

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dobutamin hameln 12,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampulka po 20 ml zawiera 280 mg dobutaminy chlorowodorku co odpowiada 250 mg dobutaminy.

1 ml koncentratu zawiera 12,5 mg dobutaminy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml zawiera 0,0016 mmol (0,036 mg) sodu.

20 ml zawiera 0,0316 mmol (0,72 mg) sodu.

1 ml zawiera 0,15 mg sodu pirosiarczynu (E223).

20 ml zawiera 3 mg sodu pirosiarczynu (E223).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór bez widocznych cząstek (pH 3,0 – 4,5).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Dobutamin hameln jest wskazany u pacjentów, u których należy uzyskać dodatnie działanie inotropowe w leczeniu dekompensacji niewydolności serca z powodu obniżonej kurczliwości.

We wstrząsie kardiogenym charakteryzującym się niewydolnością serca z ciężkim niedociśnieniem oraz w przypadku wstrząsu septycznego lek Dobutamin hameln może być przydatny w skojarzeniu z dopaminą w przypadku zaburzonej czynności komór, podwyższonego ciśnienia napełniania komór i zwiększonego systemowego oporu naczyniowego.

Dobutamin hameln stosuje się również do wykrycia niedokrwienia mięśnia sercowego i żywotności mięśnia sercowego w ramach badania echokardiograficznego (echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą), jeśli pacjent nie może wykonywać wysiłku fizycznego lub gdy wysiłek fizyczny nie dostarcza żadnych wartościowych informacji.

Dzieci i młodzież

Stosowanie Dobutamin hameln jest wskazane u dzieci i młodzieży (od noworodków do 18 lat), gdy konieczne jest uzyskanie dodatniego działania inotropowego u pacjentów ze zmniejszeniem rzutu serca w stanach hipoperfuzji na skutek niewyrównanej niewydolności serca po zabiegach kardiochirurgicznych, w przebiegu kardiomiopatii, we wstrząsie kardiogenym lub septycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę leku Dobutamin hameln należy dostosowywać indywidualnie.

Wymagana szybkość infuzji zależy od odpowiedzi pacjenta na leczenie i występujące działania niepożądane.

Dawkowanie

Dorośli:

Z doświadczenia wynika, że większość pacjentów reaguje na dawkę 2,5–10 mikrogramów dobutaminy/kg mc./min. W pojedynczych przypadkach stosowano dawki do 40 mikrogramów dobutaminy/kg mc./min.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie:

U dzieci i młodzieży (od noworodków do 18. roku życia) zaleca się dostosowanie dawki początkowej 5 mikrogramów/kg mc./min do odpowiedzi klinicznej w zakresie od 2 do 20 mikrogramów/kg mc./min. Sporadycznie odpowiedź uzyskuje się po podaniu małej dawki, wynoszącej od 0,5 do 1,0 mikrograma/kg mc./min.

Dowodzono, że minimalna skuteczna dawka u dzieci jest większa niż u dorosłych. Podczas stosowania większych dawek należy zachować szczególną ostrożność, gdyż dowiedziono, że maksymalna tolerowana dawka w leczeniu dzieci jest mniejsza od dawek stosowanych u dorosłych. Większość działań niepożądanych (zwłaszcza tachykardia) obserwowano po podaniu dobutaminy w dawce równej lub większej niż 7,5 mikrograma/kg mc./min, ale do szybkiego ustąpienia działań niepożądanych wystarczy zmniejszenie szybkości lub przerwanie infuzji dobutaminy.

Wśród dzieci i młodzieży notowano dużą zmienność w odniesieniu zarówno do stężenia dobutaminy w osoczu wywołującego reakcję hemodynamiczną (próg), jak i do szybkości odpowiedzi hemodynamicznej na zwiększenie stężenia w osoczu, co wskazuje, że nie można z góry określić wymaganej dawki dla dzieci i dawkę tę należy ustalać biorąc pod uwagę przypuszczalnie węższy przedział terapeutyczny u dzieci.

Poniższe tabele przedstawiają zależność szybkości infuzji od stężenia początkowego dla różnych dawek produktu leczniczego.

Dawkowanie za pomocą aparatów infuzyjnych

1 ampułka Dobutamin hameln 12,5 mg/ml (250 mg w 20 ml) rozcieńczonego do objętości roztworu 500 ml (stężenie końcowe 0,5 mg/ml)

Dawka		Specyfikacje w ml/h* (kropli/min)		
		Masa ciała pacjenta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Mała 2,5 µg/kg mc./min	ml/h (kropli/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Średnia 5 µg/kg mc./min	ml/h (kropli/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Duża 10 µg/kg mc. /min	ml/h (kropli/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* Podczas stosowania dwukrotnie większego stężenia, tzn. 500 mg dobutaminy dodano do 500 ml, lub 250 mg dodano do 250 ml roztworu, szybkość wlewu należy zmniejszyć o połowę.

Podawanie za pomocą infuzyjnych pomp strzykawkowych

1 ampulka Dobutamin hameln 12,5 mg/ml (250 mg w 20 ml) rozcieńczonego do objętości roztworu 50 ml (stężenie końcowe 5 mg/ml)

Dawka		Specyfikacje w ml/h (ml/min)		
		Masa ciała pacjenta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Mała 2,5 µg/kg mc./min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Średnia 5 µg/kg mc./min	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Duża 10 µg/kg mc./min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Wybrana infuzyjna pompa strzykawkowa musi być odpowiednia do objętości i szybkości podawania.

Szczegółowe informacje na temat odpowiednich roztworów do rozcieńczania znajdują się w punkcie 6.6.

Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą (Tylko populacja dorosłych)

Podawanie w badaniu echokardiograficznym obciążeniowym polega na stopniowym zwiększaniu infuzji dobutaminy.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania rozpoczyna się od dawki 5 mikrogramów/kg mc./min dobutaminy, zwiększanej co 3 minuty do 10, 20, 30, 40 mikrogramów/kg mc./min, aż do osiągnięcia diagnostycznego punktu końcowego (patrz metoda i czas stosowania).

Jeśli nie osiągnięto punktu końcowego, można zastosować siarczan atropiny w dawce 0,5 do 2 mg w dawkach podzielonych 0,25-0,5 mg w odstępach 1-minutowych w celu zwiększenia częstości akcji serca. Alternatywnie szybkość wlewu dobutaminy można zwiększyć do 50 mikrogramów/kg mc./min.

Stosowanie dobutaminy u dzieci i młodzieży ogranicza się do leczenia pacjentów wymagających dodatkowego działania inotropowego.

Sposób podawania

Dobutamin hameln 12,5 mg/ml (250 mg w 20 ml)

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć przed podaniem. Tylko do infuzji dożylniej.

Infuzja dożylna lekiem Dobutamin hameln jest możliwa po rozcieńczeniu zgodnymi roztworami do infuzji, takimi jak: 5% roztwór glukozy (50 mg/ml), 0,9% chlorek sodu (9 mg/ml) lub 0,45% chlorek sodu (4,5 mg/ml) w 5% roztworze glukozy (50 mg/ml). (Szczegółowe informacje dotyczące rozpuszczalników, patrz punkt 6.6.) Roztwory do infuzji należy przygotować bezpośrednio przed użyciem. (Informacje dotyczące okresu przechowywania, patrz punkt 6.3.) Ze względu na krótki okres półtrwania dobutamina musi być podawana w ciągłym wlewie dożylnym.

Odstawiając leczenie należy stopniowo zmniejszać dawkę dobutaminy.

Czas trwania leczenia zależy od wymagań klinicznych i powinien być ustalony przez lekarza i powinien być jak najkrótszy.

Jeśli dobutamina jest podawana w sposób ciągły przez ponad 72 godziny, może wystąpić tolerancja wymagająca zwiększenia dawki.

W trakcie podawania dobutaminy należy bardzo dokładnie monitorować częstość akcji serca, rytm serca, ciśnienie krwi, diurezę i szybkość wlewu. Jeśli to możliwe, należy monitorować rzut serca, ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP- central venous pressure) i ciśnienie w kapilarach płucnych (PCP- pulmonary capillary pressure).

Dzieci i młodzież: W celu podania produktu leczniczego w postaci ciągłej infuzji z zastosowaniem pompy infuzyjnej roztwór należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy (50 mg/ml) lub 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) do uzyskania stężenia dobutaminy od 0,5 do 1 mg/ml (maksymalnie 5 mg/ml przy ograniczeniu objętości płynów). Podawanie roztworów o większym stężeniu dozwolone jest tylko przez dostęp do żyły centralnej. Roztwór dobutaminy do infuzji dożyłnej jest niezgodny z roztworami zawierającymi dwuwęglany i innymi roztworami o odczynie silnie zasadowym.

Stosowanie u noworodków w warunkach intensywnej opieki medycznej:

Rozcieńczyć 30 mg/kg masy ciała do końcowej objętości 50 ml roztworu do infuzji. Infuzja podawana z szybkością 0,5 ml na godzinę zapewnia dawkę wynoszącą 5 mikrogramów/kg mc./minutę.

Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą (Tylko populacja dorosłych)

W celu wykrycia niedokrwienia mięśnia sercowego i żywotności mięśnia sercowego dobutamina może być podawana tylko przez lekarza z wystarczającym doświadczeniem w przeprowadzaniu kardiologicznych testów wysiłkowych. Konieczne jest ciągle monitorowanie wszystkich obszarów serca za pomocą echokardiografii i EKG, a także kontrola ciśnienia krwi.

Powinny być dostępne urządzenia monitorujące oraz leki ratujące życie (np. defibrylator, beta-adrenolityki dożyłne, azotany itp.) oraz personel przeszkolony w zakresie resuscytacji.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nie wolno stosować dobutaminy:

- jeśli u pacjenta wystąpi nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, w tym u pacjentów z astmą oskrzelową z nadwrażliwością na siarczyny
- jeśli u pacjenta wystąpi mechaniczna niedrożność napełnienia komory i (lub) odpływu, taka jak tamponada osierdza, zaciskające zapalenie osierdza, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, ciężkie zwężenie aorty,
- jeśli u pacjenta wystąpi stan hipowolemiczny,
- guz chromochłonny (phaeochromocytoma).

Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą

Nie wolno stosować dobutaminy do wykrywania niedokrwienia mięśnia sercowego ani żywotności mięśnia sercowego w przypadku:

- niedawnego zawału mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 30 dni),
- niestabilnej dławicy piersiowej,
- zwężenia głównej lewej tętnicy wieńcowej,
- istotnego hemodynamicznie zwężenia odpływu z lewej komory, w tym przerostowej kardiomiopatii zawężającej,
- istotnej hemodynamicznie wady zastawkowej serca,
- ciężkiej niewydolności serca (NYHA III lub IV),

- predyspozycji do lub udokumentowany w wywiadzie klinicznie istotnych lub przewlekłych arytmii, szczególnie nawracającego przetrwałego częstoskurczu komorowego,
- znacznego zaburzenia przewodzenia,
- ostrego zapalenia osierdza, zapalenia mięśnia sercowego lub zapalenia wsierdza,
- rozwarstwienia aorty,
- tętniaka aorty,
- słabego sprzętu do obrazowania ultrasonograficznego,
- niewłaściwie leczonego/kontrolowanego nadciśnienia tętniczego,
- niedrożności wypełnienia komory (zaciskającego zapalenia osierdza, tamponady osierdza),
- hipowolemii,
- wcześniejsze przypadki nadwrażliwości na dobutaminę oraz u pacjentów z astmą oskrzelową, u których występuje nadwrażliwość na siarczyny,
- guz chromochłonny (phaeochromocytoma).

Uwaga:

W przypadku podawania atropiny, należy przestrzegać odpowiednich przeciwwskazań.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie leczenia dobutaminą może wystąpić miejscowe zwiększenie lub zmniejszenie przepływu wieńcowego, które zmienia zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. U pacjentów z ciężką postacią choroby wieńcowej jej obraz kliniczny może ulec zaostrzeniu, zwłaszcza jeśli podczas leczenia dobutaminą występuje przyspieszenie czynności serca i (lub) zwiększenie ciśnienia tętniczego. Dlatego, tak jak dla wszystkich leków o dodatnim działaniu inotropowym, dla każdego pacjenta z niedokrwieniem mięśnia sercowego należy starannie rozważyć wskazania do zastosowania dobutaminy.

Leki o działaniu inotropowym należy stosować ostrożnie w leczeniu ostrej niewydolności serca (ang. Acute Heart Failure - AHF) ze względu na ryzyko arytmii i niepewność co do długotrwałego wpływu na dysfunkcję mięśnia sercowego.

Należy kontrolować stężenie potasu, ze względu na możliwość wystąpienia zmian stężenia w surowicy.

Jeśli dobutamina jest podawana w sposób ciągły przez ponad 72 godziny, może wystąpić zjawisko tolerancji (tachyfilaksja), wymagające zwiększenia dawki.

W związku z leczeniem dobutaminą sporadycznie opisywano przypadki gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego. Zmniejszenie dawki lub przerwanie infuzji powoduje najczęściej szybki powrót ciśnienia do wartości początkowych. W rzadkich przypadkach może być jednak konieczna interwencja medyczna, a normalizacja ciśnienia może nie nastąpić bardzo szybko.

Przed podaniem dobutaminy należy skorygować hipowolemię.

Dobutamina może zakłócać oznaczanie chloramfenikolu metodą HPLC.

Dzieci i młodzież

Dobutaminę podawano dzieciom ze zmniejszeniem rzutu serca w stanach hipoperfuzji na skutek niewyrównanej niewydolności serca po zabiegach kardiologicznych, w przebiegu kardiomiopatii, we wstrząsie kardiogennym lub septycznym. Niektóre działania hemodynamiczne chlorowodoru dobutaminy u dzieci i u dorosłych mogą różnić się ilościowo i jakościowo. Przyspieszenie tętna i zwiększenie ciśnienia tętniczego występuje częściej i jest bardziej nasilone u dzieci. Ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej może nie zmniejszyć się, jak to ma miejsce u dorosłych, ale może nawet zwiększyć się, zwłaszcza u niemowląt poniżej 1. roku życia. Istnieją

doniesienia o mniejszej wrażliwości układu sercowo-naczyniowego noworodków na dobutaminę i wydaje się, że działanie hipotensyjne obserwuje się częściej u dorosłych niż u małych dzieci.

Z tego względu stosowanie dobutaminy u dzieci należy uważnie monitorować, mając na uwadze powyższą charakterystykę farmakodynamiczną.

Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą (Tylko w populacji osób dorosłych)

Ze względu na możliwe powikłania zagrażające życiu dobutamina do echokardiografii obciążeniowej powinna być stosowana wyłącznie przez lekarza posiadającego wystarczające doświadczenie w stosowaniu dobutaminy w tym wskazaniu.

Pęknięcie serca jest potencjalnym powikłaniem zawału mięśnia sercowego. Ryzyko pęknięcia mięśnia sercowego (przegrody i wolnej ściany) może zależeć od wielu czynników, w tym miejsca zawału i czasu, jaki upłynął od jego wystąpienia. Istnieją bardzo rzadkie, doniesienia o zgonach po ostrym pęknięciu mięśnia sercowego podczas testu dobutaminowego. Zdarzenia te miały miejsce podczas badania przed wypisem ze szpitala u pacjentów hospitalizowanych z powodu niedawno przebytego (w ciągu 4-12 dni) zawału mięśnia sercowego. W zgłoszonych przypadkach pęknięcia wolnej ściany, spoczynkowe badanie echokardiograficzne wykazało dyskinezę i ścięczenie ściany dolnej. Pacjenci uważani za zagrożonych pęknięciem serca podczas testu z dobutaminą powinni zatem zostać poddani dokładnej ocenie przed testem.

Echokardiografię obciążeniową z dobutaminą należy przerwać, jeśli wystąpi jeden z następujących diagnostycznych punktów końcowych:

- osiągnięcie przewidywanego maksymalnego tętna w stosunku do wieku $[(220 - \text{wiek w latach}) \times 0,85]$,
- spadek ciśnienia skurczowego większy niż 20 mmHg,
- wzrost ciśnienia krwi powyżej 220/120 mmHg,
- objawy postępujące (dławica piersiowa, duszność, zawroty głowy, ataksja),
- postępująca arytmia (np.: sprężenia, salwy komorowe),
- postępujące zaburzenie przewodzenia,
- rozwijające się od niedawna zaburzenie ruchliwości ścian w więcej niż 1 segmencie ściany (model 16-segmentowy),
- zwiększenie objętości endystolicznej,
- rozwój nieprawidłowości repolaryzacji (z powodu niedokrwienia poziomego lub opadającego obniżenia odcinka ST o więcej niż 0,2 mV w odstępie 80 (60) ms od punktu J w porównaniu do punktu wyjściowego, postępujące lub jednofazowe uniesienie odcinka ST powyżej 0,1 mV u pacjentów bez przebytego zawału mięśnia sercowego,
- osiągnięcie maksymalnej dawki.

Kardiomiopatia stresowa (zespół takotsubo) jest możliwym ciężkim powikłaniem stosowania dobutaminy podczas echokardiografii obciążeniowej (patrz punkt 4.8). W echokardiografii obciążeniowej dobutaminę powinien podawać wyłącznie lekarz doświadczony w tej procedurze. Lekarz powinien zachować czujność podczas badania i okresu rekonwalescencji, a także przygotować się do odpowiedniej interwencji terapeutycznej podczas badania. Jeśli wystąpi kardiomiopatia stresowa (zespół takotsubo), należy natychmiast przerwać podawanie dobutaminy.

Należy natychmiast przerwać echokardiografię obciążeniową z dobutaminą w przypadku poważnych powikłań (patrz punkt 4.8).

Dobutamin hameln 12,5 mg/ml (250 mg w 20 ml)

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) **sodu** na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Dobutamin hameln zawiera **pirosiarczyn sodu** (E223), który rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Należy monitorować pacjenta po zakończeniu infuzji do czasu ustabilizowania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poprzez kompetencyjne hamowania receptorów sympatykomimetyczne działanie dobutaminy może zostać osłabione przy jednoczesnym stosowaniu beta-adrenolityków. Ponadto, działanie alfa-agonistyczne może powodować zwężenie naczyń obwodowych, a w konsekwencji wzrost ciśnienia tętniczego.

Przy jednoczesnej blokadzie receptorów alfa, przeważające działania beta-mimetyczne mogą powodować tachykardię i rozszerzenie naczyń obwodowych.

Jednoczesne podanie dobutaminy i dożylnych leków rozszerzających naczynia krwionośne (np. azotanów, nitroprusydku sodu) może spowodować uzyskanie większej pojemności minutowej serca, a także wyraźniejszy spadek oporu obwodowego i ciśnienia napełniania się komory, niż podanie każdego z tych leków oddzielnie.

Stosowanie dobutaminy u chorych na cukrzycę może powodować zwiększone zapotrzebowanie na insulinę. Należy sprawdzić stężenie insuliny u chorych na cukrzycę przy rozpoczęciu leczenia dobutaminą, poprzez zmianę szybkości infuzji oraz jej przerwanie. W razie konieczności należy odpowiednio dostosować dawkę insuliny.

Jednoczesne podawanie dużych dawek dobutaminy z inhibitorami ACE (np. kaptoprylem) może powodować zwiększenie pojemności minutowej serca, której towarzyszy zwiększone zużycie tlenu przez mięsień sercowy. W tym kontekście zgłaszano bóle w klatce piersiowej i zaburzenia rytmu.

Dobutamina w skojarzeniu z dopaminą powoduje - w zależności od dawki dopaminy i odwrotnie po jej podaniu w monoterapii - wyraźniejszy wzrost ciśnienia tętniczego jak również spadek lub brak zmiany ciśnienia napełniania się komory.

Pirosiarczyn sodu jest związkiem bardzo reaktywnym. Należy zatem założyć, że tiamina (witamina B1) podawana razem z lekiem Dobutamin hameln jest katabolizowana.

Należy zachować ostrożność podając dobutaminę z wziwnymi lekami znieczulającymi, ponieważ ich jednoczesne stosowanie może zwiększać pobudliwość mięśnia sercowego i ryzyko przedwczesnych skurczów komorowych.

Działanie dobutaminy może być nasilone przy jednoczesnym stosowaniu entakaponu.

Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą

W przypadku leczenia przeciwdławicowego, w szczególności lekami zmniejszającymi częstość akcji serca, takimi jak beta-adrenolityki, incydent niedokrwienności na stres jest mniej wyraźny lub może nie występować.

Dlatego może być konieczne przerwanie leczenia przeciwdławicowego na 12 godzin przed wykonaniem echokardiografii obciążeniowej z dobutaminą.

Dodanie atropiny przy największej całkowitej dawce dobutaminy:

Ze względu na wydłużony czas trwania zapisu echokardiografii obciążeniowej, przy większej dawce całkowitej dobutaminy i jednoczesnym podaniu atropiny istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ nie ma wystarczających danych na temat bezpieczeństwa dobutaminy u kobiet w ciąży i nie wiadomo, czy dobutamina przenika przez łożysko, nie należy jej stosować w okresie ciąży, chyba

że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu i nie ma bezpieczniejszych metod leczenia.

Karmienie piersią

Należy zachować ostrożność u kobiet karmiących, gdyż nie wiadomo, czy dobutamina przenika do mleka. Jeśli leczenie dobutaminą jest konieczne dla matki w okresie laktacji, należy przerwać karmienie piersią na czas leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych opiera się na następującej skali częstości:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Eozynofilia, zahamowanie agregacji płytek (tylko w przypadku ciągłej, wielodniowej infuzji)

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę i eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego.

Niezbyt często: Pirosiarczyn sodu (metabisiarczyn) może powodować zagrażające życiu reakcje alergiczne, w tym anafilaksję lub lekkie ataki astmy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: Hipokalemia.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy.

Bardzo rzadko: Mioklonie zgłaszano u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek otrzymujących dobutaminę.

Zaburzenia serca/ Zaburzenia naczyń

Bardzo często: przyspieszenie czynności serca o ≥ 30 uderzeń na minutę

Często: zwiększenie ciśnienia tętniczego o ≥ 50 mm Hg. Działanie to może być silniejsze u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego, komorowe zaburzenia rytmu serca, zależne od dawki dodatkowe skurcze komór.

Przyspieszenie częstości pobudzeń komór u pacjentów z migotaniem przedsionków (tym pacjentom przed rozpoczęciem leczenia dobutaminą należy podać glikozydy naparstnicy).

Zwężenie naczyń krwionośnych, zwłaszcza u pacjentów uprzednio leczonych lekami beta-adrenolitycznymi.

Ból dławicowy, kołatanie serca.

Niezbyt często: częstoskurcz komorowy, migotanie komór, migotanie przedsionków.

Bardzo rzadko: bradykardia, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca

Częstość nieznana: zmniejszenie ciśnienia w kapilarach płucnych

Dzieci i młodzież

Do działań niepożądanych u dzieci i młodzieży należą: zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego, układowe nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie, tachykardia, ból głowy, zwiększenie ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej prowadzące do przekrwienia płuc i obrzęku, a także związanych z tym objawów.

Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą

Zaburzenia serca/ Zaburzenia naczyniowe

- Bardzo często: Dyskomfort w dławicy piersiowej, dodatkowe skurcze komorowe z częstością > 6 / min., uniesienie odcinka ST w elektrokardiogramie.
- Często: Skurcze dodatkowe nadkomorowe, częstoskurcz komorowy.
- Niezbędnie często: Migotanie komór, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, niedrożność drogi odpływu lewej komory.
- Bardzo rzadko: Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, skurcz naczyń wieńcowych. Pęknięcie serca ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4). Nadciśnienie/niedociśnienie dekompensacja ciśnienia krwi, występowanie wewnątrzjamowych gradientów ciśnienia, kołatanie serca.
- Nieznana: Kardiomiopatia stresowa (zespół takotsubo) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Często: Skurcz oskrzeli, duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

- Często: Nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: Osutka.
- Bardzo rzadko: Krwawienie punkcikowate.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Często: Ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Często: Zwiększone parcie na mocz przy dużych dawkach podawanych w infuzji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: Gorączka, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia. W wyniku przypadkowego podania leku poza żyłę może rozwinąć się miejscowy stan zapalny.
- Bardzo rzadko: Martwica skóry.

Inne działania niepożądane

- Niepokój, parestezja, drżenie, uczucie gorąca i niepokoju, skurcz miokloniczny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Zasadniczo objawy przedawkowania spowodowane są nadmiernym pobudzeniem receptorów beta. Mogą występować: nudności, wymioty, utrata łaknienia, drżenia, lęk, kołatanie serca, ból głowy, dolegliwości dławicowe i niespecyficzne bóle zamostkowe. Dodatkowo działanie inotropowe i chronotropowe może prowadzić do nadciśnienia tętniczego, nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca, nawet do migotania komór i niedokrwienia mięśnia sercowego. Obwodowe rozszerzenie naczyń może powodować niedociśnienie tętnicze.

Leczenie

Dobutamina jest szybko metabolizowana i ma krótki czas działania (okres półtrwania w surowicy wynosi 2 do 3 minut).

W przypadku przedawkowania należy przede wszystkim wstrzymać infuzję dożylną. W razie konieczności należy podjąć działania podtrzymujące czynności życiowe. W warunkach intensywnego nadzoru medycznego należy monitorować i korygować parametry życiowe, jeśli to konieczne. Należy kontrolować parametry gazometrii i stężenie elektrolitów we krwi.

W przypadku ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca można zastosować lidokainę lub leki beta-adrenolityczne (np. propranolol).

Dławicę piersiową należy leczyć azotanem podanym podjęzykowo lub możliwie krótko działającym beta-adrenolitykiem podanym dożylnie (takim jak esmolol).

W przypadkach reakcji związanych ze zwiększonym ciśnieniem tętniczym wystarczy zwykle zmniejszyć dawkę produktu lub wstrzymać infuzję.

Po zażyciu doustnym zakres wchłaniania leku z jamy ustnej lub przewodu pokarmowego jest trudny do przewidzenia. Po niezamierzonym doustnym przyjęciu leku jego wchłanianie można ograniczyć przez podanie węgla aktywnego, który jest często bardziej skuteczny od leków wymiotnych czy płukania żołądka.

W przypadkach przedawkowania dobutaminy nie wykazano korzyści z zastosowania wymuszonej diurezy, dializy otrzewnowej, hemodializy czy hemoperfuzji przez filtry węglowe.

Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą

W przypadku stosowania jednego z powszechnych schematów dawkowania nie osiąga się dawek toksycznych, nawet kumulacyjnych. W przypadku poważnych powikłań podczas diagnostycznego podawania dobutaminy należy natychmiast przerwać infuzję i zapewnić dostateczne zaopatrzenie w tlen i wentylację. W leczeniu dławicy piersiowej należy stosować dożylne beta-adrenolityki o bardzo krótkim czasie działania. W razie potrzeby można również leczyć dławicę piersiową azotanem podanym podjęzykowo. Nie należy podawać leków przeciwarytmicznych klasy I i III.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasercowe wpływające na receptory adrenergiczne i dopaminergiczne.
Kod ATC: C01CA07

Mechanizm działania

Dobutamina jest syntetyczną aminą katecholową o działaniu sympatykomimetycznym, strukturalnie podobną do izoprenaliny i dopaminy, w leczeniu stosuje się mieszaninę racemiczną. Dodatkowo działanie inotropowe jest wynikiem głównie pobudzenia receptorów adrenergicznych β_1 i α_1 , co powoduje zwiększenie kurczliwości i zwiększenie objętości wyrzutowej lewej

komory serca oraz pojemności minutowej serca. Dobutamina działa również agonistycznie na obwodowe receptory β_2 i w mniejszym stopniu α_2 .

Działanie farmakodynamiczne

Zgodnie z farmakologicznym profilem działania, występuje zarówno dodatnie działanie chronotropowe, jak i działanie na naczynia obwodowe. Jest one jednak mniej wyraźne niż działanie innych amin katecholowych. Efekty hemodynamiczne są zależne od dawki. Pojemność minutowa serca zwiększa się głównie poprzez zwiększenie pojemności wyrzutowej, a przyspieszoną czynność serca obserwuje się zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek leku. Ciśnienie napełniania lewej komory serca i opór obwodowy zmniejszają się. Po zastosowaniu dużych dawek zmniejsza się również opór płucny. Niekiedy obserwuje się nieznaczny wzrost oporu naczyń obwodowych. Uważa się, że przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego jest wzrost objętości spowodowany zwiększeniem rzutu serca. Uważa się, że przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego jest wzrost objętości spowodowany zwiększeniem rzutu serca. Dobutamina działa bezpośrednio na receptor, niezależnie od stężeń amin katecholowych synaptycznych, nie działa na receptor dopaminowy - w przeciwieństwie do dopaminy - nie ma wpływu na uwalnianie endogennej noradrenaliny (norepinefryny).

Obserwuje się skrócenie czasu na przywrócenie rytmu zatokowo-przedsionkowego i czasu przewodzenia A-V. Dobutamina może powodować skłonność do arytmii. Po długotrwałym, nieprzerwanym stosowaniu przez ponad 72 godziny obserwowano zjawisko tolerancji. Dobutamina wywiera wpływ na czynność płytek krwi. Jak inne leki inotropowe, dobutamina zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. W niektórych przypadkach względne zmniejszenie dostarczania tlenu może być powodowane zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego i zwiększeniem przepływu przez słabo wentylowane obszary pęcherzyków płucnych (powstanie przecieku płucnego). Zwiększenie rzutu serca i w konsekwencji zwiększenie przepływu wieńcowego kompensują te działania i, w porównaniu do innych substancji o działaniu inotropowo dodatnim, prowadzą do powstania dodatniego bilansu tlenowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Dobutamina jest wskazana u pacjentów, którzy wymagają dodatkowego wsparcia inotropowego w leczeniu dekompensacji serca spowodowanej obniżoną kurczliwością wynikającą z organicznej choroby serca lub zabiegów kardiochirurgicznych, zwłaszcza gdy niskiemu rzutowi serca towarzyszy podwyższone ciśnienie w kapilarach płucnych.

W niewydolności serca i występującym jednocześnie ostrym lub przewlekłym niedokrwieniu mięśnia sercowego dobutaminę należy stosować w dawkach pozwalających uniknąć znacznego przyspieszenia czynności serca i (lub) zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, w przeciwnym razie, zwłaszcza w przypadku względnie dobrej czynności komór, nie można wykluczyć nasilenia niedokrwienia.

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące wyników klinicznych, w tym długoterminowej zachorowalności i śmiertelności. Jak dotąd nie ma danych potwierdzających korzystny długoterminowy wpływ na zachorowalność i śmiertelność.

Dobutamina nie ma bezpośredniego dopaminergicznego wpływu na perfuzję nerkową.

Dzieci i młodzież

U dzieci dobutamina wykazuje również działanie inotropowe, ale odpowiedź hemodynamiczna jest nieco inna niż u dorosłych. Wprawdzie u dzieci zwiększa się pojemność minutowa serca, ale w porównaniu z dorosłymi istnieje u nich tendencja do mniejszej redukcji układowego oporu naczyniowego i ciśnienia napełniania komór serca oraz większego przyspieszenia tętna i zwiększenia ciśnienia tętniczego. Ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej może zwiększyć się podczas infuzji u dzieci w wieku 12 miesięcy lub młodszych.

Wydaje się, że pojemność minutowa serca zaczyna zwiększać się przy szybkości infuzji dożylniej wynoszącej 1,0 mikrogram/kg mc./min, skurczowe ciśnienie tętnicze przy szybkości 2,5 mikrograma/kg mc./min, a zmiany tętna przy szybkości 5,5 mikrograma/kg mc./minutę.

Zmiana szybkości infuzji dobutaminy z 10 do 20 mikrogramów/kg mc./min. powoduje zazwyczaj dalsze zwiększenie pojemności minutowej serca.

Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą

Diagnostyka niedokrwienności: W wyniku dodatknych testów inotropowych, a w szczególności w wyniku dodatniego działania chronotropowego w stresie dobutaminowym, wzrasta zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen (i substraty). Przy istniejącym wcześniej zwężeniu tętnic wieńcowych niedostateczny wzrost przepływu wieńcowego prowadzi do miejscowej hipoperfuzji, która może być uwidoczniona w badaniu echokardiograficznym w postaci nowo powstałych zaburzeń motoryki ściany mięśnia sercowego w danym segmencie.

Diagnostyka żywotności: Żywotność mięśnia sercowego, która w badaniu echokardiograficznym jest hipokinetyczna lub akinetyczna (w wyniku nagłego niedokrwienia lub przewlekłego niedokrwienia), posiada rezerwę czynnościową kurczliwości. Ta rezerwa czynnościowa kurczliwości jest szczególnie stymulowana przez dodatni efekt inotropowy podczas testów obciążeniowych z dobutaminą w niższych dawkach (5-20 mikrogramów/kg mc./min). W badaniu echokardiograficznym można zaobserwować poprawę kurczliwości skurczowej, czyli zwiększenie ruchliwości ściany w danym segmencie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Początek działania dobutaminy następuje po upływie 1 do 2 minut od rozpoczęcia infuzji dożylniej, w czasie ciągłej infuzji dożylniej stałe stężenia w osoczu uzyskiwane są po upływie 10 do 12 minut. Zależnie od dawki, stężenie w osoczu w stanie stacjonarym zwiększa się liniowo wraz z szybkością infuzji. Okres półtrwania dobutaminy wynosi 2 do 3 minut, objętość dystrybucji ma wartość 0,2 l/kg, a klirens jest niezależny od rzutu serca i wynosi 2,4 l/min/m².

Metabolizm

Dobutamina jest metabolizowana głównie w tkankach i w wątrobie. Jest metabolizowana głównie do sprzężonych glukuronidów, a także do nieaktywnej farmakologicznie 3-O-metylodobutaminy.

Eliminacja

Związki te są wydalane w moczu (2/3 dawki) w mniejszym stopniu z żółcią.

Dzieci i młodzież

U większości dzieci istnieje zależność logarytmiczno-liniowa między stężeniem dobutaminy w osoczu a reakcją hemodynamiczną, co jest zgodne z modelem progowym.

Klirens dobutaminy przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu w zakresie dawek od 0,5 do 20 mikrogramów/kg mc./min. Wśród dzieci stężenie dobutaminy w osoczu przy tej samej szybkości infuzji może różnić się nawet dwukrotnie; istnieje również duża zmienność w odniesieniu zarówno do stężenia dobutaminy w osoczu wywołującego reakcję hemodynamiczną (próg), jak i do szybkości odpowiedzi hemodynamicznej na zwiększenie stężenia w osoczu. Dlatego szybkość infuzji dobutaminy należy dostosować indywidualnie do przypadku klinicznego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Brak dostępnych badań dotyczących działania mutagennego i rakotwórczego dobutaminy. Ze względu na istotne wskazania i krótki czas trwania leczenia, badania te wydają się mało istotne. Badania na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego. U

szczurów po dawkach toksycznych dla matek obserwowano upośledzenie zdolności do implantacji oraz przed- i pourodzeniowe opóźnienie wzrostu. U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu pirosiarczyn

Kwas solny 1N (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory dobutaminy okazały się niezgodne z:

- roztworami zasadowymi (np. sodu wodorowęglan),
- roztworami zawierającymi sodu wodorosiarczyn i etanol,
- acyklowirem,
- alteplazą,
- aminofiliną,
- bretylium,
- wapnia chlorkiem,
- wapnia glukonianem,
- cefamandolu mrówczanem,
- cefalotyną sodową,
- cefazoliną sodową,
- diazepamem,
- digoksyną,
- sodu etakrynianem (sól sodowa),
- furosemidem,
- heparyną sodową,
- solą sodową bursztynianu hydrokortyzonu,
- insuliną,
- potasu chlorkiem,
- magnezu siarczanem,
- penicyliną,
- fenytoiną,
- streptokinazą,
- werapamilem

Ponadto znana jest niezgodność pirosiarczynu sodu z:

- chloramfenikolem,
- cisplatyną.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym otwarciem:

3 lata.

Po rozcieńczeniu:

Gotowy do podania roztwór do infuzji wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godzin w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania podczas stosowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dobutamin hameln 12,5 mg/ml (250 mg w 20 ml) w ampułkach z bezbarwnego szkła (typu I) zawiera 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Tekturowe pudełko zawiera 1, 5 lub 10 ampulek z bezbarwnego szkła (typu I).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć.
Roztwór powinien być przezroczysty i praktycznie bez widocznych cząstek.

Pełne instrukcje dotyczące przygotowania leku znajdują się w punkcie 4.2.

Do rozcieńczenia należy użyć zgodnego roztworu do infuzji. Wykazano zgodność chemiczną i fizyczną z 5% roztworem glukozy (50 mg/ml), 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) i 0,45% roztworem chlorku sodu (4,5 mg/ml) w 5% roztworze glukozy (50 mg/ml).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Uwaga:

Bezpośrednio po otwarciu fiolki może pojawić się siarkowy zapach utrzymujący się przez krótki czas. Jakość produktu leczniczego nie ulega jednak pogorszeniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26931

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.02.2022

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.05.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.02.2025