

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

DOBUTAMIN PANPHARMA 250 mg/20 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sa 20 ml sadrži 250 mg dobutamina u obliku 280,2 mg dobutaminklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml sadrži 0,22 mg natrijevog metabisulfita.

20 ml sadrži 4,4 mg natrijevog metabisulfita.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bezbojna ili blago žućkasta prozirna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

DOBUTAMIN PANPHARMA indiciran je za odrasle bolesnike kojima je potrebna potpora inotropnim lijekovima u liječenju smanjenog minutnog volumena srca, uslijed infarkta miokarda, kirurških zahvata na srcu, kardiomiopatije, septičkog šoka i kardiogenog šoka.

Dobutamin Panpharma također može povećati ili održati istim minutni volumen srca tijekom ventilacije s pozitivnim tlakom na kraju ekspirija (eng. *positive end-expiratory pressure*, PEEP).

Stresna ehokardiografija dobutaminom (samo u odraslih)

DOBUTAMIN PANPHARMA se može primjeniti u stres ehokardiografiji kao zamjena za vježbanje, u bolesnika kod kojih se rutinsko ispitivanje ne može provesti na zadovoljavajući način. Ispitivanje pomoću dobutamina potrebno je provoditi isključivo u jedinicama koje i inače provode ovakva ispitivanja te su uobičajeni nadzor i oprez koji su potrebni za takvo ispitivanje potrebni i kod primjene dobutamina u ovu svrhu.

Pedijatrijska populacija

DOBUTAMIN PANPHARMA je indiciran u svim pedijatrijskim dobnim skupinama (od novorođenačke dobi do 18 godina starosti) kao inotropna potpora kod stanja hipoperfuzije s malim minutnim volumenom koja su rezultat dekompenziranog zatajenja srca nakon kirurškog zahvata na srcu, kardiomiopatija i kardiogenog ili septičkog šoka.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza u odraslih i osoba starije životne dobi: uobičajena doza iznosi od 2,5 do 10 mikrograma/kg/minuti. Ponekad i doza od 0,5 mikrograma/kg/minuti može biti učinkovita.

Primjena doze do najviše 40 mikrograma/kg/minuti potrebna je rijetko.

Brzinu infuzije i trajanje liječenja potrebno je prilagoditi odgovoru bolesnika na liječenje, određenog pomoću srčane frekvencije, krvnog tlaka, izlučivanja urina i, ako je moguće, mjerenjem minutnog volumena srca.

Preporuča se postepeno snižavanje doze dobutaminklorida, a ne naglo prekidanje primjene lijeka.

Ako je brzina infuzije lijeka DOBUTAMIN PANPHARMA niža od 10 mikrograma/kg/minuti, nuspojave dobutamina vezane uz dozu se manje često pojavljuju. Povremeno korištena brzina infuzije do 40 mikrograma/kg/minuti nije izazvala značajne nuspojave.

Bolesnikova potreba za tekućinom u konačnici određuje volumen koji je potrebno dati. U bolesnika s ograničenim unosom tekućine davana je koncentracija do 5000 mikrograma/ml. Visoke doze dobutamina treba davati isključivo pomoću infuzomata, kako bi se osiguralo ispravno doziranje.

Stres ehokardiografija (samo u odraslih bolesnika)

Kad se primjenjuje kao nadomjestak za fizičku aktivnost u stres ehokardiografiji, preporuča se dozu povećavati u obrocima po 5 mikrograma/kg/minuti, od 5 do 20 mikrograma/kg/minuti, s tim da se svaka doza primjenjuje 8 minuta. Potreban je stalan nadzor EKG-om, a infuziju treba prekinuti u slučaju depresije ST segmenta > 3 mm, ili ventrikularne aritmije. Također, infuziju treba prekinuti ako srčana frekvencija dosegne maksimum obzirom na dob/spol, ako sistolički tlak naraste iznad 220 mm Hg ili ako nastupi bilo koja nuspojava.

Način primjene

Put primjene: Samo za primjenu u venu.

Obzirom na kratko poluvrijeme života, dobutamin se primjenjuje isključivo kontinuiranom intravenskom infuzijom. Po razrjeđivanju, otopinu je potrebno primijeniti intravenskom iglom ili kateterom, pomoću IV infuzomata ili drugog prikladnog mjernog uređaja kako bi se kontrolirala brzina protoka.

Lijek DOBUTAMIN PANPHARMA je prije primjene potrebno razrijediti do volumena od najmanje 50 ml, u spremniku za IV primjenu s nekom od sljedećih otopina:

- 0,9%-tni natrijev klorid
- 5%-tna glukoza
- 1,85%-tna otopina natrijevog laktata

Na primjer razrjeđivanje do 250 ml ili 500 ml osigurat će sljedeće koncentracije za primjenu:

250 ml sadrži 1 000 mikrogram/ml dobutamina

500 ml sadrži 500 mikrogram/ml dobutamina.

Otopinu je potrebno primijeniti unutar 24 sata od priređivanja.

Pedijatrijska populacija

Za sve pedijatrijske dobne skupine (od novorođenačke dobi do 18 godina starosti) preporučuje se početna doza od 5 mikrograma/kg/minuti, koja se u skladu s kliničkim odgovorom prilagođava na 2 do 20 mikrograma/kg/minuti. Povremeno i niske doze kao što je 0,5 do 1,0 mikrograma/kg/minuti mogu biti učinkovite.

Postoji razlog za vjerovati da je minimalna učinkovita doza za djecu viša nego za odrasle. Treba biti oprezan kada se lijek primjenjuje u visokim dozama jer također postoji razlog vjerovati da je

maksimalna podnošljiva doza za djecu niža od one za odrasle. Većina nuspojava (posebice tahikardija) uočena je kada je doza viša od/jednaka 7,5 mikrograma/kg/minuti, ali smanjenje brzine infuzije ili prekid infuzije dobutamina je sve što je potrebno za brzo povlačenje nuspojava.

Uočena je velika varijabilnost među pedijatrijskim bolesnicima i u vezi s plazmatskom koncentracijom potrebnom za početak hemodinamskog odgovora (praga) i brzinom hemodinamskog odgovora na povećanje koncentracije lijeka u plazmi što dokazuje da se potrebna doza za djecu ne može odrediti *a priori* i treba je titrirati kako bi se omogućilo postizanje te pretpostavljene, manje „terapijske širine“ u djece.

Način primjene

Za kontinuiranu intravensku infuziju primjenom infuzijske pumpe, razrijediti do koncentracije od 0,5 do 1 mg/ml (najviše do 5 mg/ml ako postoji ograničenje unosa tekućine) s 5%-tnom otopinom glukoze ili 0,9% otopinom natrijevog klorida. Otopine više koncentracije infundirajte samo kroz centralni venski kateter. Intravenska infuzija dobutamina nije kompatibilna s bikarbonatom i drugim jakim alkalnim otopinama.

Intenzivna neonatalna skrb: Razrijedite 30 mg/kg tjelesne težine na konačni volumen od 50 ml tekućine za infuziju. Brzina intravenske infuzije od 0,5 ml/sat daje dozu od 5 mikrograma/kg/minuti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivosti na dobutamin, natrijev metabisulfit ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Feokromocitom

Stres ehokardiografija s dobutaminom

- Dobutamin se ne smije koristiti za detekciju ishemijske miokarda i vijabilnog miokarda u slučaju:
- nedavnog infarkta miokarda (unutar posljednjih 30 dana),
- nestabilne angine pectoris,
- stenoze glavne lijeve koronarne arterije.
- hemodinamički značajne opstrukcije izlaznog protoka lijevog ventrikula uključujući hipertrofičnu, opstruktivnu kardiomiopatiju,
- hemodinamički značajni defekt srčanih valvula
- teškog zatajenja srca (NYHA III ili IV),
- predispozicija za ili dokumentirana medicinska anamneze klinički značajne ili kronične aritmije, posebice rekurentne, perzistentne ventrikularne tahikardije.
- značajne smetnje provođenja,
- akutnog perikarditisa, miokarditisa ili endokarditisa,
- disekcije aorte,
- aneurizme aorte,
- loših uvjeta snimanja ultrazvukom,
- neodgovarajuće liječene/kontrolirane arterijske hipertenzije,
- opstrukcije ventrikularnog punjenja (konstriktivni perikarditis, tamponada perikarda),
- hipovolemije,
- anamneze preosjetljivosti na dobutamin.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Odrasli

Ako dođe do pretjeranog povišenja srčane frekvencije ili sistoličkog krvnog tlaka, ili se izazove aritmija, dozu dobutamina treba sniziti ili privremeno obustaviti davanje lijeka.

Dobutamin može izazvati ili pojačati ektopičnu aktivnost ventrikula; rijetko dovodi do ventrikularne

tahikardije ili fibrilacije. S obzirom da dobutamin olakšava A-V provodljivost, bolesnici s undulacijom ili fibrilacijom atriya mogu razviti brz ventrikularni odgovor.

Potrebna je posebna pažnja kad se dobutamin primjenjuje u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, budući da pojava svakog značajnog povećanja brzine otkucaja srca ili prekomjernog povećanja arterijskog tlaka može pojačati ishemiju te izazvati anginalnu bol i povišenje ST segmenta.

Primjena inotropnih lijekova, uključujući dobutamin, ne poboljšava hemodinamske parametre u većine bolesnika s mehaničkom opstrukcijom koja utječe na punjenje ili pražnjenje ventrikula, ili oboje. Inotropni odgovor možda neće biti zadovoljavajući kod bolesnika s izrazito sniženom rastezljivošću ventrikula. Takvi uvjeti su prisutni kod srčane tamponade, stenozе aortalnog zalistka i idiopatske hipertrofijske subaortalne stenozе.

Minimalna vazokonstrikcija uočena je povremeno, naročito u bolesnika koji su nedavno liječeni β -blokairajućim lijekovima. Inotropni učinak dobutamin proizlazi iz stimulacije srčanih β_1 receptora i taj je učinak spriječen djelovanjem β -blokirajućih lijekova. Međutim, dokazano je da dobutamin suzbija kardiodepresivne učinke β -blokirajućih lijekova. Obrnuto, adrenergična blokada može učiniti α_1 i β_2 učinke vidljivima, što rezultira pojavom tahikardije i vazodilatacije.

Stres ehokardiografija dobutaminom

Zbog mogućih po život opasnih komplikacija, primjenu dobutamina u stresnoj ehokardiografiji treba provoditi samo liječnik s dostatnim osobnim iskustvom u primjeni dobutamina u ovoj indikaciji.

Stresna kardiomiopatija (Takotsubo sindrom) moguća je teška komplikacija primjene dobutamina za vrijeme stres ehokardiografije (vidjeti dio 4.8). Samo liječnik s dostatnim iskustvom u primjeni dobutamina za stres ehokardiografiju smije primijeniti dobutamin u sklopu ovog postupka. Liječnik treba biti oprezan tijekom testa i razdoblja oporavka te biti spreman za odgovarajuću terapijsku intervenciju tijekom testa. U slučaju pojave stresne kardiomiopatije (Takotsubo sindroma) primjenu dobutamina treba odmah prekinuti.

Primjena koncentrata dobutamina kao zamjene za fizičku aktivnost kod ispitivanja srca pod opterećenjem ne preporučuje se kod bolesnika s nestabilnom anginom pectoris, poremećajem u prijenosu impulsa u srcu (eng. *bundle branch block*), bolestima srčanih zalistaka, opstrukcijom pražnjenja aorte ili bilo kojim drugim stanjem na srcu koje bi ih moglo učiniti neprikladnima za ispitivanje srca pod opterećenjem (vidjeti dio 4.3).

Ruptura srca je potencijalna komplikacija infarkta miokarda. Na rizik od ruptur srca (septuma i stijenke miokarda) utječu različiti faktori uključujući mjesto pojave i vrijeme proteklo od infarkta. Posatoje vrlo rijetka izvješća o fatalnom ishodu akutne ruptur srca tijekom stresne ehokardiografije dobutaminom. Ti su događaji nastupili tijekom ispitivanja prije otpusta iz bolnice u bolesnika s nedavnim (unutar 4 do 12 dana) infarktom miokarda. U prijavljenim slučajevima ruptur stijenke miokarda, ehokardiogram u mirovanju pokazao je diskinetsku i stanjenu inferiornu stijenku. Stoga bolesnike koje se smatra rizičnima za nastanak ruptur srca tijekom stres ehokardiografije uz primjenu dobutamina treba prije ispitivanja pažljivo procijeniti.

Stres ehokardiografija s dobutaminom mora se prekinuti ako se pojavi jedan od sljedećih dijagnostičkih ishoda:

- Postizanje maksimalne frekvencije srca predviđene za dob $[(220 - \text{dob u godinama}) \times 0,85]$,
- Pad sistoličkog tlaka krvi veći od 20 mm Hg,
- Porast tlaka krvi iznad 220/120 mm Hg,
- Progresivni simptomi (angina pectoris, dispneja, omaglica, ataksija),
- Progresivna aritmija (primjerice, vezivanje za prethodni QRS (coupling), ventrikularne salve),
- Progresivne smetnje provođenja,
- Nedavno razvijeni poremećaji motiliteta stjenke u više od 1 segmenta stjenke (16-segmentni model),
- Porast volumena na završetku sistole,

- Razvoj abnormalnosti repolarizacije (zbog ishemije vodoravna ili silazna depresija ST segmenta za više od 0,2 mV pri intervalu od 80 (60) ms nakon J točke u usporedbi s početnim vrijednostima, progresivno ili monofazično povišenje ST segmenta iznad 0,1 mV kod bolesnika bez prethodnog infarkta miokarda),
- Postizanja vršne doze.

U slučaju ozbiljnih komplikacija (vidjeti dio 4.8) stres ehokardiografija dobutaminom se mora odmah prekinuti.

Tijekom primjene dobutamine, kao i kod drugih parenteralnih kateholamina, potrebno je pažljivo nadzirati srčanu frekvenciju i ritam, arterijski krvni tlak i brzinu infuzije. Kod započinjanja liječenja preporučuje se elektrokardiografsko praćenje dok se ne postigne stabilan odgovor.

Nagli pad krvnog tlaka opisan je povremeno povezano s liječenjem dobutaminom. Smanjenje doze ili zaustavljanje infuzije obično dovodi do povrata na početne vrijednosti krvnog tlaka. Rijetko će možda biti potrebna intervencija, a reverzibilnost možda neće biti trenutačna.

Dobutamin treba primjenjivati uz oprez kod kardiogenog šoka s težom hipotenzijom kao komplikacijom (srednja vrijednost arterijskog tlaka ispod 70 mm Hg).

Hipovolemiju je potrebno korigirati prije početka liječenja dobutaminom ako je potrebno s punom krvi ili plazmom.

Ako arterijski krvni tlak ostaje nizak ili progresivno opada tijekom primjene dobutamina usprkos zadovoljavajućem tlaku ventrikularnog punjenja i minutnom volumenu srca, može se razmotriti istodobna primjena perifernih vazokonstriktora, npr. noradrenalina ili dopamina.

Lijek DOBUTAMIN PANPHARMA sadrži natrijev metabisulfit. Sulfiti mogu uzrokovati alergijsku reakciju, uključujući anafilaksiju i po život opasne ili manje ozbiljne astmatične epizode u određenih osjetljivih osoba. Takva osjetljivost se javlja češće u bolesnika s astmom.

Ovaj lijek sadrži 0,0504 mmol (1,06 mg) natrija po bočici. To treba uzeti u obzir kod bolesnika s ograničenim unosom natrija.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin se primjenjivao u djece u stanjima hipoperfuzije s niskim minutnim volumenom srca kao posljedicom kongestivnog zatajenja srca, kirurškog zahvata na srcu te kardiogenog ili septičkog šoka. Neki hemodinamički učinci dobutamina mogu se kvalitativno ili kvantitativno razlikovati u djece u usporedbi s odraslima. Porasti u srčanoj frekvenciji i krvnom tlaku čine se češći i intenzivniji u djece. Plućni kapilarni tlak (eng. *pulmonary wedge pressure*) možda neće pasti kod djece kao u odraslih ili se može zapravo povećati, posebice kod djece mlađe od godine dana. Zabilježeno je da je kardiovaskularni sustav novorođenčadi manje osjetljiv na dobutamin te se čini da je hipotenzivni učinak češće uočen kod odraslih bolesnika nego kod male djece.

Slijedom toga, primjena dobutamina u djece mora se pomno nadzirati, imajući na umu ove farmakodinamičke karakteristike.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Halogenirani anestetici

Iako je manje vjerojatno da će uzrokovati ventrikularne aritmije nego adrenalin, dobutamin treba koristiti uz veliki oprez tijekom anestezije ciklopropanom, halotanom i drugim halogeniranim anestheticima.

Entakapon

Entakapon može pojačati učinke dobutamina.

Beta-blokatori

Inotropni učinak dobutamina proizlazi iz stimulacije beta-1 receptora u srcu, što istodobna primjena beta-blokatora sprječava. Ipak, utvrđeno je da dobutamin suzbija djelovanje beta-blokatora. U terapijskim dozama, dobutamin ima obilježja slabog agonista alfa-1 i beta-2 receptora. Istodobna primjena neselektivnog beta-blokatora poput propranolola može izazvati povišenje krvnog tlaka zbog vazokonstrikcije posredovane alfa-receptorima i refleksnu bradikardiju. Beta-blokatori koji imaju i alfa-blokirajuće učinke, poput karvedilola, mogu tijekom istodobne primjene s dobutaminom uzrokovati hipotenziju, zbog vazodilatacije izazvane dominantnim učinkom beta-2 receptora.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Budući da nema odgovarajućih i kontroliranih ispitivanja primjene dobutamina u trudnoći te da ispitivanja reprodukcije u životinja nisu uvijek prediktivna za ljude, dobutamin se ne bi smio koristiti u trudnoći, osim ako potencijalna korist ne nadmašuje potencijalne rizike za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dobutamin u mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja reprodukcije na štakorima i zečevima nisu otkrila dokaze o oštećenju plodnosti, štetnosti za plod ili teratogenim učincima dobutamina.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo s obzirom na indikacije za primjenu i kratak poluvijek dobutamina.

4.8. Nuspojave

Odrasli

Infuzije u trajanju do 72 h nisu otkrile nuspojave drugačije od onih uočenih kod infuzija s kraćim trajanjem. Postoje dokazi o razvoju djelomične tolerancije kod kontinuirane infuzije dobutamin koncentrata u trajanju 72 h ili duže te su stoga moguće potrebne više doze kako bi se održao isti učinak.

Za kategorizaciju učestalosti nuspojava koristi se sljedeća terminologija:

Vrlo često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često	($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko	($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko	($< 1/10\ 000$)
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji imunološkog sustava:

Nepoznato: prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući kožni osip, vrućicu, eozinofiliju i bronhospazam. Anafilaktičke reakcije i po život opasne ozbiljne astmatične epizode mogu nastati zbog osjetljivosti na sulfite (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: Eozinofilija, inhibicija agregacije trombocita (samo kada se infuzija nastavlja tijekom većeg broja dana).

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Nepoznato: Hipokalijemija.

Poremećaji živčanog sustava:

Često: Glavobolja

Nepoznato: Parestezija, tremor, mioklonički spazam. Mioklonus je zabilježen kod bolesnika s teškim zatajenjem bubrega koji su primali dobutamin.

Srčani poremećaji / krvožilni poremećaji:

Vrlo često: Porast srčane frekvencije za ≥ 30 otkucaja/min.

Često : Porast krvnog tlaka za ≥ 50 mmHg. Vjerojatnije je da će bolesnici koji pate od arterijske hipertenzije imati veći porast krvnog tlaka.

Pad krvnog tlaka, ventrikularna disritmija, o dozi ovisne ventrikularne ekstrasistole.

Povećana ventrikularna frekvencija kod bolesnika s fibrilacijom atrijske. Te bolesnike prije infuzije dobutamina treba liječiti digitalisom.

Vazokonstrikcija, posebice kod bolesnika koji su prethodno liječeni beta blokatorima.

Anginalna bol, palpitacije.

Manje često: Ventrikularna tahikardija, fibrilacija ventrikula

Vrlo rijetko: Bradikardija, ishemija miokarda, infarkt miokarda, srčani arest

Nepoznato: Elevacija ST segmenta na elektrokardiogramu

Smanjenje plućnog kapilarnog tlaka

Eozinofilni miokarditis je zabilježen kod eksplantiranih srca bolesnika koji su bili liječeni s nekoliko lijekova uključujući dobutamin ili druge inotropne tvari prije transplantacije

Djeca: naglašeno povećanje brzine otkucaja srca i /ili krvnog tlaka kao i manje smanjenje plućnog kapilarnog tlaka nego kod odraslih. Porast plućnog kapilarnog tlaka kod djece mlađe od 1 godine.

Poremećaji probavnog sustava:

Nepoznato: Mučnina

Psihijatrijski poremećaji:

Nepoznato: Nemir, osjećaj vrućine, anksioznost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Nepoznato: Hitan nagon na mokrenje

Stres ehokardiografija s dobutaminom

Srčani poremećaji/ krvožilni poremećaji

Vrlo često: Nelagoda vezana uz anginu pectoris, ventrikularne ekstrasistole s učestalošću od > 6 /min.

Često: Supraventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija.

Manje često: Ventrikularna fibrilacija, infarkt miokarda.

Vrlo rijetko: Pojava atriventrikularnog bloka drugog stupnja, koronarni vazospazmi.

Hipertenzivna/hipotenzivna dekompenzacija, pojava intrakavitarnih gradijenata tlaka, palpitacije.

Nepoznato: Stresna kardiomiopatija (Takotsubo sindrom) (vidjeti dio 4.4)

Opstrukcija lijevog ventrikularnog odvoda

Fatalna ruptura srca

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Nepoznato: Bronhospazam, nedostatak zraka

Poremećaji probavnog sustava

Često: Mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Egzantem

Vrlo rijetko: Petehijalno krvarenje

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: Bol u prsima

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: Pojačana potreba za mokrenjem pri velikim dozama infuzije.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Rijetko: Vrućica, flebitis na mjestu primjene

Nakon slučajne paravenozne infiltracije mogu se razvit lokalne upalne reakcije

Vrlo rijetko: Nekroza kože

Pedijatrijska populacija

Nuspojave uključuju povišenje sistoličkog krvnog tlaka, sistemska hipertenziju ili hipotenziju, tahikardiju, glavobolju i povišenje plućnog kapilarnog tlaka što vodi do plućne kongestije i edema te simptomatskih smetnji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Predoziranje je prijavljeno rijetko.

Simptomi predoziranja mogu uključivati: anoreksiju, mučninu, povraćanje, tremor, anksioznost, palpitacije, glavobolju, nedostatak zraka, anginalnu i nespecifičnu bol u prsištu. Pozitivni inotropni i kronotropni učinci dobutamina mogu izazvati hipertenziju, tahiaritmiju, ishemiju miokarda i ventrikularnu fibrilaciju. Hipotenzija može biti posljedica periferne vazodilatacije.

Trajanje djelovanja dobutamina u načelu je kratko (poluvijek mu je približno 2 minute). Infuziju dobutamina treba privremeno prekinuti dok se stanje bolesnika ne stabilizira. Bolesnika je potrebno nadzirati i u slučaju nužde započeti odmah s mjerama oživljavanja.

Forsirana diureza, peritonejska dijaliza, hemodijaliza ili hemoperfuzija aktivnim ugljenom ovdje nisu učinkovite.

Ako se lijek proguta, moguća je nepredvidljiva apsorpcija u ustima i probavnom sustavu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na srce, adrenergici i dopaminergici

ATK oznaka: C01CA07

Odrasli

Dobutamin direktno stimulira β adrenergičke receptore i općenito se smatra selektivnim β_1 agonistom, čiji je mehanizam djelovanja složen. Smatra se da su beta-adrenergički učinci posljedica stimulacije aktivnosti adenilciklaze. U terapijskim dozama, dobutamin također ima učinke slabog

agonista β -2 i α -1 adrenergičkih receptora, koji su relativno uravnoteženi i rezultiraju minimalnim neto učinkom na krvožilni sustav u organizmu. Za razliku od dopamina, dobutamin ne izaziva oslobađanje endogenog noradrenalina. Glavni učinak dobutamina u terapijskim dozama je stimulacija srčanog mišića. Pozitivni inotropni učinak lijeka na miokard čini se da je pritom posljedica stimulacije isključivo beta-1 adrenergičkih receptora, dok eksperimentalni podaci upućuju i na moguću stimulaciju alfa-1 adrenergičkih receptora kao i na to da djelovanje na alfa-1 adrenergičke receptore uglavnom ostvaruje (-)-stereoizomer lijeka.

Beta-1 adrenergični učinci dobutamina ostvaruju se kao pozitivni inotropni učinci na miokard i rezultiraju povećanjem srčanog minutnog volumena zbog povećane kontraktibilnosti srčanog mišića u zdravih osoba i udarnog volumena u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca. U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, opada povišeni tlak punjenja lijevog ventrikula. U terapijskim dozama, dobutamin izaziva pad perifernog otpora. Usprkos tome, sistolički krvni tlak i puls mogu ostati nepromijenjeni ili se povećati zbog povećanog minutnog volumena srca. Uz uobičajeno doziranje, srčana se frekvencija obično ne mijenja značajno. Protok krvi kroz srce i potrošnja kisika u miokardu obično su povećani zbog povećane kontraktibilnosti srčanog mišića.

Elektrofiziološka ispitivanja su pokazala da dobutamin pojačava atrio-ventrikularnu provodljivost i skraćuje ili ne izaziva bitne promjene provodljivosti unutar ventrikula. Sklonost dobutamina da izazove srčane aritmije malo je manja od one dopamina, a znatno manja od one izoproterenola i drugih katekolamina.

Ako je inicijalno povišen, moguć je pad perifernog krvožilnog otpora, a srednja vrijednost plućnog arterijskog tlaka može se sniziti ili ostati nepromijenjena. Za razliku od dopamina, čini se da dobutamin ne utječe na dopaminergičke receptore i ne uzrokuje vazodilataciju bubrega ni mezenterija; međutim, protok urina može se povećati zbog povećanog minutnog volumena srca.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin također pokazuje inotropne učinke u djece, ali hemodinamski odgovor je ponešto drugačiji nego kod odraslih. Iako se minutni volumen srca povećava kod djece, postoji tendencija za manjim padom sistemskog vaskularnog otpora i tlaka ventrikularnog punjenja te za većim porastom srčane frekvencije i arterijskog tlaka krvi u djece nego u odraslih. Plućni kapilarni tlak može porasti tijekom infuzije dobutamina u djece u dobi od 12 mjeseci i mlađe.

Porasti u minutnom volumenu srca čini se da počinju pri brzinama intravenske infuzije od 1,0 mikrograma/kg/minuti, porasti u sistoličkom krvnom tlaku pri 2,5 mikrograma/kg/minuti, a srčana frekvencija mijenja se pri 5,5 mikrograma/kg/minuti.

Porast brzina infuzija dobutamina od 10 do 20 mikrograma/kg/minuta obično rezultira u daljnjim porastima minutnog volumena srca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Odrasli

Apsorpcija

Peroralno primijenjen dobutamin brzo se metabolizira u probavnom sustavu. Djelovanje dobutamina nakon i.v. primjene nastupa nakon 2 minute. Vršnu koncentraciju u plazmi i glavninu djelovanja lijek dostiže unutar 10 minuta od početka primjene infuzijom. Učinci lijeka prestaju ubrzo po prekidu infuzije.

Distribucija

Nije poznato prolazi li dobutamin kroz placentu niti raspodjeljuje li se u majčino mlijeko.

Eliminacija

Poluvijek dobutamina u plazmi je oko 2 minute. Dobutamin se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri i

drugim tkivima uz pomoć katekol-O-metiltransferaze u neaktivni spoj, 3-O-metildobutamin te konjugacijom s glukuronskom kiselinom. Konjugati dobutamina i 3-O-metildobutamin izlučuju se uglavnom urinom, a u manjoj mjeri stolicom.

Pedijatrijska populacija

Kod većine pedijatrijskih bolesnika postoji log-linearni odnos između plazmatske koncentracije dobutamina i hemodinamskog odgovora koji je konzistentan s modelom praga.

Klirens dobutamina slijedi kinetiku prvog reda za raspon doza od 0,5 do 20 mikrograma/kg/minuti. Plazmatske koncentracije dobutamina mogu varirati čak i dvostruko između pedijatrijskih bolesnika pri istoj brzini infuzije te postoji široka varijabilnost i pri plazmatskim koncentracijama dobutamina potrebnim za početak hemodinamskog odgovora i brzine hemodinamskog odgovora na povećavanje koncentracije u plazmi. Stoga se brzine infuzije dobutamina u kliničkim situacijama moraju individualno titrirati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu navedeni dodatni podaci osim onih koji se već uključeni u druge dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev metabisulfit, kloridna kiselina, voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nemojte davati dobutamin koncentrat u 5%-tnu otopinu natrijevog bikarbonata za i.v. primjenu ili bilo koju drugu jako alkalnu otopinu. Zbog moguće fizičke inkompatibilnosti preporuča se ne miješati dobutamin s drugim lijekovima u istoj otopini.

Dobutamin se ne smije koristiti s lijekovima ili otapalima koje sadrže bisulfite ili etanol.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseca.

Razrijeđena otopina je fizikalno kemijski stabilna tijekom 24 sata, uz čuvanje pri sobnoj temperaturi ili pri 2-8°C. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se mora čuvati zaštićen od svjetlosti.

Razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1 bezbojna staklena bočica s 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom; 10 bočica u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrijavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene lijek DOBUTAMIN PANPHARMA mora se razrijediti s 5%-tnom glukozom, 0,9%-tnim natrijevim kloridom ili 1,85%-tnim natrijevim laktatom, kako bi se postigao konačni volumen od

najmanje 50 ml.

Otopine koje sadrže lijek DOBUTAMIN PANPHARMA mogu promijeniti boju u ružičastu, pri čemu se intenzitet boje pojačava s vremenom. Ova promjena boje nastaje zbog slabe oksidacije lijeka, ali ne rezultira značajnim smanjenjem djelotvornosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Panpharma
Z.I. du Clairay
F-35133 Luitré
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-694824050

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2011.
Datum obnove odobrenja: 31. srpanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. srpnja 2023.