje se večina bolnikov odzove na odmerke od 2,5 do 10 mikrogramov dobutamina/kg/min. V posameznih primerih so bili uporabljeni odmerki do 40 mikrogramov dobutamina/kg/min.

### Pediatrična populacija

#### Odmerjanje:

Za vse pediatrične bolnike (od novorojenčka do 18. leta) je priporočljiv začetni odmerek 5 mikrogramov/kg/minuto, ki ga je nato treba glede na klinični odziv prilagoditi na 2 do 20 mikrogramov/kg/minuto. Občasno je mogoče odziv doseči že z odmerkom od 0,5 do 1,0 mikrograma/kg/minuto.

Kaže, da je najmanjši učinkoviti odmerek pri otrocih večji od tistega pri odraslih. Previdnost je potrebna pri uporabi velikih odmerkov, ker kaže tudi, da je največji tolerirani odmerek pri otrocih manjši kot pri odraslih. Večino neželenih učinkov (zlasti tahikardijo) so opažali, če je bil odmerek večji ali enak 7,5 mikrograma/kg/min, ob zmanjšanju hitrosti infundiranja ali prenehanju infundiranja pa se neželeni učinki hitro odpravijo.

Pri pediatričnih bolnikih sta zelo variabilni tako koncentracija v plazmi, potrebna za hemodinamski učinek (prag), kot hitrost hemodinamskega odziva na povečevanje koncentracije v plazmi. To kaže, da potrebnega odmerka za otroke ni mogoče določiti vnaprej, temveč ga je treba titrirati in tako upoštevati manjšo "terapevtsko širino" pri otrocih.

### **Preglednici, ki prikazujeta hitrost infundiranja z različnimi začetnimi koncentracijami za različne odmerke:**

#### Odmerjanje v sistemih za infundiranje

Ena viala zdravila Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml), razredčena tako, da je volumen raztopine 500 ml (končna koncentracija 0,5 mg/ml)

Velikost odmerka		Specifikacije v ml/h* (kapljic/min)		
		Bolnikova telesna masa		
		50 kg	70 kg	90 kg
Majhen 2,5 mikrogramov/kg/min	ml/uro (kapljic/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Srednji 5 mikrogramov/kg/min	ml/uro (kapljic/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Velik 10 mikrogramov/kg/min	ml/uro (kapljic/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

\* V primeru dvojne koncentracije, tj. 500 mg dobutamina, dodanega 500 ml raztopine, ali 250 mg dobutamina, dodanega 250 ml raztopine, je treba hitrost infundiranja prepoloviti.

### Odmerjanje za injekcijske črpalke

Ena nerazredčena viala zdravila Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml) (končna koncentracija 5 mg/ml)

Velikost odmerka		Specifikacije v ml/h (ml/min)		
		Bolnikova telesna masa		
		50 kg	70 kg	90 kg
Majhen 2,5 mikrogramov/kg/min	ml/uro (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Srednji 5 mikrogramov/kg/min	ml/uro (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Velik 10 mikrogramov/kg/min	ml/uro (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Izbrana injekcijska črpalčka mora biti primerna za volumen in hitrost dajanja zdravila.

Za podrobne informacije o primernih raztopinah za razredčenje glejte poglavje 6.6.

#### *Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom*

Pri obremenitveni ehokardiografiji je treba dobutamin dajati s postopnim povečevanjem infundiranja.

Najpogosteje uporabljena odmerna shema se začne s 5 mikrogramov dobutamina/kg/min in se nadaljuje s povečevanjem vsake 3 minute na 10, 20, 30, 40 mikrogramov/kg/min, dokler ni dosežena diagnostična končna točka (glejte način in trajanje dajanja).

Če diagnostična končna točka ni dosežena, je mogoče dati atropinijev sulfat od 0,5 do 2 mg v deljenih odmerkih po 0,25 do 0,5 mg v 1-minutnih presledkih za povečanje srčne frekvence. Alternativno je mogoče hitrost infundiranja dobutamina povečati na 50 mikrogramov/kg/min.

Izkušnje pri otrocih in mladostnikih so omejene na zdravljenje bolnikov, ki so potrebovali pozitivno inotropno podporo.

#### Način uporabe

##### **Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml) viala**

Samo za intravensko infuzijo. V primeru uporabe injekcijske črpalke redčenje ni potrebno.

Dobutamin je mogoče intravensko infundirati tudi po redčenju s kompatibilnimi raztopinami za infundiranje, kot so na primer: 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze, 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida ali 4,5 mg/ml (0,45 %) natrijev klorid v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze. (Za podrobne informacije o redčenju glejte poglavje 6.6.) Raztopine za infundiranje je treba pripraviti tik pred uporabo. (Za informacije o roku uporabnosti glejte poglavje 6.3.)

Zaradi kratkega razpolovnega časa je treba dobutamin dajati v stalni intravenski infuziji.

Ko se zdravljenje končuje, je treba odmerek dobutamina zmanjšati postopoma.

Trajanje zdravljenja je odvisno od kliničnih potreb, določiti ga mora zdravnik in mora biti čim krajše.

V primeru več kot 72-urne stalne uporabe dobutamina se lahko pojavi toleranca, kar zahteva povečanje odmerka.

Med dajanjem dobutamina je treba skrbno spremljati srčno frekvenco, srčni ritem, krvni tlak, diurezo in hitrost infundiranja. Če je mogoče, je treba kontrolirati minutni volumen srca, centralni venski tlak (CVP) in pljučni kapilarni tlak (PCP).

Pediatrični bolniki: Za stalno intravensko infundiranje z infuzijsko črpalko zdravilo razredčite s 50 mg/ml (5 %) glukozo ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida na koncentracijo od 0,5 do 1 mg/ml (največ na 5 mg/ml v primeru omejitve tekočin). Večje koncentracije je treba infundirati izključno skozi centralni kanal. Raztopina dobutamina za intravensko infundiranje ni kompatibilna z hidrogenkarbonatom in drugimi močnimi alkalnimi raztopinami.

Intenzivna nega novorojenčkov: Odmerek 30 mg/kg telesne mase razredčite do končnega volumna 50 ml tekočine za infundiranje. Intravensko infundiranje s hitrostjo 0,5 ml/uro zagotavlja odmerek 5 mikrogramov/kg/minuto.

#### *Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom*

Za odkrivanje ishemije miokarda ali viabilnega miokarda sme dobutamin dati le zdravnik, ki ima dovolj izkušenj z izvajanjem kardioloških obremenitvenih testov. Potrebno je stalno spremljanje vseh predelov stene z ehokardiografijo ter spremljanje EKG in nadzor krvnega tlaka.

Na voljo morajo biti oprema in zdravila za nujne primere (npr. defibrilator, intravenski antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nitrati itn.) in prisotno mora biti osebje, usposobljeno za reanimacijo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Dobutamina se ne sme uporabljati v primeru:

- preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- mehanične ovire pri polnitvi prekata in/ali iztekanju iz njega, npr. pri tamponadi perikarda, konstriktivnem perikarditisu, hipertrofični obstruktivni kardiomiopatiji, hudi aortni stenozi,
- hipovolemičnih stanj.

#### *Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom*

Dobutamina se ne sme uporabljati za ugotavljanje ishemije miokarda ali viabilnega miokarda v primeru:

- nedavnega miokardnega infarkta (v zadnjih 30 dneh),
- nestabilne angine pectoris,
- stenoze leve glavne koronarne arterije,
- hemodinamsko pomembne ovire iztoka iz levega prekata, vključno s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo,
- hemodinamsko pomembne okvare srčnih zaklopk,
- hudega srčnega popuščanja (razred III ali IV po NYHA),
- nagnjenosti k ali dokumentirane anamneze klinično pomembne ali kronične motnje srčnega ritma (zlasti ponavljajoči se persistentni prekatni tahikardiji) ali dokumentirane anamneze takšne motnje,
- pomembne motnje srčnega prevajanja,
- akutnega perikarditisa, miokarditisa ali endokarditisa,
- disekcije aorte,
- anevrizme aorte,
- slabih pogojev za ultrazvočno slikanje,
- neustrezno zdravljenje ali neustrezno urejene arterijske hipertenzije,
- ovirane polnitve prekatov (konstriktivni perikarditis, tamponada perikarda),
- hipovolemije,
- predhodne preobčutljivosti na dobutamin.

Opomba:

V primeru uporabe atropina je treba upoštevati tudi kontraindikacije zanj.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dobutamina se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov z bronhialno astmo, ki so preobčutljivi na sulfite.

Med zdravljenjem z dobutaminom so opažali lokalno povečanje ali zmanjšanje koronarnega pretoka krvi, ki lahko vpliva na potrebo miokarda po kisiku. Klinično stanje bolnikov s hudo koronarno boleznijo srca se lahko poslabša, še posebej če zdravljenje z dobutaminom spremlja občutno povečanje srčne frekvence in/ali zvišanje krvnega tlaka. Zato se je treba – tako kot velja pri vseh pozitivno inotropnih zdravilih – za uporabo dobutamina za zdravljenje bolnikov s srčno ishemijo odločiti individualno od bolnika do bolnika.

Zaradi tveganja za motnje srčnega ritma in zaradi negotovosti o dolgoročnih učinkih na motnje delovanja miokarda je treba inotropna zdravila, kakršno je dobutamin, pri zdravljenju akutnega srčnega popuščanja uporabljati previdno.

Ker se lahko koncentracija kalija v serumu spremeni, je treba kontrolirati koncentracijo kalija.

V primeru več kot 72-urne stalne uporabe dobutamina se lahko pojavi toleranca (tahifilaksija), zaradi česar je treba odmerek povečati.

Občasno so med zdravljenjem z dobutaminom poročali o nenadnem znižanju krvnega tlaka (hipotenziji). Z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo infundiranja praviloma dosežemo hitro vrnitev krvnega tlaka na izhodiščno vrednost. V redkih primerih pa je potrebno ukrepanje in stanje se morda ne bo izboljšalo takoj.

Dobutamin lahko moti določanje kloramfenikola s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC).

##### Pediatrična populacija

Dobutamin so uporabljali pri otrocih s hipoperfuzijskimi stanji z majhnim minutnim volumnom, ki so se pojavila zaradi dekompenziranega srčnega popuščanja, srčne operacije ali kardiogenega ali septičnega šoka. Nekateri hemodinamski učinki dobutaminijevega klorida so lahko pri otrocih kvantitativno ali kvalitativno drugačni kot pri odraslih.

Povečanje srčne frekvence in zvišanje krvnega tlaka sta pri otrocih pogostejša in izrazitejša. Zgodi se lahko, da se pljučni zagozditveni tlak pri otrocih ne zmanjša tako kot se pri odraslih, temveč se lahko celo poveča, zlasti pri otrocih, mlajših od enega leta. Poročali so, da je srčno-žilni sistem novorojenčka manj občutljiv za dobutamin in hipotenzivni učinek je pri odraslih bolnikih po vsem sodeč pogostejši kot pri majhnih otrocih.

Zato je treba uporabo dobutamina pri otrocih skrbno nadzorovati upoštevaje te farmakodinamske značilnosti.

##### *Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom*

Zaradi možnih smrtno nevarnih zapletov sme dobutamin za obremenitveno ehokardiografijo dati le zdravnik, ki ima zadostne osebne izkušnje z uporabo dobutamina pri tej indikaciji.

Obremenitveno ehokardiografijo z dobutaminom je treba prekiniti, če se pojavi kateri od naslednjih diagnostičnih dogodkov:

- dosežena je za starost predvidena največja srčna frekvenca  $[(220 - \text{starost v letih}) \times 0,85]$ ,
- sistolični krvni tlak se zniža za več kot 20 mmHg,
- krvni tlak se zviša nad 220/120 mmHg,
- napredujoči simptomi (angina pectoris, dispneja, omotica, ataksija),
- napredujoča motnja srčnega ritma (npr. "coupling", prekatne salve),

- napredujoče prevodne motnje,
- nedaven pojav motene gibljivosti stene na več kot 1 segmentu stene (16-segmentni model),
- povečanje končnega sistoličnega volumna,
- pojav nepravilnosti repolarizacije (zaradi ishemije horizontalna ali descendentna depresija veznice ST za več kot 0,2 mV na intervalu 80 (60) ms po točki J v primerjavi z izhodiščem; napredujoče ali monofazno zvišanje veznice ST nad 0,1 mV pri bolnikih brez predhodnega miokardnega infarkta),
- dosežen je največji odmerek.

Resen zaplet, ki se lahko pojavi pri uporabi dobutamina med obremenitveno ehokardiografijo, je stresna kardiomiopatija (sindrom takotsubo) (glejte poglavje 4.8). Dobutamin med obremenitveno ehokardiografijo lahko daje samo zdravnik, ki ima izkušnje s postopkom. Zdravnik mora biti pozoren med preiskavo in v obdobju okrevanja ter biti med preiskavo pripravljen na ustrezno terapevtsko ukrepanje. V primeru stresne kardiomiopatije (sindroma takotsubo) je treba dajanje dobutamina takoj prekiniti.

V primeru resnih zapletov (glejte poglavje 4.8) je treba obremenitveno ehokardiografijo z dobutaminom nemudoma končati.

#### **Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml)**

Zdravilo vsebuje 3,06 mg natrija na 1 mililiter raztopine. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki uživajo dieto z omejitvijo natrija.

Zdravilo Dobutamin Hameln vsebuje **natrijev metabisulfit** (E 223), ki lahko v redkih primerih povzroči alergijske reakcije (preobčutljivost) in astmi podobne simptome (bronhospazem).

**Po koncu infundiranja je treba bolnike nadzorovati, dokler se jim stanje ne stabilizira.**

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaradi kompetitivnega zavrtja receptorjev lahko pride do zmanjšanja simpatikomimetičnega učinka dobutamina pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega lahko alfa-agonistični učinki povzročijo periferno vazokonstrikcijo s posledičnim zvišanjem krvnega tlaka.

Med sočasno blokado adrenergičnih receptorjev alfa lahko prevladujoči beta-mimetični učinki povzročijo tahikardijo in periferno vazodilatacijo.

Sočasna uporaba dobutamina in primarno vensko delujočih vazodilatatorjev (npr. nitratov, natrijevega nitroprusida) lahko povzroči večji porast minutnega volumna srca in izrazitejšo zmanjšanje perifernega upora ter prekatnega polnilnega tlaka kot uporaba vsake posamezne snovi same.

Pri sladkornih bolnikih lahko uporaba dobutamina poveča potrebo po insulinu. Sladkornim bolnikom je treba koncentracijo krvnega sladkorja kontrolirati ob začetku zdravljenja z dobutaminom, ob spremembi hitrosti infundiranja in po prenehanju infundiranja. Odmerek insulina je treba prilagoditi, kot je potrebno.

Sočasna uporaba velikih odmerkov dobutamina z zaviralci ACE (npr. s kaptoprilom) lahko povzroči povečanje minutnega volumna srca, ki ga spremlja večja poraba kisika v miokardu. V takšnih okoliščinah so poročali o bolečinah v prsih in motnjah srčnega ritma.

Dobutamin v kombinaciji z dopaminom povzroči – odvisno od odmerka dopamina in v nasprotju s tem, če je uporabljen sam – izrazitejši porast krvnega tlaka, hkrati z znižanjem prekatnega polnilnega tlaka ali brez njegove spremembe.

Natrijev metabisulfit je zelo reaktivna snov. Zato je treba predpostaviti, da se z zdravilom sočasno uporabljeni tiamin (vitamin B<sub>1</sub>) razgradi.

Previdnost je potrebna v primeru uporabe dobutamina z inhalacijskimi anestetiki, ker lahko sočasna uporaba poveča vzdražljivost miokarda in tveganje za prekatne ekstrasistole.

#### *Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom*

Če bolnik uporablja zdravila za zdravljenje angine pektoris, zlasti takšna, ki znižajo srčno frekvenco, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, je lahko ishemična reakcija na obremenitev manj izrazita ali je sploh ni.

Zato bo pred obremenitveno ehokardiografijo z dobutaminom morda za 12 ur potrebno prekiniti jemanje zdravil za zdravljenje angine pektoris.

V primeru dodajanja atropina najvišji titrirani ravni dobutamina:

Zaradi dolgotrajnosti obremenitvene ehokardiografije, večjega celokupnega odmerka dobutamina in sočasne uporabe atropina obstaja večje tveganje za neželene učinke.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Ker ni ustreznih podatkov o varnosti dobutamina med nosečnostjo pri človeku in ker ni znano, ali dobutamin prehaja skozi placento, se dobutamina med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja za plod in obenem ni drugih, varnejših alternativ za zdravljenje.

### Dojenje

Ni znano, ali se dobutamin izloča v materino mleko, zato je potrebna previdnost. Če mati med obdobjem dojenja potrebuje zdravljenje z dobutaminom, je treba dojenje v času takšnega zdravljenja prekiniti.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

## **4.8 Neželeni učinki**

Ocena neželenih učinkov temelji na naslednji razvrstitvi pogostnosti:

Zelo pogosti:	≥ 1/10
Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki:	< 1/10.000
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Eozinofilija, zavrtje agregacije trombocitov (le če se infundiranje nadaljuje več dni).

### Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: Hipokaliemija.

### Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol.

### Srčne bolezni/žilne bolezni

Zelo pogosti: Porast srčne frekvence za ≥ 30 utripov/minuto.

Pogosti:	Zvišanje krvnega tlaka za $\geq 50$ mmHg. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo je večja verjetnost za večje poraste krvnega tlaka. Znižanje krvnega tlaka, prekatna motnja srčnega ritma, od odmerka odvisne prekatne ekstrasistole. Porast frekvence prekatov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Takšne bolnike je treba pred infundiranjem dobutamina digitalizirati. Vazokonstrikcija, zlasti pri bolnikih, ki so predhodno prejeli antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Bolečina povezana z angino pektoris, palpitacije.
Občasni:	Prekatna tahikardija, prekatna fibrilacija.
Zelo redki:	Bradikardija, ishemija miokarda, miokardni infarkt, zastoj srca.
Neznana:	Znižanje pljučnega kapilarnega tlaka.

#### Pediatrična populacija

Med neželenimi učinki so zvišanje sistoličnega krvnega tlaka, sistemska hipertenzija ali hipotenzija, tahikardija, glavobol in zvišan pljučni zagozditveni tlak s posledično pljučno kongestijo in edemom ter simptomatskimi težavami.

#### *Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom*

#### Srčne bolezni/žilne bolezni

Zelo pogosti:	Nelagodje v prsih, povezano z angino pektoris, prekatne ekstrasistole s pogostnostjo $> 6$ na minuto.
Pogosti:	Nadprekatne ekstrasistole, prekatna tahikardija.
Občasni:	Prekatna fibrilacija, miokardni infarkt.
Zelo redki:	Nastanek atrioventrikularnega bloka druge stopnje, koronarni vazospazmi. Hipertenzivna/hipotenzivna dekompenzacija srčnega tlaka, pojav intrakavitarnih gradientov tlaka, palpitacije.
Neznana:	Stresna kardiomiopatija (sindrom takotsubo) (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti:	Bronhospazem, zasoplost.
----------	--------------------------

#### Bolezni prebavil

Pogosti:	Navzea.
----------	---------

#### Bolezni kože in podkožja

Pogosti:	Izpuščaj.
Zelo redki:	Petehialne krvavitve.

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti:	Bolečina v prsnem košu.
----------	-------------------------

#### Bolezni sečil

Pogosti:	Povečana potreba po uriniranju pri večjih odmerkih infuzije.
----------	--

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:	Zvišana telesna temperatura, flebitis na mestu injiciranja. Če po nesreči pride do paravenske infiltracije, se lahko pojavi lokalno vnetje.
Zelo redki:	Nekroza kože.

#### Dodatni neželeni učinki

Nemir, parestezije, tremor, občutek vročine in anksioznost, mioklonični spazem.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih



Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### Simptomi prevelikega odmerjanja

Simptomi se po navadi pojavijo zaradi prekomerne stimulacije receptorjev beta. Med simptomi so lahko navzea, bruhanje, anoreksija, tremor, anksioznost, palpitacije, glavobol, bolečina povezana z angino pectoris in nespecifična bolečina v prsih. Pozitivni inotropni in kronotropni učinki na srce lahko povzročijo hipertenzijo, nadprekatne/prekatne motnje srčnega ritma ter celo fibrilacijo prekatov in tudi ishemijo miokarda. Zaradi periferne vazodilatacije se lahko pojavi hipotenzija.

##### Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Dobutamin se hitro presnovi in njegovo delovanje je kratkotrajno (razpolovni čas je od 2 do 3 minute).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba dajanje dobutamina končati. Če je potrebno, je treba nemudoma izvesti reanimacijske postopke. V intenzivni negi je treba nadzorovati in po potrebi korigirati vitalne parametre. Vzdrževati je treba ravnovesje krvnih plinov in elektrolitov v serumu.

Hude prekatne motnje srčnega ritma je mogoče zdraviti z lidokainom ali antagonistami adrenergičnih receptorjev beta (npr. propranololom).

Angino pectoris je treba zdraviti s sublingvalnim dajanjem nitrata ali kratkodelujočimi intravenskimi antagonistami adrenergičnih receptorjev beta (npr. esmololom).

V primeru hipertenzivne reakcije po navadi zadošča zmanjšanje odmerka ali prenehanje infundiranja.

Količina, ki se po peroralni uporabi absorbira iz ust ali prebavi, ni predvidljiva. V primeru ključne peroralne uporabe je mogoče resorpcijo zmanjšati z uporabo aktivnega oglja, ki je pogosto učinkovitejša od dajanja emetikov ali izpiranja želodca.

Korist forsirane diureze, peritonealne dialize, hemodialize ali hemoperfuzije z aktivnim ogljem v primeru prevelikega odmerjanja dobutamina ni dokazana.

##### *Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom*

Med uporabo ene od običajnih shem odmerjanja toksični odmerki niso doseženi, in sicer niti kumulativno. V primeru hudih zapletov med diagnostično uporabo dobutamina je treba infundiranje takoj končati ter zagotoviti zadostno dovajanje kisika in ventilacijo. Angino pectoris je treba zdraviti z intravenskim dajanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta z zelo kratkotrajnim učinkom. Angino pectoris je mogoče zdraviti tudi s sublingvalno uporabljenim nitratom, če je treba. Ne sme se dajati antiaritmikov I. ali III. skupine.

## 5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca in ožilja, adrenergiki in dopaminergiki.  
Oznaka ATC: C01CA07

Dobutamin je sintezen simpatikomimetični amin, po zgradbi soroden izoproterenolu in dopaminu. Uporablja se v obliki racemata. Njegov pozitivni inotropni učinek temelji predvsem na agonističnem učinku na adrenergične receptorje  $\beta_1$ , v srcu, pa tudi na adrenergične receptorje  $\alpha_1$ , v srcu; to poveča krčljivost ter utripni in minutni volumen srca. Dobutamin tudi agonistično vpliva na periferne adrenergične receptorje  $\beta_2$  in v manjši meri na periferne adrenergične receptorje  $\alpha_2$ . V skladu s farmakološkimi značilnostmi se pojavijo pozitivni kronotropni učinki in učinki na periferno ožilje. Vendar so ti učinki manj izraziti kot učinki drugih kateholaminov. Hemodinamski učinki so odvisni od odmerka. Minutni volumen srca se poveča predvsem zaradi povečanja utripnega volumna. Porast srčne frekvence je zlasti opazen pri večjih odmerkih. Polnilni tlak levega prekata se zniža in sistemski žilni upor se zmanjša. Pri višjih odmerkih se zmanjša tudi pljučni upor. Občasno se lahko nepomembno poveča sistemski žilni upor. Povečanje volumna zaradi povečanja minutnega volumna srca je domneven razlog za zvišanje krvnega tlaka. Dobutamin deluje neposredno, neodvisno od sinaptične koncentracije kateholaminov, ne deluje na receptorska mesta za dopamin in – v nasprotju z dopaminom – ne vpliva na sproščanje endogenega noradrenalina.

Skrajša se čas okrevanja sinusnega vozla in čas A-V prevajanja. Dobutamin lahko povzroči nagnjenost k motnjam srčnega ritma. Med več kot 72-urno nepretrgano uporabo so opažali pojav tolerance. Dobutamin vpliva na delovanje trombocitov. Tako kot vse inotropne učinkovine tudi dobutamin poveča potrebo miokarda po kisiku. Zaradi zmanjšanja pljučnega žilnega upora in hiperperfuzije celo v hipoventiliranih alveolarnih predelih (nastanek pljučnega "šanta") se lahko v nekaterih primerih oskrba s kisikom relativno zmanjša. Povečanje minutnega volumna srca in posledično povečanje koronarnega pretoka krvi običajno kompenzira te učinke in v primerjavi z drugimi pozitivno inotropnimi snovmi doseže ugodno razmerje med oskrbo in potrebo po kisiku.

Dobutamin je indiciran pri bolnikih, ki potrebujejo pozitivno inotropno podporo pri zdravljenju srčne dekompenzacije zaradi poslabšanja krčljivosti, nastale bodisi zaradi organske bolezni srca bodisi zaradi kirurških posegov na srcu, zlasti če je nizek minutni volumen srca povezan z zvišanjem pljučnega kapilarnega tlaka.

V primerih srčnega popuščanja, ki ga spremlja akutna ali kronična ishemija miokarda, je treba zdravilo uporabljati tako, da se ne pojavi občutno povečanje srčne frekvence in/ali zvišanje krvnega tlaka; sicer – zlasti pri bolnikih z razmeroma dobrim delovanjem prekatov – ni mogoče izključiti povečanja ishemije.

Podatki o kliničnih izidih, vključno z dolgoročno obolevnostjo in umrljivostjo, so omejeni. Doselej ni podatkov, ki bi potrjevali ugoden dolgoročni vpliv na obolevnost in umrljivost.

Dobutamin nima neposrednega dopaminergičnega učinka na perfuzijo ledvic.

#### Pediatrična populacija

Dobutamin tudi pri otrocih deluje inotropno, vendar je hemodinamski odziv nekoliko drugačen kot pri odraslih. Minutni volumen srca se pri otrocih sicer poveča, vendar obstaja težnja, da se pri otrocih sistemski žilni upor in prekatni polnilni tlak zmanjšata manj, srčna frekvenca in arterijski krvni tlak pa povečata bolj kot pri odraslih. Pljučni zagozditveni tlak se lahko pri otrocih, starih do 12 mesecev, med infundiranjem dobutamina zviša.

Povečanje minutnega volumna srca se po vsem sodeč začne že pri hitrosti intravenskega infundiranja 1,0 mikrogram/kg/minuto, zvišanje sistoličnega krvnega tlaka pri 2,5 mikrogramih/kg/minuto in spremembe srčne frekvence pri 5,5 mikrogramih/kg/minuto.

Povečanje hitrosti infundiranja dobutamina z 10 na 20 mikrogramov/kg/min običajno dodatno poveča minutni volumen srca.

#### *Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom*

Diagnosticiranje ishemije: Zaradi pozitivnega inotropnega testiranja in zlasti zaradi pozitivnih kronotropnih učinkov med obremenitvijo z dobutaminom se potreba miokarda po kisiku (in substratu) poveča. V primeru obstoječe stenoze koronarne arterije nezadostno povečanje koronarnega pretoka krvi povzroči lokalno hipoperfuzijo, to pa se na ehokardiogramu pokaže kot novonastala motnja gibljivosti stene miokarda v prizadetem predelu.

Diagnosticiranje viabilnosti: Viabilni miokard, ki je na ehokardiogramu hipokinetičen ali akinetičen (zaradi omrtvičenja, hibernacije), ima krčljivostno funkcijsko rezervo. To krčljivostno funkcijsko rezervo še zlasti stimulirajo pozitivni inotropni učinki med obremenitvenim testiranjem z dobutaminom pri majhnih odmerkih (od 5 do 20 µg/kg/min). Na ehokardiogramu se lahko pokaže izboljšanje sistolične krčljivosti, tj. večja gibljivost stene v zadevnih segmentih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Začetek delovanja je od 1 do 2 minut po začetku infundiranja; med nadaljevanjem infundiranja je stanje dinamičnega ravnovesja plazemske koncentracije doseženo šele po 10 do 12 minutah. Stanje dinamičnega ravnovesja plazemske koncentracije narašča odvisno od odmerka, linearno povezano s hitrostjo infundiranja. Razpolovni čas je od 2 do 3 minute, volumen porazdelitve je 0,2 l/kg, očistek iz plazme pa ni odvisen od minutnega volumna srca in znaša 2,4 l/min/m<sup>2</sup>. Dobutamin se v glavnem presnavlja v tkivih in v jetrih. V glavnem se presnovi v konjugirane glukuronide in v farmakološko neaktivni 3-O-metildobutamin. Presnovki se v glavnem izločijo v urinu (več kot 2/3 odmerka) in v manjši meri v žolču.

#### Pediatrična populacija

Pri večini pediatričnih bolnikov je razmerje med koncentracijo dobutamina v plazmi in hemodinamskim odzivom logaritemsko-linearno, skladno z modelom praga.

V razponu odmerkov od 0,5 do 20 mikrogramov/kg/minuto očistek dobutamina ustreza kinetiki prvega reda. Koncentracija dobutamina v plazmi se lahko pri enaki hitrosti infundiranja med pediatričnimi bolniki razlikuje do dvakrat. Poleg tega obstaja velika variabilnost tako v koncentraciji dobutamina v plazmi, potrebni za hemodinamski odziv, kot v hitrosti povečanja hemodinamskega odziva z naraščajočo koncentracijo v plazmi. Zato je treba v kliničnih okoliščinah hitrost infundiranja dobutamina prilagoditi individualno.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij o mutagenem in karcinogenem potencialu dobutamina ni. Glede na življenjsko pomembne indikacije in kratkotrajno zdravljenje so takšne študije manj pomembne. Študije na podganah in kuncih niso pokazale teratogenih učinkov. Pri podganah so med uporabo odmerkov, toksičnih za samice-matere, opazili prizadeto implantacijo ter upočasnitev rasti pred skotitvijo in po njej. Pri podganah niso opazili vpliva na plodnost.

## 6 FARMACEVTSKI PODATKI

- 6.1 Seznam pomožnih snovi**  
natrijev metabisulfit (E 223)  
natrijev klorid  
klorovodikova kislina  
voda za injekcije

- 6.2 Inkompatibilnosti**  
Raztopine dobutamina so nezdružljive z:

- alkalnimi raztopinami (npr. natrijevim hidrogenkarbonatom),
- raztopinami, ki vsebujejo tako natrijev metabisulfit kot etanol,
- aciklovirjem,
- alteplazo,
- aminofilinom,
- bretilijem,
- kalcijevim kloridom,
- kalcijevim glukonatom,
- cefamandolformiatom,
- natrijevim cefalotinatom,
- natrijevim cefazolinatom,
- diazepamom,
- digoksinom,
- etakrinsko kislino (natrijevo soljo),
- furosemidom,
- natrijevim heparinatom,
- hidrokortizon natrijevim sukcinatom,
- insulinom,
- kalijevim kloridom,
- magnezijevim sulfatom,
- penicilinom,
- fenitoinom,
- streptokinazo,
- verapamilom.

Dodatno je znana inkompatibilnost natrijevega metabisulfita s:

- kloramfenikolom,
- cisplatinom.

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen tistih, ki so navedena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprt vsebnik:  
3 leta.

Po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če postopek odpiranja/priprave/razredčenja preprečuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih zahtev glede temperature. Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Viale zdravila Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml) iz brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I Ph. Eur. z gumijastim zamaškom Ph. Eur. in aluminijsko zaporko.

1, 5 ali 10 vial s 50 ml raztopine za infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

V primeru redčenja je treba raztopino za infundiranje razredčiti tik pred uporabo.

Za redčenje je treba uporabiti kompatibilno raztopino za infundiranje. Kemična in fizikalna stabilnost sta dokazani z 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida in 4,5 mg/ml (0,45 %) natrijevega klorid v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Opomba:

Takoj po odprtju vial se lahko pojavi kratkotrajen žveplen vonj, vendar to ne pomeni slabše kakovosti zdravila.

#### **7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Nemčija

#### **8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02272/004-006

#### **9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. 12. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 5. 2022

#### **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11.4.2022