

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dobutamine Panpharma, 250mg/20mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: dobutamin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

20mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 250mg dobutamina (u obliku dobutamin-hidrohlorida)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum-metabisulfid.

Za kompletan spisak svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju

Bistar (najviše referentna suspenzija I), bezbojan ili svetlo žut (najviše referentni rastvor Y3) rastvor u čistim bezbojnim providnim bočicama sa gumenim čepom i „flip-off“ zatvaračem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Lek Dobutamin Panpharma, koncentrat za rastvor za infuziju, je indikovano kod odraslih kod kojih je neophodna inotropna podrška u terapiji srčane insuficijencije sa malim minutnim volumenom srca povezane sa infarktom miokarda, hirurške intervencije na otvorenom srcu, kardiomiopatije, septičkog ili kardiogenog šoka.

Lek Dobutamin Panpharma, koncentrat za rastvor za infuziju, može povećati ili održati minutni volumen srca tokom primene ventilacije pozitivnim pritiskom na kraju izdisaja (positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation).

Dobutamin stres ehokardiografija (samo kod odraslih osoba)

Lek Dobutamin Panpharma, koncentrat za rastvor za infuziju, se može koristiti za test opterećenja srca kao alternativa fizičkoj aktivnosti, kod pacijenata kod kojih se standardna fizička aktivnost ne može sprovesti na zadovoljavajući način. Ovakva upotreba dobutamina u svrhu ovog testa se može primeniti samo u prostorijama u kojima se inače sprovodi test opterećenja fizičkom aktivnošću i sve uobičajene mere opreza neophodne za sprovođenje ovog testa, takođe se zahtevaju i kada se dobutamin primenjuje u ovu svrhu.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin je indikovano kod pedijatrijskih pacijenata svih uzrasnih kategorija (od novorođenčadi do dece starosti od 18 godina) kao inotropna podrška kod stanja hipoperfuzije usled niskog minutnog volumena srca koji je posledica dekompenzovane srčane insuficijencije, hirurške intervencije na srcu, kardiomiopatije i kardiogenog ili septičkog šoka.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene: samo za intravensku upotrebu.

Odrasli

Lek Dobutamin Panpharma, koncentrat za rastvor za infuziju, se pre primene u intravenski kontejner, mora razblažiti do najmanje 50mL sa nekim od navedenih intravenskih rastvora:

Natrijum-hlorid intravenski rastvor

5% intravenski rastvor glukoze

1,85% Ringer-laktat.

Primer: razblaživanjem do 250 mL ili 500 mL dobijaju se sledeće koncentracije:

250 mL rastvora sadrži 1,000 mikrograma/mL dobutamina

500 mL rastvora sadrži 500 mikrograma/mL dobutamina

Pripremljeni rastvor treba upotrebiti u toku 24 sata.

Način primene: zbog kratkog poluvremena eliminacije, lek Dobutamin Panpharma, koncentrat za rastvor za infuziju se primenjuje u vidu kontinuirane intravenske infuzije. Nakon razblaživanja, rastvor treba primeniti putem intravenske igle ili katetera pri čemu se brzina infuzije prati pomoću regulatora protoka ili nekog drugog pogodnog uređaja za merenje.

Preporučena doza za odrasle i starije: uobičajena doza je 2,5 do 10 mikrograma/kg/min.

Ponekad i niska doza kao što je 0,5 mikrograma/kg/min može izazvati odgovor.

U retkim slučajevima, doze do 40 mikrograma/kg/min mogu biti potrebne.

Brzinu primene i dužinu trajanja terapije treba prilagoditi prema odgovoru pacijenta i odrediti je prema brzini pulsa, krvnom pritisku, protoku urina i ukoliko je moguće, merenjem minutnog volumena srca.

Savetuje se da se doza dobutamin hidrohlorida postepno smanjuje umesto naglog prekida terapije.

Neželjena dejstva su dozno zavisna i nisu učestala kada se lek Dobutamin Panpharma, koncentrat za rastvor za infuziju, primenjuje u dozama manjim od 10 mikrograma/kg/min. Ponekad su korišćene i veće doze od 40 mikrogram/kg/min koje nisu izazvale značajna neželjena dejstva.

Konačnu primenjenu zapreminu treba odrediti prema potrebi pacijenta za tečnošću. Koncentracije do 5 000 mikrograma/mL korišćene su kod pacijenata sa ograničenim unosom tečnosti. Visoke koncentracije leka Dobutamin Panpharma, koncentrat za rastvor za infuziju, treba primenjivati samo uz infuzionu pumpu kako bi se osiguralo pravilno doziranje.

Test opterećenja srca (samo kod odraslih osoba):

Kada se koristi kao alternativa vežbama kod ispitivanja opterećenja srca, preporučuje se postupno povećanje doze po 5 mikrograma/kg/min, od 5 do 20 mikrograma/kg/min tako da se svaka doza ukapava 8 minuta.

Kontinuirani ECG monitoring je neophodan i infuzija se prekida u slučaju smanjenja od >3mm ST segmenta ili bilo koje ventrikularne aritmije. Infuziju treba prekinuti i ako brzina pulsa dostigne godine/pol maksimum, sistolni krvni pritisak poraste preko 220 mm Hg ili se pojave bilo koja neželjena dejstva.

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza za sve pedijatrijske grupe (novorođenčad i deca uzrasta do 18 godina) je 5 mikrograma/kg/min, u zavisnosti od kliničkog odgovora i preporučuje se prilagođavanje doze 2 – 20 mikrograma/kg/min. Ponekad i niska doza kao 0,5 – 1 mikrograma/kg/min može izazvati odgovor.

Smatra se da je minimalna potrebna efektivna doza kod dece viša od potrebne doze kod odraslih. Neophodan je oprez kod primene visokih doza kod dece jer se smatra da je prag tolerancije na visoke doze kod dece niži nego kod odraslih. Većina neželjenih reakcija (naročito tahikardija) primećena je nakon primene doze $\geq 7,5$ mikrograma/kg/min ali se smanjenjem ili prekidom primene infuzije dobutamina postiže brzo povlačenje neželjenih efekata.

Primećena je velika varijabilnost kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na potrebne koncentracije u plazmi za pokretanje hemodinamskog odgovora (prag) i brzinu hemodinamskog odgovora na povećanje koncentracija u plazmi, što ukazuje na to da se potrebna doza za decu ne može unapred odrediti i potrebno je da se titrira kako bi se omogućilo postizanje te pretpostavljene, manje "terapijske širine" kod dece.

Način primene:

Kod kontinuirane intravenske infuzije uz korišćenje infuzione pumpe, koncentrat je potrebno razblažiti do koncentracije od 0,5 do 1 mg/mL (maks. 5mg/mL ako postoji ograničenje unosa tečnosti) rastvorom 5% glukoze ili 0,9% NaCl. Veće koncentracije se mogu primeniti samo putem infuzije kroz centralni venski kateter.

Dobutamin intravenska infuzija inkompatibilna je sa bikarbonatima i drugim jako alkalnim rastvorima.

Neonatalna intenzivna nega: Razblažiti 30mg/kg telesne mase do konačnog volumena od 50mL infuzionog rastvora. Protok intravenske. infuzije od 0,5mL/sat obezbeđuje dozu od 5 mikrograma/kg/minuti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na dobutamin, natrijum-metabisulfid ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

- Feohromocitom
- Dobutamin stres ehokardiografija

Dobutamin se ne sme koristiti za detekciju srčane insuficijencije ili procenu funkcije srca u slučaju:

- nedavnog infarkta miokarda (tokom prethodnih 30 dana)
- nestabilne angine pectoris
- stenoze glavne leve koronarne arterije
- hemodinamski značajne opstrukcije izlaznog protoka krvi iz leve komore uključujući hipertrofičnu obstruktivnu kardiomiopatiju
- hemodinamski značajno oštećenje srčane valvule
- teška srčana insuficijencija (NYHA stadijum III ili IV)
- predispozicija ili dokumentovana medicinska potvrda tokom istorije bolesti o postojanju klinički značajne ili hronične aritmije, posebno rekurentne ventrikularne tahikardije
- značajni poremećaji u sprovođenju srca
- akutni perikarditis, miokarditis ili endokarditis
- disekcija aorte
- aneurizma aorte
- loši uslovi za ultrazvučno snimanje
- neadekvatno lečena/kontrolisana arterijska hipertenzija
- opstrukcija ventrikularnog punjenja (konstriktivni perikarditis, tamponada perikarda)
- hipovolemija
- ranije uočena preosetljivost na dobutamin za koju se saznaje tokom anamnestičkih podataka

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Odrasli

Ukoliko dođe do neopravdanog povećanja srčane frekvencije ili sistolnog krvnog pritiska ili ukoliko se aritmija pogoršava, dozu dobutamina treba smanjiti ili primenu leka privremeno obustaviti.

Dobutamin može ubrzati ili pogoršati ventrikularnu ektopičnu aktivnost; u retkim slučajevima može da izazove ventrikularnu tahikardiju ili fibrilaciju. S obzirom na to da dobutamin olakšava A-V sprovođenje, pacijenti sa atrijskim flaterom ili fibrilacijom mogu razviti brz ventrikularni odgovor.

Posebna pažnja je potrebna pri primeni dobutamina kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda pošto svaki značajan porast srčane frekvencije ili prekomerno povećanje arterijskog krvnog pritiska može pojačati ishemijsku i dovesti do pojave angioznog bola i elevacije ST segmenta.

Inotropni lekovi, uključujući dobutamin, ne poboljšavaju hemodinamske parametre kod većine pacijenata sa mehaničkom obstrukcijom koja utiče na ventrikularno punjenje ili pražnjenje, ili ima uticaja i na jedno i na drugo. Inotropni odgovor može biti neadekvatan kod pacijenata sa značajno redukovanom ventrikularnom komplijansom. Ovakva stanja se sreću kod srčane tamponade, stenozе aortnog zalistka i idiopatske hipertrofične subaortne stenozе.

Povremeno je primećena minimalna vazokonstrikcija, uglavnom kod pacijenata koji su do skoro primali terapiju β -blokatorima. Inotropno dejstvo dobutamina potiče od stimulacije β_1 receptora, i taj efekat sprečava delovanje lekova iz grupe β -blokatora. Međutim pokazano je da se dobutamin suprotstavlja kardiodepresivnom delovanju β -blokatora. Nasuprot tome, adrenergička blokada može učiniti jasno vidljivim efekte koji se ostvaruju posredstvom β_1 i β_2 receptora, što dovodi do tahikardije i vazodilatacije.

Poseban oprez je neophodan prilikom primene dobutamina kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima monoaminoxidaze (MAO inhibitori), kao i kod pacijenata sa feohromocitomom ili hipertireoidizmom usled povećanih vrednosti katecholamina, odnosno povećane osetljivosti, što može dovesti do izrazitog porasta krvnog pritiska, brzine otkucaja srca i veće učestalosti aritmija.

Dobutamin stres ehokardiografija

Dobutamin u sklopu dijagnostičkog ispitivanja ishemiје i vitalnih funkcija sme primenjivati isključivo lekar sa adekvatnim iskustvom u kardiološkim stres testovima i intenzivnoj nezi, budući da u određenim uslovima može doći do po život opasnih komplikacija.

Upotreba dobutamin koncentrata kao alternative fizičkoj aktivnosti za test opterećenja srca se ne preporučuje kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris, poremećajem u prenosu impulsa u srce (engl. bundle branch block), bolešću srčanog zaliska ili opstrukcijom pražnjenja aorte ili bilo kojim drugim stanjem na srcu koje bi ometalo nesmetano ispitivanje na srcu pod opterećenjem (videti odeljak 4.3).

Potencijalna komplikacija infarkta miokarda je srčana ruptura. Na mogućnost pojave srčane rupture (septum i slobodnog zida srca) može uticati niz faktora uključujući mesto i vreme koje protekne od infarkta miokarda. Bilo je veoma retkih izveštaja o fatalnoj akutnoj srčanoj rupturi prilikom ispitivanja opterećenja dobutaminom. Ovi događaji su se desili tokom ispitivanja kod pacijenata koji su bili otpušteni iz bolnice zbog nedavnog infarkta miokarda (unutar 4-12 dana). U prijavljenim izveštajima rupture slobodnog zida srca, ehokardiogram u stanju mirovanja ukazuje na diskinetičan i istanjen donji zid. Pacijente, za koje se smatra da postoji rizik od srčane rupture tokom sprovođenja testa opterećenja srca dobutaminom, treba pre sprovođenja testova pažljivo ispitati.

Dobutamin stres ehokardiografija se mora odmah prekinuti ukoliko se pojavi bilo koji od sledećih dijagnostičkih ishoda:

- postizanje maksimalne frekvence rada srca predviđene za uzrast ($(220 - \text{starost izražena u godinama}) \times 0,85$)
- smanjenja sistolnog krvnog pritiska na vrednost ispod 20 mmHg
- porast krvnog pritiska na vrednost iznad 220/120 mm Hg
- pojave progresivnih simptoma (angine pektoris, dispneje, vrtoglavice, ataksije)
- progresivne aritmije (npr. vezivanje za prethodni QRS kompleks, ventrikularne ekstrasistole)
- progresivni poremećaj provodljivosti
- širenja nedavno razvijenog poremećaja motiliteta zida na više od jednog segmenta (16-segmentni model)
- porast volumena na završetku sistole
- razvoj poremećaja repolarizacije (usled ishemiје javlja se horizontalna ili nishodna depresija ST segmenta za više od 0,2 mV pri intervalu od 80 (60) ms nakon J tačke u poređenju sa početnim vrednostima, progresivna ili monofazna elevacija ST segmenta iznad 0,1 mV kod pacijenata bez prethodnog infarkta miokarda)
- dostizanje maksimalne doze

U slučaju ozbiljnih komplikacija (videti odeljak 4.8) dobutamin stres ehokardiografija se mora odmah prekinuti.

Tokom primene dobutamin koncentrata, kao i kod primene bilo kog drugog parenteralnog kateholamina, puls i ritam, arterijski krvni pritisak i brzinu infuzije treba pažljivo pratiti. Na početku primene terapije savetuje se elektrokardiogramski monitoring sve do postizanja stabilnog odgovora.

Povremeno je prijavljiv nagli pad krvnog pritiska vezan za terapiju dobutaminom. Smanjenje doze ili isključivanje infuzije rezultuje brzim povratkom krvnog pritiska na početne vrednosti krvnog pritiska. Retko je potrebna intervencija, a reverzibilnost možda neće biti odmah vidljiva.

Dobutamin koncentrat treba primenjivati uz oprez u slučaju teške hipotenzije koja je posledica kardiogenog šoka (kada je srednja vrednost arterijskog krvnog pritiska manja od 70 mm Hg).

Hipovolemiju, treba korigovati primenom pune krvi ili plazme, pre primene dobutamina.

Ukoliko arterijski krvni pritisak ostane nizak ili nastavi da naglo pada tokom primene dobutamina, uprkos adekvatnom pritisku punjenja komora i minutnom volumenu leve komore, treba razmotriti mogućnost istovremene primene perifernih vazokonstriktora poput dopamina ili noradrenalina.

Lek Dobutamin Panpharma sadrži natrijum-metabisulfit

Lek Dobutamin Panpharma koncentrat sadrži natrijum-metabisulfit. Sulfiti mogu izazvati reakcije alergijskog tipa, uključujući simptome anafilakse po život opasne, ili manje ozbiljne astmatične epizode kod određenih osetljivih ljudi. Osetljivost na sulfite se sreće češće kod pacijenata koji boluju od astme.

Lek Dobutamin Panpharma sadrži sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Pedijatrijski pacijenti:

Dobutam je primenjivan kod dece u stanju hipoperfuzije sa malim minutnim volumenom srca kao posledica dekompenzovane srčane insuficijencije, hirurške intervencije na srcu i kardiogenog ili septičnog šoka. Neki efekti hemodinamike dobutamina mogu se kvantitativno ili kvalitativno razlikovati kod dece u odnosu na odrasle.

Čini se da su povećanje pulsa i krvnog pritiska učestalija kod dece. Plućni kapilarni pritisak (PWP) se kod dece ne mora smanjiti kao što se smanjuje kod odraslih, već se zapravo može i povećati, naročito kod odojčadi mlađih od godinu dana. Prema tome, imajući u vidu ove farmakodinamske osobine, primenu dobutamina kod dece treba pažljivo nadgledati.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Halogeni anestetici

Iako je manja verovatnoća nego kod adrenalina da izazove ventrikularnu aritmiju, dobutamin koncentrat treba peimenjivati sa velikim oprezom tokom anestezije ciklopropanom, halotanom i bilo kojim drugim halogenim anestetikom.

Entakapon

Efekti dobutamina mogu se povećavati pri istovremenoj primeni sa lekom entakapom.

Beta blokatori

Inotropni efekat dobutamina se zasniva na stimulaciji srčanih β_1 receptora, i ovaj efekat je blokiran kada se istovremeno primenjuju beta blokatori. Ustanovljeno je da dobutamin suzbija delovanje beta blokatora. U terapijskim dozama, dobutamin ima blaga α_1 i α_2 agonistička svojstva. Istovremena primena ne-selektivnih beta-blokatora kao što je propranolol može dovesti do povećanja krvnog pritiska, zbog alfa-posredovane vazokonstrikcije i refleksne bradikardije. Beta blokatori koji imaju i alfa –blokirajući efekat, kao što je

karvediol, mogu izazvati hipotenziju tokom istovremene primene sa dobutaminom usled vazodilatacije izazvane beta₂ predominacijom (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

MAO-inhibitori

Istovremena primena dobutamina i MAO inhibitora može dovesti do izrazitog povećanja krvnog pritiska, brzine otkucaja srca i povećane učestalosti aritmija. Može doći čak i do životno-ugrožavajućih neželjenih reakcija kao što su hipertenzivna kriza, kardiovaskularni kolaps, intrakranijalno krvarenje i aritmije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pošto do sada nema adekvatnih i dobro kontrolisanih studija o primeni dobutamina u periodu trudnoće i budući da reproduktivne studije na životinjama nisu uvek prediktivne za ljude, dobutamin se ne bi smeo koristiti u periodu trudnoće osim ako potencijalna korist ne prevazilazi potencijalne rizike za plod.

Dojenje

Nije utvrđeno da li se dobutamin izlučuje u majčino mleko.

Plodnost

Reproduktivne studije, ispitivanja na životinjama (pacovi i kunići), nisu pokazale oslabljenu plodnost, štetne efekte na fetus kao ni teratogene efekte usled primene dobutamina.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenjivo u pogledu indikacija za primenu i kratkog poluvremena eliminacije leka.

4.8. Neželjena dejstva

Odrasli pacijenti

Upotreba infuzije u trajanju do 72 sata nije pokazala dodatna neželjena dejstva u odnosu na ona koja se pojavljuju pri kraćoj primeni infuzije. Ima dokaza o razvijanju parcijalne tolerancije sa kontinuiranom infuzijom dobutamina u trajanju od 72 sata ili više, zato, radi održavanja istog efekta mogu biti potrebne veće doze leka.

Neželjena dejstva su navedena prema sledećoj učestalosti ispoljavanja:

veoma česta: (≥ 10)

česta: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

povremena: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

retka: ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

veoma retka: ($< 1/10000$)

nepoznata: (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji imunskog sistema

Nepoznata: prijavljene su reakcije preosetljivosti kao što su osip, povišena telesna temperatura, eozinofilija i bronhospazam. Anafilaktičke reakcije i teške životno ugrožavajuće asmatične epizode mogu biti uzrokovane preosetljivošću na sulfite (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma retka: hipokalemija

Kardiološki poremećaji/Vaskularni poremećaji

Veoma česta: povećanje srčane frekvence za ≥ 30 otkucaja /minuti

Česta: povećanje krvnog pritiska za ≥ 50 mmHg, javlja se češće kod pacijenata sa postojećom arterijskom hipertenzijom
pad krvnog pritiska, ventrikularna disritmija, dozno-zavisne ventrikularne

ekstrasistole
povećanje ventrikularne frekvence kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom; Ovi pacijenti pre primene infuzije dobutamina, treba da prime derivate digitalisa.
Vazokonstrikcija naročito kod pacijenata koji su prethodno lečeni β -blokatorima, anginozni bol, palpitacije

Povremena: ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija

Veoma retka: bradikardija, ishemija miokarda, infarkt miokarda, srčani zastoj

Nepoznata elevacija ST segmenta na elektrokardiogramu
smanjenje plućnog kapilarnog pritiska
primećen je eozinofilni miokarditis na srcu pacijenata koji čekaju transplantaciju, a koji su pre presađivanja organa bili podvrgnuti terapiji sa više lekova, uključujući dobutamin ili druge inotropne lekove

Deca: uočljivo povećanje frekvence srca i/ili krvnog pritiska, kao i veće smanjenje pritiska u plućnim kapilarima nego kod odraslih; povećanje pritiska u plućnim kapilarima dece mlađe od godinu dana

Poremećaji nervnog sistema

Česta: glavobolja

Nepoznata: parestezija, tremor, mioklonični spazam. Mioklonus je bio prijavljen kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom a koji su primali dobutamin.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

česta: eozinofilija, inhibicija agregacije trombocita (samo kod višednevno kontrolisane primene infuzije)

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Nepoznata: mučnina

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznata: nemir, osećaj toplote, anksioznost

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

nepoznato: iznenadna potreba za mokrenjem

Dobutamin stres ehokardiografija

Kardiološki poremećaji/vaskularni poremećaji

Veoma česta: diskomfort, usled angine pectoris, ventrikularne ekstrasistole sa frekvencom $>6/\text{min}$

Česta: supraventikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija

Povremena: ventrikularna fibrilacija, infarkt miokarda

Veoma retka: pojava atrioventrikularnog bloka (AV blok) drugog stepena, koronarni vazospazmi
Dekompenzacija hiper/hipotenzivnog krvnog pritiska, pojavljivanje intrakavitarnog gradijenta pritiska, palpitacije

Nepoznata: kardiomiopatija izazvana stresom
opstrukcija pražnjenja leve ventrikule
fatalna ruptura srca

Respiratorni torakalni i mediastinalni poremećaji

Česta: bronhospazam, nedostatak vazduha

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česta: egzantem

Veoma retka: petehijalno krvarenje

Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva

Česta: bol u grudima

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Česta: povećana potreba za mokrenjem pri primeni velikih doza dobutamina

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Česta: povećana telesna temperatura, flebitis na mestu primene
nakon slučaja paravenozne infiltracije, mogu se razviti lokalne zapaljenjske reakcije

Veoma retka: nekroza kože

Pedijatrijska populacija

Mogući neželjeni efekti su povećanje sistolnog krvnog pritiska, sistemske hipertenzije ili hipotenzije, tahikardije, glavobolje, povećanje plućnog kapilarnog pritiska, što može dovesti do plućne kongestije i edema kao i pojavu simptomatskih efekata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Retko je prijavljivano predoziranje dobutaminom. Simptomi trovanja mogu uključivati anoreksiju, mučninu, povraćanje, tremor, uznemirenost, palpitacije, glavobolju, nedostatak vazduha, anginozni i nespecifičan bol u grudima. Pozitivni inotropni i hronotropni efekti dobutamina mogu izazvati hipertenziju, tahiaritmiju, ishemiju srca i ventrikularnu fibrilaciju. Hipotenzija može biti posledica periferne vazodilatacije.

Trajanje delovanja dobutamin koncentrata generalno traje kratko (poluvreme eliminacije je približno 2 minuta). Infuziju dobutaminom treba privremeno obustaviti do stabilizacije pacijentovog stanja. Pacijenta treba pažljivo nadgledati i sprovesti hitne prigodne mere oživljavanja.

Pojačana diureza, peritonealna dijaliza, hemodijaliza, ili hemoperfuzija medicinskim ugljem ovde nisu bile od koristi.

Ukoliko se proizvod proguta može doći do nepredviđene resorpcije u ustima i gastrointestinalnom traktu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Stimulansi srčanog rada, isključujući srčane glikozide, adrenergički i dopaminergički lekovi

ATC šifra: C01CA07

Odrasli

Dobutamin direktno stimuliše β -adrenergičke receptore i generalno se smatra da je β_1 -adrenergički agonist ali su mehanizmi dejstva leka složeni. Veruje se da su β -adrenergički efekti rezultat stimulacije adenil cikliazne aktivnosti. U terapijskim dozama dobutamin ima blage agonističke efekte na β_2 i α_1 adrenergičke receptore koji su relativno izbalansirani i rezultat su minimalnog direktnog delovanja na sistemsku cirkulaciju. Za razliku od dopamina, dobutamin ne izaziva oslobađanje endogenih norepinefrina. Glavni efekat dobutamina u terapijskim dozama je srčana stimulacija. Smatra se da je pozitivni inotropni efekat leka na miokard posredovan uglavnom β_1 adrenergičkom stimulacijom, ali eksperimentalni podaci ukazuju na to da postoji i efekat α_1 - adrenergičke stimulacije koja potiče uglavnom od (-)-stereoizomera leka.

Beta (β_1) adrenergički efekti dobutamina ističu pozitivni inotropni efekat na srce i rezultiraju povećanjem srčanog minutnog volumena leve komore zbog povećane srčane kontraktilnosti srčanog mišića kod zdravih osoba i udarnog volumena kod pacijenata sa kongestivnim zastojem srca.

Povećan pritisak punjenja leve komore opada kod pacijenata sa kongestivnim oboljenjem srca. U terapijskim dozama, dobutamin dovodi do smanjenja perifernog otpora; međutim, sistolni i pulsni pritisak mogu ostati nepromenjeni ili se povećati zbog povećanja minutnog volumena leve komore. Sa uobičajenim dozama, puls se uglavnom ne menja značajno. Koronarni protok krvi i potrošnja kiseonika srčanog mišića obično se povećava zbog uvećane srčane kontraktibilnosti.

Elektrofiziološke studije pokazuju da dobutamin olakšava atrio-ventrikularnu provodljivost i skraćuje ili izaziva neznatnu promenu u intraventrikularnoj sprovodljivosti. Tendencija dobutamina da indukuje srčane aritmije može biti za nijansu manja od dopamina i znatno manja u odnosu na izoproterenol ili druge kateholamine. Pulmonarni vaskularni otpor se može smanjiti ako je povećan na početku a prosečan pritisak pulmonarne arterije se može smanjiti ili ostati nepromenjen. Za razliku od dopamina, dobutamin izgleda da ne utiče na dopaminergične receptore i ne izaziva renalnu ili mezenteričnu vazodilataciju. Međutim, zbog povećanog minutnog volumena leve komore, može doći do povećanja volumena izlučenog urina.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin ispoljava inotropni efekat i kod dece ali se hemodinamički odgovor donekle razlikuje u odnosu na odrasle. Iako se minutni volumen srca povećava kod dece, postoji tendenca za razvoj sistemskog vaskularnog otpora i dovodi do dodatnog smanjenja pritiska punjenja komore, a da se frekvencija srca i krvni pritisak povećaju više nego kod odraslih. Moguće je povećanje pritiska plućne grane tokom primene infuzije dobutamina kod dece starosti do 12 meseci.

Povećanje minutnog volumena srca nastupa pri brzini intravenske infuzije već od 1,0 mikrograma/kg/min, povećanje sistolnog krvnog pritiska pri 2,5 mikrograma/kg/min dok se srčani ritam menja pri brzini infuzije od 5,5 mikrograma/kg/min.

Povećanje brzine infuzije dobutamina u opsegu od 10 do 20 mikrograma/kg/min obično dovodi do daljeg povećanja minutnog volumena srca.

5.2. Farmakokinetički podaci

Odrasli

Resorpcija: oralnom primenom dobutamin se u gastrointestinalnom traktu veoma brzo metaboliše.

Intravenskom primenom dejstvo dobutamina nastupa u roku od 2 minuta. Najveća koncentracija leka kao i najveće dejstvo pojavljuje se u roku od 10 minuta od započinjanja intravenske infuzije. Efekti primene leka nestaju ubrzo nakon prekida infuzije.

Distribucija: nije poznato da li dobutamin prolazi kroz placentu ili se distribuira u majčino mleko.

Eliminacija: poluvreme eliminacije dobutamina u plazmi je oko 2 minuta. Dobutamin se metaboliše u jetri i drugim tkivima pomoću katehol-o-metiltransferaze do inaktivne komponente, 3-O-metildobutamina i uz konjugaciju sa glukuronskom kiselinom. Konjugati dobutamina i 3-O-metildobutamina se uglavnom izlučuju putem urina i manjim delom putem fecesa.

Pedijatrijska populacija

Kod većine pedijatrijskih pacijenata postoji dugačka veza između koncentracije dobutamina u plazmi i hemodinamskog odgovora koji se postižu, što je u skladu sa *threshold* modelom.

Klirens dobutamina je u skladu sa kinetikom prvog reda u opsegu doza od 0,5 do 20 mikrograma/kg/min. Kod pedijatrijskih pacijenata koji primaju dobutamin infuzijom iste brzine, plazma koncentracija dobutamina može da varira u opsegu dvostruke vrednosti, a velika je varijabilnost u pogledu ove veličine i plazma koncentracije dobutamina neophodne da se postigne hemodinamski odgovor i stope hemodinamskog odgovora na povećanje plazma koncentracije. Zbog ovoga se brzina infuzije dobutamina mora individualno titrirati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema drugih informacija osim onih koje su već uključene u Sažetak karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-metabisulfit,
Hlorovodonična kiselina,
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek Dobutamine Panpharma 250 mg/ 20 mL, koncentrat za rastvor za infuziju se ne sme dodavati 5% natrijum bikarbonatu, BP infuziji ili bilo kom drugom jako alkalnom rastvoru. Preporuka je da se, zbog potencijalne fizičke inkompatibilnosti, dobutamin hidrohlorid ne meša sa drugim lekovima u istom rastvoru.

Injekcije dobutamin koncentrata ne treba koristiti sa drugim agensima ili rastvaračima koji sadrže natrijum-metabisulfit i etanol.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaženja: Upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek primeniti odmah. Ako se ne iskoristi odmah, vreme i uslovi čuvanja nakon prvog otvaranja su isključivo odgovornost korisnika.

Rok upotrebe nakon razblaženja: Upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: staklena, bezbojna bočica (tip II) zatvorena gumenim (hlorobutilovanim) čepom i plastičnim "flip off" zatvaračem, koja sadrži 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju.,

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica staklenih a svaka bočica sadrži 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre upotrebe, lek Dobutamin Panpharma 250 mg/20 mL koncentrat za rastvor za infuziju, treba razblažiti do konačnog volumena od najmanje 50mL sa jednim od navedenih intravenskih rastvora: 5% glukozom, 0,9% natrijum-hloridom ili 1,85% Ringer-laktatom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

LICENTIS DOO BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Bežanijskih ilegalaca 18b, Beograd-Novii Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01380-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.07.2014

Datum poslednje obnove dozvole: 28.11.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2019.