

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dobutamin hameln 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje dobutaminum 250 mg (ve formě dobutamini hydrochloridum).

Jeden ml roztoku obsahuje dobutaminum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 0,13 mmol (3,06 mg) sodíku.

50 ml obsahuje 6,65 mmol (153 mg) sodíku.

Jeden ml obsahuje 0,06 mg disířičitanu sodného (E 223).

50 ml obsahuje 3 mg disířičitanu sodného (E 223).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Přípravek je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok bez viditelných částic (pH 3,0 – 4,5).

Osmolarita: 270 – 310 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Dobutamin hameln je indikován u pacientů, kteří vyžadují pozitivně inotropní podporu při léčbě srdeční dekompenzace v důsledku snížené kontrakility.

Při kardiogenním šoku charakterizovaným srdečním selháním s těžkou hypotenzí a v případě septického šoku může být užitečný Dobutamin hameln, pokud je přidán k dopaminu v případě poruchy komorové funkce, zvýšeného plicního tlaku komor a zvýšené systémové rezistence.

Dobutamin hameln lze také použít k detekci ischemie myokardu a životaschopného myokardu v rámci echokardiografického vyšetření (dobutaminová zátěžová echokardiografie), pokud pacienti nemohou podstoupit sérii cvičení nebo cvičení neposkytuje žádnou hodnotnou informaci.

Pediatrická populace

Dobutamin hameln je indikován u dětí všech věkových skupinách (od novorozenců až po 18 let) jako inotropní podpora ve stavech hypoperfuze z nízkého srdečního výdeje z důvodu

dekompenzace srdečního selhání, po chirurgických srdečních zákrocích, při kardiomyopatii a při kardiogenním nebo septickém šoku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování Dobutamin hameln je nutno nastavit individuálně.

Potřebná rychlost infuze závisí na odpovědi pacienta na léčbu a na výskytu nežádoucích účinků.

Dávkování

Dávkování u dospělých:

Dle zkušeností většina pacientů odpovídá na dávky 2,5 – 10 µg dobutaminu/kg/min. V jednotlivých případech byly podány dávky až 40 µg dobutaminu/kg/min.

Pediatrická populace

Dávkování:

Pro všechny věkové skupiny (novorozenci až věk 18 let) je doporučená úvodní dávka 5 µg/kg/min upravená podle klinické odpovědi na 2 - 20 µg/kg/min. Občas i nízká dávka jako 0,5 - 1,0 µg/kg/min vyvolá klinickou odpověď.

Jsou důvody se domnívat, že u dětí je minimální účinná dávka vyšší než u dospělých. Při vyšším dávkování se doporučuje zvýšená pozornost, protože jsou také důvody se domnívat, že maximálně tolerované dávky jsou u dětí nižší než u dospělých. Většina nežádoucích účinků (zvláště tachykardie) byla pozorována při dávkách 7,5 µg/kg/min nebo vyšších, ale prosté zpomalení rychlosti nebo ukončení infuze dobutaminu vede k rychlému ústupu těchto nežádoucích účinků.

U pediatrických pacientů byla pozorována vysoká variabilita jak v plazmatických koncentracích nutných k zahájení hemodynamické odpovědi (prahová hodnota), tak v rychlosti hemodynamické odpovědi na zvyšující se plazmatické koncentrace, což ukazuje, že potřebná dávka u dětí nemůže být stanovena předem, ale je třeba pečlivě titrovat, protože u dětí je pravděpodobně užší terapeutické rozpětí.

Tabulky infuzních rychlostí u různých počátečních koncentrací pro různá dávkování:

Dávkování pro systémy pro dodávání infuze

Jedna injekční lahvička Dobutamin hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml) naředěná na objem roztoku 500 ml (konečná koncentrace 0,5 mg/ml)

Rozmezí dávek		Specifikace v ml/h* (kapky/min)		
		Tělesná hmotnost pacienta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Nízké 2,5 µg/kg/min	ml/h (kapky/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Střední 5 µg/kg/min	ml/h (kapky/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Vysoké 10 µg/kg/min	ml/h (kapky/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* Je-li koncentrace dvojnásobná, t.j. 500 mg dobutaminu v 500 ml objemu roztoku nebo 250 mg v 250 ml objemu roztoku, má být rychlost infuze poloviční.

Dávkování pro injekční pumpy

Jedna injekční lahvička neředěného Dobutamin hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml) (konečná koncentrace 5 mg/ml)

Rozmezí dávek		Specifikace v ml/h (ml/min)		
		Tělesná hmotnost pacienta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Nízké 2,5 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Střední 5 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Vysoké 10 µg/kg/min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Zvolená injekční pumpa musí být vhodná pro objem a rychlost podání.

Podrobné informace o vhodných roztocích pro naředění naleznete v bodě 6.6.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie (pouze dospělá populace)

Podávání během zátěžové echokardiografie se provádí postupným zvyšováním infuze dobutaminu.

Nejčastěji používané dávkovací schéma začíná 5 µg/kg/min dobutaminu zvyšovaného každé 3 minuty na 10, 20, 30, 40 µg/kg/min, dokud není dosaženo diagnostického koncového bodu (viz metoda a doba aplikace).

Pokud není dosaženo žádného diagnostického cílového parametru, může být ke zvýšení srdeční frekvence podán atropinsulfát v dávce 0,5 až 2 mg v rozdělených dávkách 0,25 až 0,5 mg v 1-minutových intervalech. Alternativně může být rychlost infuze dobutaminu zvýšena na 50 µg/kg/min.

Zkušenosti u dětí a dospívajících jsou omezeny na léčbu pacientů vyžadujících pozitivně inotropní podporu.

Způsob podání

Dobutamin hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml) injekční lahvička

Pouze pro intravenózní infuzi. Pokud je použita injekční pumpa, ředění není nutné.

Intravenózní infuze dobutaminu je také možná po naředění kompatibilními infuzními roztoky, jako jsou: 5 % roztok glukózy (50 mg/ml), 0,9 % chlorid sodný (9 mg/ml) nebo 0,45 % chlorid sodný (4,5 mg/ml) v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml). (Podrobné informace o naředění naleznete v bodě 6.6.) Infuzní roztoky je třeba připravit bezprostředně před použitím. (Informace o době použitelnosti viz bod 6.3.)

Vzhledem ke krátkému poločasu musí být dobutamin podáván jako kontinuální intravenózní infuze.

Dávka dobutaminu má být při ukončení léčby postupně snižována.

Délka léčby závisí na klinických požadavcích, má být stanovena lékařem a měla by být co nejkratší.

Pokud se dobutamin podává nepřetržitě po dobu delší než 72 hodin, může dojít k toleranci, která vyžaduje zvýšení dávky.

Při podávání dobutaminu je nutno pečlivě monitorovat srdeční frekvenci, srdeční rytmus, krevní tlak, diurézu a rychlost infuze. Kde to je možné, má být monitorován srdeční výdej, centrální žilní tlak (CVP) a plicní kapilární tlak (PCP).

Pediatrická populace: Pro kontinuální intravenózní infuzi pomocí infuzní pumpy nařed'te na koncentraci 0,5 až 1 mg/ml (max. 5 mg/ml pokud jsou tekutiny omezeny) 5 % roztokem glukózy (50 mg/ml) nebo 0,9 % roztokem chloridu sodného (9 mg/ml). Vyšší koncentrace roztoku podávat pouze pomocí centrálního venózního katetru. Dobutamin intravenózní infuze je inkompatibilní s bikarbonátem a jinými silně alkalickými roztoky.

Neonatologická intenzivní péče: Nařed'te 30 mg/kg tělesné hmotnosti na konečný objem 50 ml infuzní tekutiny. Rychlost intravenózní infuze 0,5 ml/hodinu poskytuje dávku 5 µg/kg/min.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie (pouze dospělá populace)

K detekci ischemie myokardu a životaschopného myokardu může dobutamin podávat pouze lékař, který má dostatečné zkušenosti s prováděním kardiologických zátěžových testů. Je nezbytné nepřetržité monitorování všech oblastí stěn srdce/myokardu pomocí echokardiografie a EKG, stejně jako kontrola krevního tlaku.

Musí být k dispozici monitorovací zařízení a nouzové léky (např. defibrilátor, intravenózní beta-blokátory, dusičnany atd.) a musí být přítomen personál vyškolený v postupu resuscitace.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Dobutamin se nesmí použít v případě:

- hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, což zahrnuje i pacienty s bronchiálním astmatem s hypersenzitivitou na siřičitany,

- mechanické překážky plnění komor a/nebo vyprazdňování komor jako například perikardiální tamponáda, konstriktivní perikarditida, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, těžká aortální stenóze,
- hypovolemických stavů,
- feochromocytomu.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie

Dobutamin se nesmí použít k detekci ischemie myokardu a životaschopného myokardu v případech:

- nedávného infarktu myokardu (v průběhu posledních 30 dní),
- nestabilní anginy pectoris,
- stenózy hlavní levé koronární tepny,
- hemodynamicky významné obstrukce výtoku levé komory včetně hypertrofické obstrukční kardiomyopatie,
- hemodynamicky významného srdečního chlopňového defektu,
- závažného srdečního selhání (NYHA III nebo IV),
- predispozice nebo zdokumentované anamnézy klinicky významné nebo chronické arytmie, zejména opakující se perzistentní komorové tachykardie,
- významného narušení vedení,
- akutní perikarditidy, myokarditidy nebo endokarditidy,
- aortální disekce,
- aneurysma aorty,
- špatných sonografických zobrazovacích podmínek,
- nedostatečně léčené/kontrolované arteriální hypertenze,
- obstrukce plnění komor (konstriktivní perikarditida, perikardiální tamponáda),
- hypovolemie,
- předchozích zkušeností s hypersenzitivitou na dobutamin a u pacientů s bronchiálním astmatem, kteří jsou hypersenzitivní na siřičitany,
- feochromocytomu.

Poznámka:

Při podávání atropinu je třeba dodržovat příslušné kontraindikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě dobutaminem bylo pozorováno lokální zvýšení nebo snížení průtoku koronární krve, které může mít dopad na spotřebu kyslíku myokardem. Klinické charakteristiky pacientů s těžkou ischemickou chorobou srdeční se mohou zhoršit, zejména pokud je léčba dobutaminem doprovázena značným zvýšením srdeční frekvence a/nebo krevního tlaku. Proto, stejně jako u všech pozitivních inotropů, musí být rozhodnutí o použití dobutaminu k léčbě pacientů se srdeční ischemií provedeno pro každý případ individuálně.

Vzhledem k riziku arytmií a nejistotě ohledně dlouhodobých účinků na dysfunkci myokardu je třeba při léčbě akutního srdečního selhání (AHF) používat s opatrností inotropní látky, jako je dobutamin.

Vzhledem k tomu, že se mohou vyskytnout změny hladiny draslíku v séru, je třeba sledovat hladinu draslíku.

Pokud se dobutamin podává nepřetržitě po dobu delší než 72 hodin, mohou se objevit fenomén tolerance (tachyfylaxe) vyžadující zvýšení dávky.

V souvislosti s léčbou dobutaminem byly občas popsány sraženiny krevního tlaku (hypotenze). Snížení dávky nebo přerušení infuze obvykle vede k rychlému návratu krevního

tlaku na výchozí hodnoty, ale zřídka může být nutný zásah a reverzibilita nemusí být okamžitá.

Hypovolemii je třeba korigovat před podáním dobutaminu.

Dobutamin může interferovat s HPLC stanovením chloramfenikolu.

Pediatrická populace

Dobutamin byl podáván dětem ve stavech hypoperfuze z nízkého srdečního výdeje z důvodu dekompenzace srdečního selhání, po chirurgických srdečních zákrocích a při kardiogenním nebo septickém šoku. V porovnání s dospělými se mohou u dětí některé hemodynamické účinky dobutaminu kvalitativně i kvantitativně lišit.

Srdeční frekvence i krevní tlak stoupají častěji a výrazněji u dětí. Plicní tlak v zaklínění u dětí nemusí klesat jako u dospělých, dokonce může stoupat, především u dětí mladších jednoho roku. Uvádí se, že kardiovaskulární systém novorozence je k dobutaminu méně citlivý a hypotenzní efekt se objevuje častěji u dospělých než u dětí.

Proto podání dobutaminu u dětí má být velmi pečlivě sledováno a uvedené farmakodynamické účinky by měly být brány v úvahu.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie (pouze dospělá populace)

Z důvodu možných život ohrožujících komplikací by podání dobutaminu pro zátěžovou echokardiografii měl provádět pouze lékař s dostatečnými osobními zkušenostmi s použitím dobutaminu pro tuto indikaci.

Potenciální komplikací infarktu myokardu je srdeční ruptura. Riziko srdeční ruptury (v septální oblasti a ve volné stěně) může ovlivnit řada faktorů včetně místa infarktu a doby, jež od infarktu uplynula. Během dobutaminové zátěžové echokardiografie byly velmi vzácně hlášeny fatální případy akutní srdeční ruptury. K těmto příhodám došlo v průběhu vyšetření před propuštěním u pacientů hospitalizovaných s nedávným (do 4-12 dnů) infarktem myokardu. V hlášených případech ruptury volné srdeční stěny vykazoval klidový echokardiogram dyskinezi a ztenčení inferiorní stěny. Stav pacientů, u nichž je riziko srdeční ruptury během testování s dobutaminem pokládáno za možné, je tedy třeba před vyšetřením pečlivě posoudit.

Zátěžová echokardiografie s dobutaminem musí být přerušena, pokud dojde k jednomu z následujících diagnostických cílových parametrů:

- dosažení věkově předpovídané maximální srdeční frekvence [$(220 - \text{let v letech}) \times 0,85$],
- pokles systolického krevního tlaku o více než 20 mmHg,
- zvýšení krevního tlaku nad 220/120 mmHg,
- progresivní příznaky (angina pectoris, dušnost, závratě, ataxie),
- progresivní arytmie (např. „coupling“ vazba, ventrikulární salvy),
- progresivní poruchy vedení,
- nedávno vyvinuté poruchy motility stěny u více než 1 segmentu stěny (16-segmentový model),
- zvýšení endystolického objemu,
- vývoj abnormality repolarizace (v důsledku ischemie horizontální nebo klesající deprese segmentu ST více než 0,2 mV v intervalu 80 (60) ms po bodu J ve srovnání s výchozí hodnotou, progresivním nebo monofázickým elevací segmentu ST nad 0,1 mV u pacientů bez a předchozí infarkt myokardu,
- dosažení maximální dávky.

Stresová kardiomyopatie (Tako-tsubo syndrom) je možnou závažnou komplikací použití dobutaminu během zátěžové echokardiografie (viz bod 4.8). Podávání dobutaminu při zátěžové echokardiografii má provádět pouze lékař, který má s tímto postupem zkušenosti. Lékař má být během testu a v období rekonvalescence obezřetný a má být připraven na vhodný terapeutický zásah během testu. V případě stresové kardiomyopatie (Tako-tsubo syndromu) je nutné dobutamin okamžitě vysadit.

V případě závažných komplikací (viz bod 4.8) musí být dobutaminová zátěžová echokardiografie okamžitě zastavena.

Dobutamin hameln 5 mg/ml infúzní roztok (250 mg v 50 ml)

Tento léčivý přípravek obsahuje v 1 ml roztoku 3,06 mg **sodíku**. Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje 153 mg **sodíku**, což odpovídá 7,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Dobutamin hameln 5 mg/ml infúzní roztok obsahuje **disiřičitan sodný** (E 223), který může vzácně způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus (zúžení průdušek).

Po ukončení infuze musí být pacienti sledováni až do stabilizace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Prostřednictvím kompetitivní inhibice receptoru lze sympatomimetický účinek dobutaminu snížit současným podáváním blokátoru betareceptorů. Kromě toho mohou alfa agonistické účinky způsobit periferní vazokonstrikci s následným zvýšením krevního tlaku.

Při současné blokádě alfa-receptorů mohou dominující betamimetické účinky vést k tachykardii a periferní vazodilataci.

Vazodilatátory, které účinkují hlavně na žíly (např. nitráty, nitroprussid sodný), mohou v kombinaci s dobutaminem způsobit vyšší vzestup srdečního výdeje a výraznější pokles periferního cévního odporu a plnicího tlaku komory než při podání látek samostatně.

U diabetiků může podání dobutaminu zvýšit potřebnou dávku inzulínu. Proto je u pacientů s diabetem třeba sledovat hladiny inzulínu na začátku podávání dobutaminu, při změně rychlosti infuze a při jejím ukončení. V případě potřeby je třeba dávku inzulínu upravit podle potřeby.

Současné podávání vysokých dávek dobutaminu s inhibitory ACE (např. kaptopril) může způsobit zvýšení srdečního výdeje doprovázené zvýšenou spotřebou kyslíku myokardu. V této souvislosti byly hlášeny bolesti na hrudi a poruchy rytmu.

Dobutamin v kombinaci s dopaminem způsobuje – v závislosti na dávce dopaminu a na rozdíl od jeho jediného podání – výraznější zvýšení krevního tlaku, stejně jako pokles nebo beze změny plnicího tlaku v komoře.

Disiřičitan sodný je velmi reaktivní sloučenina. Je proto třeba předpokládat, že thiamin (vitamin B₁) podávaný společně s přípravkem je katabolizován.

Při podávání dobutaminu v inhalačních anestetikách je nutná opatrnost, protože současné podávání může zvýšit excitabilitu myokardu a riziko ventrikulárních extrasystol.

Účinky dobutaminu se mohou znásobit při současném podávání entakaponu.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie

V případě antianginální léčby, zejména látek snižujících srdeční frekvenci, jako jsou betablokátory, je ischemická reakce na zatížení méně výrazná nebo nemusí existovat. Proto může být nutné vysadit antianginální léčbu na 12 hodin před dobutaminovou zátěžovou echokardiografií.

Při přidávání atropinu při nejvyšší titrační hladině dobutaminu:

Vzhledem k prodlouženému trvání protokolu zátěžové echokardiografie, vyšší celkové dávce dobutaminu a současnému podávání atropinu existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jelikož nejsou k dispozici dostatečné údaje o bezpečnosti dobutaminu v těhotenství a není známo, zda dobutamin prochází placentou, nemá se dobutamin užívat během těhotenství, pokud potenciální přínosy nepřeváží potenciální rizika pro plod a neexistují bezpečnější terapeutické alternativy.

Kojení

Není známo, zda se dobutamin vylučuje do mateřského mléka, proto je nutná opatrnost. Je-li léčba pro matku dobutaminem při kojení nutná, pak je třeba po dobu léčby kojení přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následující stupnici frekvence:

Velmi časté:	$\geq 1/10$
Časté:	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté:	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Vzácné:	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Velmi vzácné:	$< 1/10\,000$
Není známo:	z dostupných údajů nelze určit

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté:	Eozinofilie, inhibice agregace trombocytů (pouze při kontinuální infuze po několik dní)
--------	---

Poruchy imunitního systému

Časté:	Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně vyrážky a eozinofilní myokarditidy.
Méně časté:	Disiřičitan sodný může způsobit alergické reakce včetně anafylaxe a život ohrožujících nebo méně závažných astmatických záchvatů (viz bod 4.4).

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné:	Hypokalémie
---------------	-------------

Poruchy nervového systému

Časté:	Bolest hlavy
Velmi vzácné:	U pacientů se závažným renálním selháním, jimž byl podáván dobutamin, byl hlášen myoklonus.

Srdeční poruchy/ Cévní poruchy

- Velmi časté: Zvýšení srdeční frekvence o ≥ 30 tepů/min.
Časté: Zvýšení krevního tlaku o ≥ 50 mmHg. U pacientů trpících arteriální hypertenzí je vyšší pravděpodobnost vyššího zvýšení krevního tlaku. Pokles krevního tlaku, ventrikulární dysrytmie, komorové extrasystoly závislé na dávce. Zvýšená ventrikulární frekvence u pacientů s fibrilací síní. Tito pacienti by měli být před infuzí dobutaminu digitalizováni. Vazokonstrikce, zejména u pacientů, kteří byli dříve léčeni betablokátory. Anginální bolest, palpitace.
Méně časté: Ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace, fibrilace síní.
Velmi vzácné: Bradykardie, ischemie myokardu, infarkt myokardu, srdeční zástava.
Není známo: Pokles plicního kapilárního tlaku.

Pediatrická populace

Mezi nežádoucí účinky patří zvýšení systolického krevního tlaku, systémové hypertenze nebo hypotenze, tachykardie, bolesti hlavy a zvýšení plicního tlaku v zaklínění vedoucí k plicní kongesci a edému a symptomatické obtíže.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie

Srdeční poruchy/ Cévní poruchy

- Velmi časté: Diskomfort hrudní anginy, ventrikulární extrasystoly s frekvencí > 6 /min, elevace ST segmentu na elektrokardiogramu.
Časté: Supraventrikulární extrasystoly, ventrikulární tachykardie
Méně časté: Ventrikulární fibrilace, infarkt myokardu, fibrilace síní, obstrukce výtokového traktu levé komory.
Velmi vzácné: Výskyt atrioventrikulárního bloku druhého stupně, koronární vazospazmy. Fatální srdeční ruptura (viz bod 4.4). Hypertenzní/hypotenzní dekompenzace krevního tlaku, výskyt gradientů intrakavitárního tlaku, palpitace.
Není známo: Stresová kardiomyopatie (Tako-tsubo syndrom) (viz bod 4.4)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- Časté: Bronchospasmus, dušnost

Gastrointestinální poruchy

- Časté: Nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

- Časté: Exantém
Velmi vzácné: Petechiální krvácení

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- Časté: Bolest na hrudi

Poruchy ledvin a močových cest

- Časté: Zvýšená potřeba na močení při vyšších dávkách infuze

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Časté: Horečka, flebitida v místě vpichu
V případě náhodné paravenózní infiltrace se může objevit lokální zánět.
Velmi vzácné: Kožní nekróza

Další nežádoucí účinky

Neklid, parestézie, roztěkanost, pocit horka a úzkost, myoklonický záchvat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Příznaky jsou obvykle způsobeny nadměrnou stimulací beta-receptorů. Mezi příznaky patří nauzea, zvracení, anorexie, třes, úzkost, palpitace, bolest hlavy, anginální bolest a nespecifická bolest na hrudi. Pozitivně inotropní a chronotropní účinek na srdce může způsobit hypertenzi, supraventrikulární/ventrikulární arytmií, a dokonce i ventrikulární fibrilaci a ischemii myokardu. Může se vyskytnout i hypotenze jako důsledek periferní vazodilatace.

Léčba předávkování

Dobutamin je rychle metabolizován a má krátkodobý účinek (poločas 2 - 3 minuty).

V případě předávkování má být podávání dobutaminu ukončeno. V případě potřeby je nutné ihned zahájit resuscitační opatření. V podmínkách intenzivní péče je nutné monitorovat a v případě potřeby korigovat vitální funkce. Musí být udržována vyvážená hladina krevních plynů a sérových elektrolytů.

Těžké komorové arytmie mohou být léčeny podáním lidokainu nebo betablokátorů (např. propranolol).

Angina pectoris má být léčena sublingválně podávaným dusičnanem nebo případně krátkodobě působícím i.v. betablokátor (např. esmolol).

Při hypertenzi je obvykle postačující snížení dávkování nebo ukončení infuze.

Stupeň absorpce v ústech či trávicím ústrojí po perorálním podání je nepředvídatelný. Je-li přípravek nechtěně požit ústy, je možno snížit absorpci podáním aktivního uhlí, což je obvykle účinnější, než podání emetika či gastrická laváž.

Zisk z forsírované diurézy, peritoneální dialýzy, hemodialýzy nebo hemoperfuze za užití aktivního uhlí nebyl při předávkování dobutaminem prokázán.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie

Při použití jednoho z běžných dávkovacích schémat není dosaženo toxických dávek, a to ani kumulativně. V případě závažných komplikací během diagnostického podávání dobutaminu musí být infuze ukončena najednou a musí být zajištěn dostatečný přísun kyslíku a ventilace. Léčba anginy pectoris má být prováděna intravenózním betablokátozem s velmi krátkodobým účinkem. Angina pectoris může být v případě potřeby také léčena sublingválně podávaným dusičnanem. Antiarytmika třídy I a III se nesmí podávat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, Adrenergní a dopaminergní látky
ATC kód: C01CA07

Mechanismus účinku

Dobutamin je syntetický, sympatomimetický amin strukturou příbuzný isoproterenolu a dopaminu, a podává se jako racemát. Přímý pozitivně inotropní účinek se vysvětluje agonistickým účinkem na srdeční β_1 i na α_1 receptory; což vede ke zvýšené kontraktilitě se zvýšením tepového objemu a srdečního výdeje. Dobutamin má také agonistický účinek na periferní β_2 receptory a v menší míře i na periferní α_2 receptory.

Farmakodynamické účinky

V souladu s farmakologickým profilem dochází k pozitivně chronotropním účinkům na periferní cévy. Ty jsou však méně významné než u jiných katecholaminů. Hemodynamické účinky jsou závislé na dávce. Srdeční výdej vzrůstá hlavně jako důsledek vzestupu tepového objemu; zrychlení srdeční frekvence nastává zvláště při vyšších dávkách. Dochází ke snížení plicního tlaku levé komory a systémového cévního odporu. U vyšších dávek dochází také ke snížení cévní odpor v plicích. Občas lze pozorovat nevýznamné zvýšení systémové vaskulární rezistence. Zvýšení srdečního objemu v důsledku zvýšení srdečního výdeje je považováno za důvod zvýšení krevního tlaku. Dobutamin působí přímo, nezávisle na koncentracích synaptických katecholaminů, nepůsobí v místě dopaminového receptoru a – na rozdíl od dopaminu – nemá žádný vliv na uvolňování endogenního noradrenalinu (norepinefrin).

Zkracuje se zotavní doba sinusového uzlu a doba síňokomorového vedení. Dobutamin může způsobit sklon k arytmií. Při nepřerušném podávání delším než 72 hodin byly pozorovány známky tolerance. Dobutamin ovlivňuje funkce trombocytů. Stejně jako všechny ostatní inotropní látky zvyšuje dobutamin potřebu/spotřebu kyslíku v myokardu. Snížením plicního vaskulárního odporu a hyperperfuzí dokonce i hypoventilovaných alveolárních oblastí (tvorba plicního zkratu „Shunt“) může v některých případech dojít k relativně sníženému přísunu kyslíku. Zvýšení srdečního výdeje a výsledné zvýšení koronárního průtoku krve tyto účinky obvykle kompenzuje a ve srovnání s jinými pozitivně inotropními látkami způsobuje příznivý poměr dodávky/poptávky kyslíku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dobutamin je indikován u pacientů, kteří vyžadují pozitivně inotropní podporu při léčbě srdeční dekompenzace v důsledku snížené kontraktility způsobené buď organickým onemocněním srdce nebo chirurgickými srdečními zákroky, zejména pokud je nízký srdeční výdej spojen se zvýšeným plicním kapilárním tlakem.

Při srdečním selhání a současné akutní či chronické ischemii myokardu je nutno přizpůsobit dávky dobutaminu tak, aby nenastával výraznější vzestup srdeční frekvence nebo krevního tlaku, protože jinak by se mohla, zvláště u pacientů s relativně dobrou funkcí komor, ischemie zhoršit.

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se klinických výsledků, včetně dlouhodobé morbidity a úmrtnosti. Zatím neexistují žádné údaje podporující dlouhodobý příznivý účinek na morbiditu a úmrtnost.

Dobutamin nemá přímý dopaminergní účinek na renální perfuzi.

Pediatrická populace

Dobutamin vykazuje inotropní efekt také u dětí, ale hemodynamická odpověď je trochu odlišná než odpověď u dospělých. Přestože srdeční výdej se u dětí zvyšuje, systémová vaskulární rezistence a ventrikulární plnicí tlak mají u dětí tendenci klesat méně a srdeční frekvence a arteriální krevní tlak mají tendenci stoupat více v porovnání s dospělými. Plicní tlak v zaklínění může během infuze dobutaminu u dětí do jednoho roku věku stoupat.

Zdá se, že zvýšení srdečního výdeje je dosaženo při rychlosti i.v. infuze 1,0 µg/kg/min, zvýšení systolického tlaku při 2,5 µg/kg/min a srdeční frekvence se mění při 5,5 µg/kg/min.

Zvýšení rychlosti infuze dobutaminu z 10 na 20 µg/kg/min většinou vede k dalšímu zvýšení srdečního výdeje.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie

Ischemická diagnostika: Díky pozitivně inotropním testům a zejména díky pozitivním chronotropním účinkům při dobutaminové zátěži se zvyšuje potřeba kyslíku (a substrátu) v myokardu. Při již existující stenóze koronární arterie vede nedostatečné zvýšení průtoku koronární krve k lokální hypoperfuzi, kterou lze na echokardiogramu prokázat ve formě nově vyvinuté poruchy motility stěny myokardu v příslušném segmentu.

Diagnostika životaschopnosti: Životaschopný myokard, který je na echokardiogramu hypokinetický nebo akinetický (kvůli omračování, hibernaci), má kontraktilní funkční rezervu. Tato kontraktilní funkční rezerva je zvláště stimulována pozitivně inotropními účinky během zátěžového testování dobutaminu při nižších dávkách (5 – 20 µg/kg/min). Na echokardiogramu lze ukázat zlepšení systolické kontraktility, tj. zvýšení motility stěny v příslušném segmentu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Účinek nastupuje asi za 1 – 2 minuty po zahájení infuze, zatímco rovnovážných hladin v plazmě se při kontinuální infuzi dosahuje až po 10 – 12 minutách. Hladiny rovnovážného stavu v plazmě stoupají lineárně jako funkce dávky a rychlosti infuze. Poločas je 2 – 3 minuty, distribuční objem je 0,2 l/kg, plazmatická clearance je nezávislá na srdečním výdeji a je 2,4 l/min/m².

Biotransformace

Dobutamin je metabolizován převážně v tkáních a játrech. Vznikají hlavně konjugované glukuronidy a farmakologicky inaktivní 3-O-metyldobutamin.

Eliminace

Vylučování metabolitů probíhá močí (více než 2/3 dávky) a menší míře žlučí.

Pediatrická populace

U většiny pediatrických pacientů je mezi plazmatickou koncentrací dobutaminu a hemodynamickou odpovědí log-lineární závislost, což také odpovídá modelu prahové hodnoty.

Clearance dobutaminu odpovídá v dávkovém rozmezí 0,5 až 20 µg/kg/min kinetice prvního řádu. Plazmatická koncentrace dobutaminu se může při stejné rychlosti infuze lišit u pediatrických pacientů až dvojnásobně a mezi plazmatickými koncentracemi dobutaminu nutnými k zahájení hemodynamické odpovědi a rychlostí hemodynamické odpovědi na zvyšující se plazmatické koncentrace je vysoká variabilita. Proto je v klinických situacích nutné individuálně titrovat rychlost dobutaminové infuze.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Neexistují žádné studie týkající se mutagenního a karcinogenního potenciálu dobutaminu. S ohledem na základní indikace a krátké trvání léčby se tyto studie jeví jako málo významné. Studie na potkanech a králících neprokázali žádné známky teratogenity. Po dávkách toxických pro matky byly u potkanů zjištěny poruchy implantace a retardace pre- i postnatálního růstu potomstva. U potkanů nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Disiričitan sodný (E 223)
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Roztoky dobutaminu se ukázaly jako inkompatibilní s:

- alkalické roztoky (např. hydrogenuhličitan sodný),
- roztoky obsahující jak disiričitan sodný, tak etanol,
- acyclovir,
- alteplasa,
- aminophyllin,
- bretylium,
- calcium chlorid,
- calcium gluconát,
- cefamandol formiát,
- sodná sůl cefalotinu,
- sodná sůl cefazolinu,
- diazepam,
- digoxin,
- sodná sůl etakrynové kyseliny,
- furosemid,
- sodná sůl heparinu,
- sodná sůl hydrokortisonnatriumsukcinát,
- insulin,
- chlorid draselný,
- síran hořečnatý,
- penicilin,
- phenytoin,
- streptokinasa,
- verapamil.

Dále jsou známy inkompatibility disiričitanu sodného:

- chloramfenikol,
- cisplatina.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený obal:

3 roky.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Dobutamin hameln 5 mg/ml infuzní roztok (250 mg v 50 ml) injekční lahvičky z bezbarvého neutrálního skla třídy I Ph. Eur. s brombutylovou gumovou zátkou typu I Ph. Eur. a hliníkovým víčkem s plastovým odtrhovacím diskem.

1, 5 nebo 10 injekčních lahviček s 50 ml infuzního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

V případě naředění má být infuzní roztok naředěn bezprostředně před použitím. Roztok má být čirý a prakticky bez viditelných částic.

Pro naředění má být použit kompatibilní infuzní roztok. Chemická a fyzikální kompatibilita byla prokázána u 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml), 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) a 0,45 % chloridu sodného (4,5 mg/ml) v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Poznámka:

Ihned po otevření ampule může krátkodobě přetrvávat sirný zápach. Kvalita léčivého přípravku však není narušena.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
317 87 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 78/503/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 8. 2021

Prodloužení registrace: 11. 4. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 2. 2025