PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ampulle Dobutamin Hameln inneholder dobutaminhydroklorid som tilsvarer 250 mg dobutamin.

20 ml ampulle
1 ml inneholder 12,5 mg dobutamin

Hjelpestoff med kjent effekt:
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 20 ml, og er så godt som "natriumfritt".

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Preparatet er en klar, fargeløs eller svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dobutamin Hameln er indisert for pasienter med behov for positiv inotropisk støtte ved behandling av hjertedekompensering på grunn av redusert kontraktilitet.

Ved kardiogent sjokk karakterisert ved hjertesvikt og alvorlig hypotensjon og ved tilfeller av septisk sjokk, kan dobutamin anvendes som tilleggsbehandling til dopamin ved ventrikulær dysfunction, økt ventrikulært fyllingstrykk og økt systemisk motstand.

Dobutamin kan også benyttes til myokardiskemi og myokardial vurdering av viabilitet ved ekkokardiografisk undersøkelse (dobutamin-stressekkokardiografi), dersom pasientene ikke kan utsettes for arbeidsbelastning eller hvis arbeidstesten ikke er av informativ verdi.

Pediatrisk populasjon
Dobutamin er indisert i alle pediatriske aldergrupper (fra nyfødte til 18 år) som inotropisk støtte ved tilstander med hypoperfusjon på grunn av lavt hjerteminuttvolum som følge av dekompensert hjertesvikt, etter hjertekirurgi, kardiomyopatier samt ved kardiogent eller septisk sjokk.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dobutamindoser må tilpasses individuelt

Den aktuelle infusjonshastigheten avhenger av pasientens respons til behandlingen og bivirkningene som opptrer.

Dosering hos voksne:
Erfaring viser at de fleste pasienter responderer på doser tilsvarende 2,5-10 mikrogram dobutamin/kg/min. I enkelttilfeller har det blitt administrert doser opptil 40 mikrogram dobutamin/kg/min.

Dosering hos barn:
Anbefalt startdose for alle pediatriske aldergrupper (fra nyfødte til 18 år) er 5 mikrogram/kg/minutt til 2 – 20 mikrogram/kg/minutt, justert i henhold til klinisk respons. I noen tilfeller vil en dose på bare 0,5 – 1,0 mikrogram/kg/minutt gi en respons.

Det er grunn til å tro at minimum effektiv dose til barn er høyere enn til voksne. Det skal utvises forsiktighet ved høye doser fordi det også er grunn til å tro at maksimal tolerert dose hos barn er lavere enn den hos voksne. De fleste bivirkningene (særlig takykardi) ble observert når dosen var 7,5 mikrogram/kg/minutt eller høyere, men reduksjon av infusjonshastigheten eller avslutning av infusjonen av dobutamin er det eneste som er nødvendig for hurtig reversering av bivirkningene.

Det er observert stor variabilitet blant pediatriske pasienter med hensyn til både plasmakonsentrasjonen som er nødvendig for å oppnå en hemodynamisk respons (terskel) og graden av hemodynamisk respons på økende plasmakonsentrasjoner. Dette viser at den nødvendige dosen til barn ikke kan fastsettes a priori, men må titreres for å ta hensyn til det antatt smalere terapeutiske vinduet hos barn.

Tabeller som viser infusjonshastighet ved forskjellige innledende konsentrasjoner for ulike doseregimer:

Dosering ved infusjon

1 ampulle Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) fortynnet til 500 ml infusjonsoppløsning (endelig konsentrasjon 0,5 mg/ml)

Doseringsområde		Spesifikasjoner i ml/t* (dråper/min)		
		Pasientens vekt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Lav 2,5 mikrogram/kg/min	ml/t (dråper/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Medium 5 mikrogram/kg/min	ml/t (dråper/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Høy 10 mikrogram/kg/min	ml/t (dråper/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* For dobbel konsentrasjon, dvs. 500 mg dobutamin tilsatt 500 ml, eller 250 mg tilsatt 250 ml infusjonsoppløsning, må infusjonshastigheten halveres.

Dosering for infusjonspumper

En ampulle Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml fortynnet til 50 ml infusjonsoppløsning (endelig konsentrasjon 5 mg/ml)

Doseringsområde		Spesifikasjoner i ml/t (ml/min)		
		Pasientens vekt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Lav 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)
Høy 10 mikrogram/kg/min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Anvendt infusjonspumpe må være tilpasset infusjonsvolumet og administrasjonshastigheten.

For detaljert informasjon om egnede oppløsninger for fortynning, se avsnitt 6.6.

Dobutamin-stressekkokardiografi

Administrasjon ved stressekkokardiografi skjer ved gradvis økning av dobutamin-infusjonen.

Det vanligste doseringsregimet starter med 5 mikrogram/kg/min dobutamin og økes hvert 3. minutt til 10, 20, 30, 40 mikrogram/kg/min, inntil diagnostisk sluttresultat er oppnådd (se angitt doseringsmetode og infusjonsvarighet).
Hvis det ikke oppnås tilfredstillende resultat, kan atropinsulfat administreres 0,5-2 mg i delte doser på 0,25-0,5 mg med 1-minutts intervaller for å øke hjertefrekvensen. Alternativt kan infusjonshastigheten for Dobutamin Hameln økes til 50 mikrogram/kg/min.

Erfaring med barn og ungdom er begrenset i forhold til behandling av pasienter med behov for positiv inotropisk støtte.

Administrasjonsmåte

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)
Infusjonskonsentratet må fortynnes før administrasjon. Kun for intravenøs infusjon.

Intravenøs infusjon av Dobutamin Hameln er også mulig etter fortynning med kompatible infusjonsoppløsninger slik som glukoseoppløsning 50 mg/ml, natriumklorid 9 mg/ml eller natriumklorid 4,5 mg/ml i glukoseoppløsning 50 mg/ml. (For detaljert informasjon om fortynning, se pkt. 6.6). Infusjonsoppløsningen skal forberedes umiddelbart før bruk (For informasjon om holdbarhet, se pkt. 6.3.).

På grunn av den korte halveringstiden må Dobutamin Hameln gis som kontinuerlig intravenøs infusjon.

Dosering med Dobutamin Hameln bør reduseres gradvis når behandlingens avsluttes.

Varigheten av behandlingen avhenger av kliniske krav og skal avgjøres av lege, og bør være så kort som mulig.

Dersom dobutamin administreres sammenhengende i mer enn 72 timer, kan det oppstå toleranse som krever at dosen må økes.

Ved administrasjon av Dobutamin Hameln, skal hjertefrekvens, hjerterytme, blodtrykk, diurese og infusjonshastighet overvåkes nøye. Under administrasjonsperioden med dobutamin bør minuttvolumet, sentralt venøst trykk (CVP) og pulmonalt kapillærtrykk (PCP) monitoreres om mulig.

Pediatrisk populasjon: Til kontinuerlig intravenøs infusjon med en infusjonspumpe skal det fortynnes til en konsentrasjon på 0,5 til 1 mg/ml (maks. 5 mg/ml ved væskerestriksjon) med glukose 5 % eller natriumklorid 0,9 %. Oppløsninger med høyere konsentrasjoner skal bare infuseres gjennom et sentralt venekateter. Intravenøs infusjon av dobutamin er ikke kompatibelt med bikarbonat og andre alkaliske oppløsninger.

Neonatal intensivbehandling: Det skal fortynnes 30 mg/kg kroppsvekt til et endelig volum på 50 ml infusjonsvæske. En intravenøs infusjonshastighet på 0,5 ml/time gir en dose på 5 mikrogram/kg/minutt.

Dobutamin-stressekkokardiografi

For å finne myokardial iskemi- og levedyktig myokard, kan Dobutamin Hameln kun administreres av lege som har tilstrekkelig erfaring med gjennomføring av kardiologiske stresstester. Det kreves kontinuerlig overvåking av alle veggområder ved ekkokardiografi, og EKG samt kontroll av blodtrykk er nødvendig.

Nødvendig overvåkingsutstyr i likhet med akuttmedisiner må være tilgjengelig (f.eks. defibrillator, I.V. betablokkere, nitrater, osv.), og personale med erfaring i prosedyrer for resusitering må være tilstede.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Dobutamin må ikke brukes ved forekomst av:
- overfølsomhet overfor virkestoffet dobutamin eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- mekanisk obstruksjon av ventrikulær fylling og/eller slagvolum som f.eks. perikardtamponade, konstriktiv perikarditt, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, alvorlig aortastenose,
- hypovolemiske forhold.

Dobutamin-stressekkokardiografi

Dobutamin må ikke benyttes til å finne myokardial iskemi- og levedyktig myokard i tilfeller av:
- nylig gjennomgått myokardinfarkt (innen siste 30 dager),
- ustabil angina pectoris,
- stenose av hovedgrenen til venstre coronararterie,
- hemodynamisk signifikant obstruksjon av slagvolumet for venstre ventrikkel, inkludert hypertrofisk, obstruktiv kardiomyopati,
- hemodynamisk signifikant hjerteklaffdefekt,

- alvorlig hjertesvikt (NYHA III eller IV),
- predisposisjon for eller tidligere dokumentert medisinsk historie med klinisk signifikant eller kronisk arytmi; særlig tilbakevendende, persisterende ventrikulær takycardi,
- signifikant ledningsforstyrrelse,
- akutt perikarditt, myokarditt eller endokarditt,
- aortadisseksjon,
- aorta-aneurisme,
- i tilfeller med dårlige sonografi forhold,
- utilstrekkelig behandlet/kontrollert arteriell hypertensjon,
- blokkering av ventrikulær fylling (konstriktiv perikarditt, perikardtamponade),
- hypovolemi,
- tidligere erfaring med hypersensitivitet for dobutamin.

Merk:
Hvis det administreres atropin, må muligheten for at de respektive kontraindikasjoner inntreffer, være under observasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobutamin må ikke brukes til pasienter med bronkial astma som er hypersensitive for sulfitt.

En lokal økning eller reduksjon av koronar blodgjennomstrømning, som kan innvirke på oksygenbehovet til myokard, er blitt observert ved behandling med dobutamin. For pasienter med alvorlig hjertesykdom kan det kliniske bilde forverres, spesielt hvis behandling med dobutamin ledsages av betydelig økning i hjertefrekvens og/eller blodtrykk. Derfor, som for alle inotroper, må det for hver enkelt pasient vurderes individuelt hvorvidt dobutamin skal benyttes for behandling av iskemisk hjerte.

På grunn av faren for arytmi samt usikkerhet med hensyn til langtidseffekt ved myokard dysfunksjon, bør inotrope stoffer som dobutamin, brukes med forsiktighet ved behandling av akutt hjertesvikt.

Da det kan oppstå endringer i serum-kaliumnivået, bør nivået av kalium monitoreres.

Hvis dobutamin administreres sammenhengende i mer enn 72 timer, kan det oppstå toleransefenomener (takyfylaksi) som medfører at nødvendig dose må økes.

Akutt blodtrykksfall (hypotensjon) har en sjelden gang blitt beskrevet i forbindelse med dobutaminbehandling. Reduksjon av dose eller avbrudd av infusjonsbehandlingen resulterer vanligvis i hurtig normalisering til utgangsverdier, men i noen tilfeller kan intervensjon være nødvendig, da normaliseringen ikke alltid er umiddelbar.

Dobutamin kan interferere med HPLC bestemmelse av kloramfenikol.

<u>Pediatrisk populasjon</u>
Dobutamin er blitt administrert til barn ved tilstander med hypoperfusjon på grunn av lavt minuttvolum som følge av dekompensert hjertesvikt, etter hjertekirurgi samt ved kardiogent eller septisk sjokk. Noen av de hemodynamiske effektene av dobutaminhydroklorid kan være kvantitativt eller kvalitativt forskjellige hos barn, sammenlignet med voksne.
Endringer i pulsfrekvens og blodtrykk synes å forekomme oftere og med større intensitet hos barn. Kiletrykket i lungene blir ikke redusert hos barn på samme måte som voksne, det kan derimot øke, særlig hos spedbarn under 1 år. Det er rapportert at det kardiovaskulære systemet

hos nyfødte er mindre følsomt overfor dobutamin, og hypotensive effekter er oftere observert hos voksne pasienter enn hos små barn.

Derfor skal bruken av dobutamin hos barn overvåkes nøye med tanke på disse farmakodynamiske egenskapene.

Dobutamin-stressekkokardiografi

På grunn av mulige livstruende komplikasjoner, må administrasjon av dobutamin for stressekkokardiografi, kun gjøres av lege med tilstrekkelig erfaring av bruk av dobutamin for denne indikasjonen.

Bruk av dobutamin-stressekkokardiografi må avbrytes dersom en av følgende diagnostiske tilstander inntreffer:

- Aldersbetinget maksimal hjertefrekvens [(220-alder) x 0,85],
- Systolisk blodtrykkfall større enn 20 mmHg,
- Blodtrykksøkning over 220/120 mmHg,
- Progredierende symptomer (angina pectoris, dyspné, svimmelhet, ataksi),
- Progredierende arytmi (f.eks. kobling, kortvarig ventrikulær takycardi),
- Progredierende ledningsforstyrrelser,
- Nylig utviklede vegg-motilitetsforstyrrelser i mer enn 1 veggsegment (16-segments-modell),
- Økning i endesystolisk volum,
- Utvikling av repolariseringsanomaliteter (dvs. iskemi horisontalt eller fallende depresjon av ST-segmentet mer enn 0,2 mV ved et intervall på 80 (60) ms etter J-punktet sammenlignet med utgangspunkverdiene, progredierende eller monofasisk ST-segmentelevasjon over 0,1 mV i pasienter uten tidligere myokardinfarkt,
- Ved maksimalt doseinntak.

Stressutløst kardiomyopati (Takotsubo-syndrom) er en mulig alvorlig komplikasjon ved bruk av dobutamin under stress-ekkokardiografi (se pkt. 4.8). Administrering av dobutamin ved stress-ekkokardiografi skal kun utføres av en lege som har tilstrekkelig erfaring med prosedyren. Legen skal følge nøye med under testen og restitusjonsperioden, samt være forberedt på å igangsette passende terapeutisk intervensjon under testen. Dersom stressutløst kardiomyopati (Takotsubo-syndrom) oppstår skal dobutamin seponeres umiddelbart.

Ved alvorlige komplikasjoner (se 4.8), må dobutamin-stressekkokardiografi avbrytes umiddelbart.

Dobutamin Hameln inneholder natriummetabisulfitt (E223), hvilket sjelden kan gi allergiske reaksjoner (overfølsomhet) og astmalignende symptomer (bronkospasme).

Etter avsluttet infusjon, må pasientene overvåkes til de er stabilisert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Gjennom kompetitiv reseptorhemming, kan den sympatomimetiske effekten av dobutamin reduseres, ved samtidig administrasjon av en betareseptorblokker. I tillegg kan de alfa-agonistiske effektene føre til en perifer vasokonstriksjon med påfølgende økning i blodtrykket.

Med samtidig alfa-reseptor blokkade, kan de dominerende beta-lignenede virkningene føre til takykardi og perifer vasodilatasjon.

Samtidig administrasjon av dobutamin og vasodilatorer med primær effekt på venøs side (f.eks. nitrater, natrium nitrorpussid), kan medføre økning i minuttvolumet, samt mer uttalt reduksjon av perifer motstand og ventrikulært fyllingstrykk, enn ved administrasjon av kun ett av virkestoffene.

Administrajon av dobutamin til pasienter med diabetes, kan føre til økt insulinbehov. Derfor bør glukosenivået sjekkes hos pasienter med diabetes, ved oppstart av behandling med dobutamin, når infusjonshastigheten endres og når infusjonen opphører. Om nødvendig må insulindosen justeres til riktig nivå.

Samtidig administrasjon av høye doser med dobutamin med ACE-hemmere (f.eks. captopril) kan forårsake en økning i minuttvolumet, ledsaget av økt myokard oksygenforbruk. Brystsmerter og rytmeforstyrrelser har vært rapportert i denne sammenheng.

Dobutamin kombinert med dopamin fører til – avhengig av dopamindose og i motsetning til når dopamin administreres alene – en mer uttalt økning i blodtrykket, i tillegg til en reduksjon eller ingen endring av ventrikulært fyllingstrykk.

Natriummetabisulfitt er en meget reaktiv kombinasjon. Det må derfor antas at tiamin (vitamin B_1) nedbrytes når administrert samtidig med denne kombinasjonen.

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av dobutamin sammen med inhalasjonsanestetika, ettersom samtidig administrasjon kan øke irritabiliteten av myokard og risikoen for ventrikulære ekstrasystoler.

Dobutamin-stressekkokardiografi

Ved behandling av angina, spesielt medikamenter som senker hjerterytmen, som betablokkere, er den iskemiske reaksjon på stress mindre uttalt eller kan være helt fraværende.
Preparater til behandling av angina pectoris bør derfor tilbakeholdes i 12 timer før utføring av dobutamin-stressekkokardiografi.

Ved tilføring av atropin på høyeste titreringsnivå av dobutamin:
Det er større risiko for bivirkninger på grunn av forlenget varighet av stress-ekkokardiografi undersøkelsen, den høyere totale dosen av dobutamin og samtidig administrasjon av atropin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ikke tilstrekkelige data om sikkerheten ved bruk av dobutamin under graviditet hos mennesker, og det ikke er kjent hvorvidt dobutamin passerer placenta. Dobutamin bør ikke brukes under graviditet med mindre mulige fordeler veier opp mulig risiko for fosteret og det ikke foreligger tryggere terapeutiske alternativer.

Amming
Det er ukjent om dobutamin skilles ut i morsmelk, så det bør utvises forsiktighet. Hvis det er nødvendig å behandle moren med dobutamin under amming, bør amming opphøre så lenge behandlingen varer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Evaluering av bivirkninger er basert på følgende frekvenstabell:

Svært vanlige:	≥ 1/10
Vanlige:	≥ 1/100 til < 1/10
Mindre vanlige:	≥ 1/1000 til < 1/100
Sjeldne:	≥ 1/10 000 til < 1/1000
Svært sjeldne:	< 1/10 000
Ikke kjent:	kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige:	Eosinofili, hemming av blodplateaggregasjon (kun ved kontinuerlig infusjon over flere dager).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært sjeldne:	Hypokalemi.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:	Hodepine.

Hjertesykdommer/Karsykdommer

Svært vanlige:	Økt hjertefrekvens ≥ 30 slag/min.
Vanlige:	Økt blodtrykk ≥ 50 mmHg. Pasienter med arteriell hypertensjon er mer utsatt for blodtrykksøkning. Redusert blodtrykk, ventrikulær dysrytmi, doseavhengig ventrikulære ekstrasystoler. Økt ventrikulær frekvens hos pasienter med arterieflimmer. Disse pasientene bør digitaliseres før infusjon med dobutamin. Vasokonstriksjon; særlig hos pasienter tidligere behandlet med betareseptorblokkere. Angina pectoris, palpitasjoner.
Mindre vanlige:	Ventrikulær takykardi, ventrikulær flimmer.
Svært sjeldne:	Bradykardi, myokardiskemi, myokardinfarkt, hjertestans.
Ikke kjent:	Nedsatt pulmonalt kapillært trykk.

Pediatrisk populasjon

Bivirkningene omfatter økt systolisk blodtrykk, systemisk hypertensjon eller hypotensjon, takykardi, hodepine og økning av kiletrykket i lungene som fører til lungestuvning og ødem samt symptomatisk ubehag.

Dobutamin stressekkokardiografi

Hjertesykdommer/Karsykdommer

Svært vanlige:	Angina pectoralis-lignende ubehag, ventrukulære ekstrasystoler med frekvens >6/min.
Vanlige:	Supraventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi.
Mindre vanlige:	Ventrikulær flimmer, myokardinfarkt.
Svært sjeldne:	Forekomst av type II AV- blokk, koronare vasospasmer. Hypertensiv/hypotensiv blodtrykk-dekompensasjon, forekomst av intrakavitær trykkgradienter, palpitasjoner.
Ikke kjent:	Stressutløst kardiomyopati (Takotsubo-syndrom) (se pkt. 4.4).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Vanlige: Bronkospasme, kortpustethet.

Gastrointestinale sykdommer
Vanlige: Kvalme.

Hud- og underhudssykdommer
Vanlige: Eksantem.
Svært sjeldne: Petekkiale blødninger.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Vanlige: Brystsmerter.

Sykdommer i nyre og urinveier
Vanlige: Økt urinering ved høye doser.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Vanlige: Feber, flebitt på injeksjonsstedet.
Ved utilsiktet paravenøs infiltrering, kan lokal inflammasjon utvikles.
Svært sjeldne: Kutan nekrose.

Andre bivirkninger
Rastløshet, kvalme, hodepine, parestesier, skjelving, akutt vannlatingsbehov, fornemmelse av varme og angst, myoklone spasmer.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer forårsakes vanligvis som følge av overstimulering av betareseptorer. Symptomer kan være kvalme, oppkast, dårlig matlyst, skjelving, uro, palpitasjoner, hodepine, angina-relaterte smerter og uspesifikke brystsmerter. De positive inotrope og kronotrope effektene på hjertet kan medføre hypertensjon, supraventrikulær/ventrikulær arytmier og ventrikulær flimmer, i tillegg til myokardiskemi. Hypotensjon kan oppstå på grunn av perifer vasodilatasjon.

Behandling etter overdose
Dobutamin metaboliseres raskt og har en kortvarig effekt (halveringstid 2-3 minutter).

Ved eventuell overdose, må administrasjon av Dobutamin Hameln avbrytes. Om nødvendig, må gjenopplivingsprosedyrer gjennomføres umiddelbart. Under intensivovervåkning, må vitale parametre monitoreres og om nødvendig korrigeres. Balansert nivå av blodgasser og serumelektrolytter må opprettholdes.

Alvorlig ventrikulær arytmi kan behandles med administrasjonen av lidokain eller en betareseptor-blokker (f.eks. propranolol).

Angina pectoris bør behandles med sublingvalt administrert nitrat eller om mulig en korttidsvirkende, I.V. beta-blokker (f.eks. esmolol).

Ved eventuell hypertensiv reaksjon, er det vanligvis tilstrekkelig å redusere dosen eller avbryte infusjonen.

Ved oral administrasjon, er det uforutsigbart hvor mye som absorberes fra munnen eller mage- og tarmkanalen. Ved eventuell utilsiktet oral administrasjon, kan resorpsjon reduseres ved å gi aktivt kull, som ofte er mer effektivt enn å administrere emetika eller utføre tarmskylling.

Fordelen med forsert diurese, peritoneal dialyse, hemodialyse eller hemoperfusjon via aktivt kull er ikke demonstrert i tilfeller med overdosering av dobutamin.

Dobutamin stressekkokardiografi

Hvis en av de vanlige doseregimene benyttes, vil ikke toksiske doser oppnås, selv ikke kumulativt. Ved alvorlige komplikasjoner ved diagnostisk anvendelse av dobutamin, må infusjonen opphøre umiddelbart og tilstrekkelige mengder oksygen tilføres og ventilasjon sikres. Behandling av angina pectoris bør utføres med intravenøs beta-blokker med uttalt korttidsvirkende effekt. Angina pectoris kan også om nødvendig behandles med sublingvalt administrert nitrat. Antiarytmika fra kategori I og III må ikke administreres.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Adrenerge og dopaminerge midler
ATC-kode: C01CA07

Dobutamin er et syntetisk, sympatomimetisk amin, strukturelt relatert til isoproterenol og dopamin, og administreres som racemat. Den positive inotropiske effekten er primært basert på den agonistiske effekten på hjerte-beta$_1$reseptorer, men også på hjerte-alfa$_1$reseptorer, som fører til økt kontraktilitet med økt slagvolum og minuttvolum. Dobutamin har også en agonistisk effekt på perifere beta$_2$-reseptorer, og i mindre grad på alfa$_2$-reseptorer. I samsvar med den farmakologiske profilen, oppstår positive kronotropiske virkninger så vel som virkninger på det perifere vaskulære system. Disse er imidlertid mindre uttalt enn virkningene av andre katekolaminer. De hemodynamiske virkningene er doseavhengige. Minuttvolumet øker primært som følge av økt slagvolum, en økning av hjertefrekvensen er observert spesielt ved høyere doser. Det er en reduksjon i venstre ventrikulære fyllingstrykk og systemisk vaskulær motstand; med høyere dosere er det også redusert pulmonal motstand. Av og til kan det observeres en ubetydelig økning i systemisk vaskulær motstand. Volumøkning som følge av økt minuttvolum antas å være årsaken til det økte blodtrykket. Dobutamin virker direkte, uavhengig av konsentrasjoner av synaptiske katekolaminer, og har – i motsetning til dopamin – ingen innvirkning på frigjøring av endogen noradrenalin.

Det er redusert restitusjonstid for sinusknuten og AV-ledningstid. Dobutamin kan forårsake tendens til arytmi. Når det administreres kontinuerlig i mer enn 72 timer, observeres toleransefenomener. Dobutamin har innvirkning på trombocyttenes funksjon. I likhet med alle andre inotropiske stoffer, øker dobutamin myokards behov for oksygentilførsel. Ved reduksjon av pulmonal vaskulær motstand og hyperperfusjon, selv av hypoventilerte alveolære områder (dannelsen av ”lunge-shunt”), vil det i noen tilfeller oppstå en relativt redusert oksygentilførsel. Økningen i minuttvolum og etterfølgende økning i koronar blodsirkulasjon kompenserer vanligvis for disse virkningene og fører til – sammenlignet med andre positive inotropiske virkestoffer – et gunstig forhold mellom oksygenforsyning/behov.

Dobutamin er indisert for pasienter med behov for positiv inotropisk støtte ved behandling av hjertedekompensering forårsaket av redusert kontraktilitet, som resultat av organisk hjertesykdom eller hjertekirurgiske prosedyrer, særlig når lavt minuttvolum foreligger sammen med økt pulmonalt kapillærtrykk.

I tilfeller av hjertesvikt ledsaget av akutt eller kronisk myokardiskemi, bør administrasjon foregå slik at det unngås betydelig økning i hjertefrekvens eller blodtrykk; ellers, vil det spesielt hos pasienter med relativt god ventrikulær funksjon, ikke kunne utelukkes økt grad av iskemi.

Det foreligger bare begrensede data med hensyn til klinisk utfall for langsiktig l sykelighet og dødelighet. Det finnes så langt ingen data som støtter en gunstig langsiktig effekt for sykelighet og dødelighet.

Dobutamin har ingen direkte dopaminerg effekt på nyreperfusjonen.

Pediatrisk populasjon
Dobutamin har også inotropiske effekter hos barn, men den hemodynamiske responsen er litt annerledes enn hos voksne. Selv om hjerteminuttvolumet øker hos barn, er det en tendens til redusert systemisk vaskulær motstand og ventrikulært fylningstrykk og at pulsfrekvensen og arterielt blodtrykk øker mer hos barn enn hos voksne. Kiletrykket i lungene kan øke under infusjon av dobutamin hos barn opp til 12 måneder.

Økninger i hjerteminuttvolumet ser ut til å begynne ved intravenøse infusjonshastigheter helt nede i 1,0 mikrogram/kg/minutt, økninger i systolisk blodtrykk ved 2,5 mikrogram/kg/minutt og endringer i pulsfrekvens ved 5,5 mikrogram/kg/minutt.

Økning av infusjonshastigheten fra 10 til 20 mikrogram/kg/minutt fører vanligvis til ytterligere økninger i hjerteminuttvolumet.

Dobutamin-stressekkokardiografi

Iskemisk diagnostikk: På grunn av de positive inotropiske effekter og spesielt på grunn av de positive kronotropiske effektene under dobutamin-stressbelastning, økes behovet for oksygentilførsel (og substrat) til myokard. Med tidligere koronar arteriestenose, medfører en utilstrekkelig økning av koronarblodsirkulasjon til lokal hypoperfusjon, som kan vises på ekokardiogram i form av nyutviklet dysfunksjon, i motilitets forstyrrelse for myokardvegg i det respektive segmentet.

Viabilitetsdiagnostikk: Viabelt myokard, som er hypokinetisk eller akinetisk (på grunn av lammelse, dvale) i ekkokardiogram, har en kontraktil funksjonell reserve. Denne kontraktile funksjonelle reserve blirsærlig stimulert av de positive inotropiske effekter under dobutamin-stressbelastning ved lavere doser (5-20 µg/kg/min). En forbedring i systolisk kontraktilitet, dvs. økning i veggmotilitet i det respektive segment, kan demonstreres på ekkokardiogrammet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Effekt inntreffer 1-2 minutter etter start av infusjon; ved kontinuerlig infusjon oppnås steady-state plasmanivå først etter 10-12 minutter. Steady- state plasmanivå økes doseavhengig og lineært i forhold til infusjonshastighet. Halveringstiden er 2-3 minutter, distribusjonsvolumet er 0,2 l/kg, plasma clearance er ikke avhengig av minuttvolum, og er 2,4 l/min/m^2. Dobutamin metaboliseres hovedsakelig i vev og lever. Det metaboliseres primært til konjugerte

glukuronider så vel som den farmakologisk inaktive 3-0-metyl-dobutamin. Metabolittene utskilles hovedsakelig i urinen (mer enn 2/3 av dosen), og i mindre grad i gallen.

Pediatrisk populasjon
Hos de fleste pediatriske pasientene er det er log-lineært forhold mellom plasmakonsentrasjonen av dobutamin og hemodynamisk respons som er konsistent med en terskelmodell.
Clearance av dobutamin er i samsvar med første ordens kinetikk i doseringsområdet 0,5 til 20 mikrogram/kg/minutt. Plasmakonsentrasjonen av dobutamin kan variere opp til det dobbelte hos pediatriske pasienter ved samme infusjonshastighet, og det er en stor variabilitet i både plasmakonsentrasjonen av dobutamin som er nødvendig for å igangsette en hemodynamisk respons og hastigheten av hemodynamisk respons for å øke plasmakonsentrasjonene. Derfor må infusjonshastighetene for dobutamin titreres individuelt i kliniske situasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, og toksisitetstester ved gjentatt dosering.
Det foreligger ingen studier av dobutamins mutagene og karsinogene potensial. Tatt i betraktning de vitale indikasjonene og den korte varigheten av behandlingen, synes slike studier å være av mindre relevans. Studier hos rotter og kaniner viste ingen bevis på teratogen effekt av legemidlet. Nedsatt implantasjon og pre- og postnatal veksthemming ble sett hos rotter ved doser som var toksiske for mødrene. Det ble ikke sett noen effekt på fertilitet hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriummetabisulfitt (E223)
Saltsyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dobutaminoppløsninger har vist seg å være inkompatible med:

- alkaliske oppløsninger (f.eks. natriumhydrogenkarbonat),
- oppløsninger som inneholder både natriumdisulfitt og etanol,
- Acyclovir,
- Alteplase,
- Aminophyllin,
- Bretylium,
- Kalsiumklorid,
- Kalsiumglukonat,
- Cefamandolformiat,
- Cefalotin-natrium,
- Cefalozin-natrium,
- Diazepam,
- Digoxin,
- Etacrynsyre (natriumsalt),
- Furosemid,
- Heparin-natrium,

- Hydrogenkortisonnatriumsuccinat,
- Insulin,
- Kaliumklorid,
- Magnesiumsulfat,
- Penicillin,
- Phenytoin,
- Streptokinase,
- Verapamil.

Videre kjent inkompatibilitet overfor natriummetabisulfitt er:
- Kloramfenikol,
- Cisplatin.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter åpning/fortynning:
Den kjemiske og fysiske stabilitet av fortynningene som ble brukt var tydelig i 24 timer ved 25°C.
Fra det mikrobiologiske synspunktet, bør fortynningene brukes umiddelbart. Hvis de ikke administreres umiddelbart, vil det være behandlerens ansvar å overholde oppbevaringstider og -forhold. Holdbarheten er vanligvis 24 timer ved 25°C, med mindre prepareringen har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen/fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)
1, 5, 10 og 50 ampuller laget av fargeløst, nøytralt glass type I Ph.Eur., med 20 ml konsentrat til infusjonsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administeringen må konsentratet til infusjonsvæske fortynnes til et volum på 50 ml eller mer. Se avsnitt 4.3 for fullstendige forberedende instruksjoner.

Ved fortynning skal infusjonsoppløsningen fortynnes umiddelbart før bruk.

En kompatibel infusjonsoppløsning bør brukes ved fortynningen. Kjemisk og fysisk kompatibilitet er påvist med glukoseoppløsning 50 mg/ml, natriumkloridoppløsning 9 mg/ml og natriumklorid 4,5 mg/ml i glukoseoppløsning 50 mg/ml.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Merk:
Oppløsninger som inneholder Dobutamin Hameln kan være rosa i farge, som etter hvert bli mørkere over tid. Dette er på grunn av noe oksidering av virkestoffet. Hvis oppbevaringsinstruksjonene overholdes, vil det ikke være betydelig tap av aktivitet (se også avsnitt 6.4 for spesielle oppbevaringsbetingelser).

Straks etter at ampullen er åpnet, kan det merkes en svovellukt som varer en kort stund. Kvaliteten på legemiddelet blir imidlertidig ikke svekket.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln, Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 05-3430

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

08.02.2006 / 22.04.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.02.2024