

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dobutamin hameln 5 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje dobutamínium-chlorid, čo zodpovedá 250 mg dobutamínu.

1 ml roztoku obsahuje 5 mg dobutamínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

1 ml obsahuje 0,13 mmol (3,06 mg) sodíka.

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

1 ml obsahuje 0,06 mg disiričitanu sodného (E223).

50 ml obsahuje 3 mg disiričitanu sodného (E223).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Liek je číry, bezfarebný alebo slabozltý roztok bez viditeľných častíc (pH 3,0 – 4,5).

Osmolalita: 270 – 310 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Dobutamin hameln je indikovaný u pacientov, ktorí potrebujú pozitívne inotropnú podporu pri liečbe srdcovej dekompenzácie v dôsledku zníženej kontrakility.

Pri kardiogénnom šoku charakterizovanom zlyhávaním srdca so závažnou hypotenziou a v prípade septického šoku Dobutamin hameln môže byť prospešný, ak je pridaný k dopamínu pri poruche komorovej funkcie, zvýšenom plniacom tlaku komôr a zvýšenej systémovej rezistencii.

Dobutamin hameln môže byť použitý na zistenie ischemie myokardu a viabilného myokardu v rámci echokardiografického vyšetrenia (dobutamínová záťažová echokardiografia), ak pacienti nemôžu podstúpiť sériu záťažových testov, alebo ak záťažové testy neposkytujú dostatočné informácie.

Pediatrická populácia

Dobutamin hameln je indikovaný vo všetkých pediatrických vekových skupinách (od novorodencov do 18 rokov) ako inotropná podpora pri stavoch hypoperfúzie s nízkym

srdcovým výdajom, ktoré sú výsledkom dekompenzovaného zlyhávania srdca po operácii srdca, kardiomyopatii a kardiogénnom alebo septickom šoku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávky Dobutaminu hameln musia byť upravené individuálne.

Požadovaná rýchlosť infúzie závisí od odpovede pacienta na liečbu a od zaznamenaných nežiaducich reakcií.

Dávkovanie

Dávkovanie u dospelých:

Na základe skúsenosti, väčšina pacientov odpovedá na dávky 2,5 – 10 mikrogramov dobutamínu/kg/min. V osobitých prípadoch boli podané dávky až do 40 mikrogramov dobutamínu/kg/min.

Pediatrická populácia

Dávkovanie:

Pre všetky pediatrické vekové skupiny (novorodenci až do 18 rokov) je odporúčaná úvodná dávka 5 mikrogramov/kg/minútu upravená podľa klinickej odpovede na 2 - 20 mikrogramov/kg/minútu. Občas aj nízka dávka ako 0,5 - 1,0 mikrogram/kg/minútu vyvolá klinickú odpoveď.

Sú dôvody domnievať sa, že u detí je minimálna účinná dávka vyššia než u dospelých. Pri vyšších dávkach sa odporúča opatrnosť, pretože sú taktiež dôvody sa domnievať, že maximálne tolerované dávky sú u detí nižšie než u dospelých. Väčšina nežiaducich účinkov (obzvlášť tachykardia) bola pozorovaná pri dávkach 7,5 mikrogramov/kg/minútu alebo vyšších, ale na rýchle zvrátenie nežiaducich účinkov je potrebné len spomalenie rýchlosti alebo ukončenie infúzie dobutamínu.

U pediatrických pacientov bola pozorovaná vysoká variabilita plazmatických koncentrácií potrebných na začatie hemodynamickej odpovede (prahová hodnota), ako aj rýchlosti hemodynamickej odpovede na zvyšujúce sa plazmatické koncentrácie, čo poukazuje na to, že potrebná dávka u detí nemôže byť stanovená vopred, ale má sa starostlivo titrovať, pretože u detí je pravdepodobne užšia terapeutická šírka.

Tabuľky infúzných rýchlostí s rôznymi úvodnými koncentraciami pre rôzne dávkovania:

Dávkovanie pre systémy na podávanie infúzií

Jedna injekčná liekovka Dobutaminu hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml) zriedená do objemu roztoku 500 ml (výsledná koncentrácia 0,5 mg/ml)

Rozsah dávky		Špecifikácie v ml/h* (kvapky/min)		
		Hmotnosť pacienta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Nízka 2,5 µg/kg /min	ml/h (kvapky/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Stredná 5 µg/kg/ min	ml/h (kvapky/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Vysoká 10 µg/kg /min	ml/h (kvapky/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* V prípade dvojnásobných koncentrácií, t.j. 500 mg dobutamínu pridaného do 500 ml alebo 250 mg pridaného do 250 ml objemu roztoku, musí byť rýchlosť infúzie polovičná.

Dávkovanie pre injekčné pumpy

Jedna injekčná liekovka nezriedeného Dobutaminu hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml)
(výsledná koncentrácia 5 mg/ml)

Rozsah dávky		Špecifikácie v ml/h (ml/min)		
		Hmotnosť pacienta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Nízka 2,5 µg/kg /min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Stredná 5 µg/kg/ min	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Vysoká 10 µg/kg /min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Zvolená injekčná pumpa musí byť vhodná s ohľadom na objem a rýchlosť podávania.

Podrobné informácie ohľadom vhodných roztokov na riedenie pozri časť 6.6.

Dobutamínová záťažová echokardiografia (iba populácia dospelých)

Podávanie v záťažovej echokardiografii sa uskutočňuje postupným zvyšovaním infúzie dobutamínu.

Najčastejšie používaná dávkovacia schéma začína dávkou 5 mikrogramov/kg/min dobutamínu zvýšenej každé 3 minúty na 10, 20, 30, 40 mikrogramov/kg/min, až pokiaľ sa nedosiahne diagnostický cieľový ukazovateľ (pozri metódu a trvanie podávania). Ak sa nedosiahne diagnostický cieľový ukazovateľ, môže sa na zvýšenie srdcovej frekvencie podať atropínium-sulfát v dávke 0,5 až 2 mg v rozdelených dávkach po 0,25 - 0,5 mg v 1-minútových intervaloch. Alternatívne sa môže rýchlosť infúzie dobutamínu zvýšiť na 50 mikrogramov/kg/min.

Skúsenosti s používaním u detí a dospelých sú obmedzené na liečbu pacientov vyžadujúcich pozitívnu inotropnú podporu.

Spôsob podávania

Injekčná liekovka s Dobutamínom hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml)

Iba na intravenóznú infúziu. V prípade použitia injekčnej pumpy nie je riedenie potrebné.

Intravenózna infúzia s dobutamínom je taktiež možná po zriedení s kompatibilnými infúznymi roztokmi, ktorými sú 5 % roztok glukózy (50 mg/ml), 0,9 % roztok chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 0,45 % roztok chloridu sodného (4,5 mg/ml) v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml). (Podrobnejšie informácie ohľadom riedenia, prosím, pozri časť 6.6). Infúzne roztoky sa majú pripraviť bezprostredne pred použitím (Pre informácie o čase použiteľnosti, pozri časť 6.3).

Vzhľadom na krátky polčas sa dobutamín musí podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia.

Dávka dobutamínu sa má pri ukončovaní liečby postupne znižovať.

Trvanie liečby závisí od klinických požiadaviek, má byť stanovené lekárom a má byť čo najkratšie.

Ak sa dobutamín podáva nepretržite dlhšie ako 72 hodín, môže sa vyskytnúť tolerancia vyžadujúca zvýšenie dávky.

V priebehu podávania dobutamínu má byť dôkladne sledovaná srdcová frekvencia, srdcový rytmus, krvný tlak, diuréza a rýchlosť infúzie. Ak je to možné, má sa sledovať srdcový výdaj, centrálny venózný tlak (CVT), a pľúcny kapilárny tlak (PKT).

Pediatrickí pacienti: Na kontinuálnu intravenóznú infúziu pomocou infúznej pumpy zriedte na koncentráciu 0,5 až 1 mg/ml (max. 5 mg/ml v prípade obmedzenia tekutín) s 5 % roztokom glukózy (50 mg/ml) alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml). Vyššie koncentrácie roztokov podávať iba centrálnym venóznym katétrom. Intravenózna infúzia s dobutamínom je nekompatibilná s bikarbonátom a inými silnými alkalickými roztokmi.

Neonatologická intenzívna starostlivosť: Zriedte 30 mg/kg telesnej hmotnosti do výsledného objemu 50 ml infúznej kvapaliny. Rýchlosť intravenózne infúzie 0,5 ml/hodinu poskytuje dávku 5 mikrogramov/kg/minútu.

Dobutamínová záťažová echokardiografia (iba populácia dospelých)

Na zistenie ischémie myokardu a viabilného myokardu môže dobutamín podať iba lekár s dostatočnými skúsenosťami s vykonávaním kardiologických záťažových testov. Je potrebné nepretržité sledovanie všetkých oblastí stien srdca prostredníctvom echokardiografie a EKG rovnako ako aj kontrola krvného tlaku.

Musia byť dostupné monitorovacie zariadenia ako aj záchranné lieky (t.j. defibrilátor, i.v. betablokátory, nitráty, atď.) a prítomný personál musí byť vyškolený v resuscitácii.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6

4.3 Kontraindikácie

Dobutamín sa nesmie používať v prípade:

- precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, vrátane pacientov s bronchiálnou astmou s hypersensitivitou na sulfity,

- mechanickej obštrukcie plnenia komôr a/alebo vyprázdňovania komôr ako napríklad perikardiálna tamponáda, konstričná perikarditída, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia, závažná aortálna stenóza,
- hypovolemických stavov,
- feochromocytómu.

Dobutamínová záťažová echokardiografia

Dobutamín sa nesmie používať na zistenie ischemie myokardu a viabilného myokardu v prípade:

- nedávneho infarktu myokardu (v priebehu posledných 30 dní),
- nestabilnej angíny pectoris,
- stenózy hlavnej ľavej koronárnej artérie,
- hemodynamicky významnej obštrukcie vyprázdňovania ľavej komory vrátane hypertrofickej obštrukčnej kardiomyopatie,
- hemodynamicky významnej chlopňovej chyby srdca,
- závažného zlyhávania srdca (NYHA III alebo IV),
- predispozície alebo zdokumentovanej anamnézy klinicky významnej alebo chronickej arytmie, najmä rekurentnej perzistentnej komorovej tachykardie,
- významných porúch vedenia,
- akútnej perikarditídy, myokarditídy alebo endokarditídy,
- disekcie aorty,
- aneuryzmy aorty,
- zlých podmienok na sonografické zobrazovanie,
- nedostatočne liečenej/kontrolovanej artériovej hypertenzie,
- obštrukcie komorového plnenia (konstričná perikarditída, perikardiálna tamponáda),
- hypovolémie,
- predchádzajúcej precitlivenosti na dobutamín a u pacientov s bronchiálnou astmou, ktorí sú precitlivení na sulfity,
- feochromocytómu.

Poznámka:

Pri podaní atropínu sa musia dodržať príslušné kontraindikácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri liečbe dobutamínom bol pozorovaný lokálny nárast alebo pokles koronárneho krvného prietoku, ktorý môže mať vplyv na spotrebu kyslíka v myokarde. Klinické prejavy pacientov so závažnou ischemickou chorobou srdca sa môžu zhoršiť, obzvlášť ak je liečba dobutamínom sprevádzaná značným zvýšením srdcovej frekvencie a/alebo krvného tlaku. Preto tak, ako pri všetkých liekoch s pozitívne inotropným účinkom sa musí rozhodnutie o použití dobutamínu na liečbu pacientov s ischemiou srdca individuálne zvážiť.

Z dôvodu rizika arytmií a neistoty ohľadom dlhodobých účinkov na dysfunkciu myokardu sa majú pri liečbe akútneho zlyhania srdca (acute heart failure, AHF) používať s opatrnosťou inotropné liečivá, akým je dobutamín.

Keďže sa môžu vyskytnúť zmeny hladiny draslíka v sére, hladina draslíka sa má monitorovať.

Ak sa dobutamín podáva nepretržite viac ako 72 hodín, môže sa vyskytnúť fenomén tolerancie (tachyfylaxia), ktorý vyžaduje zvýšenie dávky.

V súvislosti s liečbou dobutamínom bol zriedkavo popisovaný náhly pokles krvného tlaku (hypotenzia). Zníženie dávky alebo prerušenie infúzie zvyčajne vedie k rýchlemu návratu krvného tlaku na bazálne hodnoty, ale niekedy môže byť potrebná intervencia a reverzibilita nemusí nastať okamžite.

Pred podaním dobutamínu sa má upraviť hypovolémia.

Dobutamín môže interferovať so stanovením chloramfenikolu metódou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC).

Pediatrická populácia

Dobutamín bol podaný deťom s hypoperfúznymi stavmi s nízkym výdajom v dôsledku dekompenzovaného zlyhávania srdca, operácie srdca a kardiogénneho a septického šoku. V porovnaní s dospelými môžu byť u detí niektoré hemodynamické účinky dobutamínium-chloridu kvalitatívne alebo kvantitatívne odlišné.

Nárast srdcovej frekvencie a krvného tlaku sa zdá byť u detí omnoho častejší a intenzívnejší. Pľúcny tlak v zaklivení u detí nemusí poklesnúť, ako je to u dospelých, alebo môže dokonca narásť, najmä u detí do jedného roka. Uvádza sa, že kardiovaskulárny systém novorodenca je menej citlivý na dobutamín a zdá sa, že hypotenzný účinok je pozorovaný častejšie u dospelých pacientov než u malých detí.

Preto sa má vzhľadom na farmakodynamické vlastnosti podávanie dobutamínu deťom starostlivo monitorovať.

Dobutamínová záťažová echokardiografia (iba populácia dospelých)

Z dôvodu možných život ohrozujúcich komplikácií sa má podanie dobutamínu pri dobutamínovej záťažovej echokardiografii vykonať iba lekárom s dostatočnými skúsenosťami s použitím dobutamínu na túto indikáciu.

Ruptúra srdca je potenciálnou komplikáciou infarktu myokardu. Riziko ruptúry srdca (septa a voľnej steny) môže byť ovplyvnené rôznymi faktormi vrátane miesta a času od infarktu. Počas dobutamínového záťažového testu boli zaznamenané veľmi zriedkavé správy o úmrtí z dôvodu akútnej ruptúry srdca. Tieto udalosti sa vyskytli počas vyšetrenia pred prepustením z nemocnice u pacientov hospitalizovaných s nedávnym (do 4 – 12 dní) infarktom myokardu. V hlásených prípadoch ruptúry voľnej steny ukázal pokojový echokardiogram dyskinetickú a stenčenú spodnú stenu. Pacienti, ktorí sa považujú za rizikových z hľadiska ruptúry srdca počas dobutamínového testu, preto majú byť pred testovaním starostlivo vyšetrení.

Dobutamínová záťažová echoradiografia musí byť prerušená, ak sa vyskytne jeden z nasledujúcich diagnostických cieľových ukazovateľov:

- dosiahnutie vekom predpokladanej maximálnej srdcovej frekvencie
- [(220-vek v rokoch) x 0,85],
- pokles systolického krvného tlaku o viac ako 20 mmHg,
- nárast krvného tlaku nad 220/120 mmHg,
- progresívne symptómy (angína pectoris, dyspnoe, závraty, ataxia),
- progresívna arytmia (napr. „coupling“, ventrikulárne salvy),
- progresívna porucha vedenia,
- nedávno vzniknuté poruchy pohyblivosti steny vo viac ako 1 segmente steny (16-segmentový model),
- nárast endsystolického objemu,
- vznik repolarizačnej abnormality (v dôsledku ischemie horizontálna alebo descendentná depresia ST segmentu o viac ako 0,2 mV pri intervale 80 (60) ms po

- bode J v porovnaní s východiskovou hodnotou, progresívny alebo monofázický nárast ST segmentu nad 0,1 mV u pacientov bez predchádzajúceho infarktu myokardu,
- dosiahnutie maximálnej dávky.

Pri podaní dobutamínu počas záťažovej echokardiografie je možnou závažnou komplikáciou stresová kardiomyopatia (syndróm Takotsubo) (pozri časť 4.8). Podanie dobutamínu počas záťažovej echokardiografie smie vykonať len lekár s dostatočnými skúsenosťami s danou procedúrou. Lekár má byť počas testu a obdobia zotavenia ostražitý a pripravený vykonať počas testu vhodný terapeutický zákrok. V prípade výskytu stresovej kardiomyopatie (syndróm Takotsubo) treba podanie dobutamínu ihneď zastaviť.

V prípade vážnych komplikácií (pozri časť 4.8) musí byť dobutamínová záťažová echokardiografia okamžite ukončená.

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

Tento liek obsahuje 3,06 mg **sodíka** v 1 ml roztoku.

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 153 mg **sodíka**. To sa rovná 7,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Dobutamin hameln obsahuje **disiričitan sodný** (E223), ktorý môže zriedkavo vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

Po ukončení infúzie, pacienti musia byť monitorovaní až do stabilizácie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Prostredníctvom kompetitívnej receptorovej inhibície môže byť sympatomimetický účinok dobutamínu redukovaný súčasným podávaním blokátora beta-receptorov. Navyše, alfa-agonistické účinky môžu spôsobiť periférnu vazokonstrikciu s následným zvýšením krvného tlaku.

Pri súčasnej blokáde alfa-receptorov môžu prevládajúce beta-mimetické účinky spôsobiť tachykardiu a periférnu vazodilatáciu.

Súbežné podávanie dobutamínu a prevažne venózne pôsobiacich vazodilatancií (napr. nitráty, nitroprusid sodný) môže spôsobiť väčší nárast srdcového výdaja ako aj výrazný pokles periférnej rezistencie a komorového plniaceho tlaku než podanie jedného z liečiv samostatne.

Podávanie dobutamínu pacientom s diabetom môže spôsobiť zvýšenú potrebu inzulínu. U pacientov s diabetom sa majú sledovať hladiny inzulínu na začiatku liečby dobutamínom, pri zmene rýchlosti infúzie a ukončení infúzie. Ak je to nevyhnutné, dávky inzulínu musia byť prispôbené podľa potreby.

Súbežné podávanie vysokých dávok dobutamínu s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (napr. kaptopril) môže spôsobiť nárast srdcového výdaja sprevádzaný zvýšenou spotrebou kyslíka myokardom. V tomto kontexte bola hlásená bolesť na hrudníku a poruchy rytmu.

Dobutamín kombinovaný s dopamínom spôsobuje – v závislosti od dávky dopamínu a na rozdiel od jeho samostatného podania – zreteľnejší nárast krvného tlaku ako aj pokles alebo žiadnu zmenu komorového plniaceho tlaku.

Disiričitan sodný je veľmi reaktívna zlúčenina. Preto sa predpokladá, že tiamín (vitamín B₁) bude katabolizovaný pri súbežnom podaní s týmto liekom.

Pri podávaní dobutamínu s inhalačnými anestetikami je potrebná opatrnosť, pretože súbežné použitie môže zvýšiť excitabilitu myokardu a riziko ventrikulárnych extrasystol.

Účinky dobutamínu môžu byť zosilnené pri súčasnom užívaní entakapónu.

Dobutamínová záťažová echokardiografia

V prípade antianginózneho liečby, najmä pri liečivách znižujúcich srdcovú frekvenciu, ako sú betablokátory, je ischemická reakcia na záťaž menej výrazná alebo sa nemusí prejaviť. Preto môže byť potrebné prerušiť antianginóznou liečbu 12 hodín pred dobutamínovou záťažovou echokardiografiou.

Pri pridávaní atropínu na najvyššiu titračnú hladinu dobutamínu:
Z dôvodu predĺženého trvania protokolu záťažovej echokardiografie, vyššej celkovej dávky dobutamínu a súčasného podávania atropínu, existuje zvýšené riziko nežiaducich reakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pretože nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti dobutamínu u gravidných žien a nie je známe, či dobutamín prestupuje placentou, dobutamín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži potenciálne riziká pre plod a neexistujú bezpečnejšie terapeutické alternatívy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dobutamín vylučuje do ľudského mlieka, preto je nutná opatrnosť. Ak je počas dojčenia pre matku nutná liečba dobutamínom, dojčenie sa má počas liečby prerušiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neaplikovateľné.

4.8 Nežiaduce účinky

Hodnotenie nežiaducich účinkov je založené na nasledujúcej stupnici frekvencie:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé:	< 1/10 000
Neznáme:	nedá sa odhadnúť z dostupných údajov

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: Eozinofília, inhibícia agregácie trombocytov (iba pri kontinuálnej infúzií počas niekoľkých dní)

Poruchy imunitného systému

Časté: Boli hlásené reakcie z precitlivenosti vrátane vyrážky a eozinofilnej myokarditídy.

Menej časté: Disiričitan sodný môže spôsobiť alergické reakcie vrátane anafylaxie, život ohrozujúcich alebo ľahkých astmatických záchvatov (pozri časť 4.4).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti/ Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: Hypokaliémia

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy

Veľmi zriedkavé: U pacientov s ťažkým zlyhaním obličiek, ktorí dostávali dobutamín, bol hlásený myoklonus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti/ Poruchy ciev

Veľmi časté: Zvýšenie srdcovej frekvencie o ≥ 30 úderov/min

Časté: Zvýšenie krvného tlaku o ≥ 50 mmHg. U pacientov s artérovou hypertenziou je vyššia pravdepodobnosť zvýšenia krvného tlaku. Pokles krvného tlaku, ventrikulárna dysrhythmia, ventrikulárne extrasystoly závislé od dávky. Zvýšená frekvencia komôr u pacientov atriálnou fibriláciou. Títo pacienti majú byť digitalizovaní pred infúziou dobutamínu. Vazokonstrikcia najmä u pacientov, ktorí boli predtým liečení betablokátormi. Anginózna bolesť, palpitácie.

Menej časté: Ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia, atriálna fibrilácia.

Veľmi zriedkavé: Bradykardia, ischemia myokardu, infarkt myokardu, zastavenie srdca

Neznáme: Zníženie pľúcneho kapilárneho tlaku

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky zahŕňajú zvýšenie systolického tlaku krvi, systémovú hypertenziu alebo hypotenziu, tachykardiu, bolesť hlavy a zvýšenie pľúcneho tlaku v zaklinení vedúce k pľúcnej kongescii a edému a symptomatické ťažkosti.

Dobutamínová záťažová echokardiografia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti/ Poruchy ciev

Veľmi časté: Dyskomfort pri angíne pectoris, ventrikulárne extrasystoly s frekvenciou $> 6/\text{min.}$, elevácia segmentu ST na elektrokardiograme.

Časté: Supraventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia

Menej časté: Ventrikulárna fibrilácia, infarkt myokardu, atriálna fibrilácia, obštrukcia výtokového traktu ľavej komory.

Veľmi zriedkavé: Výskyt atrioventrikulárneho bloku 2. stupňa, koronárne vazospazmy. Smrteľná ruptúra srdca (pozri časť 4.4).

Hypertenzná/hypotenzná dekompenzácia krvného tlaku, výskyt gradientov intrakavitárneho tlaku, palpitácie.

Neznáme: Stresová kardiomyopatia (syndróm Takotsubo) (pozri časť 4.4)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: Bronchospazmus, dýchavičnosť

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Exantém

Veľmi zriedkavé: Petechiálne krvácanie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: Bolest' na hrudníku

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: Zvýšené nutkanie na močenie pri vysokých dávkach infúzie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Horúčka, flebitída v mieste vpichu injekcie
V prípade náhodnej paravenózne infiltračie môže vzniknúť lokálny zápal.

Veľmi zriedkavé: Kožná nekróza

Ďalšie nežiaduce účinky

Nepokoj, parestázie, tremor, pocit tepla a úzkosť, myoklonický spazmus.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania

Príznaky sú obvykle spôsobené nadmernou stimuláciou beta-receptorov. Príznaky môžu zahŕňať nauzeu, vracanie, anorexiu, tremor, úzkosť, palpitácie, bolesť hlavy, angínóznou bolesť a nešpecifikovanú bolesť na hrudníku. Pozitívne inotropné a chronotropné účinky na srdce môžu spôsobiť hypertenziu, supraventrikulárnu/ventrikulárnu arytmiu a dokonca ventrikulárnu fibriláciu, ako aj ischemiu myokardu. Môže sa vyskytnúť hypotenzia v dôsledku periférnej vazodilatácie.

Liečba predávkovania

Dobutamín sa rýchlo metabolizuje a má krátke trvanie účinku (polčas 2 - 3 minúty).

V prípade predávkovania sa má podávanie dobutamínu ukončiť. Ak je to potrebné, musia sa okamžite vykonať resuscitačné postupy. V podmienkach intenzívnej starostlivosti musia byť monitorované a podľa potreby upravené vitálne parametre. Musia sa udržiavať ustálené koncentrácie krvných plynov a sérových elektrolytov.

Závažné ventrikulárne arytmie sa môžu liečiť podaním lidokaínu alebo betablokátora (napr. propranolol).

Angína pectoris sa má liečiť sublinguálne podaným nitrátom alebo prípadne krátkodobou pôsobiacim i.v. betablokátorom (napr. esmolol).

V prípade hypertenznej reakcie je zvyčajne postačujúce zníženie dávky alebo ukončenie infúzie.

Pri perorálnom podaní je množstvo absorbované z úst alebo gastrointestinálneho traktu nepredvídateľné. V prípade náhodného perorálneho podania sa môže resorpcia znížiť podaním aktívneho uhlia, ktoré je často účinnejšie ako podanie emetik alebo vykonanie gastrickej laváže.

Prínos forsírovanej diurézy, peritoneálnej dialýzy, hemodialýzy alebo hemoperfúzie pomocou aktívneho uhlia nebol preukázaný v prípadoch predávkovania dobutamínom.

Dobutamínová záťažová echokardiografia

Ak sa použije niektorá z bežných dávkovacích schém, toxické dávky sa nedosiahnu, a to ani kumulatívne. V prípade závažných komplikácií počas diagnostického podania dobutamínu sa musí infúzia ihneď ukončiť a musí sa zabezpečiť dostatočný prísun kyslíka a ventilácia. Liečba angíny pectoris sa má vykonať intravenóznym betablokátorom s veľmi krátkodobým účinkom. V prípade potreby sa môže angína pectoris liečiť aj sublinguálne podaným nitrátom. Antiarytmiká triedy I a III sa nesmú podávať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaká, adrenergiká a dopamínergiká
ATC kód: C01CA07

Mechanizmus účinku

Dobutamín je syntetický, sympatomimetický amín, štruktúrou príbuzný s izoproterenolom a dopamínom, a podáva sa ako racemát. Pozitívne inotropný účinok je hlavne založený na agonistickom účinku na srdcové β_1 -receptory, ale tiež na srdcové α_1 -receptory; čo vedie k zvýšeniu kontrakility so zvýšením tepového objemu a srdcového výdaja. Dobutamín má tiež agonistický účinok na periférne β_2 -receptory a v menšej miere na periférne α_2 -receptory.

Farmakodynamické účinky

V súlade s farmakologickým profilom sa vyskytujú pozitívne chronotropné účinky, ako aj účinky na periférny vaskulárny systém. Tieto sú však menej výrazné ako účinky iných katecholamínov. Hemodynamické účinky závisia od dávky. Srdcový výdaj sa zvyšuje hlavne v dôsledku zvýšenia tepového objemu; zvýšenie srdcovej frekvencie sa pozoruje najmä pri vyšších dávkach. Dochádza k zníženiu plniaceho tlaku v ľavej komore a systémovej vaskulárnej rezistencii. Pri vyšších dávkach dochádza tiež k zníženiu pľúcnej rezistencie. Zriedkavo je možné pozorovať nepatrné zvýšenie systémovej vaskulárnej rezistencie. Zvýšenie objemu v dôsledku zvýšenia srdcového výdaja sa považuje za dôvod zvýšenia krvného tlaku. Dobutamín účinkuje priamo, nezávisle od koncentrácií synaptických katecholamínov, nepôsobí na mieste dopamínového receptora a - na rozdiel od dopamínu - nemá žiadny vplyv na uvoľňovanie endogénneho noradrenalínu (norepinefrínu).

Znižuje sa doba zotavenia sínusového uzla a doba vedenia A-V. Dobutamín môže spôsobiť sklon k arytmií. Ak sa podáva nepretržite dlhšie ako 72 hodín, boli pozorovaný fenomén tolerance. Dobutamín ovplyvňuje funkcie trombocytov. Rovnako ako všetky ostatné inotropné liečivá, dobutamín zvyšuje spotrebu kyslíka v myokarde. Znížením pľúcnej vaskulárnej rezistencie a hyperperfúzie dokonca aj v hypoventilovaných alveolárnych oblastiach (tvorba pľúcneho skratu "shunt") môže v niektorých prípadoch dôjsť k relatívne zníženému prísunu kyslíka. Zvýšenie srdcového výdaja a z toho vyplývajúce zvýšenie koronárneho prietoku krvi zvyčajne kompenzuje tieto účinky a spôsobuje - v porovnaní s inými pozitívne inotropnými liečivami - priaznivý pomer prísunu a spotreby kyslíka.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dobutamín je indikovaný u pacientov, ktorí potrebujú pozitívne inotropnú podporu v liečbe srdcovej dekompenzácie v dôsledku zníženej kontrakility spôsobenej buď organickým ochorením srdca alebo operáciami srdca, najmä ak je nízky srdcový výdaj spojený so zvýšeným pľúcny kapilárnym tlakom.

V prípade zlyhávania srdca sprevádzaného akútnou alebo chronickou ischémiou myokardu sa má podávanie uskutočňovať takým spôsobom, aby sa zabránilo výraznému zvýšeniu srdcovej frekvencie alebo krvného tlaku; inak, hlavne u pacientov s relatívne dobrou komorovou funkciou, nemožno vylúčiť zhoršenie ischémie.

K dispozícii sú iba obmedzené údaje týkajúce sa klinického výsledku vrátane dlhodobej morbidity a mortality. Zatiaľ neexistujú žiadne údaje na podporu dlhodobého priaznivého účinku na morbiditu a mortalitu.

Dobutamín nemá priamy dopaminergný účinok na renálnu perfúziu.

Pediatrická populácia

Dobutamín vykazuje inotropné účinky aj u detí, ale hemodynamická odpoveď je trochu iná ako u dospelých. Hoci sa srdcový výdaj u detí zvyšuje, systémová vaskulárna rezistencia a ventrikulárny plniaci tlak majú u detí tendenciu klesať menej a srdcová frekvencia a artériový tlak majú tendenciu stúpať viac u detí ako u dospelých. U detí vo veku 12 mesiacov alebo mladších sa môže zvýšiť pľúcny tlak v zaklinení počas infúzie dobutamínu.

Predpokladá sa, že zvýšenie srdcového výdaja začína pri nízkych i.v. infúzných rýchlostiach ako 1,0 mikrogram/kg/minútu, zvýšenie systolického krvného tlaku pri 2,5 mikrogramov/kg/minútu a zmena srdcovej frekvencie pri 5,5 mikrogramov/kg/minútu.

Zvýšenie rýchlosti infúzie dobutamínu z 10 na 20 mikrogramov/kg/minútu zvyčajne vedie k ďalšiemu zvýšeniu srdcového výdaja.

Dobutamínová záťažová echokardiografia

Ischemická diagnostika: Z dôvodu pozitívne inotropných testov a najmä z dôvodu pozitívne chronotropných účinkov pri dobutamínovej záťaži sa zvyšuje potreba kyslíka (a substrátu) v myokarde. Pri už existujúcej stenóze koronárnych artérií vedie nedostatočné zvýšenie prietoku koronárnej krvi k lokálnej hypoperfúzii, ktorú je možné preukázať na echokardiograme vo forme novo vzniknutej poruchy pohyblivosti steny myokardu v príslušnom segmente.

Diagnostika viability: Viabilný myokard, ktorý je na echokardiograme hypokinetický alebo akinetický (v dôsledku omračenia, hibernácie), má kontraktilnú funkčnú rezervu. Táto kontraktilná funkčná rezerva je najmä stimulovaná pozitívne inotropnými účinkami počas záťažového testovania dobutamínom pri nižších dávkach (5 – 20 mikrogramov/kg/min). Na echokardiograme je možné vidieť zlepšenie systolickej kontrakility, to znamená zvýšenie pohyblivosti steny v príslušnom segmente.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Účinok nastupuje 1 – 2 minúty po začatí infúzie, počas kontinuálnej infúzie sa dosahujú rovnovážne plazmatické koncentrácie až po 10 – 12 minútach. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa zvyšujú v závislosti od dávky lineárne s rýchlosťou infúzie. Počas je 2 - 3

minúty, distribučný objem je 0,2 l/kg, plazmatický klírens nezávisí od srdcového výdaja a je 2,4 l/min/m².

Biotransformácia

Dobutamín sa metabolizuje hlavne v tkanive a pečeni. Metabolizuje sa hlavne na konjugované glukuronidy, ako aj na farmakologicky neaktívny 3-O-metyldobutamín.

Eliminácia

Metabolity sa vylučujú hlavne močom (viac ako 2/3 dávky) a v menšej miere žlčou.

Pediatrická populácia

U väčšiny pediatrických pacientov existuje log-lineárny vzťah medzi plazmatickou koncentráciou dobutamínu a hemodynamickou odpoveďou, ktorý je v súlade s prahovým modelom.

Klírens dobutamínu zodpovedá kinetike prvého rádu v rozmedzí dávok 0,5 až 20 mikrogramov/kg/minútu. Plazmatická koncentrácia dobutamínu sa môže líšiť až dvojnásobne u pediatrických pacientov pri rovnakej rýchlosti infúzie a existuje vysoká variabilita v plazmatickej koncentrácii dobutamínu, ktorá je nevyhnutná na vyvolanie hemodynamickej odpovede, aj v rýchlosti hemodynamickej odpovede na zvýšenie plazmatických koncentrácií. Preto sa v klinickej praxi musia rýchlosti infúzie dobutamínu individuálne titrovať.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nie sú k dispozícii žiadne štúdie týkajúce sa mutagénneho a karcinogénneho potenciálu dobutamínu. Vzhľadom na vitálne indikácie a krátke trvanie liečby sa tieto štúdie javia ako málo významné. Štúdie na potkanoch a králikoch neodhalili žiadne dôkazy o teratogénnom účinku. U potkanov sa pri dávkach toxických pre matky pozorovalo zhoršenie implantácie a spomalenie prenatálneho a postnatálneho vývinu. U potkanov nebol pozorovaný žiadny vplyv na plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

disiričitan sodný (E223)
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Roztoky dobutamínu sa ukázali ako nekompatibilné s nasledovnými:

- alkalické roztoky (napr. hydrogenuhličitan sodný),
- roztoky obsahujúce disiričitan sodný a etanol,
- aciklovir,
- altepláza,
- aminofylín,
- bretýlium,
- chlorid vápenatý,
- glukonát vápenatý,

- cefamandol-formiát,
- sodná soľ cefalotínu,
- sodná soľ cefazolínu,
- diazepam,
- digoxín,
- kyselina etakrynová (sodná soľ),
- furosemid,
- sodná soľ heparínu,
- sodná soľ kortizón-hydrogen-sukcinátu,
- inzulín,
- chlorid draselný,
- síran horečnatý,
- penicilín,
- fenytoín,
- streptokináza,
- verapamil.

Ďalej známe nekompatibility s disiričitanom sodným sú:

- chloramfenikol,
- cisplatina.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený obal:

3 roky.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita zriedených roztokov bola preukázaná počas 24 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/zriedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dobutamin hameln 5 mg/ml (250 mg v 50 ml) injekčné liekovky vyrobené z bezfarebného neutrálneho skla typu I Ph.Eur, s brómbutylovou gumovou zátkou typu I Ph.Eur a hliníkovým viečkom s plastovým vyklápacím diskom.

1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek s 50 ml infúzneho roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

V prípade riedenia sa má infúzny roztok zriediť bezprostredne pred použitím. Roztok má byť číry a prakticky bez viditeľných častíc.

Na zriedenie sa má použiť kompatibilný infúzny roztok. Chemická a fyzikálna kompatibilita sa preukázala s 5 % roztokom glukózy (50 mg/ml), 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) a 0,45 % roztokom chloridu sodného (4,5 mg/ml) v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

Poznámka:

Ihneď po otvorení injekčnej liekovky môže krátkodobo pretrvávať sýrny zápach. Kvalita lieku však nie je zhoršená.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
317 87 Hameln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0170/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025