

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 20-ml ampula vsebuje dobutaminijev klorid v količini, ki ustreza 250 mg dobutamina.

1 ml koncentrata vsebuje 12,5 mg dobutamina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml vsebuje 0,0016 mmol/l (0,036 mg) natrija.

20 ml vsebuje 0,0316 mmol/l (0,72 mg) natrija.

To zdravilo vsebuje natrijev metabisulfit (E 223).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

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

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 oz. povečanega systemskega 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 obremenitve ali če ta ne da koristnih informacij.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (obdobje 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 treba nato glede na klinični odziv prilagoditi na 2 do 20 mikrogramov/kg/minuto. Občasno je mogoče doseči odziv že z odmerkom od 0,5 do 1,0 mikrogram/kg/minuto.

Obstaja razlog za prepričanje, da je najmanjši učinkoviti odmerek za otroke večji od tistega za odrasle. Previdnost je potrebna pri uporabi velikih odmerkov, ker obstaja tudi razlog za prepričanje, da je največji tolerirani odmerek pri otrocih manjši kot pri odraslih. Večino neželenih učinkov (zlasti tahikardijo) so opazili, 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 so opazili veliko variabilnost tako glede koncentracije v plazmi, potrebne za pojav hemodinamskega učinka (prag), kot glede hitrosti hemodinamskega odziva na naraščajočo koncentracijo v plazmi. To kaže, da potrebnega odmerka za otroke ni mogoče določiti že takoj na začetku, temveč ga je treba titrirati, da bi tako upoštevali manjšo "terapevtsko širino" pri otrocih.

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

Odmerjanje v sistemih za infundiranje

Ena ampula zdravila Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg v 20 ml), razredčena tako, da je volumen raztopine 500 ml (končna koncentracija 0,5 mg/ml)

Razpon odmerkov		Specifikacije v ml/h* (kapljic/min)		
		Bolnikova telesna masa		
		50 kg	70 kg	90 kg
Nizek 2,5 µg/kg/min	ml/h (kapljic/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Srednji 5 µg/kg/min	ml/h (kapljic/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Visok 10 µg/kg/min	ml/h (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 ampula zdravila Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg v 20 ml), razredčena tako, da je volumen raztopine 50 ml (končna koncentracija 5 mg/ml)

Razpon odmerkov		Specifikacije v ml/h (ml/min)		
		Bolnikova telesna masa		
		50 kg	70 kg	90 kg
Nizek 2,5 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Srednji 5 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Visok 10 µg/kg/min	ml/h (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 µg dobutamina/kg/min s povečevanjem vsake 3 minute na 10, 20, 30, 40 µg/kg/min, dokler ni dosežen 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 µg/kg/min.

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

Način uporabe

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg v 20 ml)

Koncentrat za raztopino za infundiranje je pred uporabo treba razredčiti. Samo za intravensko infundiranje.

Intravensko infundiranje dobutamina je mogoče po razredčenju s kompatibilnimi raztopinami za infundiranje, kot so na primer: 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze, 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida in 4,5 mg/ml (0,45 %) natrijev klorid v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze. (Za podrobne informacije o razredčenju 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, ki 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 razredčite s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze 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). Višje koncentracije je treba infundirati izključno skozi centralni kanal. Raztopina dobutamina za intravensko infundiranje ni kompatibilna s hidrogenkarbonatom in drugimi močnimi alkalnimi raztopinami.

Intenzivna nega novorojenčkov: Razredčite 30 mg/kg telesne mase 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 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 ponavljajoče se persistentne prekatne tahikardije,
- pomembne motnje srčnega prevajanja,
- akutnega perikarditisa, miokarditisa ali endokarditisa,
- disekcije aorte,
- anevrizme aorte,
- slabih pogojev za sonografsko slikanje,
- neustrezno zdravljene/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 moteno delovanje 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), ki zahteva povečanje odmerka.

Občasno so med z zdravljenjem z dobutaminom poročali o nenadnem znižanju krvnega tlaka (hipotenziji). Zmanjšanje odmerka ali prekinitvev infundiranja praviloma doseže hitro vrnitev krvnega tlaka na izhodiščno vrednost, v redkih primerih pa je potrebno ukrepanje in stanje se lahko ne izboljša 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 po vsem sodeč pogostejša in izrazitejša. Zgodí 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 kaže, da je hipotenzivni učinek pogostejši pri odraslih bolnikih kot pri majhnih otrocih.

Zato je treba uporabo dobutamina pri otrocih skrbno nadzorovati in pri tem upoštevati 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-starost v letih) x 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 motnje srčnega prevajanja,
- nedaven pojav motenj gibljivosti srčne stene v več kot 1 segmentu stene (16-segmentni model),
- zvišanje končnega sistoličnega volumna,
- nastanek 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.

Zdravilo **Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg v 20 ml)**

vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na največji priporočeni dnevni odmerek; to pomeni, da je praktično "brez natrija".

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

Infundiranje je treba končati, bolnika pa po končanem infundiranju nadzorovati, dokler se ne stabilizira.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi kompetitivnega zavrtja receptorjev je mogoče simpatikomimetični učinek dobutamina zmanjšati s sočasno uporabo 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 betamimetični 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 izrazitejše 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 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 bile opisane bolečine v prsih in motnje 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 uporabljani tiamin (vitamin B₁) 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 pectoris, zlasti zdravila, ki znižajo srčno frekvenco, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, je lahko ishemična reakcija na obremenitev manj izrazita ali je sploh ni. Zato je lahko v obdobju 12 ur pred obremenitveno ehokardiografijo z dobutaminom potrebna prekinitev uporabe zdravil za zdravljenje angine pectoris.

V primeru dodajanja atropin najvišji titrirani ravni dobutamina: Zaradi dolgotrajnosti protokola 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 možne koristi odtehtajo možna tveganja za plod in obenem ni drugih, varnejših alternativ za zdravljenje.

Dojenje

Ni znano, ali se dobutamin izloča v materinem mleku, 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 s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Ocena neželenih učinkov temelji na naslednji razvrstitvi pogostnosti:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000$ 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 ≥ 50 mmHg. Pri bolnikih, ki imajo arterijsko hipertenzijo, obstaja večja verjetnost za večji porast krvnega tlaka. Znižanje krvnega tlaka, prekatna motnja srčnega ritma, od odmerka odvisne prekatne ekstrasistole. Porast prekatne frekvence pri bolnikih s fibrilacijo preddvorov. Takšne bolnike je treba pred infundiranjem dobutamina digitalizirati. Vazokonstrikcija, zlasti pri bolnikih, ki so predhodno prejeli antagonist adrenergičnih receptorjev beta. bolečina povezana z angino pectoris, palpitacije.
Občasni: prekatna tahikardija, prekatna fibrilacija.
Zelo redki: bradikardija, ishemija miokarda, miokardni infarkt, zastoj srca.
Ni znano: 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 pectoris, prekatne ekstrasistole s pogostnostjo > 6 na minuto.
Pogosti: nadprekatne ekstrasistole, prekatna tahikardija.
Občasni: prekatna fibrilacija, miokardni infarkt.
Zelo redki: pojav atrioventrikularnega bloka druge stopnje, koronarni vazospazmi. Hipertenzivna/hipotenzivna dekompenzacija srčnega tlaka, pojav intrakavitarnih gradientov tlaka, palpitacije.
Ni znano: stresna kardiomiopatija (sindrom takotsubo) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: bronhospazem, težko dihanje.

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: povečan občutek siljenja na vodo 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 tesnobe, 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 čezmerne stimulacije receptorjev beta. Med simptomi so lahko navzea, bruhanje, neješčnost, tremor, tesnoba, 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 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 antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (npr. propranololom).

Angino pectoris je treba zdraviti s sublingvalno uporabljenim nitratom ali kratkodelujočimi intravensko uporabljenimi 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 naključne peroralne uporabe je mogoče resorpcijo zmanjšati z uporabo aktivnega oglja, ki je pogosto učinkovitejša od uporabe 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 sem se dajati antiaritmikov I. ali III. skupine.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, adrenergiki in dopaminergiki.

Oznaka ATC: C01CA07

Dobutamin je sintezen simpatikomimetični amin, po zgradbi soroden izoprotenerolu in dopaminu. Uporablja se kot racemat. Njegov pozitiven inotropni učinek temelji predvsem na agonističnem učinku na adrenergične receptorje beta₁, v srcu pa tudi na receptorje alfa₁ v srcu; to poveča krčljivost ter utripni in minutni volumen srca. Dobutamin tudi agonistično vpliva na periferne adrenergične receptorje beta₂ in v manjši meri na periferne adrenergične receptorje alfa₂. 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. Pojavi se znižanje polnilnega tlaka levega prekata in zmanjšanje sistemskega žilnega upora. Pri višjih odmerkih se zmanjša tudi pljučni upor. Občasno se lahko pojavi nepomembno povečanje sistemskega žilnega upora. Povečanje volumna zaradi povečanja minutnega volumna srca je domnevno 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 hipoperfuzije celo v hipoventiliranih alveolarnih predelih (nastanek pljučnega "šanta") se lahko v nekaterih primerih pojavi relativno zmanjšana oskrba s kisikom. Povečanje minutnega volumna srca in posledično povečanje koronarnega pretoka krvi po navadi kompenzira te učinke in

povzroči – v primerjavi z drugimi pozitivno inotropnimi snovmi – 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 kliničnem izidu, vključno z dolgoročno obolevnostjo in umrljivostjo so omejeni. Doslej ni nobenih 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 nagnjenje, 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 zagoditveni 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 le 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 po navadi povzroči dodatno povečanje minutnega volumna 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). 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 so koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene šele po 10 do 12 minutah. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja se povečuje 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/m². 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 obstaja log-linearno razmerje med koncentracijo dobutamina v plazmi in hemodinamskim odzivom, 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 začetek hemodinamskega odziva, kot v hitrosti hemodinamskega odziva na 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 kancerogenem potencialu dobutamina ni. Glede na življenjsko pomembne indikacije in kratkotrajno zdravljenje so takšne študije malo 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)
Klorovodikova kislina
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine dobutamina dokazano niso kompatibilne z:

- alkalnimi raztopinami (npr. natrijevim hidrogenkarbonatom),
- raztopinami, ki vsebujejo tako natrijev metabisulfit kot etanol,
- aciklovirjem,
- alteplazo,
- aminofilinom,
- bretilijem,
- cefamandolformiatom,
- diazepamom,
- digoksinom,
- etakrinsko kislino (natrijevo soljo),
- fenitoinom,
- furosemidom,
- insulinom,
- kalcijevim glukonatom,
- kalcijevim kloridom,
- kalijevim kloridom,
- natrijev hidrokortizonsukcinat,

- magnezijevim sulfatom,
- natrijevim cefalotinatom,
- natrijevim cefazolinatom,
- natrijevim heparinatom,
- penicilinom,
- streptokinazo,
- verapamilom.

Dodatno je znana inkompatibilnost natrijevega metabisulfita s:

- cisplatinom,
- kloramfenikolom.

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

6.3 Rok uporabnosti

V neodprtem vsebniku:

3 leta.

Po razredčenju:

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, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg v 20 ml)

1, 5 ali 10 ampul(a) iz brezbarvnega nevtralnega stekla tipa I (Ph. Eur.) z 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred dajanjem razredčiti. Za celotna navodila za pripravo glejte poglavje 4.2.

Za razredčenje je treba uporabiti kompatibilno raztopino za infundiranje. Kemična in fizikalna stabilnost sta dokazani za 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida in 4.5 mg/ml (0,45 %) natrijev klorid v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Opomba:

Takoj po odprtju ampule 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/16/02272/001-003

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 15.12.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 11.03.2021

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.02.2022