

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dobutamin Admeda 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 50 ml infuzního roztoku obsahuje dobutaminum 250 mg (ve formě dobutamini hydrochloridum 280 mg).

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje dobutaminum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Popis přípravku: bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Srdeční selhání s nízkým výdejem při infarktu myokardu, chirurgických srdečních zákrocích, kardiomyopatii, septickém a kardiogenním šoku, vyžadující pozitivně inotropní léčbu.

Pediatrická populace

Dobutamin je u dětí indikován ve všech věkových skupinách (od novorozenců až po 18 let) jako inotropní podpora ve stavech hypoperfuze z nízkého srdečního výdeje z důvodu dekompenzace srdečního selhání, po chirurgických srdečních zákrocích, při kardiomyopatii a při kardiogenním nebo septickém šoku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dobutamin je nutno dávkovat individuálně. Potřebná rychlost infuze závisí na odpovědi pacienta na léčbu a na výskytu nežádoucích účinků. Délka infuze závisí na okolnostech každého případu. Při kontinuálním podávání po dobu 72 a více hodin může vzniknout tolerance, která si vyžádá zvýšené dávkování. Před ukončením podávání dobutaminu se doporučuje snižovat dávku postupně.

Dávkování u dospělých: dle zkušeností většina pacientů odpovídá na dávky od 2,5 do 10 µg /kg t.hm./min. V jednotlivých případech byly podány dávky až 40 µg/kg t.hm./min.

Pediatrická populace

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

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

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

Tabulky infuzních rychlostí pro různá dávkování a u různých počátečních koncentrací:

Dávkování pro infuzní pumpy: 1 injekční lahvička s 250 mg dobutaminu na 50 ml objemu roztoku*				
Rozmezí dávek		Rychlost v ml/hod* (ml/min)*		
		Hmotnost pacienta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Nízké	ml/h	1,5	2,1	2,7
2,5 µg/kg/min	(ml/min)	(0,025)	(0,035)	(0,045)
Střední	ml/h	3,0	4,2	5,4
5 µg/kg/min	(ml/min)	(0,05)	(0,07)	(0,09)
Vysoké	ml/h	6,0	8,4	10,8
10 µg/kg/min	(ml/min)	(0,10)	(0,14)	(0,18)

*Je-li koncentrace dvojnásobná (tj. 2 x 250 mg dobutaminu na 50 ml roztoku), pak má být rychlost infuze poloviční!

Dávkování u přístroje pro kontinuální infuzi: 1 injekční lahvička s 250 mg dobutaminu na 500 ml objemu roztoku*				
Rozmezí dávek		Rychlost v ml/hod* (kapky/min)*		
		Hmotnost pacienta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Nízké	ml/h	15	21	27
2,5 µg/kg/min	(kapky/min)	(5)	(7)	(9)
Střední	ml/h	30	42	54
5 µg/kg/min	(kapky /min)	(10)	(14)	(18)
Vysoké	ml/h	60	84	108
10 µg/kg/min	(kapky /min)	(20)	(28)	(36)

* Je-li koncentrace dvojnásobná (tj. 2 x 250 mg dobutaminu na 500 ml objemu roztoku nebo 250 mg dobutaminu na 250 ml objemu roztoku), pak má být rychlost infuze poloviční!

Způsob podání

Příprava infuzního roztoku: Pro podání kontinuální intravenózní infuze přípravku Dobutamin Admeda za použití infuzní pumpy naředte na koncentraci 0,5 až 1 mg/ml (maximálně 5mg/ml pokud jsou tekutiny omezeny) 0,9% roztokem chloridu sodného nebo Ringer-laktátovým roztokem. Používá se pouze k intravenózní infuzi. Vzhledem ke krátkému poločasu musí být dobutamin podáván kontinuální intravenózní infuzí. Roztoky o vyšší koncentraci podávejte pouze pomocí centrálního venózního katetru. Infuze dobutaminu je inkompatibilní s bikarbonátem a jinými silně alkalickými roztoky.

Novorozenci-intenzivní péče:

Nařeďte dávku 30 mg/kg tělesné hmotnosti na konečný objem 50 ml infuzního roztoku. Rychlost infuze 0,5 ml/hod. pak umožňuje dávkování 5 µg/ kg t.hm./min.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo a kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Dobutamin Admeda se nesmí podávat osobám přecitlivělým na dobutamin nebo kteroukoli pomocnou látku, při těžké hypovolemii, dále při mechanické překážce plnění nebo vyprazdňování komor, jako při tamponádě perikardu, konstriktivní perikarditidě, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, idiopatické hypertrofické subaortální stenóze a těžké aortální stenóze nebo při současném podávání inhibitorů MAO.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před začátkem léčby dobutaminem musí být nejprve upravena hypovolémie.

Při podávání dobutaminu je nutno pečlivě monitorovat srdeční frekvenci, krevní tlak, diurézu a rychlost infuze. Kde to je možné, má být průběžně sledován i minutový objem, centrální žilní tlak a plicní kapilární zaklíněný tlak.

Dojde-li v průběhu podávání dobutaminu k výraznějšímu zrychlení srdeční frekvence, vzestupu krevního tlaku nebo k arytmií, má být dávka dobutaminu snížena nebo přerušeno podávání přípravku.

Použití dobutaminu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, podobně jako při použití všech pozitivně inotropních látek, musí být zváženo od případu k případu. U pacientů s těžkými chorobami srdce se může objevit zhoršení klinických příznaků, zvláště je-li léčba dobutaminem provázena podstatným zvýšením srdečního rytmu nebo krevního tlaku.

Pacienti s fibrilací nebo flutrem síní mají být před zahájením léčby dobutaminem léčeni digitalisovými přípravky.

U pacientů s hypertenzí hrozí zvýšené riziko podstatného zvýšení krevního tlaku.

Může být pozorováno mírné snížení hladiny draslíku v séru. Proto se doporučuje její monitorování.

Během dobutaminového testu při zátěžové echokardiografii byla hlášena angina pectoris, tachykardie, bradykardie, arytmie, hypertenze a hypotenze. V ojedinělých případech se mohou objevit závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky včetně transmuralní ischemie, infarktu myokardu a srdeční zástavy.

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

Pediatrická populace

Dobutamin byl podáván dětem ve stavech hypoperfuze z nízkého srdečního výdeje z důvodu dekompenzace srdečního selhání, po chirurgických srdečních zákrocích a při kardiogenním nebo septickém šoku. Některé hemodynamické účinky hydrochloridu dobutaminu se mohou u dětí kvalitativně i kvantitativně lišit od účinků u dospělých. Srdeční frekvence i krevní tlak stoupají častěji a výrazněji u dětí. Plicní tlak v zaklínění u dětí nemusí klesat jako u dospělých, dokonce může stoupat, především u dětí mladších jednoho roku. Uvádí se, že kardiovaskulární systém novorozence je k

dobutaminu méně citlivý a hypotenzní efekt se objevuje častěji u dospělých než u dětí. Proto podání dobutaminu u dětí má být velmi pečlivě sledováno a uvedené farmakodynamické účinky mají být brány v úvahu.

Přípravek Dobutamin Admeda obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 156,8 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 7,84 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné nebo předcházející podání betablokátorů může snížit nebo zrušit pozitivně inotropní účinek dobutaminu. Následkem toho mohou převažující alfa účinky způsobit periferní vazokonstrikci, vedoucí ke zvýšení krevního tlaku. Závažnost této interakce závisí na typu a délce blokady beta-receptoru.

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

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

Současné podání ACE inhibitorů (např. kaptoprilu) a vysoké dávky dobutaminu může být příčinou vzestupu minutového objemu doprovázeného zvýšenou spotřebou kyslíku myokardem. V této souvislosti byly hlášeny stenokardie a arytmie.

Kombinace dobutaminu s dopaminem má za následek výraznější vzestup krevního tlaku (podle dávky dopaminu) plnicí komorový tlak klesá nebo se nemění.

U diabetiků může podání dobutaminu zvýšit potřebnou dávku inzulínu. Proto je u těchto pacientů třeba sledovat glykemii na začátku podávání dobutaminu, při změně rychlosti infuze a při jejím ukončení a podle výsledků případně upravit dávky inzulínu.

Současné podávání inhibitorů MAO je kontraindikováno pro možnost život ohrožujících nežádoucích účinků jako je hypertenzní krize, kardiovaskulární selhání, arytmie a mozkové krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Teratogenní účinek dobutaminu nebyl ve studiích na zvířatech prokázán. Chybí však zkušenosti s bezpečností podávání dobutaminu během těhotenství a kojení. V jednom případě byl dobutamin krátkodobě podáván v 18. týdnu těhotenství. Narozené dítě bylo zdravé. Dobutamin má být podán v těhotenství jen ve vitálních indikacích, kdy není méně riziková léčba dostupná.

Kojení

Je-li léčba dobutaminem při kojení nutná, pak je třeba po dobu léčby kojení přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dobutamin Admeda nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky s možným klinickým významem jsou seřazeny podle systémově orgánových tříd. Určení frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100 < 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000 < 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Mnoho nežádoucích účinků závisí na dávce. Při dávkách nižších než 7,5 ug/kg/min. jsou nežádoucí reakce vzácné. Dobutamin může způsobit výrazné zrychlení srdeční frekvence nebo vzestup krevního tlaku, zvláště systolického. I při terapeutických dávkách může být pozorováno zrychlení srdeční frekvence (u většiny pacientů o 5 - 15 tepů/min. a u 10 % pacientů o 30 a více tepů/min.).

Obdobně byl při terapeutických dávkách pozorován vzestup systolického krevního tlaku (o 10 - 20 mmHg u většiny pacientů a o 50 a více mmHg u 7,5 % pacientů). Větší vzestup lze očekávat u hypertoniků. Občas byl hlášen náhlý pokles krevního tlaku, který se rychle vrátil k výchozí hodnotě po redukci dávky či po přerušení infuze. V některých případech je třeba léčebného zásahu.

Dobutamin může vyvolat nebo zvýraznit preexistující komorové arytmie. U 5 % pacientů byl při infuzi dobutaminu v závislosti na dávce pozorován vzestup komorových extrasystol. Vzácně se vyskytují komorové tachykardie či fibrilace komor. Vzácně byla hlášena bradykardie.

Protože dobutamin zkracuje dobu vedení AV, může se u pacientů se sínovou fibrilací nebo flutterem zvýšit počet komorových kontrakcí. Proto je třeba pacientům s fibrilací síní s rychlým převodem na komory před infuzí dobutaminu podat digoxin.

U 1-3 %, zvláště starších pacientů a pacientů s těžkou ischemickou chorobou srdeční, zejména pokud nebyla doprovázena výrazným srdečním selháním, byly pozorovány příznaky anginy pectoris. V ojedinělých případech se mohou objevit závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky včetně srdeční ischemie, srdečního infarktu a srdeční zástavy.

Dobutaminový zátěžový test

Během dobutaminového testu při zátěžové echokardiografii byly u 4-8 % pacientů hlášeny supraventrikulární extrasystoly a ventrikulární extrasystoly s frekvencí $\geq 6/\text{min}$ u 15 % případů. Ventrikulární tachykardie byla hlášena u 2-4 % pacientů, ventrikulární fibrilace u 0,5 % pacientů. Většina případů tachykardie spontánně odezněla ihned po ukončení infuze.

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: dobutamin může tlumit funkci krevních destiček *in vivo* a *in vitro*. Inhibice je přechodná a je klinicky významná jen při kontinuální infuzi po více dní. V jednotlivých případech byly pozorovány petechie.

Poruchy nervového systému

Časté: u 1-3 % pacientů se objevily bolesti hlavy, roztěkanost, neklid, třes, úzkost a parestzie.

Srdeční poruchy

Časté: mnoho nežádoucích účinků závisí na dávce. Při dávkách nižších než 7,5 ug/kg/min. jsou nežádoucí reakce vzácné. Dobutamin může způsobit výrazné zrychlení srdeční frekvence nebo vzestup krevního tlaku, zvláště systolického. I při terapeutických dávkách může být pozorováno zrychlení srdeční frekvence (u většiny pacientů o 5 - 15 tepů/min. a u 10 % pacientů o 30 a více tepů/min.). Obdobně byl při terapeutických dávkách pozorován vzestup systolického krevního tlaku (o 10 - 20 mmHg u většiny pacientů a o 50 a více mmHg u 7,5 % pacientů). Větší vzestup lze očekávat u hypertoniků. Destabilizace krevního tlaku.

Není známo: občas byl hlášen náhlý pokles krevního tlaku, který se rychle vrátil k výchozí hodnotě po redukci dávky či po přerušení infuze. V některých případech je třeba léčebného zásahu.

Příležitostně byla pozorována mírná vazokonstrikce, zvláště u pacientů dříve léčených betablokátory. Stresová kardiomyopatie (Tako-tsubo syndrom) (viz bod 4.4).

Vzácné: v ojedinělých případech se mohou objevit závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky, včetně srdeční ischemie, srdečního infarktu a srdeční zástavy.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: palpitace a dušnost, bolesti na hrudi

Není známo: eozinofilie a bronchospasmus, zřídka se vyskytnou hypersenzitivní reakce.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Není známo: příležitostně byly hlášeny flebitidy v místě infuzního podání. Při nechtěné paravenózní infiltraci se mohou objevit lokální zánětlivé změny, ojediněle byly hlášeny projevy kožních nekróz.

Poruchy ledvina močových cest

Časté: někteří pacienti při vyšších dávkách zaznamenali častější nucení močit.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: pocit horka

Není známo: horečka

Vyšetření

Není známo: dobutamin může, podobně jako ostatní katecholaminy, snížit hladiny sérového draslíku, ale jen vzácně vzniká hypokalémie.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky zahrnují zvýšení systolického krevního tlaku, systémovou hypertenzi nebo hypotenzi, tachykardii, bolest hlavy, zvýšení tlaku v zaklínění a následně plicní kongesci a otok, symptomatické obtíže.

U dětí může být vzestup srdeční frekvence nebo krevního tlaku vyšší a pokles plicního kapilárního tlaku nižší než u dospělých.

Vzestup plicního kapilárního tlaku byl také pozorován, zvláště u dětí mladších než 1 rok.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace:

Předávkování dobutaminem bylo hlášeno ojedinele. Příznaky jsou obecně dány excesivní stimulací beta-receptorů. To se obvykle projevuje nauzeou, zvracením, anorexií, třesem, úzkostí, palpítacemi, bolestmi hlavy, stenokardií a nespecifickými bolestmi hrudníku. Pozitivně inotropní a chronotropní účinek může způsobit hypertenzi, ischemii myokardu, supraventrikulární a ventrikulární tachyarytmie až fibrilaci komor. Může se vyskytnout i hypotenze jako důsledek periferní vazodilatace.

Léčba intoxikace:

Dobutamin je rychle metabolizován a má krátkodobý účinek (poločas 2-3 minuty). První krok při léčbě předávkování je přerušení podávání dobutaminu. Je nutné pacienta sledovat a v případě potřeby ihned zahájit resuscitační opatření. Je třeba udržovat vitální funkce. Musí být zajištěno, aby krevní plyny a sérové elektrolyty byly vyrovnány. Těžké komorové arytmie mohou být léčeny podáním lidokainu nebo betablokátorů (např. propranololu). Při hypertenzi obvykle postačí nižší dávkování nebo přerušení infúze.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Sympatomimetikum
ATC kód: C01CA07

Dobutamin je syntetický sympatomimetický amin strukturou příbuzný dopaminu a isoproterenolu. Přímý pozitivně inotropní účinek se vysvětluje agonistickým účinkem na srdeční beta₁ i na alfa₁ receptory. Prostřednictvím periferní vasodilatace působí také nepřímo chronotropně.

Účinky dobutaminu:

- vzestup srdeční kontraktility se zvýšením tepového objemu a srdečního výdeje
- agonistický účinek na periferní beta₂-receptory a v menší míře i na alfa₂-receptory z toho vyplývají pozitivně chronotropní účinky na periferní cévy, které jsou však méně významné než u jiných katecholaminů
- hemodynamické účinky závisí na dávce: srdeční výdej vzrůstá hlavně jako důsledek vzestupu tepového objemu, zrychlení srdeční frekvence nastává zvláště při vyšších dávkách; plnicí tlak v levé komoře a systémový cévní odpor klesají a při vysokých dávkách klesá i cévní odpor v plicích
- zkrácení zotavné doby sinusového uzlu a doby síňokomorového vedení
- přechodné snížení agregace krevních destiček
- zvýšení potřeby kyslíku v myokardu tento účinek je většinou kompenzován vzestupem srdečního objemu a následným zlepšením průtoku v koronárních tepnách, takže nastává příznivější kyslíková rovnováha než po podání jiných pozitivně inotropních látek
- neovlivňuje dopaminové receptory a (na rozdíl např. od dopaminu) neovlivňuje uvolňování endogenního noradrenalinu
- nemá přímý dopaminergní účinek na renální perfuzi

- může vyvolávat arytmie.

Při srdečním selhání a současně akutní či chronické ischemii myokardu je nutno přizpůsobit dávky dobutaminu tak, aby nenastával výraznější vzestup srdeční frekvence nebo krevního tlaku, protože jinak by se mohla (zvláště při relativně dobré funkci komor) ischemie zhoršit.

Při nepřerušném podávání delším než 72 hodin mohou být pozorovány známky tolerance, pravděpodobně v důsledku snížení aktivační kapacity adenylycyklátového systému.

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Účinek nastupuje asi za 1-2 minuty po zahájení infuze, zatímco rovnovážných hladin v plazmě se při kontinuální infuzi dosahuje až po 10-12 minutách. Hladiny (steady-state) v plazmě stoupají lineárně jako funkce dávky a rychlosti infuze. Poločas je 2-3 minuty. Distribuční objem je 0,2 l/kg tělesné hmotnosti.

Plazmatická clearance je nezávislá na srdečním výdeji a je 2,4 l/min/m². Dobutamin je metabolizován převážně v tkáních a játrech. Vznikají hlavně konjugované glukuronidy a farmakologicky inaktivní 3-0-metyldobutamin. Vylučování probíhá močí a žlučí. Více než 2/3 dávky se vyloučí močí jako glukuronidy a 3-0-metyldobutamin.

Pediatrická populace

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita: LD₅₀ i.v. je u myši a potkanů cca 100 mg/kg t.hm. a 40 > mg/kg t.hm. u psů. Účinek nastává okamžitě v podobě krátkého kolapsu. Přežívající zvířata se vyznačují hyperaktivitou se zrychlením tepu a dechu, mydriázou a salivací během prvních hodin.

Toxicita po opakovaném podávání: při testech subchronické toxicity (více než 14 dní) byly tolerovány dávky 10 mg/kg/den t.hm. i.v. u potkanů a 15 mg/kg t.hm 4x denně nebo 50 ug/kg/min. v kontinuální infúzi u psa. Kardiotoxické příznaky u psa se projevovaly okamžitými změnami EKG.

Po intravenózní dávce 2 mg/kg u potkanů a 1,4 mg/kg u psů podávané po 30 dní nebyly pozorovány žádné toxické projevy. Při denních dávkách až do 24 mg/kg za den u psů a 80 mg/kg u potkanů byla v

závislosti na dávce zjištěna hypertrofie acinárních buněk příušní žlázy a poškození myokardu u obou druhů zvířat. Nejvyšší dávky způsobily u potkanů do 19 dnů 100% mortalitu. V šestiměsíční studii u psů s intravenózními dávkami do 6 mg/kg nebyly pozorovány žádné látkou vyvolané jiné nežádoucí účinky než klinické příznaky (tachykardie se zvýšenými amplitudami, kožní flush, prostrace, zvracení, třes a salivace).

Testy mutagenity nebyly prováděny. Mutagenní potenciál dobutaminu nemůže být proto zhodnocen. Studie karcinogenity nebyly prováděny.

Reprodukční toxicita: vyšetřování u potkanů a králíků neprokázalo žádné známky teratogenity. Po dávkách toxických pro matky byly u potkanů zjištěny poruchy implantace a retardace pre- a postnatálního růstu potomstva. Dobutamin neměl vliv na fertilitu potkaních samic ani samců.

Lokální tolerance: v místě injekčního podání do žíly nebyly u králíků zjištěny žádné nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát cystein-hydrochloridu, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citronové, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l, roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Dobutamin Admeda nesmí být přidáván k 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného nebo k jinému silně alkalickému roztoku. Kvůli potenciálním fyzikálním inkompatibilitám se nedoporučuje míchat Dobutamin Admeda s jinými léky v jednom infuzním roztoku.

Znamé fyzikální inkompatibility s dobutaminem má:

acyclovir, alteplasa, aminophyllin, bretylium, calcium chlorid, calcium gluconát, cefamandol formiát, cefalotin sodný, dakarbazin, diazepam, digoxin, sodná sůl etakrynové kyseliny, furosemid, sodná sůl heparinu, hydrokortisonnatriumsukcinát, insulin, chlorid draselný, síran hořečnatý, penicilin, phenytoin, streptokinasa, verapamil hydrochlorid.

Dobutamin může interferovat s HPLC stanovením chloramfenikolu.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Dobutamin Admeda neobsahuje konzervační látky, proto je injekční lahvička určena pouze pro jednorázové použití.

Dobutamin Admeda musí být připravován k použití vždy za optimálních hygienických (aseptických) podmínek.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla testována pro následující roztoky a s těmito výsledky:

- Izotonický roztok chloridu sodného: stabilní po dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C.
- Ringer-laktát: stabilní po dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně

doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (hydrolytická třída I), uzavřená šedou chlorbutylovou zátkou a hliníkovým víčkem, krabička.

Velikost balení: 1 injekční lahvička po 50 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dobutamin Admeda se podává neředěný konstantní infuzní pumpou. Může být aplikován také po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného nebo Ringer-laktátovým roztokem. Infuze dobutaminu je inkompatibilní s bikarbonátem a jinými silně alkalickými roztoky.

Používá se pouze k intravenózní infuzi - viz bod 4.2.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Admeda Arzneimittel GmbH
Toensfeldstrasse 16
22763 Hamburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

78/392/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5.11.2003

Datum posledního prodloužení registrace: 25.4. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

06.07.2023