

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1 NAZIV LIJEKA

Dobutamin Hameln 5 mg/ml otopina za infuziju

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sa 50 ml sadrži dobutaminklorid što odgovara 250 mg dobutamina.

1 ml otopine sadrži 5 mg dobutamina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml sadrži 0,13 mmol (3,06 mg) natrija.

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

1 ml sadrži 0,06 mg natrijevog metabisulfita (E223).

50 ml sadrži 3 mg natrijevog metabisulfita (E223).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Lijek je bistra, bezbojna ili blago žuta otopina bez vidljivih čestica (pH 3,0-4,5).

Osmolalnost: 270 –310 mOsmol/kg

4 KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Dobutamin Hameln koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je za bolesnike kojima je potrebna pozitivna inotropna potpora u liječenju srčane dekompenzacije zbog smanjene kontraktilnosti.

U kardiogenom šoku kojeg karakterizira zatajenje srca s jakom hipotenzijom te u slučaju septičkog šoka Dobutamin Hameln može biti koristan ako se primjenjuje kao dodatni lijek uz liječenje dopaminom u slučaju poremećene funkcije ventrikula, povećanog tlaka punjenja ventrikula i povećanog sistemskog otpora.

Dobutamin Hameln se također može koristiti za detekciju ishemije miokarda i vijabilnog miokarda u okviru ehokardiografskog pregleda (stresna ehokardiografija dobutaminom) ako se bolesnik ne može opteretiti vježbom kroz potrebno vrijeme ili opterećenje vježbom nije dalo korisne informacije.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin Hameln je indiciran u svim pedijatrijskim dobnim skupinama (od novorođenačke dobi do 18 godina starosti) kao inotropna potpora kod stanja hipoperfuzije s malim minutnim volumenom koja su rezultat dekompenziranog zatajenja srca nakon kirurškog zahvata na srcu, kardiomiopatija i kardiogenog ili septičkog šoka.

4.2 Doziranje i način primjene

Doze dobutamina moraju se prilagoditi individualno.

Potrebna brzina infuzije ovisi o bolesnikovom odgovoru na terapiju i razvijenim nuspojavama.

Doziranje

Doziranje u odraslih:

Prema iskustvu, većina bolesnika reagira na doze od 2,5-10 µg dobutamina/kg/min. U pojedinim slučajevima, primijenjene su doze do 40 µg dobutamina/kg/min.

Pedijatrijska populacija

Doziranje:

Za sve pedijatrijske dobne skupine (od novorođenačke dobi do 18 godina starosti) preporučuje se početna doza od 5 mikrograma/kg/minuti, koja se u skladu s kliničkim odgovorom prilagođava na 2– 20 mikrograma/kg/minuti. Povremeno, i niske doze kao što je 0,5-1,0 mikrograma/kg/minuti polučit će odgovor.

Postoji razlog za vjerovati da je minimalna učinkovita doza za djecu viša nego za odrasle. Treba biti oprezan kada se lijek primjenjuje u visokim dozama jer također postoji razlog vjerovati da je maksimalna tolerirana doza za djecu niža od one za odrasle. Većina nuspojava (posebice tahikardija) uočena je kada je doza viša od/jednaka 7,5 mikrograma/kg/minuti ali smanjenje brzine infuzije ili prekid infuzije dobutamina je sve što je potrebno za brzo povlačenje nuspojava.

Uočena je velika varijabilnost između pedijatrijskih bolesnika i u vezi s plazmatskom koncentracijom potrebnom za početak hemodinamskog odgovora (praga) i brzinom hemodinamskog odgovora na povećanje koncentracije lijeka u plazmi što dokazuje da se potrebna doza za djecu ne može odrediti *a priori* i treba je titrirati kako bi se omogućilo postizanje te pretpostavljene, manje „terapijske širine” kod djece.

Tablice koje prikazuju brzine infuzije s različitim početnim koncentracijama za različite doze:

Doze za sustave za isporuku infuzije

Jedna bočica Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg u 50 ml) razrijeđena na volumen otopine od 500 ml (konačna koncentracija 0,5 mg/ml)

Raspon doza		Specifikacije u ml/sat* (kapi/min)		
		Bolesnikova težina		
		50 kg	70 kg	90 kg
Niska 2,5 µg/kg/min	ml/sat (kapi/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Srednja 5 µg/kg/min	ml/sat (kapi/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Visoka 10 µg/kg/min	ml/sat (kapi/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

*Za dvostruke koncentracije, tj. 500 mg dobutamina dodano u 500 ml ili 250 mg dodano u volumen otopine od 250 ml, brzine infuzije moraju se prepoloviti.

Doziranje za injekcijske pumpe

Jedna bočica Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg u 50 ml) nerazrijeđena (konačna koncentracija 5 mg/ml)

Raspon doza		Specifikacije u ml/sat (ml/min)		
		Bolesnikova težina		
		50 kg	70 kg	90 kg
Niska 2,5 µg/kg/min	ml/sat (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Srednja 5 µg/kg/min	ml/sat (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Visoka 10 µg/kg/min	ml/sat (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Odobrana injekcijska pumpa mora biti prikladna za volumen i brzinu primjene.

Za više informacija o prikladnim otopinama za razrjeđivanje pogledajte dio 6.6.

Stres ehokardiografija s dobutaminom (samo odrasla populacija)

Primjena u stres ehokardiografiji obavlja se postupnim povećanjem infuzije dobutamina.

Najčešće primjenjivana shema doziranja počinje s 5 µg/kg/min dobutamina što se povećava svake 3 minute na 10, 20, 30, 40 µg/kg/min sve dok se ne postigne dijagnostički ishod (vidjeti način i trajanje primjene).

Ako se ne postigne dijagnostički ishod, atropin sulfat se može primijeniti pri dozi od 0,5 do 2 mg u podijeljenim dozama od 0,25-0,5 mg u intervalima od 1 minute kako bi se povećala srčana frekvencija. Alternativno se brzina infuzije dobutamina može povećati na 50 µg/kg/min.

Iskustvo u djece i adolescenata je ograničeno na liječenje bolesnika koji zahtijevaju pozitivnu inotropnu potporu.

Način primjene

Bočica Dobutamina Hameln 5 mg/ml (250 mg u 50 ml)

Samo za intravensku infuziju. Ako se koristi injekcijska pumpa razrjeđivanje nije potrebno.

Intravenska infuzija dobutamina je također moguća nakon razrjeđivanja s kompatibilnim otopinama za infuziju kao što su: 5 %-tna otopina glukoze (50 mg/ml), 0,9 %-tna otopina natrijeva klorida (9 mg/ml) ili 0,45 %-tna otopina natrijeva klorida (4,5 mg/ml) u 5 %-tnoj otopini glukoze (50 mg/ml) (za više informacija o razrjeđivanju vidjeti dio 6.6.). Otopine za infuziju treba pripremiti neposredno prije uporabe (za informacije o roku valjanosti, vidjeti dio 6.3).

Zbog svog kratkog poluvijeka, dobutamin se mora primijeniti kao kontinuirana intravenska infuzija.

Dozu dobutamina treba postupno smanjivati kada se prekida terapija.

Trajanje terapije ovisi o kliničkim zahtjevima te o tome mora odlučiti liječnik, ali mora biti što je kraće moguće.

Ako se dobutamin kontinuirano primjenjuje dulje od 72 sata, može se pojaviti tolerancija kod koje je potrebno povisiti dozu.

Tijekom trajanja primjene dobutamina treba pomno nadzirati srčanu frekvenciju, srčani ritam, krvni tlak, diurezu i brzinu infuzije. Minutni volumen srca, središnji venski tlak (CVP, od engl. *central*

venous pressure) i plućni kapilarni tlak (PCP, engl. pulmonary capillary pressure) treba nadzirati ako je moguće.

Pedijatrijski bolesnici: Za kontinuiranu intravensku infuziju primjenom infuzijske pumpe, razrijedite na koncentraciju od 0,5 do 1 mg/ml (najviše 5 mg/ml ako postoji ograničenje za tekućinu) s 5 %-tnom glukozom (50 mg/ml) ili 0,9 %-tnim natrijevim kloridom (9 mg/ml). Otopine više koncentracije infundirajte samo kroz centralni venski kateter. Intravenska infuzija dobutaminom nije kompatibilna s bikarbonatom i drugim jakim alkalnim otopinama.

Intenzivna neonatalna skrb: Razrijedite 30 mg/kg tjelesne težine na konačni volumen od 50 ml tekućine za infuziju. Intravenska infuzija brzinom od 0,5 ml/sat daje dozu od 5 mikrograma/kg/minuti.

Stres ehokardiografija s dobutaminom (samo odrasla populacija)

Za detekciju ishemije miokarda i vijabilnog miokarda dobutamin smije primijeniti samo liječnik s dostatnim iskustvom u provođenju kardioloških stres testova. Potrebno je neprekidno praćenje svih područja stijenke putem ehokardiografije, i EKG kao i kontrola krvnog tlaka.

Uređaji za praćenje kao i lijekovi za hitno liječenje moraju biti dostupni (primjerice, defibrilator, intravenski beta-blokatori, nitrati itd.), a osoblje obučeno za postupke oživljavanja mora biti prisutno.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Dobutamin se ne smije koristiti u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. uključujući i bolesnike s bronhalnom astmom s preosjetljivošću na sulfite,
- mehaničke opstrukcije punjenja ventrikula i/ili izlaznog protoka, poput perikardijalne tamponade, konstriktivnog perikarditisa, hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije, teške stenoze aorte,
- hipovolemijskih stanja,
- feokromocitom.

Stres ehokardiografija s dobutaminom

Dobutamin se ne smije koristiti za detekciju ishemije miokarda i vijabilnog miokarda u slučaju:

- nedavnog infarkta miokarda (unutar posljednjih 30 dana),
- nestabilne angine pectoris,
- stenoze glavne lijeve koronarne arterije,
- hemodinamički značajne opstrukcije izlaznog protoka kod lijevog ventrikula uključujući hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju,
- hemodinamički značajnih srčanih valvularnih defekata,
- teškog zatajenja srca (NYHA III ili IV),
- predispozicija za ili dokumentirane medicinske anamneze klinički značajne ili kronične aritmije, posebice rekurentne perzistentne ventrikularne tahikardije,
- značajne smetnje provođenja,
- akutnog perikarditisa, miokarditisa ili endokarditisa,
- disekcije aorte,
- aneurizme aorte,
- loših uvjeta snimanja ultrazvukom,
- neodgovarajuće liječene/kontrolirane arterijske hipertenzije,
- opstrukcije ventrikularnog punjenja (konstriktivni perikarditis, tamponada perikarda),
- hipovolemije,

- anamneze preosjetljivosti na dobutamin te u bolesnika s bronhalnom astmom preosjetljivih na sulfite,
- feokromocitom.

Napomena:

Ako se primjenjuje atropin, moraju se poštovati odgovarajuće kontraindikacije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lokalno povećanje ili smanjenje koronarnog protoka krvi, koje može imati utjecaj na zahtjeve miokarda za kisikom, uočeno je kod terapije dobutaminom. Kliničke značajke bolesnika s teškom koronarnom bolešću srca može se pogoršati posebice ako je terapija dobutaminom popraćena značajnim porastom srčane frekvencije i/ili krvnog tlaka. Stoga, kao i kod svih inotropno pozitivnih lijekova, odluka o uporabi dobutamina za liječenje bolesnika sa srčanom ishemijom mora se donijeti za svaki pojedini slučaj zasebno.

Zbog rizika od aritmija i nesigurnosti u pogledu dugoročnih učinaka na disfunkciju miokarda, inotropne tvari poput dobutamina treba koristiti s oprezom u liječenju akutnog zatajenja srca (AHF).

S obzirom da se mogu javiti promjene u serumskoj razini kalija, potrebno je nadzirati razinu kalija.

Ako se dobutamin kontinuirano primjenjuje dulje od 72 sata, može se pojaviti fenomen tolerancije (tahifilaksije) koji zahtijeva povećanje doze.

Nagli pad krvnog tlaka (hipotenzija) povremeno su opisani u vezi s terapijom dobutaminom. Smanjenje doze ili prekid infuzije obično rezultira brzim povratkom krvnog tlaka na početne vrijednosti ali rijetko može biti potrebna intervencija i povrat ne mora uslijediti odmah.

Hipovolemiju treba korigirati prije primjene dobutamina.

Dobutamin može interferirati s određivanjem kloramfenikola HPLC-om.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin je primijenjen u djece u stanju hipoperfuzije s niskim minutnim volumenom koje je posljedica dekompenziranog zatajenja srca, kirurškog zahvata na srcu te kardiogenog i septičkog šoka. Neki od hemodinamičkih učinaka dobutaminklorida mogu se kvantitativno ili kvalitativno razlikovati u djece u usporedbi s odraslima.

Porasti u srčanoj frekvenciji i krvnom tlaku čine se češći i intenzivniji u djece. Plućni kapilarni tlak (eng. *pulmonary wedge pressure*) možda neće pasti kod djece kao što pada kod odraslih ili se može zapravo povećati, posebice kod djece mlađe od godine dana. Zabilježeno je da je kardiovaskularni sustav novorođenčadi manje osjetljiv na dobutamin te se čini da je hipotenzivni učinak češće uočen kod odraslih bolesnika nego kod male djece.

U skladu s tim, primjenu dobutamina u djece treba pomno nadzirati imajući na umu te farmakodinamičke značajke.

Stres ehokardiografija s dobutaminom (samo odrasla populacija)

Zbog mogućih po život opasnih komplikacija primjenu dobutamina za stres ehokardiografiju treba provoditi samo liječnik s dostatnim iskustvom u primjeni dobutamina za ovu indikaciju.

Ruptura srca potencijalna je komplikacija infarkta miokarda. Na rizik od rupture srca (septalne i slobodne stijenke) mogu utjecati različiti čimbenici uključujući mjesto i vrijeme nakon infarkta. Bilo je vrlo rijetkih, fatalnih izvješća o akutnoj rupturi srca tijekom testiranja opterećenja dobutaminom. Ovi su se događaji dogodili tijekom pregleda prije otpusta u bolesnika hospitaliziranih s nedavnim (unutar 4-12 dana) infarktom miokarda. U prijavljenim slučajevima rupture slobodne stijenke, ehokardiogram

u mirovanju pokazao je diskinetičnu i stanjenu inferiornu stijenku. Bolesnike za koje se tijekom testiranja na dobutamin smatra da postoji rizik od rupture srca, stoga treba pažljivo procijeniti prije testiranja.

Stres ehokardiografija s dobutaminom mora se prekinuti ako se pojavi jedan od sljedećih dijagnostičkih ishoda:

- Postizanje maksimalne frekvencije srca predviđene za dob $[(220 - \text{dob u godinama}) \times 0,85]$,
- Pad sistoličkog tlaka krvi veći od 20 mmHg,
- Porast tlaka krvi iznad 220/120 mmHg,
- Progresivni simptomi (angina pectoris, dispneja, omaglica, ataksija),
- Progresivna aritmija (primjerice, vezivanje za prethodni QRS (*coupling*), ventrikularne salve),
- Progresivne smetnje provođenja,
- Nedavno razvijeni poremećaji motiliteta stijenke u više od 1 segmenta stijenke (16-segmentni model),
- Porast volumena na završetku sistole,
- Razvoj abnormalnosti repolarizacije (zbog ishemije vodoravna ili silazna depresija ST segmenta za više od 0,2 mV pri intervalu od 80 (60) ms nakon J točke u usporedbi s početnim vrijednostima, progresivno ili monofazično povišenje ST segmenta iznad 0,1 mV kod bolesnika bez prethodnog infarkta miokarda,
- Postizanja vršne doze.

Stresna kardiomiopatija (Takotsubo sindrom) moguća je teška komplikacija primjene dobutamina za vrijeme stres ehokardiografije (vidjeti dio 4.8). Samo liječnik s dostatnim iskustvom u primjeni dobutamina za stres ehokardiografiju smije primijeniti dobutamin u sklopu ovog postupka. Liječnik treba biti oprezan tijekom testa i razdoblja oporavka te biti spreman za odgovarajuću terapijsku intervenciju tijekom testa. U slučaju pojave stresne kardiomiopatije (Takotsubo sindroma) primjenu dobutamina treba odmah prekinuti.

U slučaju ozbiljnih komplikacija (vidjeti dio 4.8) stres ehokardiografija dobutaminom se mora odmah prekinuti.

Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg u 50 ml)

Ovaj lijek sadrži 3,06 mg **natrija** po 1 ml otopine. Jedna bočica od 50 ml sadrži 153 mg **natrija**, što odgovara 7,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Dobutamin Hameln sadrži **natrijev metabisulfit** (E223), koji rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Nakon prekida infuzije, bolesnika treba nadzirati dok se ne stabilizira.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Putem kompetitivne inhibicije receptora, simpatomimetički učinak dobutamina može se smanjiti istovremenom primjenom blokatora beta receptora. Pored toga, alfa agonistički učinci mogu uzrokovati perifernu vazokonstrikciju s posljedičnim porastom krvnog tlaka.

Uz istovremenu blokadu alfa receptora, predominantni beta mimetički učinci mogu uzrokovati tahikardiju i perifernu vazodilataciju.

Istovremena primjena dobutamina i vazodilatatora koji djeluju prvenstveno na vene (primjerice nitrati, natrijev nitroprusid) mogu uzrokovati veći porast minutnog volumena srca kao i izraženiji pad perifernog otpora i ventrikularnog tlaka punjenja nego samostalna primjena jedne od ovih tvari.

Primjena dobutamina u dijabetičkih bolesnika može uzrokovati pojačanu potrebu za inzulinom. Kod dijabetičkih bolesnika razine inzulina treba provjeravati prilikom pokretanja terapije dobutaminom,

mijenjajući brzinu infuzije i prekidajući infuziju. Ako je to potrebno, doza inzulina se mora prilagoditi prema potrebi.

Istovremena primjena visokih doza dobutamina s ACE inhibitorima (primjerice kaptoprilom) može uzrokovati porast u minutnom volumenu srca popraćen povećanim zahtjevima miokarda za kisikom. U ovom kontekstu prijavljeni su bol u prsima i poremećaji ritma.

Dobutamin kombiniran s dopaminom uzrokuje - ovisno o dozi dopamina te u suprotnosti s njegovom samostalnom primjenom - očitiji porast krvnog tlaka kao i pad ili nepromijenjeni tlak ventrikularnog punjenja.

Natrijev metabisulfit je vrlo reaktivna komponenta. Stoga se mora pretpostaviti da se tiamin (vitamin B1) istovremeno primijenjen s pripravkom katabolizira.

Potreban je oprez prilikom primjene dobutamina s inhalacijskim anestetikima jer istovremena primjena može povećati podražljivost miokarda i rizik od ventrikularnih ekstrasistola.

Učinci dobutamina mogu se pojačati istodobnom primjenom entakapona.

Stres ehokardiografija s dobutaminom

U slučaju antianginalne terapije, posebice kod primjene lijekova za snižavanje srčane frekvencije poput beta blokatora, ishemijska reakcija na stres je manje izražena ili možda čak i ne postoji. Stoga antianginalnu terapiju će možda trebati obustaviti 12 sati prije stres ehokardiografije dobutaminom.

Kada se atropin dodaje pri najvišoj titracijskoj razini dobutamina:
Zbog produljenog trajanja protokola stres ehokardiografije, više ukupne doze dobutamina i istovremene primjene atropina postoji povećani rizik od nuspojava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom da nema odgovarajućih podataka o sigurnosti dobutamina u trudnoći kod ljudi i nije poznato prolazi li dobutamin placentu, dobutamin se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako potencijalne koristi ne nadmašuju potencijalne rizike za fetus i nema sigurnijih terapijskih alternativa.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dobutamin u majčino mlijeko pa je potreban oprez. Ako je terapija dobutaminom potrebna za majku tijekom dojenja, dojenje treba prekinuti tijekom trajanja terapije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Procjena neželjenih učinaka temelji se na sljedećoj ljestvici učestalosti:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\ 000$
Nepoznato:	Ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: Eozinofilija, inhibicija agregacije trombocita (samo kada se infuzija nastavlja tijekom većeg broja dana).

Poremećaji imunološkog sustava:

Često: Zabilježene su reakcije preosjetljivosti uključujući osip i eozinofilni miokarditis.
Manje često: natrijev metabisulfit može uzrokovati alergijske reakcije uključujući anafilaksiju, po život opasne ili manje astmatične napadaje (vidi dio 4.4).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: Hipokalijemija.

Poremećaji živčanog sustava

Često: Glavobolja.
Vrlo rijetko: mioklonus je prijavljen u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega koji su primali dobutamin.

Srčani poremećaji/Krvožilni poremećaji

Vrlo često: Porast srčane frekvencije za ≥ 30 otkucaja/min.
Često: Porast krvnog tlaka za ≥ 50 mmHg. Vjerojatnije je da će bolesnici koji pate od arterijske hipertenzije imati veći porast krvnog tlaka.
Pad krvnog tlaka, ventrikularna disritmija, o dozi ovisne ventrikularne ekstrasistole.
Povećana ventrikularna frekvencija kod bolesnika s fibrilacijom atrijske.
Te bolesnike prije infuzije dobutamina treba podvrgnuti terapiji digitalisom.
Vazokonstrikcija, posebice kod bolesnika koji su prethodno liječeni beta blokatorima.
Anginalna bol, palpitacije.
Manje često: Ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, fibrilacija atrijske.
Vrlo rijetko: Bradikardija, ishemija miokarda, infarkt miokarda, srčani arrest.
Nepoznato: Pad plućnog kapilarnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Nuspojave uključuju povišenje sistoličkog krvnog tlaka, sistemsku hipertenziju ili hipotenziju, tahikardiju, glavobolju i povišenje plućnog kapilarnog tlaka što vodi do plućne kongestije i edema te simptomatskih smetnji.

Stres ehokardiografija s dobutaminom

Srčani poremećaji/Krvožilni poremećaji

Vrlo često: Nelagoda vezana uz anginu pectoris, ventrikularne ekstrasistole s učestalošću od > 6 /min, elektrokardiogram elevacija ST segmenta.
Često: Supraventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija.
Manje često: Ventrikularna fibrilacija, infarkt miokarda, fibrilacija atrijske, opstrukcija izlaznog toka krvi iz lijevog ventrikula
Vrlo rijetko: Pojava atrijske blokade drugog stupnja, koronarni vazospazmi.
Smrtonosna ruptura srca (vidi dio 4.4).
Hipertenzivna/hipotenzivna dekompenzacija, pojava intrakavitarnih gradijenata tlaka, palpitacije.
Nepoznato: Stresna kardiomiopatija (Takotsubo sindrom) (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: Bronhospazam, nedostatak zraka.

Poremećaji probavnog sustava

Često: Mučnina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva.

Često: Egzantem.

Vrlo rijetko: Petehijalno krvarenje.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: Bol u prsima.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: Pojačana potreba za mokrenjem pri velikim dozama infuzije.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Vrućica, flebitis na mjestu injekcije.

Kod slučajne paravenske infiltracije može se razviti lokalna upala.

Vrlo rijetko: Kutana nekroza.

Daljnje nuspojave

Nemir, parestezija, tremor, osjećaj vrućine i tjeskoba, mioklonički spazam.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Simptomi su općenito uzrokovani prekomjernom stimulacijom beta-receptora. Simptomi mogu uključivati mučninu, povraćanje, anoreksiju, tremor, tjeskobu, palpitacije, glavobolju, anginalnu bol i nespecifičnu bol u prsima. Pozitivni inotropni i kronotropni srčani učinci mogu uzrokovati hipertenziju, supraventrikularnu/ventrikularnu aritmiju i čak ventrikularnu fibrilaciju kao i ishemiju miokarda. Hipotenzija se može javiti zbog periferne vazodilatacije.

Liječenje predoziranja

Dobutamin se metabolizira ubrzano i ima kratkotrajni učinak (poluvijek 2-3 minute).

U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu dobutamina. Ako je potrebno, postupci oživljavanja mogu se odmah provesti. Pod uvjetima intenzivne skrbi potrebno je pratiti vitalne parametre i korigirati ih prema potrebi. Potrebno je održavati uravnotežene razine plinova u krvi i serumskih elektrolita.

Teške ventrikularne aritmije mogu se liječiti primjenom lidokaina ili beta blokatora (primjerice propranolola).

Anginu pectoris treba liječiti sublingvalno primijenjenim nitratom ili po mogućnosti intravenskim beta blokatorom kratkoročnog djelovanja (primjerice esmolol).

U slučaju hipertenzivne reakcije obično je dovoljno smanjenje doze ili prekid infuzije.

Uz peroralnu primjenu, apsorpcija količina iz usta ili probavnog trakta nije predvidiva. Kod slučajne peroralne primjene, resorpcija može biti smanjena primjenom aktivnog ugljena koji je često djelotvorniji nego primjena emetika ili ispiranja želuca.

Dobrobit forsirane diureze, peritonealne dijalize, hemodijalize ili hemoperfuzije putem aktivnog ugljena nije dokazana u slučajevima predoziranja dobutaminom.

Stres ehokardiografija s dobutaminom

Ako se primjenjuje jedna od uobičajenih shema doziranja, ne postižu se toksične doze, čak niti kumulativno. U slučaju teških komplikacija tijekom dijagnostičke primjene dobutamina, infuziju treba odmah prekinuti te osigurati dostatnu opskrbu kisikom i ventilaciju. Liječenje angine pectoris treba provesti intravenskim beta blokatorom vrlo kratkog djelovanja. Angina pectoris može se također prema potrebi liječiti sublingvalno primijenjenim nitratom. Antiaritmici klase I i III ne smiju se primjenjivati.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce; adrenergici i dopaminergici
ATK oznaka: C01CA07

Mehanizam djelovanja

Dobutamin je sintetski, simpatomimetički amin, strukturno sličan izoproterenolu i dopaminu te se primjenjuje kao racemat. Pozitivni inotropni učinak prvenstveno se temelji na agonističkom učinku srčanih beta₁-receptora ali također i na srčane alfa₁-receptore; što vodi do povećane kontraktilnosti s porasti udarnog volumena i minutnog volumena srca. Dobutamin također ima agonistički učinak na periferne beta₂ receptore i u manjoj mjeri na periferne alpha₂ receptore.

Farmakodinamički učinci

U skladu s farmakološkim profilom, pozitivni kronotropni učinci događaju se kao i učinci na periferni vaskularni sustav. Ti su učinci međutim manje izraženi nego učinci drugih kateholamina. Hemodinamički učinci ovise o dozi.

Minutni volumen srca povećava se prvenstveno zbog porasta u udarnom volumenu; porast srčane frekvencije uočen je posebice kod visokih doza. Postoji smanjenje u tlaku punjenja lijevog ventrikula i sistemskom vaskularnom otporu. S višim dozama, postoji također smanjenje u plućnom otporu. Povremeno se javlja manje značajan porast sistemskog vaskularnog otpora. Porast volumena zbog porasta minutnog volumena srca smatra se razlogom povišenja krvnog tlaka. Dobutamin djeluje izravno, neovisno od koncentracija sinaptičkog kateholamina, ne djeluje na mjestu receptora dopamina i - za razliku dopamina - nema utjecaja na otpuštanje endogenog noradrenalina (norepinefrina).

Postoji smanjenje vremena oporavka sinusnog čvora i A-V provodnog vremena. Dobutamin može uzrokovati tendenciju prema aritmiji. Kada se primjenjuje neprekidno više od 72 sata, uočen je fenomen tolerancije. Dobutamin utječe na funkciju trombocita. Kao i sve druge inotropne tvari, dobutamin povećava zahtjeve miokarda za kisikom. Zbog smanjenja plućnog vaskularnog otpora i hiperperfuzije čak i u hipoventiliranim alveolarnim područjima (formiranje plućnog „shunta“), u nekim slučajevima može se pojaviti relativno smanjena opskrba kisikom. Porast srčanog minutnog volumena i rezultirajući porast koronarnog protoka krvi obično kompenzira te učinke i uzrok - u usporedbi s drugim pozitivnim inotropnim tvarima - povoljan omjer opskrbe kisikom/potrebe za kisikom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dobutamin je indiciran za bolesnike koji zahtijevaju pozitivnu inotropnu potporu u liječenju srčane dekompenzacije zbog smanjenje kontraktilnosti koja nastaje ili zbog organske bolesti srca ili kirurških zahvata na srcu posebice kada je niski minutni volumen srca povezan s povećanim plućnim kapilarnim tlakom.

U slučaju zatajenja srca popraćenog akutnom ili kroničnom ishemijom miokarda, primjenu treba provesti na način koji sprječava značajan porast srčane frekvencije ili krvnog tlaka; inače se ne može isključiti porast ishemije, posebice kod bolesnika s relativno dobrom funkcijom ventrikula.

Postoje samo ograničeni podaci s obzirom na klinički ishod uključujući dugoročni morbiditet i mortalitet. Za sada ne postoje podaci koji bi poduprli korisne dugoročne učinke na morbiditet i mortalitet.

Dobutamin nema izravni dopaminergički učinak na perfuziju bubrega.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin također pokazuje inotropne učinke u djece ali hemodinamski odgovor je nešto različit nego kod odraslih. Iako se minutni volumen srca povećava kod djece postoji tendencija za manjim padom sistemskog vaskularnog otpora i tlaka ventrikularnog punjenja te za većim porastom srčane frekvencije i arterijskog tlaka krvi u djece nego u odraslih. Plućni kapilarni tlak može porasti tijekom infuzije dobutamina u djece u dobi od 12 mjeseci i mlađe.

Porasti u minutnom volumenu srca čini se da počinju pri brzinama intravenske infuzije od 1,0 mikrograma/kg/minuti, porasti u sistoličkom krvnom tlaku pri 2,5 mikrograma/kg/minuti, a srčana frekvencija mijenja se pri 5,5 mikrograma/kg/minuti.

Porast brzina infuzija dobutamina od 10 do 20 mikrograma/kg/minuta obično rezultira u daljnjim porastima minutnog volumena srca.

Stres ehokardiografija s dobutaminom

Dijagnostika ishemije: Zbog pozitivnog inotropnog testiranja posebice zbog pozitivnih kronotropnih učinaka pod dobutaminskim stresom, potrebe miokarda za kisikom (i supstratom) raste. Uz prethodnu stenoza koronarne arterije, nedostatan porast koronarnog protoka krvi vodi do lokalne hipoperfuzije koja se može dokazati na ehokardiogramu u obliku novorazvijenog poremećaja pokretljivosti stijenke miokarda u određenom segmentu.

Dijagnostika vijabilnosti: Vijabilni miokard koji je hipokinetički ili akinetički (zbog prolaznog oštećenja pokretljivosti stijenke miokarda, hibernacije) na ehokardiogramu ima kontraktilnu funkcionalnu rezervu. Ova kontraktilna funkcionalna rezerva posebice je stimulirana pozitivnim inotropnim učincima tijekom stres testiranja dobutaminom pri nižim dozama (5-20 µg/kg/min). Poboljšanje sistoličke kontraktilnosti, primjerice porast motiliteta stijenke u određenom segmentu, može se prikazati na ehokardiogramu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nastup djelovanja je 1 do 2 minute nakon početka infuzije; tijekom trajanja infuzije, ravnotežne razine se postižu samo nakon 10-12 minuta. Razine u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže rastu ovisno o dozi i linearno s brzinom infuzije. Poluživot je 2-3 minute, volumen distribucije je 0,2 l/kg, klirens plazme ne ovisi o minutnom srčanom volumenu te iznosi 2,4 l/min/m².

Biotransformacija

Dobutamin se uglavnom metabolizira u tkivu i jetri. Uglavnom se metabolizira do konjugiranih glukoronida kao i do farmakološki inaktivnog 3-O-metildobutamina.

Eliminacija

Metaboliti se uglavnom izlučuju u urin (više od 2/3 doze) i u manjoj mjeri putem žuči.

Pedijatrijska populacija

Kod većine pedijatrijskih bolesnika postoji log-linearni odnos između plazmatske koncentracije dobutamina i hemodinamskog odgovora koji je konzistentan s modelom praga. Klirens dobutamina dosljedan je kinetici prvog reda za raspon doza od 0,5 do 20 mikrograma/kg/minuti. Plazmatske koncentracije dobutamina mogu varirati čak i dvostruko između pedijatrijskih bolesnika pri istoj brzini infuzije te postoji široka varijabilnost i pri plazmatskim

koncentracijama dobutamina potrebnim za početak hemodinamskog odgovora i brzine hemodinamskog odgovora na povećavanje koncentracije u plazmi. Stoga se brzine infuzije dobutamina u kliničkim situacijama moraju individualno titrirati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Ne postoje ispitivanja u vezi mutagenog i kancerogenog potencijala dobutamina. S obzirom na vitalne indikacije i kratko trajanje terapije ta su ispitivanja od manje važnosti. Ispitivanja u štakora i kunića nisu otkrila dokaz teratogenog učinka. Oštećenje implantacije i usporenja pre i postnatalnog rasta uočena su u štakora pri dozama toksičnim za majku. Nije uočen utjecaj na plodnost štakora.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev metabisulfit (E223)

Natrijev klorid

Kloridna kiselina (za prilagodbu pH)

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Dokazano je da su otopine dobutamina inkompatibilne s:

- alkalnim otopinama (primjerice, natrijevog hidrogenkarbonata),
- otopinama koje sadrže i natrijev metabisulfit i etanol,
- aciklovirom,
- alteplazom,
- aminofilinom,
- bretilijem,
- kalcijevim kloridom,
- kalcijevim glukonatom,
- cefamandolovim formijatom,
- cefalotinnatrijem,
- cefazolinnatrijem,
- diazepamom,
- digoksinom,
- etakriničnom kiselinom (natrijeva sol),
- furosemidom,
- heparinnatrijem,
- natrijevim hidrogenkortizonsukcinatom,
- inzulinom,
- kalijevim kloridom,
- magnezijevim sulfatom,
- penicilinom,
- fenitoinom,
- streptokinazom,
- verapamilom.

Daljnje poznate inkompatibilnosti za natrijev metabisulfit su:

- kloramfenikol,
- cisplatin.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreni spremnik:
3 godine.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je tijekom 24 sata pri 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u uporabi odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dobutamin Hameln 5 mg/ml (250 mg u 50 ml) bočice od bezbojnog, neutralnog stakla tipa I Ph. Eur., s čepom od brombutilne gume, tip I, Ph. Eur. i aluminijskom kapom sa plastičnim *flip-off* otvaračem.

1, 5 ili 10 bočica s 50 ml otopine za infuziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U slučaju razrjeđivanja otopinu za infuziju treba razrijediti neposredno prije uporabe. Otopina treba biti bistra i bez vidljivih čestica.

Za razrjeđivanje treba koristiti kompatibilnu otopinu za infuziju. Kemijska i fizikalna kompatibilnost dokazana je s 5 %-tnom otopinom glukoze (50 mg/ml), 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) i 0,45 %-tnom otopinom natrijeva klorida (4,5 mg/ml) u 5 %-tnoj otopini glukoze (50 mg/ml).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Napomena:

Neposredno nakon otvaranja bočice može se osjetiti miris sumpora koji traje kratko vrijeme. Međutim, kvaliteta lijeka nije narušena.

7 NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

8 BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

07. prosinca 2016./12. siječnja 2021.

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. veljače 2025.