

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DOBUJECT 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 56,05 mg dobutamiinihydrokloridia, mikä vastaa 50 mg:aa dobutamiinia.

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 250 mg dobutamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Sydämen pumppuvoiman tukeminen sydämen äkillisen vajaatoiminnan, avosydänleikkauksen tai kardiogeenisen tai septisen sokin yhteydessä. Sydämen minuuttitilavuuden lisäys tai ylläpitäminen PEEP-ventilaation (positive end-expiratory pressure = positiivinen uloshengityspaine) yhteydessä.

Sydämen rasituskoet tapauksissa, joissa fyysiseen kuormitukseen perustuva koe ei tule kyseeseen.

Pediatriset potilaat (0-18v)

Sydämen pumppuvoiman tukeminen sydämen äkillisessä vajaatoiminnassa avosydänleikkauksen, kardiomyopatioiden tai kardiogeenisen tai septisen sokin yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Varoitus:

Lääke on annosteltava infuusiopumpulla.

Laimentaminen aikuisilla:

Käyttöä varten infuusiokonsentraatti laimennetaan aseptisesti vähintään 50 millilitraan steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta tai Ringer-laktaattiliuosta. 250 mikrogrammaa/ml, 500 mikrogrammaa/ml ja 1000 mikrogrammaa/ml ovat tavallisia käyttöläimennoksia.

Laimentaminen lapsilla:

Käyttöä varten infuusiokonsentraatti laimennetaan aseptisesti käyttäen 5 % glukoosiliuosta tai 0.9 % natriumkloridiliuosta pitoisuuteen 0.5-1 mg/ml (enintään pitoisuuteen 5 mg/ml, jos potilaan nesteen saantia on rajoitettu). Suuremmat pitoisuudet annetaan vain sentraalisen laskimokatetrin kautta.

Vastasyntyneiden tehohoito:

Dobutamiinin annos 30 mg/kg laimennetaan 50 millilitraan infuusioliuosta. Antamalla tätä liuosta nopeudella 0.5 ml/tunti saadaan annokseksi 5 mikrogrammaa/kg/min.

Dobutamiinin infuusioliuos on yhteensopimaton bikarbonaatin ja muiden voimakkaasti emäksisten liuosten kanssa, ks. kohta 6.2.

Käyttövalmiin laimennoksen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

- **Yleisohjeet**

Dobuject annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona käyttäen annostusta 2,5 - 40 mikrogrammaa/kg/min, tavallisimmin 2,5 - 10 mikrogrammaa/kg/min. Joissakin tapauksissa on saatu aikaan riittävä vaikutus, kun annostus on ollut 0,5 mikrogrammaa/kg/min. Käyttöä varten infuusiokonsentraatti laimennetaan aseptisesti vähintään 50 millilitraan steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta tai Ringer-laktaattiliuosta.

250 mikrogrammaa/ml, 500 mikrogrammaa/ml ja 1000 mikrogrammaa/ml ovat tavallisia käyttöläimennoksia.

Käyttöläimennos valitaan potilaan nestetarpeen mukaan. Potilaille, joiden nesteen saantia on rajoitettu, on käytetty niinkin suuria pitoisuuksia kuin 5000 mikrogrammaa/ml. Oikean infuusionopeuden (tippaa tai millilitraa minuutissa) varmistamiseksi on välttämätöntä käyttää sopivaa mittalaitetta. Lääke on annosteltava infuusiopumpulla.

Infuusio aloitetaan antamalla valmistetta 2,5 mikrogrammaa/kg/min, ja annosta suurennetaan 10 - 30 minuutin välein, kunnes saavutetaan haluttu hemodynaaminen vaikutus tai haittavaikutukset, kuten liiallinen sydämen lyöntitiheyden lisäys, rytmihäiriöt, päänsärky tai vapina, estävät annoksen suurentamisen.

Annostus on säädettävä yksilöllisesti sydämen sykkeen, vallitsevan rytmin, verenpaineen ja diureesin mukaan. Osittaista toleranssia saattaa kehittyä 72 tuntia tai pitempään kestävä infuusion aikana, ja tällöin voi olla tarpeen suurentaa annosta.

- **Annostus aikuisilla**

Sydämen pumppuvoiman tukeminen

Annostus voidaan määrittää alla olevan taulukon mukaisesti. Kun valittua pitoisuutta vastaava infuusionopeus kerrotaan potilaan painolla, saadaan infuusionopeus millilitroina minuutissa.

	Yksi (1) ampulli	Kaksi (2) ampullia	Neljä (4) ampullia
	250 mg dobutamiinia 1000 ml:ssa infuusioliuosta	500 mg dobutamiinia 1000 ml:ssa infuusioliuosta	1000 mg dobutamiinia 1000 ml:ssa infuusioliuosta
Annos mikrogrammaa/kg/min	Infuusionopeus ml/kg/min	Infuusionopeus ml/kg/min	Infuusionopeus ml/kg/min
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,010	0,0050
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,020	0,010
12,5	0,05	0,025	0,0125
15	0,06	0,030	0,0150

Sydämen rasiuskoe

Sydämen rasituskokeessa käytetään laimennosta 1000 mikrogrammaa/ml. Rasituskoee aloitetaan antamalla Dobuject-liuosta infuusiopumpulla 5 mikrogrammaa/kg/min 3 minuutin ajan, jonka jälkeen annosta suurennetaan 3 minuutin välein, niin että se on ensin 10, sitten 20, 30 ja tarvittaessa jopa 40 mikrogrammaa/kg/min. Kokeen aikana on seurattava jatkuvasti EKG:tä ja infuusio on keskeytettävä, jos havaitaan yli 2 mm:n ST-segmentin lasku tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Infuusio on keskeytettävä myös, jos sydämen lyöntitiheys lisääntyy ikään nähden kohtuuttoman suureksi, systolinen verenpaine nousee yli 200 mmHg:n tai diastolinen verenpaine yli 120 mmHg:n, systolinen verenpaine laskee yli 20 mmHg tai ilmaantuu haittavaikutuksia. Sydämen rasituskoee on tehtävä laitoksessa, jossa on tehohoitoyksikkö ja tilassa, jossa on tehohoitoon tarvittavat välineet - erityisesti defibrillaattori.

Mikäli dobutamiini-infuusion aikana ei ilmaannu mitään, mikä edellyttäisi kokeen keskeyttämistä, tai sydämen lyöntitiheys ei lisääntynyt yli 85 prosenttiin iänmukaisesta tavoitetasosta, koetta voidaan jatkaa viimeksi käytetyllä infuusionopeudella ja samanaikaisesti antaa toistuvia 0,25 - 0,4 mg:n atropiini-injektioita laskimoon; atropiinin kokonaisannos saa olla korkeintaan 1 mg.

- **Annostus lapsilla (0-18 v)**

Alkuannos on 5 mikrogrammaa/kg/min. Infuusionopeus suositetaan säädettäväksi klinisen vasteen mukaan välille 2-20 mikrogrammaa/kg/min. Joissakin tapauksissa on saatu aikaan riittävä vaikutus, kun annostus on ollut 0,5-1.0 mikrogrammaa/kg/min.

Pienin tehokas annos on todennäköisesti suurempi lapsilla kuin aikuisilla. Lapsilla tulee noudattaa varovaisuutta suurilla annoksilla käytettäessä, koska suurin siedetty annos on todennäköisesti pienempi lapsilla kuin aikuisilla. Useimmat haittavaikutukset (erityisesti takykardia) on todettu silloin, kun annos oli yhtä suuri tai suurempi kuin 7.5 mikrogrammaa/kg/min. Nopein tapa hoitaa haittavaikutukset on pienentää infuusionopeutta tai lopettaa lääkkeen anto.

Lapsipotilaat eroavat suuresti toisistaan siinä, millä pitoisuudella hemodynaaminen vaste ilmenee (kynnys) ja millä nopeudella hemodynaaminen vaste reagoi nousevaan plasmapitoisuuteen. Tämän vuoksi lasten annosta ei voida määrittää etukäteen, vaan se on säädettävä huomioiden lasten ilmeisesti kapeampi terapeuttinen leveys.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Obstruktiivinen kardiomyopatia.
- Hypertrofinen aorttaläpän ahtauma.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

EKG:tä ja verenpainetta on seurattava jatkuvasti hoidon aikana, samoin kuin mahdollisuuksien mukaan myös kammion täyttöpainetta ja sydämen minuuttitulavuutta. Myös keuhkovaltimon kiilapainetta on seurattava infuusion aikana, mikäli se on mahdollista. Hypovolemia on aina korjattava ennen hoidon aloittamista. Dobutamiini voi, kuten muutkin katekoliamiinit, laukaista angina pectoris -kohtauksen sepelvaltimotautipotilaalla, joten annostelussa on syytä noudattaa varovaisuutta. Annettaessa dobutamiinia akuutin sydäninfarktin yhteydessä on myös noudatettava varovaisuutta ja vältettävä liiallista inotrooppista vaikutusta ja lyöntitiheyden kasvua. Nämä saattaisivat lisätä sydänlihaksen hapenkulutusta, mikä johtaisi infarktin laajentumiseen. Dobutamiini aiheuttaa yleensä lievää systolisen verenpaineen nousua (10 - 20 mmHg) ja vähäistä sydämen lyöntitiheyden lisääntymistä (5 - 10 lyöntiä/min). Tavallista selvempää verenpaineen nousua on kuvattu varsinkin verenpainetauti sairastavilla. Toisinaan myös sydämen lyöntitiheys saattaa lisääntyä tavallista enemmän. Tilanne korjaantuu yleensä nopeasti, kun infuusio hetkeksi keskeytetään tai sitä hidastetaan.

Dobutamiini nopeuttaa A-V-johtumista, joten eteisvärinäpotilailla on annostelussa noudatettava varovaisuutta ja potilas olisi ennen dobutamiini-infuusion alkamista digitalisoitava. Dobutamiini voi provosoida kammiolisälyöntejä.

Rasituskokeen jälkeen potilasta tulee seurata riittävän pitkään, koska vakavia hättävaihtuksia on ilmaantunut vielä 20 minuutin kuluttua dobutamiinin annon lopettamisesta. Dobutamiinilla tehdyn sydämen rasituskaikukardiografian yhteydessä on raportoitu yksittäisiä sydänlihaksen repeytymiä, joista osa on johtanut kuolemaan.

Dobutamiinilla tehdyn sydämen rasituskaikukardiografian yhteydessä on raportoitu yksittäisiä stressikardiomyopatiatapauksia (ks. kohta 4.8).

Seerumin kaliumpitoisuuksia on syytä seurata, koska dobutamiini saattaa vähentää niitä hiukan.

Diabeetikkojen verensokeriarvot saattavat suurentua hoidon yhteydessä, joten insuliiniannostusta voidaan joutua muuttamaan.

Pediatriset potilaat

Dobutamiinia on käytetty lapsilla sydämen äkillisessä vajaatoiminnassa avosydänleikkauksen tai kardiogeenisen tai septisen sokin yhteydessä. Lapsia hoidettaessa tulee erityisen huolellisesti tarkkailla välittömiä hemodynaamisia vaikutuksia, koska ne voivat olla sekä laadullisesti että voimakkuudeltaan erilaisia kuin aikuisilla. Lapsilla sydämen lyöntitiheys ja verenpaine nousevat yleisemmin ja enemmän kuin aikuisilla. Toisin kuin aikuisilla, kiilapaine (pwcp) saattaa nousta etenkin alle vuoden ikäisillä lapsilla. Verenpainetta alentava vaikutus näyttää olevan tavallisempaa aikuisilla kuin pienillä lapsilla. Sen vuoksi lapsilla dobutamiinin annostelua on monitoroitava tarkasti.

Vakavasti sairaiden vastasyntyneiden vaste dobutamiiniin, erityisesti septisen sokin yhteydessä, saattaa olla tavallista heikompi sydänlihaksen kypsymättömyyden ja ääreisverisuonten laajenemisen takia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dobutamiinin ja nitroprussidin samanaikainen käyttö aiheuttaa tavallisesti suuremman sydämen minuuttitilavuuden ja matalamman kiilapaineen (pwcp) kuin kumpikaan lääke yksin.

Joissakin tapauksissa **dobutamiinin käyttö yhdessä dopamiinin ja verisuonia laajentavien aineiden kanssa** saattaa saada aikaan suotuisimmat hemodynaamiset muutokset kuin kumpikaan lääke yksin.

Dobuject saattaa olla tehoton, jos **potilas on hiljattain saanut beetasalpaajia**. Ääreisverenkierron vastus saattaa näissä tapauksissa olla tavallista suurempi.

Diabeetikoilla dobutamiini saattaa suurentaa verensokeriarvoja, joten insuliiniannostusta voidaan joutua muuttamaan.

Dobuject-valmisteen käytössä inhalaatioanesteettien kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska samanaikainen käyttö saattaa sydänlihaksen yliherkkyyden vuoksi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden esiintyvyyttä.

Systeemisesti annetun dobutamiinin farmakologinen vaikutus saattaa voimistua ja pitkittyä, jos **dobutamiinia käytetään samanaikaisesti moklobemidin kanssa**.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska ei tiedetä, läpäiseekö dobutamiini istukan ja koska Dobuject-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta, lääkityksen hyöty ja riskit on arvioitava tapauskohtaisesti.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lääke äidinmaitoon. Koska useat lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska dobutamiini mahdollisesti voi aiheuttaa kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia imeväisikäisillä, Dobuject-hoidon aikana ei suositella imetystä.

Dobuject-hoito pitäisi keskeyttää imetyksen ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Dobutamiinin tavallisimpina haittavaikutuksina on kuvattu pahoinvointia, päänsärkyä, sydämentykytystä, hengenahdistusta, rintakipuja ja verenpaineen nousua. Myös yliherkkyysoireita saattaa esiintyä.

Haittavaikutukset riippuvat olennaisesti annostuksesta, joten ne voi saada hallintaan hidastamalla infuusionopeutta. Koska dobutamiini eliminoituu lähes täysin kymmenessä minuutissa, haittavaikutukset häviävät nopeasti, kun annosta vähennetään tai infuusio keskeytetään.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Markkinoille tulon jälkeiset spontaanit raportit haittavaikutuksista, joiden yleisyyttä ei ole pystytty määrittelemään, on luokiteltu yleisyysluokaltaan tuntemattomiksi.

Sydän

Tuntematon	Stressikardiomyopatia
------------	-----------------------

Hermosto

Tuntematon	Sekavuus johtuen samanaikaisesti annetun atropiinin yliannoksesta rasisuskaikukardiografian yhteydessä
------------	--

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon	Laskimotulehdus infuuriokohdassa, injektiopaikan tulehdus ja kipu, injektiokohdan nekroosi
------------	--

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydän. Hermosto

Kun dobutamiinia käytettiin 2942 tapauksessa sydämen rasisuskokeen yhteydessä, todettiin 14 vakavaa reaktiota. Näistä 5 oli samanaikaisesti annetun atropiinin yliannostuksesta johtuvia sekavuustiloja, 3 akuutteja sydäninfarkteja, 1 pitkittynyt rintakipuvaihe ja 5 kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, joihin liittyi vasemman kammion vajaatoiminta ja/tai verenpaineen lasku. Osa haittavaikutuksista ilmaantui useita minuutteja (jopa 20 minuuttia) dobutamiini-infuusion lopettamisen

jälkeen. Dobutamiinilla tehdyn sydämen rasituskaikukardiografian yhteydessä on raportoitu yksittäisiä sydänlihaksen repeytyksiä, joista osa on johtanut kuolemaan.

Stressikardiomyopatia (ks. kohta 4.3)

Kirjallisuudessa on raportoitu 22 stressikardiomyopatiatapausta dobutamiinin käyttöön liittyen mukaan lukien dobutamiinilla tehty rasituskardiografia. 20 tapauksessa ei todettu muuta selittävää syytä kuin dobutamiinin sydänlihaksen kohdistuva farmakologinen katekoliaamiinivaikutus, joka voi laukaista stressikardiomyopatian.

Stressikardiomyopatia on akuutti kardiomyopatia, jolle on tyypillistä äkillinen, mutta palautuva voimakkaan psyykkisen tai fyysisen stressin laukaisema vasemman kammion vajaatoiminta ilman koronaariangiografiassa todettavaa koronaaritautilia (stenoosi alle 50 %). Stressikardiomyopatian etiologiaa ei täysin tunneta, mutta mahdollisia mekanismeja voivat olla katekoliaamiinien suora vaikutus sydänlihaksen stressitilanteessa, mikrovaskulaarisen spasmin aiheuttama sydänlihaksen iskemia-reperfuusiotila sekä alentunut estrogeenipitoisuus (esim. postmenopaus). Stressikardiomyopatian prevalenssi akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavilla potilailla on 1,7–2,2 %. Se on yleisempi naisilla, erityisesti postmenopausissa.

Pediatriset potilaat

Hypertensio tai hypotensio, takykardia, päänsärky, keuhkovaltimopaineen nousu, joka johtaa keuhkokongestioon ja keuhkoödeemaan kliinisin oireineen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Dobutamiinin yliannostusta on kuvattu harvoin. Yliannostuksen oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vapina, ahdistus, sydämentykytys, päänsärky, hengenahdistus sekä angina pectoris -tyyppiset ja epäspesifiset rintakivut.

Dobutamiinin sydämen lyöntivoimakkuutta ja lyöntitiheyttä lisäävä vaikutus voi aiheuttaa liiallista verenpaineen nousua, nopeita rytmihäiriöitä, sydänlihaksen hapenpuutetta ja kammiovärinää. Verisuonten laajeneminen voi aiheuttaa verenpaineen laskua.

Dobutamiinin vaikutus on yleensä lyhytaikainen, koska dobutamiinin puoliintumisaika on noin kaksi minuuttia.

Yliannostuksen sattuessa dobutamiinin anto tulisi keskeyttää, kunnes potilaan tila vakiintuu. Potilaan tilaa on seurattava ja tarvittavat elvytystoimet on aloitettava välittömästi.

Suun kautta otettu dobutamiini hajoaa nopeasti maha-suolikanavassa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset ja dopaminergiset lääkkeaineet

ATC-koodi: C01CA07

Dobutamiini on laskimoon annettava sympatomimeettinen amiini. Se on dekstro- ja levo-isomeeriensä raseeminen seos suhteessa 50 : 50. Dekstro-muodolla on voimakas β_1 - ja β_2 -agonistinen vaikutus ja samalla se on kilpaileva α_1 -reseptorinsalpaaja. Levo-muoto on selektiivinen ja voimakas α_1 -reseptoriagonisti. Dobutamiinin kokonaisvaikutus johtuu molempien isomeerien sitoutumisesta adrenergisiin reseptoreihin. Dobutamiinin positiivinen inotrooppinen vaikutus johtuu sen suorasta sydämen β_1 -reseptoreita stimuloivasta vaikutuksesta. Dobutamiini lisää sydänlihaksen supistuvuutta annoksina, jotka eivät merkittävästi lisää tiheälyöntisyyttä eivätkä rytmihäiriöalttiutta. Lyöntitiheys lisääntyy dobutamiinin annon aikana tavallisesti 5 - 15 lyöntiä minuutissa. Tiheälyöntisyyden ja rytmihäiriöiden provosoitumisen riski on dobutamiinia käytettäessä melko vähäinen.

Jos sydämen pumppaustoiminta on heikentynyt, dobutamiini lisää minuuttitilavuutta samalla, kun se kasvattaa iskutilavuutta voimistamalla vasemman kammion supistuvuutta. Verenkierron kokonaisvastus vähenee osittain sympatotonian vähenemisen, osittain β_2 -reseptoristimulaation suoran verisuonia laajentavan vaikutuksen vuoksi. Joissakin tapauksissa on kuitenkin havaittu vähäistä verisuonten supistumista. Dobutamiini vaikuttaa tavallisesti hyvin vähän keskiverenpaineeseen merkittävästi lisääntyneestä minuuttitilavuudesta huolimatta. Dobutamiini-infuusio pienentää yleensä keskuslaskimopainetta, oikean ja vasemman eteisen painetta, keuhkovaltimopainetta, keuhkoverenkiertovastusta ja keuhkohiussuonien kiilapainetta. Verisuonia laajentava vaikutus on kuitenkin laskimopuolella vain lievä, ja se voi jäädä riittämättömäksi vaikeassa keuhkostaasissa. Dobutamiini-infuusio laskee myös vasemman kammion täyttöpainetta ja diastolista loppupainetta, joten kammion toiminta helpottuu. Minuuttitilavuuden lisääntymisen myötä myös munuaisten toiminta paranee. Dobutamiini lisää veren virtausta munuaisissa, virtsan suodattumista ja natriumin ja kaliumin eritystä, ja vähentää useimmilla potilailla munuaisverenkierron vastusta. Dobutamiinilla ei kuitenkaan ole suoraa vaikutusta mesenteriaalikuloksen dopaminergisiin reseptoreihin.

Dobutamiini lisää hapen kuljetusta kudoksiin enemmän kuin sen inotrooppinen vaikutus lisää hapen kulutusta. Sydämen lisääntynyttä hapen kulutusta tasapainottaa myös samanaikaisesti lisääntynyt sepelvaltimokierto ja hapen tarjonta. Sydämen seinämäjännityksen väheneminen vähentää hapen kulutusta. Näistä syistä negatiivista suhdetta hapen tarjonnan ja kulutuksen välillä ei yleensä pääse syntymään. Jos pieni minuuttitilavuus johtuu iskeemisestä sydänsairaudesta, supistuvuus voi kuitenkin riippua ratkaisevasti hapen tarjonnasta. Näillä potilailla dobutamiini voi provosoida rintakipukohtauksia, ST-segmentin laskua ja epänormaaleja seinämäliikkeitä sydämessä.

Pediatriset potilaat

Dobutamiini lisää sydänlihaksen supistuvuutta myös lapsilla, mutta hemodynaamiset vaikutukset ovat jonkin verran erilaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.4). Vaikka sydämen minuuttivolyyymi suurenee lapsilla, näyttää siltä, että verenkierron perifeerinen vastus ja kammion täyttöpaine alenevat vähemmän ja sydämen syke ja valtimopaine nousevat enemmän lapsilla kuin aikuisilla. Keuhkovaltimopaine voi nousta dobutamiini-infusion aikana 12 kuukauden ikäisillä tai sitä nuoremmilla lapsilla.

Sydämen minuuttivolyyymi näyttää alkavan nousta jo pienillä infuusionopeuksilla 1.0 mikrogrammaa/kg/min, systolinen verenpaine infuusionopeudella 2.5 mikrogrammaa/kg/min ja sydämen sykkeen muutokset infuusionopeudella 5.5 mikrogrammaa/kg/min. Infuusionopeuden nostaminen välille 10–20 mikrogrammaa/kg/min tavallisesti lisää entisestään sydämen minuuttivolyyymia.

5.2 Farmakokineetiikka

- *Imeytyminen*

Laskimoon annetun dobutamiinin vaikutus alkaa kahdessa minuutissa. Huippupitoisuudet plasmassa ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin kymmenen minuutin kuluessa. Dobutamiinin puoliintumisaika plasmassa on noin kaksi minuuttia.

- *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Dobutamiini metaboloituu maksassa ja muissa kudoksissa katekolimetyylitransferaasin vaikutuksesta 3-O-metyylidobutamiiniksi. Dobutamiini ja 3-O-metyylidobutamiini erittyvät pääasiassa virtsaan ja pienessä määrin ulosteeseen.

Pediatriset potilaat

Useimmilla lapsipotilailla plasman dobutamiinipitoisuuden ja hemodynaamisen vasteen välillä vallitsee log-lineaarinen suhde, joka on johdonmukainen kynnyksmallin kanssa (Threshold model).

Dobutamiinin puhdistuma noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa infuusionopeudella 0.5-20 mikrogrammaa/kg/min. Plasman dobutamiinipitoisuus voi vaihdella samalla infuusionopeudella jopa kaksinkertaisesti eri lapsipotilaiden välillä. Potilaat eroavat suuresti toisistaan siinä, millä pitoisuudella hemodynaaminen vaste ilmenee ja millä nopeudella hemodynaaminen vaste reagoi nousevaan plasmapitoisuuteen. Sen vuoksi dobutamiinin infuusionopeutta tulee yksilöllisesti säätää vasteen mukaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eräissä tapauksissa, kun koe-eläimille on halotaanianestesian yhteydessä annettu dobutamiinia, on raportoitu kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Näillä koe-eläimillä beetasalpaajat, kuten propranololi ja metoprololi, ovat toimineet dobutamiinin antagonisteina ja voimistaneet sen alfa-adrenergisia vaikutuksia ja lisänneet ääreisverenkierron vastusta.

Kantaville kaneille ja rotille annettu dobutamiini ei ole aiheuttanut sikiövaurioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Askorbiinihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen liuosten kanssa. Dobutamiinin infuusioliuos on yhteensopimaton bikarbonaatin ja muiden voimakkaasti emäksisten liuosten kanssa.

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa: 2 vuotta

Käyttövalmiiden laimennosten kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitetusti 24 tuntia 25 °C:n ja 8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta laimennokset tulisi käyttää välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, ja laimennosta voidaan normaalisti säilyttää korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennosta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiin laimennoksen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml, kirkas ja väritön lasiampulli.

Jokainen pakkaus sisältää 5 ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

- *Laimentaminen*

Käyttöä varten Dobuject-infuusiokonsentraatti laimennetaan aseptisesti vähintään 50 millilitraan steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta tai Ringer-laktaattiliuosta. 250 mikrogrammaa/ml, 500 mikrogrammaa/ml ja 1000 mikrogrammaa/ml ovat tavallisia käyttölaimennoksia. Käyttö lapsilla, ks. kohta 4.2.

Käyttövalmiin laimennoksen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

- *Tarkastus ennen käyttöönottoa*

Kellertävä värittyminen johtuu askorbiinihapon lievästä hajoamisesta säilytyksen aikana. Sillä ei ole merkitystä valmisteiden tehon eikä turvallisuuden kannalta.

- *Käsittelyohjeet ja hävittäminen*

Käyttämättä jäänyt infuusiokonsentraatti tulee hävittää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Primex Pharmaceuticals Oy
Mariankatu 21 C
00170 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12653

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.2.1998/10.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.07.2015