

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli Dobutamin Hameln-valmistetta sisältää dobutamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 250 mg dobutamiinia.

20 ml:n ampulli:

1 ml sisältää 12,5 mg dobutamiinia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 20 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai hieman keltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Dobutamiini on tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat inotrooppista tukea alentuneesta pumppausvoimasta johtuvaa sydämen vajaatoimintaa hoidettaessa.

Sydämen vajaatoimintana ja vaikeana hypotensiona ilmenevän kardiogeenisen sokin ja septisen sokin yhteydessä voidaan dopamiinin lisäksi antaa dobutamiinia silloin kun potilaiden kammiofunktio on heikentynyt, kammion täyttöpaine noussut ja systeemisen verenkierron vastus lisääntynyt.

Dobutamiinia voidaan myös käyttää sydänlihaskemian ja elinvoimaisen sydänlihaksen toteamiseen kaikukardiografisella tutkimuksella (dobutamiinirasituskaikukardiografia) silloin, kun potilaiden fyysinen rasitus ei ole mahdollista tai se ei tuota riittävästi merkittävää tietoa.

Pediatriset potilaat

Dobutamiini on tarkoitettu käytettäväksi kaikissa pediatrisissa ikäryhmissä (vastasyntyneistä 18-vuotiaisiin) inotrooppisena tukena sydämen heikkoon pumppaustehoon liittyvissä hypoperfuusiotiloissa kompensoitumattoman sydämen vajaatoiminnan seurauksena, sydänleikkauksen jälkeen, sydänlihassairauksissa sekä kardiogeenisen tai septisen sokin yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dobutamiiniannos tulee sovittaa yksilöllisesti.

Käytettävä infuusionopeus riippuu potilaan hoitovasteesta ja todetuista haittavaikutuksista.

Aikuiset:

Aikaisempien kokemusten perusteella suurin osa potilaista reagoi annostukseen 2,5–10 mikrog/kg/min. Joissakin yksittäistapauksissa on käytetty korkeintaan 40 mikrog/kg/min annostusta.

Pediatriset potilaat:

Kaikissa ikäryhmissä (vastasyntyneistä 18-vuotiaisiin) suositellaan käytettäväksi aloitusannosta 5 mikrog/kg/ minuutti, joka säädetään kliinisen vasteen mukaan annokseen 2–20 mikrog/kg/ minuutti. Silloin tällöin vaste saavutetaan jo alhaisemmalla annoksella 0,5–1,0 mikrog/kg/ minuutti.

On syytä uskoa, että lasten kohdalla pienin tehokas annos on korkeampi kuin aikuisilla. Suuria annoksia käytettäessä on noudatettava varovaisuutta, sillä on syytä uskoa myös, että suurin siedettävä annos on alhaisempi lapsilla kuin aikuisilla. Eniten haittavaikutuksia (erityisesti takykardiaa) ilmenee käytettäessä annoksia, jotka ovat vähintään 7,5 mikrog/kg/ minuutti. Haittavaikutukset voidaan kuitenkin nopeasti kumota hidastamalla infuusionopeutta tai keskeyttämällä infuusio.

Pediatristen potilaiden välillä on havaittu huomattavia vaihteluja sekä hemodynaamisen vasteen ("kynnyksen") aikaansaamiseksi tarvittavan plasman pitoisuuden suhteen että suurenevilla plasman pitoisuuksilla saavutettavan hemodynaamisen vasteen nopeuden suhteen. Tämä osoittaa, ettei lapsille tarvittavaa annosta voida määrittää ennakoita ja että se on titrattava lasten oletettavasti pienemmän "terapeuttisen leveyden" huomioon ottamiseksi.

Taulukot, joista näkyy eri alkupitoisuuksien yhteydessä käytettävät infuusionopeudet eri annostuksille:

Annostus käytettäessä jatkuvaan infuusioon tarkoitettua infuusiolaitetta

Yksi Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) ampulli laimennettuna 500 ml:n liuostilavuuteen (lopullinen pitoisuus 0,5 mg/ml)

Annosväli		Annostusalue ml/h* (tippaa/min)		
		Potilaan paino		
		50 kg	70 kg	90 kg
Alhainen 2,5 mikrog/kg/min	ml/h (tippaa /min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Kohtalainen 5 mikrog/kg/min	ml/h (tippaa /min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Suuri 10 mikrog/kg/min	ml/h (tippaa /min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* Infuusionopeus on puolitettava silloin, kun käytetään kaksinkertaista pitoisuutta, esim. 500 mg dobutamiinia 500 ml liuksessa tai 250 mg dobutamiinia 250 ml liuksessa.

Annostus käytettäessä infuusiopumppua

Yksi Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) ampulli laimennettuna 50 ml:n liuostilavuuteen (lopullinen pitoisuus 5 mg/ml).

Annosväli		Annostusalue ml/h (ml/min)		
		Potilaan paino		
		50 kg	70 kg	90 kg
Alhainen 2,5 mikrog/kg/min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Kohtalainen 5 mikrog/kg/min	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Suuri 10 mikrog/kg/min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Käytettävä pumppu tulee valita annettavan määrän ja antotavan mukaan.

Yksityiskohtaiset ohjeet laimentamiseen sopivista infuusionesteistä: ks. kohta 6.6.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia (vain aikuiset)

Rasituskammiokardiografiassa dobutamiini-infuusioannosta suurennetaan vähitellen. Tällä hetkellä yleisimmin käytetty annosteluohjelma aloitetaan annoksella 5 mikrog/kg/min. Dobutamiiniannostusta lisätään kolmen minuutin välein 10, 20, 30 ja 40 mikrog/kg/min kunnes diagnostinen päätetapahtuma saavutetaan (ks. antotapa ja hoidon kesto). Jos päätetapahtumaa ei saavuteta, sydämen lyöntitiheyden nostamiseksi voidaan antaa 0,5 – 2 mg atropiinisulfaattia jaettuna 0,25 – 0,5 mg:n annoksiin minuutin välein. Vaihtoehtoisesti voidaan dobutamiinin infuusionopeus nostaa annokseen 50 mikrog/kg/min.

Käyttökokemukset lasten ja nuorten hoidosta rajoittuvat positiiviseen inotropiseen hoitoon.

Antotapa

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

Infuusiokonsentraatti täytyy laimentaa ennen antoa potilaalle. Tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona.

Dobutamin Hameln-valmistetta voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona myös laimennuksen jälkeen. Sopivia infuusionesteitä ovat 5 % glukoosi, 0,9 % natriumkloridi tai 0,45 % natriumkloridi/5 % glukoosi. (Laimentamista koskevat yksityiskohtaiset ohjeet: ks. kohta 6.6.) Laimennokset tulee valmistaa vasta juuri ennen käyttöä. (Säilyvyyttä koskevat ohjeet löytyvät kohdasta 6.3.)

Lyhyen puoliintumisajan vuoksi dobutamiini on annettava jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona.

On suositeltavaa, että dobutamiini-annosta vähennetään vähitellen ennen hoidon lopettamista.

Lääkäri päättää hoidon keston, joka tulee valita kliinisten vaatimusten mukaan ja jonka tulee olla mahdollisimman lyhyt.

Toleranssia saattaa kehittyä yli 72 tuntia kestäväen käytön aikana, ja tällöin on tarpeen suurentaa annosta.

Dobutamiinin käytön aikana on seurattava jatkuvasti potilaan sydämen lyöntitiheyttä ja rytmiä, verenpainetta ja virtsaamista sekä infuusionopeutta. Myös sydämen minuuttitilavuutta, keskuslaskimopainetta ja keuhkokapillaarien paineen nousua on seurattava, mikäli se on mahdollista.

Pediatriiset potilaat: Infuusiopumpun kautta annettavaa jatkuvaa infuusiota varten valmiste laimennetaan pitoisuuteen 0,5–1 mg/ml (max 5 mg/ml, jos potilaalla on nesterajoitus) 5-prosenttisella glukosilla tai 0,9-prosenttisella natriumkloridilla. Liuokset, joiden pitoisuus on korkeampi, annetaan infuusiona ainoastaan keskuslaskimokatetrin kautta. Dobutamiini-laskimoinfuusio ei sovellu käytettäväksi bikarbonaattiliuosten eikä muiden väkevien emäksisten liuosten kanssa.

Vastasyntyneiden tehohoito: 30 mg valmistetta/painokilo laimennetaan siten, että infuusionesteen lopputilavuudeksi tulee 50 ml. Kun laskimoinfuusio annetaan nopeudella 0,5 ml/h, annoksen suuruus on 5 mikrogrammaa/kg/minuutti.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia (vain aikuiset)

Vain lääkäri, jolla on riittävästi kokemusta sydämen rasituskokeista, saa antaa dobutamiinia sydänlihaskemian ja suorituskyvyn diagnosointiin. Potilasta on seurattava jatkuvasti kaikkien seinämäalueiden kaikukardiografian sekä EKG-käyrän ja verenpaineen mittauksen avulla. Rasituskokeen aikana käytössä on oltava tarvittavat valvontalaitteet sekä ensiaputarvikkeet (esim. defibrillaattori, laskimonsisäisesti annettavat beetasalpaajat, nitraatit jne.) ja läsnä on oltava elvytyskoulutuksen saanut henkilökunta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Dobutamiinia ei tule käyttää

- jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle dobutamiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, mukaan lukien potilaat, joilla on keuhkoastma ja yliherkkyys sulfiiteille.
- jos potilaalla on mekaaninen kammion täyttymis- ja/tai tyhjentymisestä kuten sydämen tamponaatio, konstriktiivinen perikardiitti, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia, vaikea aorttastenoosi.
- hypovolemisten tilojen yhteydessä.
- feokromosytooma.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Dobutamiinia ei tule käyttää sydänlihaskemian ja suorituskyvyn diagnosointiin, jos

- potilaalla on tuore, 30 päivän aikana ilmennyt sydäninfarkti.
- potilaalla on epästabili angina pectoris.
- potilaalla on vasemman sepelvaltimon ahtauma.
- potilaalla on hemodynaamisesti merkittävä vasemman kammion tyhjenemisestä mukaan lukien hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.

- potilaalla on hemodynaamisesti merkittävä läppävikä.
- potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus III tai IV).
- potilaalla on alttius kroonisiin rytmihäiriöihin tai hänellä on ollut aikaisemmin dokumentoituja ja kliinisesti merkittäviä tai kroonisia rytmihäiriöitä, erityisesti toistuva, pysyvä kammiotakykardia.
- potilaalla on merkittäviä johtumishäiriöitä.
- potilaalla on akuutti perikardiitti, myokardiitti tai endokardiitti.
- potilaalla on aortan dissekoituma.
- potilaalla on aortta-aneurysma.
- riittävää ultraäänitutkimusta ei ole mahdollista tehdä.
- potilaalla on huonosti hallittu verenpainetauti.
- potilaalla on kammion täyttymisestä (konstriktiivinen perikardiitti, sydämen tamponaatio).
- potilaalla on hypovolemia.
- potilaalla on aikaisemmin esiintynyt yliherkkyyttä dobutamiinille tai potilaalla on keuhkoastma ja yliherkkyys sulfiiteille.
- feokromosytooma.

Huom:

Atropiinia käytettäessä on otettava huomioon atropiinin vasta-aiheet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dobutamiinihoidon yhteydessä on havaittu paikallista sepelvaltimovirtauksen lisääntymistä tai vähenemistä, jotka voivat vaikuttaa sydänlihaksen hapentarpeeseen. Sepelvaltimotautia potevilla potilailla taudinkuva saattaa heikentyä, erityisesti silloin, kun dobutamiinihoidon aikana esiintyy huomattavaa sydämen lyöntitiheyden ja/tai verenpaineen nousua. Aivan kuten kaikkien positiivisten inotrooppien kohdalla myös dobutamiinin käyttö iskeemisen sydänsairauden yhteydessä on päätettävä tapaus kerrallaan.

Rytmihäiriöriskin vuoksi ja koska sydänlihaksen dysfunktion pitkäaikaisvaikutuksia ei tiedetä, inotrooppien tavoin vaikuttavia aineita, kuten dobutamiinia, tulisi käyttää varoen akuutin sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Kaliumtasoa on seurattava, sillä seerumin kaliumtaso voi muuttua.

Toleranssia (lääkkeen vaikutuksen heikkenemistä) saattaa kehittyä yli 72 tuntia kestävä käytön aikana, ja tällöin on tarpeen suurentaa annosta.

Jyrkkää verenpaineen laskua (hypotensio) on satunnaisesti todettu dobutamiinihoidon yhteydessä. Yleensä annoksen pienentäminen tai infuusion keskeyttäminen palauttaa verenpaineen nopeasti normaalitasolle, mutta joskus harvoin interventio on tarpeen eikä palautuminen välttämättä tapahdu välittömästi.

Hypovolemia on korjattava ennen dobutamiinin antoa.

Dobutamiini voi haitata kloramfenikolin HPLC-määrittystä.

Pediatriset potilaat

Dobutamiinia on annettu lapsille sydämen heikkoon pumppaustehoon liittyvissä hypoperfuusio-tiloissa kompensoitumattoman sydämen vajaatoiminnan seurauksena, sydänleikkauksen jälkeen, sydänlihassairauksissa sekä kardiogeenisen ja septisen sokin yhteydessä. Jotkut dobutamiinihydrokloridin hemodynaamisista vaikutuksista saattavat lapsilla olla määrällisesti tai laadullisesti erilaisia kuin aikuisilla. Sydämen lyöntitaajuuden kiihtyminen ja verenpaineen kohoaminen näyttää olevan yleisempää ja voimakkaampaa lapsilla. Keuhkokapillaarien kiilapaine ei välttämättä laske lapsilla samalla tavoin kuin aikuisilla, vaan se saattaa jopa kohota, varsinkin alle vuoden ikäisillä lapsilla. Vastasyntyneen sydän- ja verisuonijärjestelmän on raportoitu olevan vähemmän herkkä dobutamiinille ja valmisteen verenpainetta laskevaa vaikutusta todetaan ilmeisesti useammin aikuispotilailla kuin pienillä lapsilla.

Dobutamiinin käyttöä lapsille on siis tarkkailtava huolellisesti, ottaen huomioon nämä farmakodynaamiset ominaisuudet.

Dobutamiini-rasituskammioekardiografia (vain aikuiset)

Koska dobutamiinirasituskokeeseen voi liittyä hengenvaarallisia komplikaatioita, dobutamiinin käytöstä saa päättää vain lääkäri, jolla on riittävästi kokemusta dobutamiinin käytöstä tässä indikaatiossa.

Sydämen repeytyminen on sydänlihaseinfarktin mahdollinen komplikaatio. Sydämen repeytymisen (kammioväliseinän ja vapaan seinämän) riskiin voivat vaikuttaa lukuisat tekijät, kuten infarktin sijainti ja siitä kulunut aika. Hyvin harvoin on raportoitu kuolemaan johtaneita akuutteja sydämen repeytymisiä dobutamiinin rasitustestauksessa. Nämä tapahtumat ovat ilmenneet ennen kotiutusta tehdyssä tarkastuksessa potilailla, jotka ovat sairaalassa äskettäisen (4-12 vuorokauden aikana ilmenneen) sydänlihaseinfarktin vuoksi. Raportoiduissa vapaan seinämän repeämistapauksissa kaikukardiografiassa näkyi levossa dyskineettinen ja ohentunut alaseinäma. Potilaat, joilla katsotaan olevan sydämen repeämisen riski dobutamiinitestauksen aikana, on siksi arvioitava huolellisesti ennen testausta.

Dobutamiini-rasituskammioekardiografia on lopetettava, kun saavutetaan jokin seuraavista diagnostisista päätetapahtumista:

- iän mukaan arvioitu maksimisyke [220-ikä vuosina) x 0,85],
- systolisen paineen lasku > 20 mmHg,
- verenpaine > 220/120 mmHg,
- etenevät oireet (angina pectoris, dyspnea, heitehuimaus, ataksia),
- paheneva rytmihäiriö (kammioeräiset häiriöt),
- pahenevat johtumishäiriöt,
- tuore seinämäliikehäiriö >1 seinämäsegmentissä (16-segmenttimalli),
- vasemman kammion jännöstilavuuden lisääntyminen,
- repolarisaatiohäiriöiden kehittyminen (aiheuttajina horisontaalinen iskemia tai ST-segmentin lasku > 0,2 mV 80 (60) ms J-pisteen jälkeen perustasoon verrattuna, ST-segmentin etenevä tai monofaasinen nousu > 0,1 mV potilailla, joilla ei ole ollut sydänlihaseinfarktia,
- tavoiteannoksen saavuttaminen.

Stressikardiomyopatia (takotsubo-oireyhtymä) on mahdollinen vakava komplikaatio käytettäessä dobutamiinia rasituskaikukardiografian aikana (ks. kohta 4.8). Rasituskaikukardiografian aikana käytettävän dobutamiinin saa antaa ainoastaan lääkäri, jolla on kokemusta kyseisestä toimenpiteestä. Lääkärin on oltava valppaana tutkimuksen ja toipumisvaiheen aikana, ja hänen on

oltava valmis asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin tutkimuksen aikana. Jos stressikardiomyopatiaa (takotsubo-oireyhtymä) ilmenee, dobutamiinin antaminen on lopetettava välittömästi.

Jos vakavia komplikaatiota ilmenee (ks. kohta 4.8), dobutamiini-rasituskammiokardiografia on keskeytettävä välittömästi.

Dobutamin Hameln sisältää **natriummetabisulfiittia** (E223), joka voi harvoin aiheuttaa allergisia reaktioita (yliherkkyyttä) ja astman kaltaisia oireita (bronkospasmi).

Infuusion jälkeen potilasta on valvottava kunnes hänen tilansa on vakaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska dobutamiini on kilpaileva reseptorinsalpaaja, sen sympatomimeettiset vaikutukset voivat heikentyä silloin, kun sitä käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa. Lisäksi alfa-agonistivaikutukset voivat johtaa perifeeriseen vasokonstriktioon, josta on seurauksena verenpaineen nousu.

Jos samanaikaisesti esiintyy alfareseptorinsalpausta, hallitsevat beetamimeettiset vaikutukset voivat aiheuttaa takykardiaa ja perifeerisen vasodilataation.

Ensisijaisesti laskimoihin vaikuttavat vasodilataattorit (esim. nitraatit, natriumnitroprussidit) voivat dobutamiinin samanaikaisen käytön aikana johtaa suurempaan sydämen minuuttitilavuuden nousuun sekä verisuonten ääreisvastuksen ja kammion täyttymispaineen huomattavampaan alenemiseen kuin yksittäin käytettyinä.

Dobutamiinin käyttö diabeetikoilla voi johtaa lisääntyneeseen insuliinitarpeeseen. Diabeetikkojen insuliiniarvot on mitattava dobutamiinihoidon alussa ja aina, kun infuusionopeutta muutetaan ja kun infuusio lopetetaan. Insuliiniannostusta on muutettava tarpeen vaatiessa.

Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti ACE:n estäjiä (esim. kaptopriilia) ja suuria dobutamiiniannoksia, sydämen minuuttitilavuus saattaa nousta, mikä vaikuttaa sydänlihaksen hapenkulutukseen. Tällaisissa tapauksissa on raportoitu rintakipuja ja sydämen rytmihäiriöitä.

Dobutamiini yhdessä dopamiinin kanssa käytettynä aiheuttaa – dopamiiniannostuksesta riippuen ja yksittäiskäyttöön verrattuna – huomattavampaa verenpaineen nousua ja kammion täyttymispaineen laskua tai muuttumattomuutta.

Natriumbisulfiitti on erittäin reaktiivinen yhdiste. Siksi on varmistettava, että aineenvaihdunta hajottaa valmisteiden kanssa samanaikaisesti annetun tiamiinin (B₁-vitamiini).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa dobutamiinia yhdessä inhaloitavien anestesia-aineiden kanssa, sillä samanaikainen käyttö saattaa lisätä sydänlihaksen ärsytystä ja kammioekstrasystolian riskiä.

Dobutamiinin vaikutukset voivat voimistua käytettäessä samanaikaisesti entakaponia.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Jos potilas saa verisuonia laajentavaa hoitoa, erityisesti sydämen lyöntitiheyttä alentavia aineita kuten beetasalpaajia, iskeeminen reaktio rasitukseen on vähäisempi tai se saattaa puuttua kokonaan.

Tämän vuoksi verisuonia laajentava hoito voidaan joutua keskeyttämään 12 tuntia ennen dobutamiini-rasituskammioardiografiaa.

Jos potilaalle annetaan korkeimman titratun dobutamiinimäärän yhteydessä myös atropiinia: Haittavaikutusten mahdollisuus lisääntyy silloin, kun rasituskammioardiografiaa jatketaan pitkään, dobutamiinin kokonaisannostus on suuri ja potilaalle annetaan samanaikaisesti atropiinia.

4.6 **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus

Koska riittävää tietoa dobutamiinin käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole, eikä tiedetä, läpäiseekö valmiste istukan, tulee dobutamiinia käyttää raskauden aikana ainoastaan silloin, kun mahdolliset hyödyt ovat sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat eikä muita turvallisia vaihtoehtoja hoidolle ole.

Imetys

Koska ei tiedetä, erittykö dobutamiini rintamaitoon, varovaisuutta on syytä noudattaa. Mikäli dobutamiinihoitoa pidetään välttämättömänä imettävälle äidille, imetys on keskeytettävä hoidon ajaksi.

4.7 **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei oleellinen.

4.8 **Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten arviointi perustuu alla esitettyihin yleisyysluokkiin:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Veri ja imukudos

Yleinen: Eosinofilia, trombosyyttien aggregoitumisen estyminen (vain useita päiviä kestävä infuusion yhteydessä)

Immuunijärjestelmä

Yleinen: Yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa ja eosinofiilistä myokardiittia, on raportoitu.

Melko harvinainen: Natriummetabisulfiitti voi aiheuttaa allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksia, hengenvaarallinen tai lievä astmakohtaus (ks. kohta 4.4).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinainen: Hypokalemia

Hermosto

Yleinen: Päänsärky

Hyvin harvinainen: Myoklonusta on raportoitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat dobutamiinia.

Sydän / Verisuonisto

Hyvin yleinen:	Sydämen lyöntitiheyden nousu ≥ 30 lyöntiä/min
Yleinen:	Verenpaineen nousu ≥ 50 mmHg. Verenpainetautipotilailla verenpaineen nousu on yleensä voimakkaampaa. Verenpaineen lasku, kammiorytmihäiriöt, annoksesta riippuvat kammiolisälyönnit. Eteisvärinää potevilla potilailla lisääntynyt kammiotaajuus. Näiden potilaiden yhteydessä suositellaan digitalisointia ennen dobutamiini-infusiota. Vasokonstriktio etenkin potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu beetasalpaajilla. Angina pectoris -tyyppinen rintakipu, palpitaatio.
Melko harvinainen:	Kammiotakykardiat, kammiovärinä, eteisvärinä.
Hyvin harvinainen:	Sydämen harvallyöntisyys, sydänlihaskemia, sydäninfarkti, sydämenpysähdys
Tuntematon:	Keuhkokapillaarien paineen lasku

Pediatriset potilaat

Haittavaikutuksia ovat systolisen verenpaineen kohoaminen, systeeminen hypertonia tai hypotonia, takykardia, päänsärky ja keuhkokapillaarien kiilapaineen nousu, joka johtaa keuhkostaasiin ja keuhkopöhöön, sekä sekundaariset vaivat.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Sydän / Verisuonisto

Hyvin yleinen:	Angina pectoris -tyyppinen rintakipu, kammiolisälyönnit > 6 /min:n taajuudella. ST-segmentin nousu EKG:ssä.
Yleinen:	Supraventrikulaariset lisälyönnit, kammiotakykardia
Melko harvinainen:	Kammiovärinä, sydäninfarkti, eteisvärinä, vasemman kammion ulosvirtauskanavan tukos.
Hyvin harvinainen:	Toisen asteen AV-katkos, sepelvaltimon supistumiset. Hengenvaarallinen sydämen repeytyminen (ks. kohta 4.4). Hypertensio, hypotensio, ontelonsisäisen painegradientin ilmeneminen, palpitaatio
Tuntematon:	Stressikardiomyopia (takotsubo-oireyhtymä) (ks. kohta 4.4)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen:	Bronkospasmi, hengästyminen
----------	-----------------------------

Ruoansulatuselimistö

Yleinen:	Pahoinvointi
----------	--------------

Ihon ja ihonalainen kudος

Yleinen:	Iho-oireiden puhkeaminen
Hyvin harvinainen:	Petekia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen:	Rintakehän kivut
----------	------------------

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen:	Lisääntynyt virtsaamistarve suurien annosten yhteydessä
----------	---

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen:	Kuume, annostuspaikan laskimotulehdus (flebiitti).
----------	--

Epähuomiossa tapahtunut paravenoosi infiltraatio voi aiheuttaa tulehduksia.
Hyvin harvinainen: ihonekroosi

Muut haittavaikutukset

Levottomuus, pahoinvointi, päänsärky, parestesia, vapina, virtsapakko, kuumuuden tunne ja ahdistuneisuus, myoklooniset kouristukset.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Oireet johtuvat yleensä beetareseptorien liiallisesta stimuloitumisesta. Oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, vapina, ahdistuneisuus, palpitaatio, päänsärky sekä angina pectoris -tyyppiset ja epäspesifiset rintakivut. Positiivinen inotrooppinen ja kronotrooppinen kardiaalinen vaikutus voi aiheuttaa hypertoniaa, sydämen eteisperäisiä ja kammioeräisiä rytmihäiriöitä ja jopa kammiovärinää ja sydänlihaskemialia. Perifeerinen vasodilataatio voi aiheuttaa hypotoniaa.

Hoitoimenpiteet yliannostustapauksissa

Dobutamiini metaboloituu nopeasti ja sen vaikutus kestää vain lyhyen ajan (puoliintumisaika 2 – 3 minuuttia).

Yliannostuksen sattuessa dobutamiinin anto tulee keskeyttää ja tarvittavat elvytystoimet on aloitettava välittömästi. Tehohoidossa olevan potilaan vitaalitoimintoja on valvottava ja ne on turvattava tarpeen vaatiessa ja oikeat verikaasujen tasot ja seerumin elektrolyyttiarvot on ylläpidettävä.

Vaikeat kammioeräiset rytmihäiriöt hoidetaan antamalla lidokaiinia tai jotain beetasalpaajaa (esim. propranololia).

Angina pectoriksen hoitoon voidaan käyttää kielen alle annettavaa nitraattia ja/tai mahdollisimman lyhytvaikutteista, suonensisäisesti annettavaa beetasalpaajaa (esim. esmololia).

Annostuksen vähentäminen tai infuusion lopettaminen ovat yleensä riittäviä toimenpiteitä hypertension yhteydessä.

Jos valmistetta otetaan vahingossa suun kautta, suusta tai ruoansulatuskanavasta tapahtuvan imeytymisen määrää ei voida ennustaa. Tällaisissa tilanteissa imeytymistä voidaan heikentää antamalla potilaalle aktiivihäiriötä, joka tehoaa usein paremmin kuin oksennuslääkkeet tai vatsahuuhtelu.

Tehostetun diureesin, vatsaonteluhuuhtelun, hemodialyysin tai aktiivihiilen avulla tehdyn hemoperfuusion hyötyjä ei ole osoitettu dobutamiinin yliannostuksen yhteydessä.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Tavallisia annosteluohjelmia käytettäessä toksisia annoksia ei saavuteta edes kumulatiivisesti. Jos dobutamiinin diagnostisen käytön yhteydessä esiintyy vaikeita komplikaatioita, infuusio on lopetettava välittömästi ja potilaan riittävä hapensaanti ja keuhkotuuletus on varmistettava. Angina pectoriksen hoitoon tulee käyttää mahdollisimman lyhytvaikutteista, suonensisäisesti annettavaa beetasalpaajaa. Angina pectorista voidaan hoitaa tarvittaessa myös kielen alle annettavalla nitraatilla. Luokan I tai III antiarytmisia lääkkeitä ei tule käyttää.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset ja dopaminergiset lääkkeet
ATC-koodi: C01CA07

Vaikutusmekanismi

Dobutamiini on rasemaattina annettava, synteettinen sympatomimeettinen amiini, joka muistuttaa rakenteeltaan isoproterenolia ja dopamiinia. Dobutamiinin positiivinen inotrooppinen vaikutus johtuu ensisijaisesti sen agonistisesta vaikutuksesta sydämen beeta₁- ja alfa₁-reseptoreihin. Se aiheuttaa kontraktiiliteetin lisääntymistä sekä sydämen iskutilavuuden ja minuuttitulavuuden nousua. Dobutamiinilla on myös agonistinen vaikutus perifeerisiin beeta₂-reseptoreihin sekä vähemmässä määrin perifeerisiin alfa₂-reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakologisen vaikutusprofiilin mukaan dobutamiinilla on positiivisia kronotrooppisia vaikutuksia sekä vaikutuksia ääreisverisuoniin. Nämä ovat kuitenkin vähemmän huomattavia kuin muilla katekoliamiineilla. Hemodynaamiset vaikutukset ovat annoksesta riippuvia. Sydämen minuuttitulavuus lisääntyy ensisijassa sydämen iskutilavuuden nousun vuoksi. Lyöntitiheyden nousua havaitaan erityisesti suurien annosten kohdalla. Vasemman kammion täyttymispaine ja systeemisen verenkierron vastus sekä suurien annosten yhteydessä myös keuhkoverenkierron vastus alenevat. Joissakin tapauksissa voidaan havaita systeemisen verenkierron vastuksen vähäistä nousua. Verenpaineen nousu on selitettävissä sydämen lisääntyneen ulosvirtauksen synnyttämän minuuttitulavuuden nousun vuoksi. Dobutamiinilla on suora vaikutus riippumatta synaptisista katekoliamiinipitoisuuksista. Se ei vaikuta dopamiinireseptoreihin ja päinvastoin kuin dopamiini sillä ei ole vaikutusta endogeenisen noradrenaliinin (norepinefriini) vapautumiseen.

Sinussolmukkeeseen palautumisaika ja AV-johtumisaika pienenevät. Dobutamiini voi lisätä taipumusta rytmihäiriöihin. Toleranssia on havaittu pitkän, yli 72 tunnin keskeytymättömän käytön yhteydessä. Dobutamiini vaikuttaa trombosyyttien toimintaan. Kuten kaikki positiiviset inotroopit myös dobutamiini lisää sydänlihaksen hapentarvetta. Kun keuhkoverenkierron vastus laskee ja verenkierto lisääntyy myös sellaisten keuhkorakkuloiden alueilla, joiden tuuletus on heikkoa (pulmonaalisen oikovirtauksen muodostuminen), hapensaanti voi joissakin tapauksessa heikentyä. Sydämen minuuttitulavuuden nousu ja siitä seuraavan sepelvaltimovirtauksen lisääntyminen kompensoivat yleensä tätä vaikutusta ja johtavat muihin positiivisiin inotroopeihin verrattuna edulliseen happitasapainoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dobutamiini on tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat inotrooppista tukea alentuneesta pumppausvoimasta johtuvaa sydämen vajaatoimintaa hoidettaessa. Tämä vajaatoiminta saattaa johtua joko orgaanisesta sydänviasta tai liittyä sydänleikkaukseen erityisesti silloin, kun sydämen pumppausvoima on alentunut ja johtanut keuhkojen kiilapaineen nousuun.

Sydämen vajaatoiminnan ja samanaikaisen akuutin tai kroonisen sydänlihaskemian yhteydessä dobutamiinia on annettava annoksina, jotta voidaan estää sydämen lyöntitiheyden ja/tai verenpaineen huomattava nousu. Jos näin ei tehdä, iskemian lisääntymistä ei voida sulkea pois erityisesti silloin, kun kammio toiminta on suhteellisen hyvä.

Kliinisistä tuloksista mukaan lukien sairastuneisuus ja kuolleisuus on vain vähän tietoja. Pitkäaikaisvaikutuksista sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei toistaiseksi ole dokumentaatiota.

Dobutamiinilla ei ole suoraa dopaminergista vaikutusta munuaisverenkiertoon.

Pediatriset potilaat

Dobutamiinilla on myös inotrooppisia vaikutuksia lapsilla, mutta heillä hemodynaaminen vaste eroaa jonkin verran aikuisten vasteesta. Vaikka sydämen pumppausteho lapsilla lisääntykin, systeeminen vaskulaarinen resistenssi ja kammion täyttöpaine pyrkivät laskemaan vähemmän ja sydämen lyöntitaajuus pyrkii kiihtymään ja valtimoverenpaine nousemaan lapsilla enemmän kuin aikuisilla. Keuhkokapillaarien kiilapaine saattaa nousta dobutamiini-infusion aikana alle 12 kuukauden ikäisillä tai sitä nuoremmilla lapsilla.

Sydämen pumppausteho alkaa ilmeisesti lisääntyä jo alhaisillakin laskimoinfuusionopeuksilla, kuten 1,0 mikrogrammaa/kg/ minuutti, systolinen verenpaine alkaa nousta nopeudella 2,5 mikrogrammaa/kg/ minuutti, ja muutokset sydämen lyöntitaajuudessa nopeudella 5,5 mikrogrammaa/kg/ minuutti.

Dobutamiinin infuusionopeuden lisääminen 10:stä mikrogrammasta/kg/ minuutti 20:een mikrogrammaan/kg/ minuutti johtaa tavallisesti sydämen pumppaustehon lisääntymiseen entisestään.

Dobutamiini-rasituskammioekardiografia

Iskemian diagnostiikka: Dobutamiinirasituksen aikana syntyneiden positiivisten inotrooppisten ja erityisesti positiivisten kronotrooppisten vaikutusten vuoksi sydänlihaksen hapen ja substraattien tarve kasvaa. Jos aiemmin on todettu sepelvaltimon ahtauman aiheuttama riittämätön sepelvaltimovirtaus, se johtaa paikalliseen hypoperfuusioon, joka voi näkyä kaikukardiografiassa tuoreena sydänlihaksen seinämäliikehäiriönä kyseisessä segmentissä.

Elinkyvyn diagnostiikka: Elinkykyisellä sydänlihaksella, joka kaikukardiografiassa näkyy hypokineettisena tai akineettisena (sydänlihaksen lamaantumisesta johtuva, hibernaatio), on kuitenkin yhä supistumisreserviä. Tämä supistumisreservi stimuloituu dobutamiinirasituksessa pienten annosten (5–20 µg/painokilo/min) yhteydessä ennen kaikkea positiivisten inotrooppisten vaikutusten vuoksi. Kaikukardiografiassa saattaa näkyä sydämen systolisen supistelun paraneminen eli seinämäliike lisääntyy kyseisessä segmentissä.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Dobutamiinin vaikutus alkaa 1–2 minuutin kuluttua infuusion aloittamisesta. Jatkuvassa infuusiossa vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan kuitenkin vasta 10–12 minuutin

kuluttua. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa kasvavat annoksesta riippuen lineaarisesti infuusionopeuden mukaan. Puoliintumisaika on 2–3 minuuttia, jakautumistilavuus 0,2 l/kilo ja plasmapuhdistuma, joka ei ole riippuvainen sydämen minuuttitilavuudesta, on 2,4 l/min/m².

Biotransformaatio

Dobutamiini metaboloituu ensisijassa kudoksissa ja maksassa. Metaboloituminen tapahtuu pääasiassa glukuronideiksi konjugoitumisen ja farmakologisesti inaktiiviseksi 3-O-metylidobutamiiniksi transferoitumisen vaikutuksesta.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan (yli 2/3 annoksesta), ja vähäisessä määrin sappeen.

Pediatriiset potilaat

Useimmilla pediatriisilla potilailla plasman dobutamiinipitoisuuden ja hemodynaamisen vasteen välillä on log-lineaarinen, kynnyksellä vastaava suhde. Dobutamiinin puhdistuma noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa annosvälillä 0,5–20 mikrogrammaa/kg/minuutti. Plasman dobutamiinipitoisuus voi vaihdella jopa kaksinkertaisesti pediatristen potilaiden välillä, jotka saavat lääkettä samalla infuusionopeudella. Myös hemodynaamisen vasteen aikaansaamiseksi tarvittava plasman pitoisuus ja suurenevilla plasman pitoisuuksilla saavutettavan hemodynaamisen vasteen nopeus vaihtelevat laajasti. Tämän vuoksi dobutamiinin infuusionopeudet on titrattava yksilöllisesti kliinisissä tilanteissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Dobutamiinin mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Valmisteen elintärkeiden käyttöaiheiden ja hoidon lyhytkestoisuuden vuoksi tällaiset tutkimukset eivät ole osoittautuneet oleellisiksi. Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset eivät osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia. Kantavilla rotilla, joille annettiin toksisia dobutamiiniansioita, havaittiin implantaation häiriintymistä sekä pre- ja postnataalista kasvunhidastumista. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu minkäänlaista vaikutusta hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriummetabisulfiitti (E223)
Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Dobutamiini ei sovellu käytettäväksi seuraavien aineiden kanssa:

- Alkaliset liuokset (esim. natriumvetykarbonaatti),
- Liuokset, jotka sisältävät sekä natriummetabisulfiittia että etanolia,
- Alteplaasi,
- Aminofylliini,
- Asikloviiri,
- Bretylium,
- Diatsepaami,

- Digoksiini,
- Etakryynihappo (natriumsuola),
- Fenytoiini,
- Furosemiidi,
- Hepariinatrium,
- Insuliini,
- Kaliumkloridi,
- Kalsiumglukonaatti,
- Kalsiumkloridi,
- Kefalotiinatrium,
- Kefamandoliformiaatti,
- Kefatsoliinatrium,
- Kortisonivetyynatriumsuksinaatti,
- Magnesiumsulfaatti,
- Penisilliini,
- Streptokinaasi,
- Verapamiili.

Lisäksi natriummetabisulfiitin tiedetään olevan yhteensopimaton seuraavien aineiden kanssa:

- kloramfenikoli,
- sislplatiini.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen/laimentamisen jälkeen:

Laimentamisen jälkeen valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:ssa.

Laimennettu tuote on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä 24 tunnin säilytysaikaa 2 – 8 °C:n lämmössä normaalisti saa ylittää, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

Laimennetun/avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

1, 5, 10 ja 50 ampullia (väritön, neutraali tyyppin I Ph.Eur. lasi), joissa kussakin 20 ml infuusiokonsentraattia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa infuusiokonsentraatti on laimennettava vähintään 50 ml:n tilavuuteen. Täydelliset ohjeet käyttövalmiiksi saattamisesta: ks. kohta 4.2.

Laimentamisen tulisi tapahtua juuri ennen käyttöä.

Laimentamiseen on käytettävää sopivaa infuusionestettä. Kemiallinen ja fysikaalinen yhteensopivuus on osoitettu seuraavien infuusionesteiden kanssa: 5 % glukoosiliuos, 0,9 % natriumkloridiliuos ja 0,45 % natriumkloridi/5 % glukoosiliuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Huom:

Dobutamin Hameln-valmistetta sisältävät liuokset saattavat olla väriltään vaaleanpunaisia ja väri voi muuttua tummemmaksi ajan myötä. Tämä johtuu vaikuttavan aineen vähäisestä hapettumisesta. Sillä ei ole merkitystä valmisteen tehon kannalta, kunhan annettuja säilytysohjeita on noudatettu.

(Katso myös kohta 6.4 Säilytys.)

Välittömästi ampullin avaamisen jälkeen on mahdollista, että lyhyen aikaa on havaittavissa rikin hajua. Tällä ei ole vaikutusta lääkkeen laatuun.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20908

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08-09-2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.8.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull Dobutamin Hameln innehåller dobutaminhydroklorid motsvarande 250 mg dobutamin.

20 ml ampull

1 ml innehåller 12,5 mg dobutamin.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 20 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Produkten är en klar, färglös eller svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Dobutamin är indicerat för patienter som kräver ett positivt inotropiskt stöd i behandlingen av dekompenenserad hjärtsvikt beroende på nedsatt kontraktilitet.

Vid kardiogen chock som karakteriseras av hjärtsvikt med svår hypotoni och vid septisk chock, kan dobutamin vara användbart som tillägg till dopamin för patienter med nedsatt ventrikulär funktion, ökat ventrikulärt fyllnadstryck och ökat systemiskt motstånd.

Dobutamin kan också användas för att upptäcka myokardischemi och viabel myokardium vid en ekokardiografisk undersökning, (dobutaminstresskokardiografi), om patienten inte kan genomföra ett sedvanligt arbetsprov eller om arbetsprovet inte ger någon värdefull information.

Pediatrik population

Dobutamin är indicerat för alla pediatrika åldersgrupper (från nyfödda till 18 år) som inotropiskt stöd vid tillstånd med nedsatt hjärtminutvolym med hypoperfusion orsakade av dekompenenserad hjärtsvikt, efter hjärtkirurgi, kardiomyopati och vid kardiogen eller septisk chock.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dobutamindoser måste anpassas individuellt.

Den erforderliga infusionshastigheten beror på patientens svar på behandlingen och de upplevda biverkningarna.

Dosering för vuxna:

Erfarenheten visar att majoriteten av patienterna svarar på doser på 2,5-10 mikrogram dobutamin/kg/min. I enskilda fall har doser upp till 40 mikrogram Dobutamin/kg/min administrerats.

Dosering för pediatrika patienter:

En startdos på 5 mikrogram/kg/minut, justerad enligt klinisk respons till 2-20 mikrogram/kg/minut, rekommenderas till alla pediatrika åldersgrupper (nyfödda till 18 år). Emellanåt framkallas respons av doser ner mot 0,5-1,0 mikrogram/kg/minut.

Det finns skäl att tro att den minsta effektiva dosen för barn är högre än den för vuxna. Försiktighet bör iaktas vid användning av höga doser, eftersom det även finns skäl att tro att den högsta tolererade dosen för barn är lägre än den för vuxna. De flesta biverkningarna (framför allt takykardi) observerades vid doser högre än/lika med 7,5 mikrogram/kg/minut men för snabbt upphävande av biverkningar krävs endast att infusionshastigheten sänks eller att dobutamininfusionen avbryts.

Stor variabilitet har noterats mellan pediatrika patienter både vad gäller plasmakoncentrationen som krävs för att inleda hemodynamisk respons (tröskelvärde) och graden av hemodynamisk respons vid ökande plasmakoncentrationer, vilket visar att den erforderliga dosen för barn inte kan fastställas i förväg och bör titreras med tanke på det förmodligen smalare "terapeutiska fönstret" för barn.

Tabeller, som visar infusions hastigheter med olika startkoncentrationer för olika doseringar:

Dosering för infusionsadministreringssystem

En ampull Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) utspädd till en lösningsvolym av 500 ml (slutlig koncentration 0,5 mg/ml)

Doseringsområde		Specifikationer i ml/h* (droppar/min)		
		Patientens vikt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Lågt 2,5 mikrogram/kg/min	ml/h (dr./min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Medium 5 mikrogram/kg/min	ml/h (dr./min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Högt 10 mikrogram/kg/min	ml/h (dr./min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* För dubbel koncentration, dvs. 500 mg dobutamin tillsatt till 500 ml, eller 250 mg tillsatt till 250 ml lösning, måste infusionshastigheten minskas till hälften.

Dosering för infusionspumpar

En ampull Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) utspädd till en lösningsvolym av 50 ml (slutlig koncentration 5 mg/ml)

Doseringsområde		Specifikationer i ml/h (ml/min)		
		Patientens vikt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Lågt 2,5 mikrogram/kg/min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Medium 5 mikrogram/kg/min	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Högt 10 mikrogram/kg/min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Den valda infusionspumpen måste vara lämplig för administreringsvolym och -hastighet.

För detaljerad information om lämpliga lösningar för utspädning - se avsnitt 6.6.

Dobutaminstresskokardiografi (endast vuxna)

Stressekokardiografi görs genom att gradvis öka dobutamin-infusionen.

Det mest använda doseringsschemat börjar med 5 mikrogram/kg/min dobutamin och ökar var tredje minut till 10, 20, 30 och 40 mikrogram/kg kroppsvikt/min tills diagnostisk information har erhållits (se administreringssätt och behandlingslängd).

Om diagnostisk information ej erhålls, kan 0,5 till 2 mg atropinsulfat administreras, uppdelat i doser om 0,25 - 0,5 mg i 1 minuters-intervaller för att öka hjärtrytmen. Som ett alternativ kan infusionshastigheten av dobutamin ökas till 50 mikrogram/kg/min.

Erfarenheter från behandling av barn och ungdomar är begränsad till behandling av patienter som behöver positivt inotropiskt stöd.

Administreringssätt

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

Koncentratet till infusionsvätska, lösning måste spädas före administrering. Endast för intravenös infusion.

Intravenös infusion av Dobutamin Hameln är också möjlig efter spädning med kompatibla infusionslösningar som t.ex.: 5% glukoslösning, 0,9% natriumklorid eller 0,45% natriumklorid i 5% glukoslösning. (För mer detaljerad information om spädning, se avsnitt 6.6.) Infusionslösningarna bör förberedas omedelbart före användning. (Se avsnitt 6.3.)

På grund av sin korta halveringstid, måste Dobutamin Hameln administreras som en kontinuerlig intravenös infusion.

Dosen av Dobutamin Hameln måste gradvis reduceras innan behandlingen avbryts.

Infusionsbehandlingens längd, som beror på de kliniska kraven, skall fastställas av läkaren och skall vara så kort som möjligt.

Om dobutamin administreras kontinuerligt under mer än 72 timmar kan tolerans uppstå, vilka kräver att dosen höjs.

Under tiden som Dobutamin Hameln administreras skall hjärtfrekvens, hjärtrytm, blodtryck, urinutsöndring och infusionshastighet noga övervakas. Hjärtminutvolym, centralvenöst tryck (CVP) och ökning i PCW-tryck skall övervakas om möjligt.

Pediatrika patienter: För kontinuerlig intravenös infusion med en infusionspump, späd till en koncentration på 0,5 till 1 mg/ml (högst 5 mg/ml vid vätskerestriktion) med 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning. Lösningar med högre koncentrationer ska endast infunderas via en central venkateter. Intravenösa infusioner med dobutamin är inkompatibla med bikarbonat och andra starka alkaliska lösningar.

Neonatal intensivvård: Späd 30 mg/kg kroppsvikt till en slutlig volym på 50 ml infusionsvätska. En intravenös infusionshastighet på 0,5 ml/timme ger en dos på 5 mikrogram/kg/minut.

Dobutaminstresskokardiografi (endast vuxna)

För att upptäcka myokardiell iskemi och vitalt myokardium får endast läkare med tillräcklig erfarenhet av att utföra farmakologiska stresstester använda dobutamin. Kontinuerlig övervakning av alla väggområden via ekokardiografi och EKG såväl som kontroll av blodtrycket är nödvändigt.

Övervakningsapparater såväl som akutmedicinering måste finnas till hands (t ex. defibrillator, I.V. betablockerare, nitrater) och personal, som har utbildats i återupplivning, måste finnas på plats.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Dobutamin får inte användas vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen dobutamin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, inklusive hos patienter med bronkialastma med överkänslighet mot sulfiter,
- mekanisk obstruktion av ventrikulär fyllning och/eller utflöde, t ex perikardiell tamponad, konstriktiv perikardit, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, allvarlig aortastenosis,
- hypovolemiska tillstånd,
- feokromocytom.

Dobutaminstresskokardiografi

Dobutamin får inte användas för att upptäcka myokardiell iskemi och vitalt myokardium vid:

- nyligen inträffad myokardinfarkt (inom de senaste trettio dagarna),
- instabil angina pectoris,
- stenosis i den vänstra huvudkoronarartären,
- hemodynamiskt betydande utflödesobstruktion i den vänstra hjärtkammaren inklusive hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati,
- hemodynamiskt betydande klaffdefekt,
- allvarlig hjärtsvikt (NYHA kategori III eller IV),
- anlag för eller dokumenterad anamnes av kliniskt betydande eller kronisk arrytm, framför allt recidiverande ihållande ventrikulär takykardi,
- betydande överledningsstörning,
- akut perikardit, myokardit, endokardit,
- aortadissektion,
- aortaaneurysm,
- vid dåliga ultraljudsundersökningsförhållanden,
- otillräckligt behandlad/kontrollerad arteriell hypertoni,
- obstruktion av ventrikulär fyllning (konstriktiv perikardit, perikardiell tamponad),

- hypovolemi,
- tidigare överkänslighetsreaktioner mot dobutamin och hos patienter med bronkialastma som är överkänsliga mot sulfiter,
- feokromocytom.

OBS:

Om atropin administreras måste respektive kontraindikationer observeras.

4.4 Varningar och försiktighet

En lokal ökning eller minskning av koronarblodflödet, vilket kan ha en inverkan på syrebehovet i myokardiet, har observerats vid dobutaminbehandling. Den kliniska bilden hos patienter med svår koronarhjärtsjukdom kan försämrats, framför allt om dobutaminbehandling åtföljs av en avsevärd ökning av hjärtfrekvensen och/eller blodtrycket. Precis som med alla positiva inotroper måste man i varje enskilt fall besluta om dobutamin ska användas för att behandla patienter med hjärtischemi.

Beroende på risken för arrytmier och osäkerheten om långsiktiga effekter på myokarddysfunktion, bör inotropa medel som dobutamin användas med försiktighet vid behandling av akut hjärtsvikt (AHF).

Eftersom serumkaliumnivån kan variera, bör kaliumnivån övervakas.

Om dobutamin administreras kontinuerligt under mer än 72 timmar, kan toleransfenomen uppstå (taktyfyllaxi), vilket gör att dosen måste höjas.

Plötsliga blodtrycksfall (hypotoni) har emellanåt beskrivits i samband med dobutaminbehandling. Minskning av dosen eller upphörande av infusionen resulterar normalt i att blodtrycket snabbt återgår till basvärdena, men i sällsynta fall fordras intervention, och reversibilitet är inte alltid omedelbar.

Hypovolemi ska korrigeras före administrering av dobutamin.

Dobutamin kan störa HPLC-bestämningen av kloramfenikol.

Pediatrik population

Dobutamin har administrerats till barn med nedsatt hjärtminutvolym med hypoperfusion orsakad av dekompenenserad hjärtsvikt, hjärtkirurgi, kardiomyopati samt kardiogen eller septisk chock. Vissa av dobutaminhydroklorids hemodynamiska effekter kan skilja sig kvantitativt och kvalitativt mellan barn och vuxna. Ökad hjärtfrekvens och ökat blodtryck verkar vara frekventare och intensivare hos barn. Det är inte säkert att pulmonellt inkliningsstryck sjunker hos barn, så som det gör hos vuxna, och kan t.o.m. öka, särskilt hos spädbarn under ett år. Det kardiovaskulära systemet hos nyfödda har rapporterats vara mindre känsligt för dobutamin och den blodtryckssänkande effekten tycks oftare observeras hos vuxna patienter än hos små barn.

Användning av dobutamin till barn ska därför övervakas noggrant med dessa farmakodynamiska egenskaper i åtanke.

Dobutaminstressekardiografi (endast vuxna)

På grund av eventuellt livshotande komplikationer är administration av dobutamin vid stressekardiografi endast tillåten för läkare med tillräcklig personlig erfarenhet av användning av dobutamin för denna indikation.

Hjärtruftur är en potentiell komplikation vid hjärtinfarkt. Risken för hjärtruftur (septum och den fria väggen) kan påverkas av en rad faktorer inklusive lokalisation för, och tid sedan infarkten. Mycket

sällsynta fall av fatal akut hjärtruptur under dobutaminstress har rapporterats. Dessa händelser har inträffat vid undersökning inför utskrivning hos inlagda patienter med nyligen (inom 4-12 dagar) genomgången hjärtinfarkt. I de rapporterade fallen av ruptur i fri vägg visade vilo-ekokardiogrammet en dyskinetisk och förtunnad inferior vägg. Patienter som anses löpa risk för hjärtruptur under dobutamintest ska därför noga utvärderas före testning.

Dobutaminstressekokardiografi måste avbrytas om någon av de nedanstående ändpunkterna uppträder:

- uppnår åldersbetingad maximal hjärtfrekvens $[(220 - \text{antal år}) \times 0,85]$,
- det systoliska blodtrycket minskar med mer än 20 mmHg,
- blodtrycket stiger över 220/120 mmHg,
- progressiva symtom (angina pectoris, dyspné, yrsel, ataxi),
- progressiv arrytmi (t.ex. kopplingar, ventrikeltakykardi),
- progressiva överledningsstörningar,
- nyligen utvecklade rubbningar i väggmotiliteten i mer än 1 väggsegment (16-segmentsmodell),
- ökad ändsysolisk volym,
- utveckling av repolarisationsabnormalitet (beroende på ischemisk horisontell eller nedåtgående ST-sänkning $> 0,2$ mV vid ett intervall om 80 (60) ms efter J-punkten jämfört med baslinjen, progressiv eller monofasisk höjning av ST-segment $> 0,1$ mV hos patienter utan tidigare myokardinfarkt,
- uppnår max. dos.

Stresskardiomyopati (Takotsubo-syndrom) är en möjlig allvarlig komplikation vid användning av dobutamin under stressekardiografi (se avsnitt 4.8). Administrering av dobutamin för stressekardiografi ska bara utföras av läkare som har erfarenhet av proceduren. Läkaren ska vara vaksam under testet och återhämningsperioden och vara förberedd för lämpliga behandlingsinterventioner under testet. I händelse av stresskardiomyopati (Takotsubo-syndrom) ska dobutamin stoppas omedelbart.

I händelse av allvarliga komplikationer (se avsnitt 4.8) måste dobutaminstressekokardiografien omedelbart stoppas.

Dobutamin Hameln innehåller **natrium metabisulfit** (E223), vilket kan sällan förorsaka allergiska reaktioner (överkänslighet) och astma liknande symtom (bronkospasm).

Efter avslutad infusion måste patienterna övervakas tills de är stabiliserade.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Via kompetitiv receptorhämning kan den sympatomimetiska effekten av dobutamin reduceras vid samtidig administrering av en betareceptorblockerare. Dessutom kan de alfaagonistiska effekter leda till en perifer vasokonstriktion med efterföljande ökning av blodtrycket.

Vid samtidig alfareceptorblockad kan de dominerande betamimetiska effekterna leda till takykardi och perifer vasodilatation.

Samtidig administrering av dobutamin och primärt venöst verkande vasodilatorer (t ex nitrater och natriumnitroprussid) kan leda till en större ökning av hjärtminutvolymen och att det perifera motståndet liksom det ventrikulära fyllnadstrycket minskar i högre grad än vad administrering av enbart den ena substansen skulle åstadkomma.

Administrering av dobutamin till diabetespatienter kan leda till ett ökat insulinbehov. Insulinnivåerna bör kontrolleras, när diabetespatienter påbörjar en dobutaminbehandling, när infusionstakten ändras och när infusionen avbryts. Vid behov måste insulindosen justeras.

Samtidig administrering av höga doser dobutamin och ACE-hämmare (t ex kaptopril) kan leda till en ökning av hjärtminutvolymen, vilket åtföljs av en ökad hjärtsyrgaskonsumtion. Kärilkramp och rytmrubbningar har rapporterats i detta sammanhang.

Dobutamin kombinerat med dopamin orsakar – beroende på dopamindosen och till skillnad från administrering av enbart dopamin – en mer distinkt ökning av blodtrycket såväl som en minskning av eller ett oförändrat ventrikulärt fyllnadstryck.

Natriummetabisulfit är en mycket reaktiv kemisk förening. Det måste därför förutsättas att tiamin (vitamin B₁) som administreras samtidigt som preparatet bryts ned.

Försiktighet bör iakttagas om dobutamin administreras tillsammans med inhalede anestesimedel, för samtidig användning kan öka risken för myokardiets excitabilitet och risken för extrasystoli.

Samtidig användning av entakapon kan förstärka effekterna av dobutamin.

Dobutaminstresskokardiografi

Vid antianginös behandling, i synnerhet hjärtfrekvenssänkande medel som betablockerare, är den ischemiska reaktionen på stress mindre utpräglad eller helt obefintlig. Därför kan det vara nödvändigt att hålla upp med antianginös behandling 12 timmar före en dobutaminstresskokardiografi.

När atropin läggs till vid den högsta titreringsnivån för dobutamin: På grund av den förlängda varaktigheten för stresskokardiografiprotokollet, den högre sammanlagda dosen av dobutamin och den samtidiga administreringen av atropin är risken för biverkningar högre.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data om säkerheten med dobutamin för gravida kvinnor saknas och det är inte känt om dobutamin passerar placentan. Därför ska dobutamin endast användas under graviditet om de möjliga fördelarna uppväger de eventuella riskerna för fostret och det saknas säkrare terapeutiska alternativ.

Amning

Det är inte känt om dobutamin utsöndras i mjölk, så försiktighet ska iakttas. Om modern behöver behandlas med dobutamin, bör amningen avbrytas så länge som behandlingen pågår.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna värderas utifrån följande frekvensskala:

Mycket vanliga:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Eosonofili, trombocyttaggreteringshämning enbart vid kontinuerlig infusion över flera dagar.

Immunsystemet

Vanliga: Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag och eosinofil hjärtmuskelinflammation, har rapporterats.

Mindre vanliga: Natriummeta-bisulfid kan ge allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, livshotade eller lindriga astmatiska anfall (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynta: Hypokalemi.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk.

Mycket sällsynta: Myoklonus har rapporterats hos patienter med allvarlig njursvikt som fått dobutamin.

Hjärtat / Blodkär

Mycket vanliga: Ökning av hjärtfrekvensen med ≥ 30 slag/min.

Vanliga: Blodtrycket ökar med ≥ 50 mmHg. Det är mer troligt att patienter som lider av arteriell hypertoni får en högre ökning av blodtrycket. Minskat blodtryck, ventrikulär rytmrubbning, dosberoende ventrikulär extrasystole.

Ökad ventrikulär frekvens hos patienter med förmaksflimmer. Dessa patienter bör digitaliseras före dobutamininfusion.

Vasokonstriktion framför allt hos patienter som tidigare har behandlats med betareceptorblockerare.

Anginösa bröstsmärtor, hjärtklappning.

Mindre vanliga: Ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer, förmaksflimmer.

Mycket sällsynta: Bradykardi, myokardischemi, myokardinfarkt, hjärtstillestånd.

Ingen känd frekvens: Sänkt pulmonärkapillartryck.

Pediatrisk population

Biverkningar omfattar förhöjt systoliskt blodtryck, systemisk hypotoni eller hypertoni, takykardi, huvudvärk, förhöjt pulmonellt inkilningstryck som leder till lungstas och ödem samt symtomatiska besvär.

Dobutaminstresskokardiografi

Hjärtat / Blodkär

Mycket vanliga: Anginösa besvär i bröstkorgen, ventrikulär extrasystole med en frekvens på > 6 /min. Höjning av ST-sträcka på elektrokardiogram.

Vanliga: Supraventrikulär extrasystole, ventrikulär takykardi.

Mindre vanliga: Ventrikelflimmer, myokardinfarkt förmaksflimmer, obstruktion i vänster kammars utflödesdel.

Mycket sällsynta: Förekomst av ett andra gradens atrioventrikulärt block, koronarvasospasmer. Fatal hjärtruptur (se avsnitt 4.4).

Hypertonisk/hypotonisk blodtrycksdekomensation, förekomst av intrakavitära tryckgradienter, hjärtklappningar.

Ingen känd frekvens: Stresskardiomyopati (Takotsubo-syndrom) (se avsnitt 4.4)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Bronkialspasm, andfåddhet.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Exantem.

Mycket sällsynta: Petekial blödning.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Bröstmärta.

Njurar och urinvägar

Vanliga: Ökad urineringsnöd vid höga doser.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Vanliga: Feber, flebit på injektionsstället.

Mycket sällsynta: Vid oavsiktlig paravenös infiltration kan lokal inflammation uppstå.
hudnekros.

Övriga biverkningar

Rastlöshet, illamående, huvudvärk, parestesi, tremor, urineringsnöd, känsla av hetta och ångest, myokloniska spasmer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom på överdosering

Symptomen beror i allmänhet på en överstimulering av betareceptorer. Symptomen omfattar illamående, kräkningar, anorexi, tremor, ångest, hjärtklappning, huvudvärk, angina pectoris-relaterade besvär och ospecificerad bröstsmärta. De positiva inotropa och kronotropa hjärteffekterna kan leda till hypertoni, supraventrikulär/ventrikulär rytmrubbning och även ventrikelflimmer såväl som myokardischemi. Hypotoni kan uppstå på grund av perifer vasodilatation.

Behandling av överdosering

Dobutamin metaboliseras snabbt och har en kort effektduration (halveringstid 2-3 minuter).

Vid överdosering skall först administreringen av dobutamin avbrytas. Vid behov måste återupplivning ske omedelbart. Vid intensivvård måste livsnödvändiga parametrar övervakas och vid behov korrigeras. Dessutom måste nivåerna av blodgaser och serumelektrolyter upprätthållas.

Svår ventrikulär rytmrubbning kan behandlas genom administrering av lidokain eller en betareceptorblockerare (t ex propanolol).

Angina pectoris bör behandlas med sublinguallt administrerad nitrat eller en korttidsverkande I.V. betablockerare (t ex esmolol).

Vid hypertension reaktion räcker det i allmänhet att reducera dosen eller avbryta infusionen.

Vid oral administrering är den kvantitet som absorberas från munnen eller mag-tarmkanalen oförutsägbar. Om oral administrering sker av misstag, kan resorptionen reduceras genom administrering av aktivt kol, vilket ofta är mer effektivt än att administrera emetikum eller att genomföra en magsköljning.

Fördelen med forcerad diures, peritonealdialys, hemodialys eller hemoperfusion via aktivt kol har inte påvisats för fall med överdosering av dobutamin.

Dobutaminstresskokardiografi

Om något av de vanliga doseringsschemana används, uppnås inga toxiska doser, inte ens kumulativt. Vid svåra komplikationer under den diagnostiska administreringen av dobutamin måste infusionen avbrytas omedelbart och tillräcklig syretillförsel och ventilation garanteras. Behandling av angina pectoris bör utföras med en intravenös betablockerare med mycket kortverkande effekt. Angina pectoris kan vid behov även behandlas med ett sublinguallt administrerat nitrat. Anti-arytmika av typ I och III får inte administreras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenerga och dopaminerga medel
ATC-kod: C01CA07

Verkningsmekanism

Dobutamin är en syntetisk, sympatomimetisk amin, vilken strukturellt är besläktad med isoproterenol och dopamin och vilken administreras som ett racemat. Den positiva inotropa effekten bygger i huvudsak på den agonistiska effekten på hjärtats β_1 -receptorer, men även på hjärtats α_1 -receptorer. Effekten leder till en kontraktilitetsökning med en ökad slagvolym och hjärtminutvolym. Dobutamin har även en agonistisk effekt på perifera β_2 -receptorer och i mindre omfattning på α_2 -receptorer.

Farmakodynamisk effekt

I enlighet med den farmakologiska verkningsprofilen uppstår positiva kronotropa effekter såväl som effekter på det perifera kärlsystemet. Dessa är emellertid mindre utpräglade än effekterna för andra katekolaminer. De hemodynamiska effekterna är dosberoende. Hjärtminutvolymen ökar framför allt på grund av en ökad slagvolym. En ökning av hjärtfrekvensen har framför allt observerats vid högre doser. Vänsterkammarens fyllnadstryck minskar liksom det systemiska kärlmotståndet. Med högre doser minskar även lungmotståndet. Ibland kan en obetydlig ökning av det systemiska kärlmotståndet observeras. Volymökningen, vilken beror på ökad hjärtminutvolym, tros vara orsaken till det förhöjda blodtrycket. Dobutamin verkar direkt, oberoende av synaptiska katekolaminkoncentrationer, verkar inte på dopaminets receptorställe och – till skillnad från dopamin – påverkar inte frigörandet av endogent noradrenalin (norepinefrin).

Återhämtningstiden i sinusnod liksom A-V överledningstiden minskar. Dobutamin kan leda till en benägenhet för arrytmier. Toleransfenomen observerades när dobutamin administrerades oavbrutet under mer än 72 timmar. Dobutamin påverkar trombocyternas funktioner. Precis som alla andra inotropa substanser ökar dobutamin det myokardiella syrebehovet. Via minskat lungkärlmotstånd och

hyperperfusion även i hypoventilerade alveolära områden (bildande av en pulmonal "shunt"), kan en relativt reducerad syretillförsel uppstå i vissa fall. Ökningen av hjärtminutvolymen och den påföljande ökningen av koronarblodflödet kompenserar vanligtvis dessa effekter och leder – jämfört med övriga positiva inotropa substanser – till ett gynnsamt förhållande mellan syretillgång och -efterfrågan.

Klinisk effekt och säkerhet

Dobutamin är indicerat för patienter som kräver positivt inotropiskt stöd i behandlingen av hjärtdekompensation på grund av försämrad kontraktilitet, antingen som ett resultat av ett organiskt hjärtfel eller hjärtkirurgiska ingrepp, speciellt när en låg hjärtminutvolym är associerad med ett ökat pulmonellt kapillärtryck.

I fall av hjärtsvikt följt av akut eller kronisk myokardischemi bör administreras ske på ett sätt som förhindrar att hjärtfrekvensen eller blodtrycket ökar i någon högre grad. I annat fall kan, framför allt vid patienter med en relativt god ventrikelfunktion, kan en ökning av ischemi inte uteslutas.

Det finns bara begränsad information gällande kliniska resultat inkl. långsiktig sjuklighet eller dödlighet. Hittills existerar ingen information som stöder en fördelaktig långtidseffekt på sjuklighet och dödlighet.

Dobutamin har ingen direkt dopaminergisk effekt på njurperfusion.

Pediatrik population

Dobutamin utövar även inotropa effekter hos barn men den hemodynamiska responsen är något annorlunda än hos vuxna. Även om hjärtminutvolymen ökar hos barn finns det en tendens för systemiskt kärlmotstånd och ventrikulärt fyllnadstryck att sjunka till en lägre grad och för hjärtfrekvens och artärblodtryck att öka till en högre grad hos barn än hos vuxna. Pulmonellt inkilningstryck kan öka under infusion av dobutamin hos barn 12 månader eller yngre.

Ökningar i hjärtminutvolym verkar starta vid intravenösa infusionshastigheter ner till 1,0 mikrogram/kg/minut, ökningar i systoliskt blodtryck vid 2,5 mikrogram/kg/minut och hjärtfrekvensförändringar vid 5,5 mikrogram/kg/minut.

En ökning i dobutamins infusionshastighet från 10 till 20 mikrogram/kg/minut leder vanligtvis till ytterligare ökningar i hjärtminutvolym.

Dobutaminstresskokardiografi

Ischemisk diagnostik: Det myokardiella syrgas- (och substrat-) behovet ökar på grund av de positiva inotropa tester och framför allt på grund av de positiva kronotropa effekterna under dobutaminstress. Med en tidigare förekommande koronarartenostenos leder en otillräcklig ökning av koronarblodflödet till en lokal hypoperfusion, vilken kan visas på ekokardiogrammet i form av en nyligen utvecklade rubbning av den myokardiella väggmotiliteten i respektive segment.

Vitalitetsdiagnostik: Vitalt myokardium, vilket är hypokinetiskt eller akinetiskt (på grund av förlamande, hibernation) i ekokardiogrammet, har en kontraktil funktionell reserv. Denna kontraktila funktionella reserv stimuleras framför allt av de positiva inotropa effekterna under lägre doser av dobutaminstress (5-20 µg/kg kroppsvikt/min). En förbättring av den systoliska kontraktiliteten, dvs. en ökning av väggmotiliteten i respektive segment, kan visas i ekokardiogrammet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Effektutslag sker 1-2 minuter efter påbörjad infusion. Vid kontinuerlig infusion uppnås steady state-plasmanivåerna först efter 10-12 minuter. Steady state-plasmanivåerna ökar dosberoende och linjärt med

infusionshastigheten. Halveringstiden är 2-3 minuter, distributionsvolymen är 0,2 l/kg, plasmaclearance är oberoende av hjärtminutvolymen och uppgår till 2,4 l/min/m².

Metabolism

Dobutamin metaboliseras i huvudsak i vävnaden och levern. Det metaboliseras huvudsakligen till konjugerade glukuronider och farmakologiskt inaktivt 3-O-metyldobutamin.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i huvudsak i urinen (mer än 2/3 av dosen) och i mindre utsträckning i gallan.

Pediatrik population

Hos de flesta pediatrika patienter finns det ett log-linjärt samband mellan plasmakoncentrationer av dobutamin och hemodynamisk respons som överensstämmer med en tröskelmodell.

Dobutamins clearance överensstämmer med första ordningens kinetik över doseringsintervallet 0,5 till 20 mikrogram/kg/minut. Plasmakoncentrationer av dobutamin kan variera med upp till det dubbla mellan pediatrika patienter vid samma infusionstakt och det finns en bred variabilitet både vad gäller plasmakoncentrationen dobutamin som krävs för att initiera en hemodynamisk respons och hastigheten med vilken den hemodynamiska responsen höjer plasmakoncentrationen. I kliniska situationer måste dobutamins infusionshastighet därför titreras individuellt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Det finns inga studier om mutagenicitet och karcinogenicitet av dobutamin. Med tanke på de livsviktiga indikationerna och den korta behandlingstiden verkar dessa studier vara av mindre betydelse. Studier på råttor och kanin visade inga bevis på en teratogen effekt. Försämrad implantation och hämrad tillväxt före och efter födsel observerades hos råttor vid doser som är toxiska för mödrar. Inga effekter på fertiliteten iaktogs hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfit (E223)

Saltsyra

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Dobutaminlösningar har visat sig vara inkompatibla med:

- alkaliska lösningar (t ex natriumvätekarbonat),
- lösningar vilka innehåller både natriummetabisulfit och etanol,
- aciklovir,
- alteplas,
- aminofyllin,
- bretyl,
- kalciumklorid,
- kalciumglukonat,
- cefamandolformiat,
- cefalotinnatrium,
- cefazolinnatrium,

- diazepam,
- digoxin,
- etakrynsyra (natriumsalt),
- furosemid,
- heparinnatrium,
- vätekortisonnatriumsuccinat,
- insulin,
- kaliumklorid,
- magnesiumsulfat,
- penicillin,
- fenytoin,
- streptokinas,
- verapamil.

Ytterligare kända inkompatibiliteter för natriummetabisulfit är:

- kloramfenikol,
- cisplatin

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppning/spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 25 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C-8°C såvida inte spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

1, 5, 10 och 50 ampuller, tillverkade av färglöst, neutralt glas, typ I, Ph. Eur, med 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering måste koncentratet till infusionsvätska spädas till en volym av 50 ml eller mer. För kompletta beredningsinstruktioner, se avsnitt 4.2.

Om infusionslösningen skall spädas måste detta ske omedelbart före användningen.

En kompatibel infusionslösning skall användas för spädning. Kemisk och fysikalisk kompatibilitet har visats med 5% glukoslösning, 0,9% natriumkloridlösning och 0,45% natriumklorid i 5% glukoslösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

OBS:

Lösningar som innehåller Dobutamin Hameln kan ha en rosa färg, vilken kan bli mörkare med tiden. Detta beror på en lätt oxidation av den aktiva substansen. Om förvaringsanvisningarna följs (se även avsnitt 6.4) kommer det inte att uppstå någon betydande aktivitetsförlust.

Omedelbart efter att ampullen har öppnats kan det lukta svavel under en kort tid. Läkemedlets kvalitet har emellertid inte försämrats.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20908

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

08-09-2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.8.2024