

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull Dobutamin Hameln innehåller dobutaminhydroklorid motsvarande 250 mg dobutamin.

20 ml ampull

1 ml innehåller 12,5 mg dobutamin.

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Produkten är en klar, färglös eller svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

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

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

Pediatrik population

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dobutamindoser måste anpassas individuellt.

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

Dosering för vuxna:

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

Dosering för pediatrika patienter:

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

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

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

Tabeller, som visar infusionshastigheter med olika startkoncentrationer för olika doseringar:

Dosering för infusionsadministreringssystem

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

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

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

Dosering för infusionspumpar

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

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

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

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

Dobutaminstressekokardiografi (endast vuxna)

Stressekokardiografi görs genom att gradvis öka dobutamin-infusionen.

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

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

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

Administreringssätt

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

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

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

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

Dosen av Dobutamin Hameln måste gradvis reduceras innan behandlingen avbryts.

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

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

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

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

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

Dobutaminstresskokardiografi (endast vuxna)

För att upptäcka myokardiell iskemi och vitalt myokardium får endast läkare med tillräcklig erfarenhet av att utföra farmakologiska stresstester använda dobutamin. Kontinuerlig övervakning av alla väggområden via ekokardiografi och EKG såväl som kontroll av blodtrycket är nödvändigt. Övervakningsapparater såväl som akutmedicinering måste finnas till hands (t ex. defibrillator, I.V. betablockerare, nitrater) och personal, som har utbildats i återupplivning, måste finnas på plats.

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

4.3 Kontraindikationer

Dobutamin får inte användas vid:

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

Dobutaminstresskokardiografi

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

- nyligen inträffad myokardinfarkt (inom de senaste trettio dagarna),
- instabil angina pectoris,
- stenosis i den vänstra huvudkoronarartären,
- hemodynamiskt betydande utflödesobstruktion i den vänstra hjärtkammaren inklusive hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati,
- hemodynamiskt betydande klaffdefekt,
- allvarlig hjärtsvikt (NYHA kategori III eller IV),
- anlag för eller dokumenterad anamnes av kliniskt betydande eller kronisk arytmi, framför allt recidiverande ihållande ventrikulär takykardi,
- betydande överledningsstörning,
- akut perikardit, myokardit, endokardit,
- aortadissektion,
- aortaaneurysm,
- vid dåliga ultraljudsundersökningsbetingelser,
- otillräckligt behandlad/kontrollerad arteriell hypertoni,
- obstruktion av ventrikulär fyllning (konstriktiv perikardit, perikardiell tamponad),
- hypovolemi,
- tidigare överkänslighetsreaktioner mot dobutamin och hos patienter med bronkialastma som är överkänsliga mot sulfiter,
- feokromocytom.

OBS:

Om atropin administreras måste respektive kontraindikationer observeras.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Eftersom serumkaliumnivån kan variera, bör kaliumnivån övervakas.

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

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

Hypovolemi ska korrigeras före administrering av dobutamin.

Dobutamin kan störa HPLC-bestämningen av kloramfenikol.

Pediatrik population

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

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

Dobutaminstresskokardiografi (endast vuxna)

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

Hjärtruptur är en potentiell komplikation vid hjärtinfarkt. Risken för hjärtruptur (septum och den fria väggen) kan påverkas av en rad faktorer inklusive lokalisation för, och tid sedan infarkten. Mycket sällsynta fall av fatal akut hjärtruptur under dobutaminstress har rapporterats. Dessa händelser har inträffat vid undersökning inför utskrivning hos inlagda patienter med nyligen (inom 4-12 dagar) genomgången hjärtinfarkt. I de rapporterade fallen av ruptur i fri vägg visade vilo-EKG en dyskinetisk och förtunnad inferior vägg. Patienter som anses löpa risk för hjärtruptur under dobutamintest ska därför noga utvärderas före testning.

Dobutaminstresskokardiografi måste avbrytas om någon av de nedanstående ändpunkterna uppträder:

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

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

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

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

Efter avslutad infusion måste patienterna övervakas tills de är stabiliserade.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig användning av entakapon kan förstärka effekterna av dobutamin.

Dobutaminstressekardiografi

Vid antianginös behandling, i synnerhet hjärtfrekvenssänkande medel som betablockerare, är den ischemiska reaktionen på stress mindre utpräglad eller helt obefintlig.

Därför kan det vara nödvändigt att hålla upp med antianginös behandling 12 timmar före en dobutaminstressekardiografi.

När atropin läggs till vid den högsta titreringsnivån för dobutamin:

På grund av den förlängda varaktigheten för stressekardiografiprotokollet, den högre sammanlagda dosen av dobutamin och den simultana administreringen av atropin är risken för biverkningar högre.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna värderas utifrån följande frekvensskala:

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

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Eosinofili, trombocyttaggregeringshämning enbart vid kontinuerlig infusion över flera dagar.

Immunsystemet

Vanliga:	Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag och eosinofil hjärtmuskelinflammation, har rapporterats.
Mindre vanliga:	Natriummetabisulfid kan ge allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, livshotande eller lindriga astmatiska anfall (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynta:	Hypokalemi.
-------------------	-------------

Centrala och perifera nervsystemet

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

Hjärtat / Blodkärlet

Mycket vanliga:	Ökning av hjärtfrekvensen med ≥ 30 slag/min.
Vanliga:	Blodtrycket ökar med ≥ 50 mmHg. Det är mer troligt att patienter som lider av arteriell hypertoni får en högre ökning av blodtrycket. Minskat blodtryck, ventrikulär rytmrubbning, dosberoende ventrikulär extrasystole. Ökad ventrikulär frekvens hos patienter med förmaksflimmer. Dessa patienter bör digitaliseras före dobutamininfusion. Vasokonstriktion framför allt hos patienter som tidigare har behandlats med betareceptorblockerare. Anginösa bröstsmärtor, hjärklappning.
Mindre vanliga:	Ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer, förmaksflimmer.
Mycket sällsynta:	Bradykardi, myokardischemi, myokardinfarkt, hjärtstillestånd.
Ingen känd frekvens:	Sänkt pulmonärkapillartryck.

Pediatrik population

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

Dobutaminstresskokardiografi

Hjärtat / Blodkärlet

Mycket vanliga:	Anginösa besvär i bröstorgen, ventrikulär extrasystole med en frekvens på > 6 /min. Höjning av ST-sträcka på elektrokardiogram.
Vanliga:	Supraventrikulär extrasystole, ventrikulär takykardi.
Mindre vanliga:	Ventrikelflimmer, myokardinfarkt, förmaksflimmer, obstruktion i vänster kammars utflödesdel.
Mycket sällsynta:	Förekomst av ett andra gradens atrioventrikulärt block, koronarvasospasmer. Fatal hjärtruptur (se avsnitt 4.4). Hypertonisk/hypotonisk blodtrycksdekompensation, förekomst av intrakavitära tryckgradienter, hjärklappningar.
Ingen känd frekvens:	Stresskardiomyopati (Takotsubo-syndrom) (se avsnitt 4.4)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga:	Bronkialspasm, andfåddhet.
----------	----------------------------

Magtarmkanalen

Vanliga:	Illamående.
----------	-------------

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Exantem.
Mycket sällsynta:	Petekial blödning.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Bröstmärta.

Njurar och urinvägar

Vanliga: Ökad urineringsnöd vid höga doser.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Vanliga: Feber, flebit på injektionsstället.

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

Övriga biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom på överdosering

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

Behandling av överdosering

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

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

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

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

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

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

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

Dobutaminstresskokardiografi

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Återhämtningstiden i sinusnod liksom A-V överledningstiden minskar. Dobutamin kan leda till en benägenhet för arrytmi. Toleransfenomen observerades när dobutamin administrerades oavbrutet under mer än 72 timmar. Dobutamin påverkar trombocyternas funktioner. Precis som alla andra inotropa substanser ökar dobutamin det myokardiella syrebehovet. Via minskat lungkärlmotstånd och hyperperfusion även i hypoventilerade alveolära områden (bildande av en pulmonal "shunt"), kan en relativt reducerad syretillförsel uppstå i vissa fall. Ökningen av hjärtminutvolymen och den påföljande ökningen av koronarblodflödet kompenserar vanligtvis dessa effekter och leder – jämfört med övriga positiva inotropa substanser – till ett gynnsamt förhållande mellan syretillgång och -efterfrågan.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

Dobutamin har ingen direkt dopaminergisk effekt på njurperfusion.

Pediatrik population

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

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

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

Dobutaminstresskokardiografi

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Effekttillslag sker 1-2 minuter efter påbörjad infusion. Vid kontinuerlig infusion uppnås steady state-plasmanivåerna först efter 10-12 minuter. Steady state-plasmanivåerna ökar dosberoende och linjärt med infusionshastigheten. Halveringstiden är 2-3 minuter, distributionsvolymen är 0,2 l/kg, plasmaclearance är oberoende av hjärtminutvolymen och uppgår till 2,4 l/min/m².

Metabolism

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

Eliminering

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

Pediatrik population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfit (E223)
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Dobutaminlösningar har visat sig vara inkompatibla med:

- alkaliska lösningar (t ex natriumvätekarbonat),
- lösningar vilka innehåller både natriummetabisulfit och etanol,
- aciklovir,
- alteplas,
- aminofyllin,
- bretyl,
- kalciumklorid,
- kalciumglukonat,
- cefamandolformiat,
- cefalotinnatrium,
- cefazolinnatrium,
- diazepam,
- digoxin,
- etakrynsyra (natriumsalt),
- furosemid,
- heparinnatrium,
- vätekortisonnatriumsuccinat,
- insulin,
- kaliumklorid,
- magnesiumsulfat,
- penicillin,
- fenytoin,
- streptokinas,
- verapamil.

Ytterligare kända inkompatibiliteter för natriummetabisulfit är:

- kloramfenikol,
- cisplatin

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppning/spädning:

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Får ej frysas.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Om infusionslösningen skall spädas måste detta ske omedelbart före användningen.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

OBS:

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

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22330

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 februari 2006
Datum för den senaste förnyelsen: 03 februari 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-13