

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dobutamin Panpharma 12,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki mililitar sadrži 12,5 mg dobutamina u obliku dobutaminklorida.
Svaka bočica s 20 ml sadrži 250 mg dobutamina u obliku dobutaminklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml sadrži 0,22 mg natrijevog metabisulfita.

20 ml sadrži 4,4 mg natrijevog metabisulfita.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bezbojna ili blago žućkasta prozirna otopina

pH koncentrata za otopinu za infuziju: 2,5 – 4,5

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zatajenje srčane pumpe. Akutno povlačenje ili smanjenje učinka beta-blokatora.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin Panpharma je indiciran u svim pedijatrijskim dobnim skupinama (od novorođenčadi do 18 godina) kao inotropna potpora u stanjima niskog minutnog volumena srca i hipoperfuzije koji su posljedica dekompenziranog zatajenja srca, nakon kirurških zahvata na srcu, kardiomiopatija te u kardiogenom ili septičkom šoku.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba prilagoditi prema odgovoru bolesnika, određivanjem srčane frekvencije i ritma (EKG), krvnog tlaka, diureze i, ako je moguće, mjerenjem minutnog volumena srca.

Odrasli:

2,5-10 µg/kg/min i.v., po mogućnosti povećavajući za 2,5 µg/kg/min svakih 15-30 minuta do 40 µg/kg/min, ovisno o učinku.

	250 mg Dobutamin Panpharma po litri infuzijske otopine	500 mg Dobutamin Panpharma po litri infuzijske otopine	1000 mg Dobutamin Panpharma po litri infuzijske otopine
Doza µg/kg/min	Brzina infuzije ml/kg/min	Brzina infuzije ml/kg/min	Brzina infuzije ml/kg/min
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075

10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125
15	0,06	0,03	0,015

Pedijatrijska populacija

Za sve pedijatrijske dobne skupine (novorođenčad do 18 godina) preporučuje se početna doza od 5 mikrograma/kg/minuti, prilagođena prema kliničkom odgovoru na od 2 – 20 mikrograma/kg/minuti. Ponekad odgovor može proizvesti i niža doza kao 0,5 – 1,0 mikrograma/kg/minuti.

Postoji razlog za vjerovati da je minimalna učinkovita doza za djecu viša nego za odrasle.

Treba biti oprezan pri primjeni visokih doza, jer također postoji razlog za vjerovati da je maksimalna podnošljiva doza za djecu niža nego za odrasle. Većina nuspojava (osobito tahikardija) uočena je kad je doza bila jednaka ili viša od 7,5 mikrograma/kg/minuti, ali smanjenje brzine ili prekid infuzije dobutamina je sve što je potrebno za brzo poništenje nuspojava.

Primijećena je velika varijabilnost među pedijatrijskim bolesnicima vezano uz koncentraciju u plazmi, koja je potrebna za iniciranje hemodinamskog odgovora (granična vrijednost) i brzinu hemodinamskog odgovora na povećane koncentracije u plazmi, što pokazuje da se potrebna doza za djecu ne može unaprijed odrediti i da bi se trebala titrirati kako bi se omogućila pretpostavljeno manja "terapijska širina" u djece.

Način primjene

Dobutamin Panpharma koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se davati nerazrijeđen.

Prije intravenske primjene, Dobutamin Panpharma mora se prije primjene razrijediti do volumena od najmanje 50 ml s jednom od sljedećih otopina: 1,85%-tni Ringerov laktat, 0,9%-tni natrijev klorid ili 5%-tna glukoza.

Samo za intravensku primjenu. Zbog kratkog poluvijeka, dobutamin se primjenjuje kao kontinuirana intravenska infuzija. Nakon razrjeđivanja, treba ga primijeniti kroz intravensku iglu ili kateter pomoću i.v. komore za kapanje ili drugog prikladnog mjernog uređaja za kontrolu brzine protoka.

Za kontinuiranu intravensku infuziju pomoću infuzijske pumpe, razrijediti do koncentracije od 0,5 do 1 mg/ml (maksimalno 5 mg/ml ako je tekućina ograničena) s 5%-tnom glukozom ili 0,9%-tnim natrijevim kloridom. Otopine veće koncentracije infundirati samo kroz središnji venski kateter.

Intravenska infuzija dobutamina nije kompatibilna s bikarbonatom i drugim jakim alkalnim otopinama.

Neonatalna intenzivna njega: razrijediti 30 mg/kg tjelesne težine do konačnog volumena od 50 ml infuzijske tekućine. Intravenskom brzinom infuzije od 0,5 ml/h osigurava se doza od 5 mikrograma/kg/minuti.

Prekid:

Preporuča se postupno smanjivati infuziju lijeka Dobutamin Panpharma, a ne naglo prekinuti. Vidjeti dio 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Ventrikularne aritmije.

Feokromocitom.

Idiopatska hipertrofična subaortna stenoza.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Stresna kardiomiopatija (Takotsubo sindrom) moguća je ozbiljna komplikacija primjene dobutamina tijekom stresne ehokardiografije (vidjeti dio 4.8). Primjenu dobutamina za stresnu ehokardiografiju smije provoditi samo liječnik koji ima iskustva s postupkom. Liječnik treba biti oprezan tijekom testa i razdoblja oporavka te biti spreman za odgovarajuću terapijsku intervenciju tijekom testa. U slučaju stresne kardiomiopatije (Takotsubo sindrom), primjenu dobutamina treba odmah prekinuti.

Porast srčane frekvencije ili krvnog tlaka:

Dobutamin može uzrokovati povišeni sistolički krvni tlak i povećan broj otkucaja srca. Klinička ispitivanja pokazuju povećanje frekvencije za više od 30 otkucaja u minuti, a oko 7,5% ispitanika imalo je povišen sistolički krvni tlak veći od 50 mmHg. Smanjenje doze obično brzo poništava te učinke. Tako snažnim porastom tlaka najčešće reaguju bolesnici s hipertenzijom.

Hipovolemija:

Prije primjene lijeka Dobutamin Panpharma hipovolemiju treba korigirati.

Tahikardija:

Aritmije kao što su ventrikularne ekstrasistole i, rjeđe, teške aritmije prijavljene su u nekih bolesnika liječenih dobutaminom. Kontinuirano praćenje EKG-a preporučuje se u bolesnika s teškim aritmijama u anamnezi.

Hipotenzija:

Dobutamin treba primjenjivati s oprezom jer se kod kardiogenog šoka može pojaviti teška hipotenzija (srednji arterijski krvni tlak <70 mmHg).

Dobutamin se ne smije primjenjivati kao izravna zamjena za presorske ili druge inotropne lijekove u bolesnika sa značajnim smanjenjem sistemskog vaskularnog otpora.

Kao i kod drugih katekolamina, dobutamin treba davati s oprezom bolesnicima s anamnezom ishemijske bolesti srca, osobito nakon akutnog infarkta miokarda ili nedavnih epizoda angine pectoris, jer neuobičajeno jaka tahikardija može povećati potrebu za kisikom u miokardu i dodatno pogoršati ishemiju miokarda.

Budući da dobutamin olakšava AV provodljivost, prije liječenja dobutaminom u bolesnika s fibrilacijom atrijske i brzim ventrikularnim odgovorom treba primijeniti pripravak digitalisa. Preporučuje se kontinuirano praćenje EKG-a.

U bolesnika s ventrikularnim ekstrasistolama (VES) rijetko se može pojaviti tahikardija. Primjena lijeka Dobutamin Panpharma, kao i drugih katekolamina, snižava kalij u plazmi i može uzrokovati hipokalijemiju. U tih bolesnika preporučuje se praćenje kalija u plazmi. Infuzija u trajanju do 72 sata nije proizvela druge nuspojave osim onih opaženih kod kratkotrajnog liječenja.

Vrlo rijetki slučajevi akutne rupture srca sa smrtnim ishodom zabilježeni su tijekom ispitivanja otpornosti na stres s dobutaminom. To se dogodilo prilikom pregleda otisaka bolesnika sa srčanim udarom starim 4-12 dana. Stoga se bolesnicima s povećanim rizikom od puknuća najprije mora pratiti EKG u stanju mirovanja, prije nego se provede stres test s dobutaminom.

Kao i kod drugih parenteralnih katekolamina, povremeni izvještaji o djelomičnoj toleranciji s određenim slabljenjem hemodinamskog odgovora razvili su se tijekom dugotrajne infuzije dobutamina.

Nagli pad krvnog tlaka:

Nagli pad krvnog tlaka zabilježen je tijekom liječenja dobutaminom. Smanjenje doze ili prekid infuzije obično vraćaju krvni tlak na početnu vrijednost.

Prekid:

Dobutamin Panpharma ne smije se naglo prekinuti, već postupno smanjivati kako bi se izbjegla hipotenzija.

Smanjena funkcija bubrega ili jetre:

Dobutamin Panpharma treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin je bio primjenjivan u djece sa stanjima hipoperfuzije niskog volumena koja su posljedica dekompenziranog zatajenja srca, operacije srca te kardiogenog i septičkog šoka. Neki od hemodinamskih učinaka dobutaminklorida mogu biti kvantitativno ili kvalitativno različiti kod djece u usporedbi s odraslima. Povećanja frekvencije srca i krvnog tlaka čine se češći i intenzivniji u djece. Pulmonalni tlak se kod djece možda neće smanjiti, kao što se to događa kod odraslih, ili se čak može povećati, posebno kod dojenčadi mlađe od jedne godine. Zabilježeno je da je kardiovaskularni sustav novorođenčeta manje osjetljiv na dobutamin, a hipotenzivni učinak zapažen je čini se češće kod odraslih bolesnika nego kod male djece.

Prema tome, primjenu dobutamina u djece potrebno je pažljivo nadzirati, imajući na umu ova farmakodinamička svojstva.

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

Pripravci koji sadrže natrijev metabisulfit u kombinaciji s etanolom ne smiju se primjenjivati s lijekom Dobutamin Panpharma.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

COMT inhibitori:

Bolesnicima koji se liječe COMT inhibitorima (npr. entakaponom, tolkaponom) tijekom 1-2 dana, može se dati niža doza dobutamina, jer COMT inhibitori mogu pojačati hemodinamski učinak katekolamina.

Beta blokatori:

Učinak dobutamina je oslabljen pri istodobnoj primjeni beta-blokatora. Kod liječenja blokatorima beta-receptora, niske doze dobutamina pokazat će aktivnost sličnu alfa-adrenergicima, kao što je vazokonstrikcija.

Karvedilol:

Karvedilol djeluje suprotno hemodinamskim učincima koji se očekuju od dobutamina. U tako liječenih bolesnika, dobutamin može potaknuti porast tlaka u maloj cirkulaciji. U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca karvedilol treba izbjegavati.

Askorbatna kiselina:

Askorbatna kiselina odgađa oksidativnu razgradnju dobutamina i time pojačava učinak dobutamina za 22%.

Inhalacijski anestetici (halogenirani inhalacijski anestetici):

Studije slučaja pokazuju da dobutamin u kombinaciji s desfluranom može uzrokovati smrtonosno oštećenje srca u srčanih bolesnika. Kombinirano liječenje smije se provoditi samo nakon procjene rizika i pod pomnim praćenjem odgovora.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iskustvo s primjenom dobutamina u trudnica je slabo.

Pokusi na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj.

Dojenje

Tijekom razdoblja dojenja Dobutamin Panpharma smije se primjenjivati samo ako je to neophodno potrebno i u tom slučaju dojenje treba prekinuti.

Nije poznato izlučuje li se dobutamin u majčino mlijeko.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

Odrasla populacija

Najčešće nuspojave su bol u prsištu, angina pectoris, palpitacije, glavobolja, mučnina, nedostatak zraka (1-3%), ventrikularni ektopični ritmovi (5%), povišenje sistoličkog krvnog tlaka (7,5%) za 10-20 mmHg i povećanje srčane frekvencije (približno 10%) u mnogih bolesnika s 5-15 otkucaja u minuti, vidjeti dio 4.4. "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi".

Poremećaji krvi i limfnog sustava Vrlo rijetko (<1/10 000, uključujući izolirane slučajeve)	Tromboflebitis.
Poremećaji imunološkog sustava: Vrlo rijetko (<1/10 000, uključujući izolirane slučajeve) Često (>1/100 do <1/10)	Reakcije preosjetljivosti kao što su osip na koži, vrućica, eozinofilija i bronhokonstrikcija, anafilaktičke reakcije, angioedem, navale crvenila, svrbež, parestezija, dispneja, proljev, bol u abdomenu, omaglica, urtikarija i hipotenzija. Nespecifična bol u prsištu.
Poremećaji metabolizma i prehrane: Rijetko (>1/10 000 i <1/1000)	Hipokalijemija.
Poremećaji živčanog sustava: Često (>1/100 i <1/10)	Glavobolja.
Srčani poremećaji Često (>1/100 i <1/10) Rijetko (>1/10 000 i <1/1 000) Vrlo rijetko (<1/10 000, uključujući izolirane slučajeve) Učestalost nepoznata	Bol od angine, palpitacije, ventrikularni ektopični ritmovi. Ishemija miokarda, tahikardija. Palpitacije, ventrikularne ekstrasistole (VES). Stresna kardiomiopatija (Takotsubo sindrom) (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji Često (>1/100 i <1/10) Vrlo rijetko (<1/10 000, uključujući izolirane slučajeve)	Povišeni sistolički krvni tlak, povećana srčana frekvencija.. Hipertenzija, hipotenzija (reverzibilna), ruptura srca sa smrtnim ishodom.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: Često (>1/100 i <1/10)	Nedostatak zraka.
Poremećaji probavnog sustava Često (>1/100 i <1/10) Vrlo rijetko (<1/10 000, uključujući	Mučnina. Osjećaj gušenja.

izolirane slučajeve)	
Poremećaj kože i potkožnog tkiva Vrlo rijetko (<1/10 000, uključujući izolirane slučajeve)	Osip, svrbež, nekroza i lokalna upala povezana s ekstravazacijom.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: Manje često (<1/100) – Rijetko (>1/10,000)	Bol i oteklina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Toksičnost:

Toksičnost dobutamina obično ovisi o snažnoj stimulaciji beta-receptora na srcu. Učinak dobutamina općenito je kratkotrajan ($t_{1/2} = 2$ min), budući da se brzo metabolizira pomoću COMT-a.

Simptomi:

Anoreksija, mučnina, povraćanje, tremor, nemir, palpitacije, glavobolja, nedostatak zraka, angina i bol u prsima. Pozitivni inotropni i kronotropni učinci dobutamina na miokard mogu uzrokovati hipertenziju, tahiaritmije, ishemiju miokarda i ventrikularnu fibrilaciju. Hipotenzija se može pojaviti zbog vazodilatacije.

Liječenje:

U slučaju predoziranja potrebno je smanjiti brzinu primjene ili privremeno prekinuti primjenu dobutamina dok se stanje bolesnika ne stabilizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na srce isključujući srčane glikozide; adrenergici i dopaminergici

ATK oznaka: C01CA07

Dobutamin je sintetski katekolamin (simpatomimetik) s izravnim, pretežno β_1 stimulirajućim učinkom. Primarni učinak dobutamina je povećana kontraktilnost miokarda (pozitivan inotropni učinak). Kronotropni, hipertenzivni, aritmogeni i vazodilacijski učinak dobutamina je relativno slab. Dobutamin djeluje izravnom stimulacijom β_1 receptora i stoga ne oslobađa noradrenalin. Dobutamin povećava udarni volumen i minutni volumen srca te smanjuje tlak punjenja ventrikula i ukupni sistemski i plućni vaskularni otpor. Srčana frekvencija nije značajno povećana pri normalnim dozama, ali se značajna tahikardija može pojaviti pri visokim dozama (obično većim od 10 $\mu\text{g/kg/min}$). Dobutamin ne utječe na dopaminergičke receptore, stoga ne uzrokuje selektivno bubrežnu ili mezenteričnu vazodilataciju.

Postupna tolerancija na dobutamin razvija se s produljenom kontinuiranom infuzijom i postaje statistički značajna nakon 72 sata. Minutni volumen nakon stalne infuzije tijekom 72 sata je približno 70% minutnog volumena srca opaženo nakon 2 sata u bolesnika sa zatajenjem srca.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene, učinak se javlja unutar 1-2 minute. Stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar 10 minuta. Prosječna koncentracija u plazmi (brzina infuzije 5 µg/kg/min) je približno 100 ng/ml. Trajanje djelovanja je nekoliko minuta. Klirens plazme je 2,4 l/min/m², a volumen distribucije je oko 20% tjelesne težine. Dobutamin se brzo metabolizira u jetri do neaktivnog metabolita 3-metoksi-metil-dobutamina. Nepretvoreni dobutamin i metaboliti konjugiraju se u glukuronsku kiselinu i izlučuju kroz bubrege i u žuč. Poluvijek u plazmi je 2-3 minute.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja reprodukcije na štakorima i kunićima nisu pokazala dokaze oštećenja plodnosti, embriotoksičnosti ili teratogenih učinaka dobutamina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev metabisulfit (E 223)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

5%-tna otopina natrijevog bikarbonata za infuziju ili bilo koje druge jako alkalne otopine ne smiju se koristiti za razrjeđivanje lijeka Dobutamin Panpharma. Ne smiju se koristiti otopine s koncentracijom natrijevog bisulfita višom od 0,02% ili koncentracijom etanola višom od 0,5%.

Zbog mogućih fizičkih inkompatibilnosti, ne preporuča se miješati dobutaminklorid s drugim lijekovima u istoj otopini.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Razrijeđena otopina je fizički i kemijski stabilna 24 sata, ako se čuva na sobnoj temperaturi ili na 2-8 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne eliminira rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 bezbojna staklena bočica s 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju, s klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom; 5 ili 10 bočica u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe otopinu je potrebno vizualno pregledati. Smiju se koristiti samo bistre otopine praktički bez čestica.

Otopine koje sadrže Dobutamin Panpharma mogu promijeniti boju u ružičastu, povećavajući intenzitet tijekom vremena. Do ove promjene boje dolazi zbog blage oksidacije lijeka, ali to ne dovodi do

značajnog smanjenja učinkovitosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Panpharma
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-370945343

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16. srpnja 2025./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-