

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dopamin Fresenius 10 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg dopaminijevega klorida.

5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje (ena ampula) vsebuje 50 mg dopaminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra raztopina, ki ni obarvana močnejše kot referenčna raztopina BY6.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Šok oz. grozeč šok, npr. pri:

- srčnem popuščanju, tudi zaradi infarkta (kardiogeni šok)
- šoku po operaciji
- hudih okužbah (infekcijsko-toksični šok)
- preobčutljivostnih reakcijah (anafilaktični šok)
- močnem padcu krvnega tlaka (hude hipotenzije)
- nastajajoči ali manifestni akutni odpovedi ledvic.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Dopamin Fresenius morate odmerjati individualno!

Potrebna hitrost infundiranja je odvisna od izrazitosti šoka, odziva na terapijo in neželenih učinkov.

Ciljno delovanje dopamina morate prilagoditi pri vsakem bolniku posamezno glede na hemodinamiko ali delovanje ledvic. Pri titriranju želenega porasta sistoličnega krvnega tlaka lahko presežete optimalno odmerjanje za odziv ledvic, zato utegne biti po stabilizaciji bolnikove hemodinamike potrebno zmanjšanje hitrosti infundiranja.

Pozornost je treba nameniti tudi dodatno potrebnim ukrepom, npr. zadostnemu nadomeščanju volumna v obtoku, natančnemu nadzoru sestave elektrolitov itn.

Odrasli:

Pri bolnikih, pri katerih je verjetno, da se bodo dovolj odzvali že na zmerno podporo delovanju srca in obtoka oz. prekrvitve ledvic, je po izkušnjah mogoče infundiranje dopamina začeti z odmerkom od 2 do 5 µg/kg TM/min.

Pri zelo bolnih bolnikih je treba terapijo začeti z odmerkom 5 µg/kg TM/min in odmerek po potrebi korakoma in postopoma (npr. na 15 do 30 minut) povečevati po 5 do 10 µg/kg TM/min do odmerka od 20 do 50 µg/kg TM/min.

Večina bolnikov se odzove na odmerke do 20 µg/kg TM/min. Odmerke nad 20 µg/kg TM/min lahko spremlja zmanjšana prekrvitev ledvic.

Pri napredovali dekompenzaciji obtočil se dopamin uporablja s hitrostjo infundiranja nad 50 µg/kg TM/min.

Če so potrebni odmerki nad 50 µg/kg TM/min, je treba nujno kontrolirati izločanje urina. Če se izločanje urina zmanjša, je treba hitrost infundiranja zmanjšati.

Če obstajajo zadržki za uporabo večjih količin tekočine, ima uporaba večjih koncentracij dopamina prednost pred hitrejšim infundiranjem raztopin z manjšo koncentracijo.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Dopamin Fresenius pri otrocih še nista bili dokazani.

Tabele prikazujejo hitrosti infundiranja za različna odmerjanja pri različnih izhodiščnih koncentracijah

• ***Odmerjanje z infuzijskimi črpalkami***

Po razredčenju 1 ampule (5 ml) zdravila Dopamin Fresenius na 50 ml raztopine za infundiranje vsebuje 1 ml dobljene raztopine 1000 µg dopaminijevega klorida.

<u>Odmerjanje</u>	<u>50 kg TM</u>	<u>70 kg TM</u>	<u>90 kg TM</u>
2 µg/kg TM/min	6 ml/uro	8,4 ml/uro	10,8 ml/uro
5 µg/kg TM/min	15 ml/uro	21 ml/uro	27 ml/uro
10 µg/kg TM/min	30 ml/uro	42 ml/uro	54 ml/uro
20 µg/kg TM/min	60 ml/uro	84 ml/uro	108 ml/uro
50 µg/kg TM/min	150 ml/uro	210 ml/uro	270 ml/uro

• ***Odmerjanje v napravah za trajno infundiranje***

Po razredčenju 1 ampule (5 ml) zdravila Dopamin Fresenius na 500 ml raztopine za infundiranje vsebuje 1 ml dobljene raztopine 100 µg dopaminijevega klorida.

<u>Odmerjanje</u>	<u>50 kg TM</u>	<u>70 kg TM</u>	<u>90 kg TM</u>
2 µg/kg TM/min	60 ml/uro (20 kapljic/min)	84 ml/uro (28 kapljic/min)	108 ml/uro (36 kapljic/min)
5 µg/kg TM/min	150 ml/uro (50 kapljic/min)	210 ml/uro (70 kapljic/min)	270 ml/uro (90 kapljic/min)
10 µg/kg TM/min	300 ml/uro	420 ml/uro	540 ml/uro
20 µg/kg TM/min	600 ml/uro	840 ml/uro	1080 ml/uro
50 µg/kg TM/min	1500 ml/uro	2100 ml/uro	2700 ml/uro

Način uporabe

• ***Opombe za pripravo raztopine za infundiranje***

Zdravilo Dopamin Fresenius uporabljamo intravensko; pred uporabo ga je treba razredčiti z ustreznimi raztopinami za infundiranje.

Priporočeni raztopini za infundiranje:

1. 9 mg/ml raztopina natrijevega klorida za infundiranje (0,9 %)
2. 50 mg/ml raztopina glukoze za infundiranje (5 %)

Pred vsako uporabo je treba pripraviti svežo raztopino za infundiranje. Uporabiti smete le bistro raztopino za infundiranje, ki se po dodatku zdravila Dopamin Fresenius ne obarva.

Za uporabo pripravljena raztopina za infundiranje z zdravilom Dopamin Fresenius je med običajnim trajanjem infundiranja stabilna (največ 24 ur).

Samo za intravensko infundiranje.

Za intravenski bolus ne smete uporabiti nerazredčene raztopine!

Za stalno intravensko infuzijo je treba dopamin aplicirati po centralnem venskem katetru. Trajanje infuzijskega zdravljenja je odvisno od kliničnih potreb in ga mora določiti zdravnik.

Če je indicirano, je treba pred uporabo dopamina hipovolemijo korigirati z nadomeščanjem volumna.

Med uporabo dopamina je treba pogosto kontrolirati srčno frekvenco, srčni ritem, krvni tlak, izločanje urina, prekrvitev kože in udov ter hitrost infundiranja. Če je mogoče, je treba med terapijo nadzirati minutni volumen srca, centralni venski tlak in zagoditveni tlak v pljučnih kapilarah.

Med dolgotrajnejšim parenteralnim zdravljenjem in v primerih, ko je to indicirano zaradi bolnikovega stanja, so poleg kliničnega spremljanja potrebni uravnavanje volumna in v rednih presledkih laboratorijske preiskave za ugotavljanje sprememb elektrolitov in/ali motenj acido-baznega ravnovesja.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- feokromocitom
- glavkom z ozkim zakotjem
- hipertirodizem
- adenom prostate z rezidualnim urinom
- tahiaritmije
- fibrilacija prekatov
- hipovolemija (pomanjkanje volumna je treba korigirati pred terapijo z zdravilom Dopamin Fresenius)
- anestezija s ciklopropanom, halotanom ali halogeniranimi anestetiki

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dopamin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okluzivnimi boleznimi ožilja.

V času nosečnosti smete dopamin predpisati le po skrbnem premisleku.

Posebno natančen zdravniški nadzor je potreben pri bolnikih z organskimi spremembami na srcu ali ožilju, npr.

- koronarno boleznijo oz. angino pectoris

- arterijsko obliterativno boleznijo (npr. arterioskleroza, arterijske embolije, Raynaudova bolezen, okvare zaradi mraza (npr. omrzline), diabetična mikroangiopatija, Winiwarter-Buergerjeva bolezen)
- motnjami srčnega ritma.

Pri somnolentnih bolnikih je treba zaradi možne nevarnosti aspiracije paziti na prehodnost dihal.

Pri inhalacijski anesteziji s halogeniranimi ogljikovodiki morate dopamin uporabljati **skrajno previdno**.

Za intravenski bolus ne smete uporabiti nerazredčene raztopine!

Naključno paravensko infundiranje lahko povzroči lokalne nekroze. Zato je za infundiranje priporočljivo uporabiti centralni venski kateter. Zaradi tega razloga (poškodba tkiva) se zdravila Dopamin Fresenius ne sme uporabljati subkutano ali intramuskularno. Zaradi tveganja pojava vazokonstriktorskega učinka se je treba popolnoma izogniti intraarterijski uporabi. Kot protiukrep je mogoče uporabiti takojšnjo lokalno infiltracijo ekstravazata z vazodilatatorjem. V posameznih primerih so dodatno topikalno uporabili mazilo z nitroglicerinom. Podatki iz kliničnih študij glede načina delovanja in učinkovitosti tega nujnega ukrepa ne obstajajo (glejte tudi poglavje 4.8).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 5 ml (1 ampula) koncentrata, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alkalizirajoče snovi inaktivirajo dopamin, zato jih ne smete dodajati. Metoklopramid lahko zmanjša učinke dopamina.

Med sočasno uporabo dopamina in gvanetidina se okrepi simpatikomimetično delovanje.

Sočasna aplikacija zaviralcev MAO in simpatikomimetikov lahko povzroči smrtno nevarne neželene učinke (npr. hipertenzivno krizo, odpoved obtočil, intrakranialne krvavitve in motnje srčnega ritma). Zaviralci MAO okrepijo in podaljšajo delovanje dopamina. Bolniki, ki dobivajo zaviralce MAO, potrebujejo bistveno manjši odmerek dopamina (zdravljenje začnite z največ 1/10 normalnega odmerka).

Sočasna uporaba dopamina in diuretikov ima lahko aditivne in potencirajoče učinke.

Dodatna medsebojna delovanja so znana med dopaminom in tricikličnimi antidepresivi, anestetiki (izrazitejše nagnjenje k motnjam srčnega ritma) oz. fenitoinom (padec krvnega tlaka, bradikardija, zastoj srca).

Kombinacija dopamina in ergot-alkaloidov lahko povzroči maksimalno periferno vazokonstrikcijo z nevarnostjo gangrene.

Halogenirani ogljikovodični anestetiki lahko senzibilizirajo avtonomne kardialne centre v miokardu za določene intravensko uporabljene kateholamine, kar morda povečuje nagnjenost k motnjam srčnega ritma, izzvanim z dopaminom.

Med zdravljenjem z dopaminom se lahko poveča koncentracija glukoze v serumu.

Pri določanju izločanja kateholaminov v urinu so možni lažno pozitivni izvidi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Z uporabo dopaminijevega klorida med nosečnostjo pri človeku ni dovolj izkušenj, zato naj bi ga pri nosečnicah uporabljali le pri vitalnih indikacijah (glejte tudi poglavje 5.3, Reprodukтивna toksičnost).

O morebitnem prehajanju dopaminijevega klorida v materino mleko ni podatkov. A zaradi kratkega razpolovnega časa dopaminijevega klorida v plazmi za dojenje po intravenski uporabi najverjetneje ni zadržkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način:

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

Presnovne in prehranske motnje:

Redki: zvišanje koncentracije sečnine v krvi

Psihiatrične motnje:

Pogosti: nemir

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, tremor prstov

Srčne bolezni:

Pogosti: motnje srčnega ritma (pretežno ekstrasistole), sinusna tahikardija, palpitacije, simptomi angine pectoris

Redki: nadprekatna ali prekatna tahikardija, v skrajnih primerih s fibrilacijo prekatov, prevodne motnje, bradikardija, razširitev kompleksa QRS, hipertenzija

Neznana: S povečevanjem odmerka se povečuje tveganje za porast končnega diastoličnega tlaka v levem prekatu. Pri uporabi velikih odmerkov (20 µg/kg telesne mase/minuto) lahko stimulacija receptorjev alfa v splahnličnem območju in povirju ledvičnih žil povzroči preobrat dopaminergične vazodilatacije v vazokonstrikcijo in posledično zmanjšanje prekrvljenosti ledvic.

Celo med uporabo majhnih odmerkov obstaja tveganje za nekrozo kože in gangreno udov. To tveganje je posebno izrazito pri bolnikih s prizadetim krvnim obtokom v udih in po uporabi večjih odmerkov (10 µg/kg telesne mase/minuto).

Bolnike z anamnezo okluzivne bolezni arterij (npr. arterioloskleroze, arterijske embolije, Raynaudove bolezni, okvare zaradi hudega hladu – npr. ozeblin, diabetične mikroangiopatije, Winiwarter-Buergerjeve bolezni) je treba natančno nadzorovati glede morebitnih sprememb barve ali temperature kože na udih. Sprememba barve ali temperatura kože je lahko znak nadaljnega poslabšanja prekrvljenosti kože.

Če diastolični krvni tlak nesorazmerno poraste (se izrazito zmanjša amplituda krvnega tlaka), je treba hitrost infundiranja zmanjšati, bolnika pa natančno nadzorovati glede nadaljnjih znakov čezmernega vazokonstriksijskega delovanja (razen če je ta učinek zaželen).

Zaradi preusmeritve krvnega pretoka obstaja po operacijah v splahnjenem območju in pri bolnikih s hemoragično diatezo v prebavilih tveganje za krvavitev.

Žilne bolezni:

Pogosti: padec krvnega tlaka in vazokonstrikcija (zožitev žil)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: dispneja

Neznana: Pri bolnikih, ki potrebujejo umetno ventilacijo, so opažali stopnjevanje hipoksemije. Ta učinek pripisujejo večji perfuziji hipoventiliranih alveolarnih predelov (nastanek pljučnega šanta).

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea, bruhanje

Bolezni kože in podkožja:

Redki: piloerekcija

Neznana: Naključno paravensko infundiranje lahko povzroči lokalno nekrozo. Kadar je le mogoče, je zato za infundiranje priporočljivo uporabiti centralni venski kateter (glejte tudi poglavje 4.4).

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

a) Simptomi prevelikega odmerjanja

Simptomi so na splošno povezani s simpatikomimetičnimi učinki dopamina. S povečevanjem odmerka se poleg agonističnega delovanja na receptorje beta pojavi naraščajoča stimulacija receptorjev alfa in končno lahko prevladajo njeni vazokonstriktorski učinki.

Simptomi prevelikega odmerjanja so lahko:

močno zvišanje krvnega tlaka, tahikardija, tahikardne motnje srčnega ritma, zvišanje končnega diastoličnega tlaka v levem prekatu s posledičnim pljučnim zastojem vse do pljučnega edema, napadi angine pektoris (posebej pri bolnikih z znano koronarno boleznijo srca), nespecifične bolečine v prsnem košu, palpitacije, navzea, bruhanje, občutek hladu v udih in cianoza.

b) Terapevtski ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Ker je razpolovni čas dopamina razmeroma kratek, je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali infundiranje prekiniti, dokler se bolnikovo stanje ne stabilizira. Če ti ukrepi niso uspešni, pride v poštev uporaba fentolamina (kratkodelujočega zaviralca alfa), zaviralcev beta ali nitroglicerina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Adrenergiki in dopaminergiki, oznaka ATC: C01C A04

Dopamin je biogeni amin iz skupine kateholaminov. Nastane z dekarboksilacijo iz 3,4-dihidroksifenilalanina (DOPA), ki je produkt hidroksilacije tirozina. Dopamin je matična snov za hormona noradrenalin in adrenalin. Deluje kot nevrottransmitter v osrednjem živčevju.

Ob odmerkih od 1 do 2 $\mu\text{g/kg TM/min}$ dopamin s stimulacijo dopaminergičnih receptorjev širi žile v mezenteriju in ledvicah. Posledica je povečana prekrvitev ledvic in diureza snovi, ki se izločajo v urinu; izrazitih učinkov na srce (npr. povečanja srčne frekvence) pri tem odmerjanju praviloma ni.

Ob odmerkih od 2 do 10 $\mu\text{g/kg TM/min}$ se dodatno pojavi stimulacija receptorjev beta s povečanjem minutnega volumna srca. Periferni žilni upor se ne spremeni ali se zmanjša.

Ob odmerkih nad 10 $\mu\text{g/kg TM/min}$ se dodatno pojavi stimulacija receptorjev alfa. Zaradi periferne vazokonstrikcije ob hkratnem povečanju minutnega volumna srca se zviša krvni tlak.

Ob odmerkih nad 20 $\mu\text{g/kg TM/min}$ se prekrvitev ledvic lahko zmanjša, ker vazokonstrikcija zaradi stimulacije receptorjev alfa prevlada nad stimulacijo dopaminergičnih receptorjev.

Za razliko od drugih kateholaminov dopamin že v majhnih odmerkih poveča prekrvitev skozi ledvično in splanhnično žilje brez bistvenega vpliva na srčno frekvenco in krvni tlak. Prekrvitev mišic in kože se zmanjša.

Povečano izločanje urina, ki ga povzroči dopamin, ponavadi ni povezano z manjšo osmolarnostjo urina.

Na dopamin se bolje odzovejo bolniki, pri katerih fiziološki parametri (npr. izločanje urina, delovanje srca in krvni tlak) niso izredno patološko spremenjeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in kinetika absorpcije:	ne pride v poštev
Vezava na beljakovine:	ni znana
Prehajanje v likvor:	ne
Volumen porazdelitve:	pribl. 0,9 l/kg
Presnova:	75 % dopamina se razgradi v farmakološko neaktivno homovanilinsko kislino. Preostalih 25 % se spremeni v noradrenalin in se mdr. presnovi v vanilinmandljevo kislino.
Eliminacijski razpolovni čas:	pribl. 5-10 min
Eliminacija:	Dopamin se izloči v urinu v obliki homovanilinske kisline in njenih presnovkov ter presnovkov noradrenalina.
Eliminacija pri okvarjenem delovanju ledvic ali jeter:	ni znana
Prehajanje skozi placento:	ni raziskano (a je zaradi nizke molekulske mase verjetno)
Prehajanje v materino mleko:	ni znano

5.3 Predklinični podatki o varnosti

a) Toksičnost enkratnega odmerka (LD₅₀) i.v.

miš: pribl. 256 mg/kg TM

podgana: pribl. 80 mg/kg TM

budra: pribl. 300 mg/kg TM

pes: pribl. 80 mg/kg TM

b) Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Raziskave toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah in psih niso pokazale toksičnih učinkov.

c) Mutageni in tumorigeni potencial

Pri terapevtsko učinkovitih koncentracijah dopaminijevega klorida ni pričakovati mutagenih in tumorigenih učinkov.

d) Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije na živalih so po uporabi dopaminijevega klorida pokazale tako zmanjšano kot povečano prekrvitev maternice.

Izkušenj pri človeku je zelo malo (9 žensk s predeklampsijo in oligurijo, nizki odmerki); pri izpostavljenih plodovih oz. novorojencih niso opazili neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

acetilcistein
dinatrijev edetat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Dopamin je načelno nestabilen v alkalnih raztopinah (nad pH 7), npr. v natrijevem bikarbonatu.

Znano je, da so z dopaminom fizikalno nezdružljivi tudi:

- aciklovir
- amikacin
- amfotericin B
- ampicilin
- cefalotin
- teofilin-etilendiamin (Eufillin)
- raztopina teofilin-kalcija (raztopina Euphyllin-Calcium)
- furosemid
- gentamicin
- heparin

- soli železa
- nitroprusid
- benzilpenicilin (penicilin G)
- tobramicin

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti izdelka, kot je pakiran za prodajo

2 leti

Rok uporabnosti koncentrata za raztopino za infundiranje po razredčenju

Najdaljši rok uporabnosti je 24 ur. Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno mešanico treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ampulo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklene ampule s hidrolitično odpornostjo iz stekla tipa I.

Škatla z 10 ampulami s 5 ml koncentrata (50 mg/5 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstrasse 36, 8055 Graz, Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/00504/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 6. 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 6. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 3. 2019