CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOBUJECT, 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 50 mg dobutaminy (*Dobutaminum*) co odpowiada 56,05 mg chlorowodorku dobutaminy.
1 ampułka z 5 ml roztworu zawiera 250 mg dobutaminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroby wymagające dodatniego działania inotropowego, w ostrej niewydolności mięśnia sercowego, zabiegu chirurgicznym na otwartym sercu, wstrząsie kardiogennym lub septycznym. Zwiększenie lub utrzymanie pojemności minutowej w trakcie stosowania oddechu kontrolowanego z przerywanym dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym (PEEP).
Przeprowadzanie testów wysiłkowych u pacjentów, dla których wykonanie ćwiczenia z obciążeniem nie jest możliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ostrzeżenie:

Rozcieńczenie:
Przed zastosowaniem zawartość ampułki należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych do objętości 50 ml za pomocą jałowego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu, 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy lub roztworu Ringera z dodatkiem mleczanów. Najczęściej stosowane stężenia końcowe roztworów do infuzji dożylnych wynoszą: 250 mikrogram/ml, 500 mikrogram/ml i 1000 mikrogram/ml.

Warunki przechowywania roztworu po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

Instrukcja ogólna: produkt Dobuject podaje się w postaci infuzji dożylnej, zwykle w dawce 2,5 do 40 mikrogram/kg/min., najczęściej 2,5 do 10 mikrogram/kg/min. W niektórych przypadkach wystarczająca odpowiedź uzyskiwana jest już przy zastosowaniu dawki 0,5 mikrogram/kg/min. Przed podaniem produktu koncentrat do infuzji dożylnych należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych do objętości co najmniej 50 ml za pomocą jałowego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu, 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy lub roztworu Ringera z dodatkiem mleczanów. Najczęściej stosowane stężenia końcowe roztworów do infuzji dożylnych wynoszą: 250 mikrogram/ml, 500 mikrogram/ml i 1000 mikrogram/ml. Potrzebne stężenie należy ustalić w zależności od zapotrzebowania pacjenta na płyny. U pacjentów, u których niezbędne było ograniczenie ilości podawanych płynów, stosowano

stężenie nawet 5000 mikrogram/ml. Bezwzględnie konieczne jest używanie odpowiedniego urządzenia pomiarowego w celu kontrolowania szybkości infuzji (w kroplach lub mililitrach na minutę). Produkt powinien być podawany za pomocą pompy infuzyjnej.

Infuzję należy rozpocząć z prędkością 2,5 mikrogram/kg/min, przy czym dawkę należy zwiększać w odstępach 10–30 minut do chwili uzyskania pożądanej odpowiedzi hemodynamicznej lub do chwili, gdy wystąpią działania niepożądane produktu, takie jak znaczna tachykardia, arytmia, ból głowy lub drżenie i ograniczą możliwość dalszego zwiększania dawki.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie u każdego pacjenta zależnie od częstości pracy serca i rytmu serca, ciśnienia tętniczego i diurezy.
Podczas ciągłej infuzji dobutaminy przez 72 lub więcej godzin może rozwinąć się częściowa tolerancja na preparat, wskutek czego mogą być wymagane większe dawki.

- Dorośli

Choroby wymagające dodatniego działania inotropowego

Dawkowanie można ustalić na podstawie danych przedstawionych w poniższej tabeli. Szybkość infuzji w mililitrach na minutę można obliczyć przez pomnożenie szybkości infuzji podanych dla danego stężenia przez masę ciała pacjenta.

	Jedna (1) ampułka 250 mg dobutaminy w 1000 ml roztworu do infuzji	Dwie (2) ampułki 500 mg dobutaminy w 1000 ml roztworu do infuzji	Cztery (4) ampułki 1000 mg dobutaminy w 1000 ml roztworu do infuzji
Dawka mikrogram/kg /min	Szybkość infuzji ml/kg/min.	Szybkość infuzji ml/kg/min.	Szybkość infuzji ml/kg/min.
2,5 5 7,5 10 12,5 15	0,01 0,02 0,03 0,04 0,05 0,06	0,005 0,01 0,015 0,02 0,025 0,03	0,0025 0,005 0,0075 0,01 0,0125 0,015

Przeprowadzanie testów wysiłkowych

Stężenie 1000 mikrogram/ml stosowane jest do przeprowadzenia testów wysiłkowych. Test rozpoczyna się poprzez podanie 5 mikrogram/kg/min roztworu produktu Dobuject za pomocą pompy w ciągu 3 minut, a następnie zwiększa się dawkę systematycznie co 3 minuty do 10, 20, 30 oraz, jeśli to konieczne do 40 mikrogram/kg/min. Podczas przeprowadzania testu należy wykonywać elektrokardiogram (EKG). Infuzja powinna zostać przerwana, gdy wystąpi obniżenie odcinka ST o ponad 2 mm lub jakiekolwiek komorowe zaburzenie rytmu. Infuzję należy przerwać również wtedy, gdy dojdzie do wzrostu częstości pracy serca do nieproporcjonalnie wysokiego poziomu w stosunku do wieku pacjenta, wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego powyżej 200 mm Hg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego powyżej 120 mm Hg, obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego o ponad 20 mm Hg lub w razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Próby obciążeniowe serca muszą być przeprowadzane w placówce, w której znajduje się oddział intensywnej opieki medycznej, w sali wyposażonej w sprzęt do ratownictwa medycznego, w tym zwłaszcza w defibrylator.

Jeżeli podczas infuzji dobutaminy nie wystąpi żadne zdarzenie wymagające przerwania próby i częstość rytmu serca nie przekroczy 85% wartości maksymalnej odpowiedniej do wieku pacjenta, próbę można kontynuować z uzyskaną szybkością infuzji i można równocześnie stosować atropinę

w iniekcjach dożylnych w dawkach 0,25 do 0,4 mg; całkowita dawka atropiny nie może być większa niż 1 mg.

- Dzieci:

Produkt podaje się w dawce 2,5 do 20 mikrogram/kg/min. Infuzję dożylną rozpoczyna się od dawki 0,5 mikrogram/kg/min., następnie zwiększa się dawkę systematycznie co 10 do 30 minut, aż do osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi hemodynamicznej lub do momentu, gdy wystąpią działania niepożądane i ograniczą możliwość dalszego zwiększania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na dobutaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Kardiomiopatia przerostowa.
- Hipertroficzne zwężenie zastawki aorty.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W trakcie leczenia należy prowadzić ciągłe monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego, a w miarę możliwości również ciśnienia napełniania komór i pojemności minutowej. Jeśli jest to możliwe, podczas infuzji należy również kontrolować ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej. Przed rozpoczęciem leczenia należy wyrównać hipowolemię. Podobnie jak w przypadku innych katecholamin, podanie dobutaminy u osoby z chorobą niedokrwienną serca może wywołać napad dławicy piersiowej, w związku z czym produkt należy podawać ostrożnie. Dobutaminę należy również podawać ostrożnie pacjentom ze świeżym zawałem mięśnia sercowego, przy czym należy unikać wywołania u nich nadmiernego działania inotropowego i nadmiernego wzrostu częstości rytmu serca. Działania te mogą doprowadzić do zwiększenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy, a w efekcie do rozszerzenia obszaru zawału. Dobutamina na ogół podwyższa w niewielkim stopniu zarówno skurczowe ciśnienie tętnicze (10 do 20 mm Hg), jak i częstość rytmu serca (5 do 10 uderzeń/min). Podwyższone w większym stopniu wartości ciśnienia tętniczego stwierdzano zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem, a w niektórych przypadkach może dochodzić do większego przyspieszenia częstości rytmu serca. Zmiany te można na ogół szybko wyeliminować poprzez chwilowe przerwanie lub zmniejszenie szybkości infuzji. Dobutamina przyspiesza przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dlatego należy zachować ostrożność podając ją pacjentom z migotaniem przedsionków, a przed rozpoczęciem infuzji leku zastosować leczenie glikozydami naparstnicy. Dobutamina może wywoływać dodatkowe skurcze komorowe.

U dzieci należy zwracać szczególną uwagę na monitorowanie natychmiastowych skutków hemodynamicznych podania produktu, ponieważ mogą się one różnić zarówno jakościowo, jak i ilościowo od tych stwierdzanych u dorosłych. U dzieci obserwuje się częściej i w większym stopniu zwiększenie częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do dorosłych, zwłaszcza u niemowląt poniżej 1. roku życia może dochodzić do zwiększenia ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej.

Może dochodzić do osłabienia odpowiedzi na podanie dobutaminy u ciężko chorych noworodków, zwłaszcza w związku ze wstrząsem septycznym, ze względu na niedojrzałość mięśnia sercowego i rozszerzenie naczyń obwodowych.

Pacjentów po próbach obciążeniowych trzeba odpowiednio długo obserwować, ponieważ ciężkie działania niepożądane występowały nawet po 20 minutach od zakończenia podawania dobutaminy. W związku z badaniami echokardiograficznymi z podaniem dobutaminy opisywano pojedyncze przypadki pęknięcia serca, w tym prowadzące do zgonu.

Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu, ponieważ dobutamina może powodować niewielkie zmniejszenie jego wartości.

U chorych na cukrzycę może dochodzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi w trakcie leczenia, dlatego też może być konieczna zmiana dawkowania insuliny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie **dobutaminy i nitroprusydku** na ogół powoduje uzyskanie większej pojemności minutowej i niższego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej niż podanie każdego z tych leków oddzielnie.
W pojedynczych przypadkach skojarzone zastosowanie **dobutaminy z dopaminą** i lekami rozszerzającymi naczynia może wywołać korzystniejsze zmiany hemodynamiczne niż podanie jakiegokolwiek z tych leków oddzielnie.
Produkt Dobuject może być nieskuteczny u **pacjentów, którym niedawno podawano beta-adrenolityki.** W takich przypadkach może dochodzić do wzrostu oporu obwodowego.
U chorych na cukrzycę podanie dobutaminy może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi, w związku z czym może być niezbędna zmiana dawkowania insuliny.
Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu **Dobuject z wziewnymi lekami anestetycznymi**, ponieważ ich równoczesne stosowanie może prowadzić do zwiększenia częstości występowania komorowych zaburzeń rytmu ze względu na wywoływaną nadwrażliwość mięśnia sercowego.
Podczas systematycznego stosowania **dobutaminy jednocześnie z moklobemidem** może dochodzić do wzmocnienia i przedłużenia działania farmakologicznego dobutaminy.

4.6 Ciąża i laktacja

Ponieważ nie jest wiadomo czy dobutamina przenika przez łożysko i brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu Dobuject w trakcie ciąży, potencjalne korzyści i zagrożenia związane z podawaniem tego leku należy porównać oddzielnie w każdym przypadku.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka kobiecego. Ponieważ wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki i ze względu na możliwy wpływ dobutaminy na wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych u karmionych niemowląt, karmienie piersią w czasie stosowania produktu Dobuject nie jest wskazane.
W trakcie karmienia piersią należy zaprzestać stosowania produktu Dobuject.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi z opisywanych działań niepożądanych są: nudności, bóle głowy, kołatanie serca, duszność, bóle w klatce piersiowej i podwyższenie ciśnienia tętniczego. Mogą również występować reakcje nadwrażliwości.

Częstość występowania działań niepożądanych zależy w sposób decydujący od dawki leku, w związku z czym można ją ograniczyć poprzez zmniejszenie szybkości infuzji. Ponieważ dobutamina ulega prawie w całości eliminacji w ciągu 10 minut, wszelkie działania niepożądane ustępują wkrótce po zmniejszeniu jej dawki lub przerwaniu infuzji.

Na 2942 przypadków podczas stosowania dobutaminy do prób obciążeniowych mięśnia sercowego wystąpiło 14 ciężkich działań niepożądanych. Należały do nich: 5 przypadków splątania ze względu na równoczesne przedawkowanie atropiny, 3 przypadki świeżego zawału mięśnia sercowego, 1 przypadek długotrwałego bólu w klatce piersiowej i 5 przypadków komorowych zaburzeń rytmu z niewydolnością lewej komory i (lub) obniżeniem ciśnienia tętniczego. W niektórych przypadkach działania niepożądane pojawiły się po kilku (do 20) minutach od zakończenia infuzji dobutaminy.

W związku z badaniami echokardiograficznymi z podaniem dobutaminy opisywano pojedyncze przypadki pęknięcia serca, w tym prowadzące do zgonu.

Rzadko obserwowano przypadki zapalenia żył w miejscu podania leku. Raportowano, że przypadkowe podanie dobutaminy pod skórę powoduje miejscową reakcję zapalną i ból w miejscu wstrzyknięcia. Odnotowano również pojedyncze przypadki martwicy w miejscu podania.

4.9 Przedawkowanie

Rzadko donoszono o przypadkach przedawkowania dobutaminy.
Jego objawy obejmują: brak łaknienia, nudności, wymioty, drżenia, niepokój, kołatanie serca, ból głowy, duszność oraz dławicowe i nieswoiste bóle w klatce piersiowej.

Dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe dobutaminy może prowadzić do nasilenia nadciśnienia oraz do tachyarytmii, niedokrwienia mięśnia sercowego i migotania komór. Rozszerzenie naczyń może prowadzić do niedociśnienia.

Czas działania dobutaminy jest krótki, ponieważ jej okres półtrwania wynosi około 2 minut.

W przypadku przedawkowania podawanie dobutaminy należy przerwać do momentu ustabilizowania się stanu pacjenta. Pacjenta należy poddawać monitorowaniu i bezzwłocznie zastosować u niego odpowiednie środki resuscytacyjne.

Połknięta dobutamina ulega szybkiemu rozkładowi w układzie pokarmowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy (z wyjątkiem glikozydów nasercowych); dobutamina
Kod ATC: C01C A07

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Dobutamina jest aminą sympatykomimetyczną przeznaczoną do podawania dożylnego. Jest to racemiczna mieszanina izomerów prawo- i lewoskrętnych w stosunku 50:50. Forma prawoskrętna wywiera silne działanie agonistyczne na receptory β_1 i β_2 oraz jest silnym kompetycyjnym antagonistą receptorów α_1. Postać lewoskrętna jest wybiórczym i silnym agonistą receptorów α_1. Podłożem działania dobutaminy jest wiązanie się obu izomerów z receptorami adrenergicznymi. Dodatnie działanie inotropowe dobutaminy wiąże się z bezpośrednią stymulacją przez lek receptorów β_1 w sercu. Dobutamina zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego w dawkach, które nie zwiększają znacznie podatności na tachykardię lub arytmię. W trakcie podawania leku dochodzi na ogół do przyspieszenia częstości rytmu serca u pacjenta o 5 do 15 uderzeń/minutę. Ryzyko wywołania przez dobutaminę tachykardii lub arytmii serca jest względnie niewielkie.

U pacjentów z zaburzoną czynnością serca dobutamina zwiększa pojemność minutową, zwiększając równocześnie objętość wyrzutową poprzez zwiększenie kurczliwości lewej komory. Całkowity opór układowy zmniejsza się, częściowo ze względu na obniżenie napięcia układu współczulnego, a częściowo ze względu na bezpośrednie rozszerzenie naczyń wywołane pobudzeniem receptorów β_2. Niekiedy jednak obserwowano niewielkiego stopnia zwężenie naczyń. Produkt wpływa na ogół jedynie w minimalnym stopniu na średnie ciśnienie tętnicze pomimo znacznego wzrostu pojemności minutowej serca. Infuzja dobutaminy na ogół prowadzi do spadku centralnego ciśnienia żylnego, ciśnienia w prawym i lewym przedsionku, ciśnienia w tętnicy płucnej, oporu płucnego i ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej. Jednak, jeżeli chodzi o żyły, działanie rozszerzające naczynia jest nieistotne i może być niewystarczające w przypadku ciężkiego zastoju krwi w płucach.

Podczas infuzji dobutaminy dochodzi także do obniżenia ciśnienia wypełniania się lewej komory oraz ciśnienia późnorozkurczowego, w wyniku tego poprawia się czynność komór. W wyniku zwiększonej pojemności minutowej serca, poprawia się czynność nerek. Dobutamina zwiększa przepływ krwi przez nerki, filtrację moczu oraz wydalanie sodu i potasu, a także u większości pacjentów powoduje zmniejszenie oporu naczyniowego w nerkach. Dobutamina nie wywiera jednak bezpośredniego wpływu na receptory dopaminergiczne w krezce.

Dobutamina zwiększa ilość tlenu dostarczanego do tkanek w większym stopniu niż jej działanie inotropowe zwiększa zużycie tlenu. Zwiększenie zużycia tlenu przez serce jest również zrównoważone przez równoczesne zwiększenie przepływu krwi przez naczynia wieńcowe i zwiększenie podaży tlenu. Spadek zużycia tlenu następuje w wyniku obniżenia napięcia ściany mięśnia sercowego. Z tych powodów nie zawsze dochodzi do powstania ujemnego stosunku ilości dostarczanego tlenu do zapotrzebowania na tlen. Jednak u osób z niską pojemnością minutową w przebiegu choroby niedokrwiennej serca kurczliwość może w krytyczny sposób zależeć od podaży tlenu. U tych osób dobutamina może wywoływać napady bólu w klatce piersiowej, obniżenie odcinka ST lub nieprawidłową ruchomość ścian serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Wchłanianie

Działanie dobutaminy rozpoczyna się w ciągu 2 minut od rozpoczęcia infuzji dożylnej. Lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu i maksymalną siłę działania w ciągu około 10 minut.

- Biotransformacja i eliminacja

Okres półtrwania dobutaminy w osoczu wynosi około 2 minut. Dobutamina jest metabolizowana w wątrobie i w innych tkankach przez metylotransferazę katecholową do 3-O-metylodobutaminy.

Dobutamina i 3-O-metylodobutamina są wydalane głównie z moczem i w niewielkiej ilości z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowano przypadki występowania komorowych zaburzeń rytmu serca po podaniu dobutaminy zwierzętom laboratoryjnym podczas znieczulenia ogólnego z zastosowaniem halotanu. W badaniach tych beta-adrenolityki, takie jak propranolol i metoprolol zachowywały się jak antagoniści dobutaminy, wzmacniając jej alfa-adrenergiczne działanie oraz zwiększając opór obwodowy.

Podawanie dobutaminy nie prowadziło do uszkodzenia płodów u ciężarnych samic królików lub szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

kwas askorbowy
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt nie może być podawany razem z innymi roztworami poza tymi, które wymieniono w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano, że w temperaturze 25°C i 8°C roztwór przez 24 godziny zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do stosowania. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy podać natychmiast po rozcieńczeniu. W innym przypadku za okres i warunki przechowywania przed podaniem produktu odpowiada użytkownik, przy czym zasadniczo okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, jeżeli roztwór jest przechowywany w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Chronić przed światłem.

Warunki przechowywania roztworu po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ampułek po 5 ml z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

- Rozcieńczenie

Przed zastosowaniem zawartość ampułki należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych do objętości co najmniej 50 ml za pomocą jałowego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu,
50 mg/ml (5%) roztworu glukozy lub roztworu Ringera z dodatkiem mleczanów. Najczęściej stosowane stężenia roztworów do infuzji dożylnych wynoszą: 250 mikrogram/ml, 500 mikrogram/ml i 1000 mikrogram/ml.

Warunki przechowywania roztworu po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

- Kontrola przed użyciem produktu

Żółty kolor jest spowodowany przez niewielki rozpad kwasu askorbowego podczas przechowywania. Nie wpływa to jednak na bezpieczeństwo ani skuteczność produktu.

- Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego koncentratu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Primex Pharmaceuticals Oy
Mariankatu 21C
00170 Helsinki
Finlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2136

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

08.06.1999 r.
31.08.2004 r.
16.06.2005 r.
13.03.2008r.
23.07.2009r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO