

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dobutamin Admeda 250, 250mg/50mL, rastvor za infuziju

INN: dobutamin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula Dobutamin Admeda 250 sadrži 280mg dobutamin-hidrohlorida, što odgovara 250mg dobutamin baze, u 50mL rastvora za infuziju.

Pomoćne supstance: natrijum.

Za spisak svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do slabožut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dobutamin Admeda 250 je indikovano kod pacijenata kod kojih je potrebno postići inotropno dejstvo usled srčane insuficijencije nastale kao posledica snižene kontraktilnosti.

Kod kardiogenog šoka koga karakteriše srčana insuficijencija sa teškom hipotenzijom i u slučaju septičnog šoka dobutamin može da se primeni uz dopamin u slučajevima poremećene ventrikularne funkcije, povišenog pritiska punjenja komora i povišenog sistemskog vaskularnog otpora.

Dobutamin takođe može da se koristi za detekciju ishemije miokarda, kao i ispitivanje vijabilnosti miokarda u sklopu ehokardiografskog pregleda (dobutamin stres ehokardiografija), ukoliko pacijent ne može da bude ispitan uobičajenim testom opterećenja ili rezultati testa opterećenja nisu validni ili ne daju adekvatne, korisne informacije.

Pedijatrijska populacija

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Doziranje dobutamina se mora individualno podešavati prema odgovoru pacijenta (određeno na osnovu merenja pulsa, arterijskog pritiska, diureze, merenje "cardiac output" kada postoje uslovi) i u skladu sa pojavom neželjenih dejstava.

Doziranje kod odraslih:

Najveći broj odraslih pacijenata ima zadovoljavajući odgovor na doze od 2,5 do 10 mikrograma/kg/min. Veće doze i do 40 mikrograma/kg/min, se primenjuju samo u individualnim slučajevima.

Pedijatrijska populacija:

Kod pedijatrijskih pacijenata svih uzrasta (od novorođenčadi do starosti 18 godina) preporučuje se primena početne doze od 5 mikrograma/kg/min, koja se podešava na osnovu kliničkog odgovora na dozu 2 – 20 mikrograma/kg/min. Povremeno, i niske doze poput 0,5 – 1,0 mikrograma/kg/min mogu izazvati terapijski odgovor.

Veruje se da je minimalna efektivna doza kod dece viša u odnosu na dozu kod odraslih. Treba biti oprezan prilikom primene visokih doza, jer takođe postoji razlog za verovanje da je maksimalna podnošljiva doza kod dece niža nego kod odraslih. Većina neželjenih reakcija (posebno tahikardija) primećene su prilikom primene doza koje su veće ili jednake 7,5 mikrograma/kg/min, ali je dovoljno da se smanji brzina infuzije ili prekine infuzija dobutamina kako bi brzo došlo do povlačenja neželjenih efekata.

Primećena je velika intervarijabilnost kod pedijatrijskih pacijenata u pogledu plazma koncentracije neophodne da dođe do pojave hemodinamskog odgovora (prag osetljivosti) i povećanja stope hemodinamskog odgovora usled povećanja koncentracije u plazmi, što ukazuje da se potrebna doza kod dece ne može unapred odrediti, već se doza mora titrirati kako bi se ostalo u opsegu navodno uske terapijske širine kod dece.

Tabela prikazuje brzine infuzija za različite doze za različite početne koncentracije:

Doze za infuzione pumpe: 1 bočica koja sadrži 250mg dobutamina u zapremini od 50mL rastvora				
Veličina doze		Brzina u mL/čas (mL/min)		
		Telesna masa pacijenta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Niža	mL/čas	1,5	2,1	2,7
2,5 mikrograma/kg/min	(mL/min)	(0,025)	(0,035)	(0,045)
Srednja	mL/čas	3,0	4,2	5,4
5 mikrograma/kg/min	(mL/min)	(0,05)	(0,07)	(0,09)
Visoka	mL/čas	6,0	8,4	10,8
10 mikrograma/kg/min	(mL/min)	(0,10)	(0,14)	(0,18)

Doze za kontinuirane infuzione pumpe: 1 bočica koja sadrži 250mg dobutamina u zapremini od 500mL rastvora				
Veličina doze		Brzina u mL/čas (broj kapi/min)		
		Telesna masa pacijenta		
		50 kg	70 kg	90 kg
Niža	mL/čas	15	21	27
2,5 mikrograma/kg/min	(broj kapi/min)	(5)	(7)	(9)
Srednja	mL/čas	30	42	54
5 mikrograma/kg/min	(broj kapi/min)	(10)	(14)	(18)
Visoka	mL/čas	60	84	108
10 mikrograma/kg/min	(broj kapi/min)	(20)	(28)	(36)

Ako se koncentracija duplo poveća (tj. 2 x 250mg dobutamina u zapremini od 500 mL rastvora ili 250mg

dobutamina u zapremini od 250mL rastvora) tada se brzina infuzije mora smanjiti na pola od vrednosti date u tabeli.

Odabrano medicinsko sredstvo za primenu (infuzionu pumpu) mora da bude odgovarajuće za zapreminu i brzinu infuzije.

Za detaljno uputstvo o odgovarajućim rastvaračima za lek pogledati tačku 6.6

Dobutamin stres ehokardiografija (samo kod odraslih):

Primena tokom stres ehokardiografije je uobičajena sa postepenim povećanjem infuzije dobutamina.

Najčešće primenjivana šema doziranja započinje sa 5mikrograma/kg/min dobutamina i povećava se svaka 3 minuta na 10, 20, 30, 40 mikrograma/kg/min do pojave dijagnostičkog odgovora (videti način i trajanje primene).

Ukoliko se ne postigne dijagnostički odgovor može da se primeni atropin-sulfat u dozi od 0,5-2 mg podeljeno na doze od 0,25-0,5 mg u intervalima od 1 minut kako bi se povećala srčana frekvencija. Alternativno brzina infuzije dobutamina može da se poveća na 50 mikrograma/kg/min.

Terapijsko iskustvo kod dece i adolescenata je ograničeno na lečenje pacijenata kojima je potrebno pozitivno inotropno dejstvo leka.

Način primene:

Lek Dobutamin Admeda 250, 250mg/50mL, rastvor za infuziju, se u prometu nalazi u obliku 50 mL rastvora koji je namenjen za primenu nerazblažen uz pumpu za infuziju sa konstantnom brzinom. Alternativno se ovaj lek može razblažiti pre primene.

Rastvarači koji se tom prilikom mogu koristiti su: 5% rastvor glukoze, fiziološki rastvor ili rastvor 0,45% natrijum-hlorida u 5% rastvoru glukoze (za detaljne informacije o rastvaranju videti odeljak 6.6). Infuzija treba da se pripremi neposredno pre primene (za informacije o roku upotrebe videti odeljak 6.3).

Ovaj rastvor se koristi samo za intravensku infuziju. Zbog kratkog poluvremena eliminacije, dobutamin se mora davati putem kontinuirane intravenske infuzije. Posle razblaživanja, dobutamin se primenjuje putem intravenske igle ili katetera i seta za davanje koji sadrži komoru za kapanje ili uređaj za merenje doze.

Veće koncentracije dobutamina se moraju davati putem infuzionih pumpi, kako bi se obezbedila tačnost doziranja.

Terapiju dobutaminom nikad ne treba naglo obustavljati, već postepeno smanjivati pre prekida terapije.

Dužina primene infuzije se individualno određuje i treba da traje što kraće moguće. Tolerancija može nastupiti kod kontinuirane infuzije tokom 72 sata, ili duže, što može dovesti do potrebe povećanja doze. Preporučuje se da se doza dobutamina postepeno smanjuje pre završetka terapije.

Tokom terapije dobutaminom, treba da se pažljivo prate srčana frekvencija, srčani ritam, krvni pritisak, diureza i brzina infuzije. Minutni volumen, centralni venski pritisak i pulmonalni kapilarni pritisak takođe treba pratiti, ukoliko je to moguće.

Pedijatrijski pacijenti

Za kontinuiranu intravensku infuziju uz upotrebu infuzione pumpe, razblažiti rastvor do koncentracije od 0,5 do 1 mg/mL (max 5 mg/mL ukoliko je kod pacijenta neophodna restrikcija fluida) sa 5% glukozom i 0,5% natrijum-hloridom. Infuzija više koncentracije primenjuje se isključivo putem centralnog venskog katetera. Dobutamin infuzija je nekompatibilna sa bikarbonatima i drugim alkalnim rastvorima.

Neonatalna intenzivna nega

Razblažiti 30 mg/kg telesne mase u ukupnoj zapremini infuzionog rastvora od 50 mL. Brzina infuzije od 0,5 mL/sat obezbeđuje dozu od 5 mikrograma/kg/minut.

Dobutamin stres ehokardiografija

Za detekciju miokardne ishemije kao i vijabilnog miokarda dobutamin sme da primenjuje samo lekar sa dovoljno iskustva u izvođenju kardioloških stres testova. Kontinuirani monitoring srčanog zida ehokardiografski, EKG, kao i kontrola krvnog pritiska je neophodna.

Oprema za monitoring, odgovorajući lekovi i stručno osoblje (npr. defibrilator, I.V. beta blokatori, nitrati i sl.) mora da budu obezbeđeni pri sprovođenju navedene dijagnostike.

4.3. Kontraindikacije

Dobutamin se ne sme koristiti u slučajevima:

- poznate preosetljivosti na dobutamin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.,
- mehaničke opstrukcije punjenja komora i/ili izlaznog volumena kao što je tamponada perikarda konstriktivni perikarditis, hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije, teška stenoza aorte,
- hipovolemijska stanja

Dobutamin stres ehokardiografija

Dobutamin se ne sme koristiti za ispitivanje ishemije miokarda ili procenu funkcije srca ukoliko postoji:

- skorašnji infarkt miokarda (u toku zadnjih 30 dana)
- nestabilna angina pectoris
- stenoza glavne leve koronarne arterije
- hemodinamski značajna opstrukcija otoka krvi iz leve komore uključujući hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju
- primena MAO inhibitora
- hemodinamski značajan defekt srčane valvule
- teška srčana insuficijencija (NYHA stadijum III ili IV)
- predispozicija ili dokumentovana medicinska anamneza klinički značajne ili hronične aritmije, posebno rekurentne ventrikularne tahikardije
- značajni poremećaj sprovođenja
- akutni perikarditis, miokarditis ili endokarditis
- aortna disekcija
- aneurizma aorte
- loši uslovi za sprovođenje sonografije
- neadekvatno lečena/kontrolisana arterijska hipertenzija
- opstrukcija punjenja komore (konstriktivni perikarditis, tamponada perikarda)
- hipovolemija
- ranije primećena preosetljivost na dobutamin

Napomena:

U slučaju primene atropina, potrebno je uzeti u obzir moguće kontraindikacije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dobutamin se ne sme koristiti za lečenje pacijenata sa bronhijalnom astmom koji su preosetljivi na sulfite.

Kod terapije dobutaminom primećeno je lokalno povećanje ili smanjenje koronarnog protoka krvi, koji može imati uticaj na potrebu miokarda za kiseonikom. Kliničke karakteristike pacijenata sa teškim koronarnim oboljenjem srca mogu se pogoršati, posebno ako je terapija dobutaminom praćena značajnim povećanjem srčane

frekvencije i / ili krvnog pritiska. Stoga, kao i kod svih pozitivnih inotropnih lekova, odluka o upotrebi dobutamina za lečenje pacijenata sa srčanom ishemijom se mora doneti za svaki slučaj pojedinačno.

Zbog rizika od aritmija i nesigurnosti u vezi sa dugoročnim efektima na disfunkciju miokarda, inotropna sredstva, kao što je dobutamin, treba koristiti oprezno u lečenju akutne srčane insuficijencije (AHF).

Kako se mogu pojaviti promene u koncentraciji kalijuma u serumu, koncentracije kalijuma treba pratiti.

Ako se dobutamin daje kontinuirano više od 72 sata, može doći do pojave tolerancije (tahifilaksa), koje zahtevaju povećanje doze.

Smanjenja krvnog pritiska (hipotenzija) su povremeno opisana u vezi sa terapijom dobutaminom. Smanjenje doze ili prekid infuzije obično rezultira brzim povratkom krvnog pritiska na početne vrednosti, ali retko se može zahtevati intervencija i reverzibilnost ne mora biti trenutna.

Dobutamin može da utiče na HPLC određivanje hloramfenikola.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin je primenjivan kod dece u stanju hipoperfuzije sa malim minutnim volumenom srca kao posledica dekompenzovane srčane insuficijencije, operacije na srcu i kardiogenog ili septičkog šoka. Neki hemodinamski efekti dobutamin-hidrohlorida mogu biti kvantitativno ili kvalitativno, različiti kod dece u odnosu na odrasle.

Porast srčane frekvencije i krvnog pritiska izgleda da su intenzivniji kod dece. Kod dece, plućni okluzivni pritisak (PWP) se ne mora smanjiti, kao što je slučaj kod odraslih, već se može povećati, naročito kod odojčadi starosti ispod jedne godine. Prijavljeno je da je kardiovaskularni sistem novorođenčadi manje osetljiv na dobutamin, a hipotenzivni efekat se češće primećuje kod odraslih nego kod male dece.

U skladu sa ovim, treba pažljivo pratiti primenu dobutamina kod dece, imajući na umu ove farmakodinamske karakteristike.

Dobutamin stres ehokardiografija

Zbog mogućih životno ugrožavajućih komplikacija, primenu dobutamina za stres ehokardiografiju treba da preduzme samo lekar sa dovoljno ličnog iskustva o upotrebi dobutamina za ovu indikaciju.

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

- dostigne se maksimalna frekvencija rada srca predviđena za taj uzrast $[(220 - \text{uzrast u godinama}) \times 0,85]$
- sistolni pritisak padne na vrednost ispod 20 mm Hg
- krvni pritisak poraste na vrednost iznad 220/120 mm Hg
- dođe do pojave progresivnih simptoma (angine pektoris, dispneje, vrtoglavice, ataksije)
- dođe do progresivne aritmije (npr. ventrikularne ekstrasistole)
- dođe do progresivnog poremećaja sprovođenja
- dođe do širenja nedavno razvijenog poremećaja motiliteta zida na više segmenata (16-segment model)
- porast volumena na kraju sistole
- razvoj poremećaja repolarizacije (usled ishemije 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 osnovnim 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 obustaviti.

Dobutamin sadrži **natrijum-metabisulfit** (E 223), koji retko može izazvati alergijske reakcije (preosetljivost) i simptome slične astmi (bronhospazam).

Nakon završetka infuzije, pacijenti moraju biti praćeni do stabilizacije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Preko konkurentne inhibicije receptora, simpatomimetički efekat dobutamina može se smanjiti istovremenom primenom blokatora beta receptora. Pored toga, alfa agonistički efekti mogu izazvati perifernu vazokonstrikciju sa posledičnim povećanjem krvnog pritiska.

Uz istovremenu blokadu alfa receptora, dominantni beta-mimetički efekti mogu izazvati tahikardiju i perifernu vazodilataciju.

Istovremena primena dobutamina i vazodilatatora koji primarno deluju na vene (npr. nitrati, natrijum nitroprusid) može da dovede do povećanja srčanog izlaznog volumena, kao i izraženijeg smanjenja perifernog otpora i pritiska punjenja ventrikula, nego prilikom primene samo pojedinačnih supstanci.

Primena dobutamina kod dijabetičara može izazvati povećanu potrebu za insulinom. Kod dijabetičara treba kontrolisati vrednosti insulina prilikom započinjanja terapije dobutaminom, menjajući brzinu infuzije i prekidajući infuziju. Ako je potrebno, doza insulina mora biti prilagođena prema potrebi.

Istovremena primena visokih doza dobutamina sa ACE inhibitorima (npr. kaptopril) može izazvati povećanje srčanog izlaznog volumena, praćeno povećanom potrošnjom kiseonika u miokardu. U ovakvim situacijama prijavljeni su bolovi u grudima i poremećaji srčanog ritma.

Dobutamin u kombinaciji sa dopaminom izaziva - u zavisnosti od doziranja dopamina i za razliku od pojedinačne primene - izraženiji porast krvnog pritiska kao i smanjenje ili bez promene pritiska ventrikularnog punjenja.

Natrijum-metabisulfit je veoma reaktivno jedinjenje. Stoga se mora pretpostaviti da se tiamin (vitamin B1) koji se daje zajedno sa preparatom kataboliše.

Potreban je oprez prilikom primene dobutamina sa inhalacionim anestetima, jer istovremena upotreba može povećati ekscitabilnost miokarda i rizik od pojave ventrikularnih ekstrasistola.

Dobutamin stres ehokardiografija

U slučaju anti-anginalne terapije, posebno sredstava koja smanjuju broj otkucaja srca kao što su beta-blokatori, ishemijska reakcija na stres je manje izražena ili može biti nepostojeća.

Zbog toga anti-anginalna terapija može biti prekinuta 12 sati pre dobutaminske stres ehokardiografije.

Kada se dodaje atropin na najvišem nivou titracije dobutamina:

Zbog produženog trajanja protokola stres ehokardiografije, veća ukupna doza dobutamina i istovremena primena atropina, povećava rizik od pojave neželjenih reakcija.

MAO-inhibitori

Istovremena primena MAO inhibitora je kontraindikovana zbog potencijalnih životno-ugrožavajućih neželjenih reakcija kao što su hipertenzivne krize, kardiovaskularna insuficijencija, aritmija i intrakranijalno krvarenje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Pošto nema adekvatnih podataka o bezbednosti primene dobutamina u trudnoći i nije poznato da li dobutamin prelazi placentalnu barijeru, dobutamin ne sme da se koristi tokom trudnoće osim ako potencijalna korist ne prevazilazi potencijalni rizik za fetus i nema sigurnijih terapijskih alternativa.

Nije poznato da li se dobutamin izlučuje u majčinom mleku, pa treba biti posebno oprezan. Ukoliko se zahteva lečenje dobutaminom tokom dojenja, dojenje treba prekinuti za vreme trajanja terapije

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nije primenljivo u pogledu indikacija za upotrebu i kratkog poluvremena eliminacije leka.

4.8. Neželjena dejstva

Procena neželjenih dejstava je bazirana na osnovu sledeće učestalosti ispoljavanja:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek);
Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek);
Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek);
Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek);
Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek);
Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Često: Eozinofilija, inhibicija agregacije trombocita (samo kada se infuzija kontinuirano primenjuje tokom većeg broja dana)

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma retko: Hipokalemija

Poremećaji nervnog sistema

Često: Glavobolja

Kardiološki poremećaji/Vaskularni poremećaji

Veoma često: Povećanje srčane frekvence za ≥ 30 otkucaja/min

Često: Povećanje krvnog pritiska za ≥ 50 mm Hg; verovatnije je da će pacijenti koji imaju arterijsku hipertenziju imati veći porast krvnog pritiska;

Pad krvnog pritiska, poremećaj ritma ventrikula, dozno-zavisne ventrikularne ekstrasistole;

Povećanje ventrikularne frekvence kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom; ovim pacijentima je neophodno da prime derivate digitalisa pre primene infuzije dobutamina.

Vazokonstrikcija, naročito kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji β -bloktorima.

Anginozni bol, palpitacije.

Povremeno: Ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija
Veoma retko: Bradikardija, ishemija miokarda, infarkt miokarda, srčani arrest.

Nepoznato: Pad pritiska u plućnim kapilarima.

Pedijatrijska populacija

Neželjene reakcije uključuju povećanje sistolnog krvnog pritiska, sistemske hipertenzije ili hipotenzije, tahikardiju, glavobolju i povećanje plućnog okluzivnog pritiska (*pulmonary wedge pressure*, PWP) što može dovesti do plućne kongestije i edema, i pojavu simptomatskih efekata.

Dobutamin stres ehokardiografija

Kardiološki poremećaji/Vaskularni poremećaji

Veoma često: Diskomfort usled angine pectoris, ventrikularne ekstrasistole sa frekvencom > 6/min.

Često: Supraventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija.

Povremeno: Ventrikularna fibrilacija, infarkt miokarda

Veoma retko: Nastanak AV bloka II stepena, koronarni vazospazam

Dekompensacija hipertenzivnog/hipotenzivnog krvnog pritiska, pojava intrakavitarnog gradijenta pritiska, palpitacije.

Nepoznato: Kardiomiopatija uzrokovana stresom

Respiratorni, torakalni i medijastalni poremećaji

Često: Bronhospazam, nedostatak vazduha.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: Mučnina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Egzantem.

Veoma retko: Petehijalno krvarenje.

Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva

Često: Bol u grudima.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često: Pojačan nagon za mokrenjem pri primeni većih doza dobutamina

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: Povećana telesna temperatura, flebitis na mestu primene injekcije.
Kod slučajne paravenozne infiltracije, može se razviti lokalna inflamacija.

Veoma retko: Kutana nekroza

Moguća neželjena dejstva

Nemir, mučnina, glavobolja, parestezije, tremor, trenutna potreba za mokrenjem, osećaj vrućine i anksioznosti, mioklonički spazam.

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

Simptomi predoziranja

Simptomi su uglavnom uzrokovani prekomernom stimulacijom beta-receptora. Simptomi mogu uključivati mučninu, povraćanje, anoreksiju, tremor, anksioznost, palpitacije, glavobolju, anginalni bol i nespecifični bol u grudima. Pozitivni inotropni i hronotropni srčani efekti mogu izazvati hipertenziju, supraventrikularnu/ventrikularnu aritmiju i čak ventrikularnu fibrilaciju, kao i ishemijsku miokarda. Hipotenzija može da se javi usled periferne vazodilatacije.

Terapija predoziranja

Dobutamin se brzo metaboliše i ima kratkotrajni efekat (poluvreme eliminacije 2 - 3 minuta).

U slučaju predoziranja, primenu dobutamina treba prekinuti. Ako je potrebno, odmah se moraju sprovesti postupci oživljavanja. U uslovima intenzivne nege, vitalni parametri moraju da se prate i po potrebi koriguju. Treba održavati uravnotežene vrednosti gasova u krvi i elektrolita u serumu.

Teške ventrikularne aritmije mogu da se leče primenom lidokaina ili beta blokatora (npr. propranolol).

Anginu pectoris treba lečiti sublingvalnom primenom nitrata ili po mogućnosti primenom kratkododelujućih, intravenskih beta-blokatora (npr. esmolol).

U slučaju hipertenzivne reakcije, obično je dovoljna redukcija doze ili prekid infuzije.

Kod oralne primene, količina koja se resorbuje iz usta ili gastrointestinalnog trakta je nepredvidiva. Prilikom slučajne oralne primene, resorpcija se može smanjiti davanjem aktivnog uglja, koji je često efikasniji od davanja emetika ili ispiranja želuca.

Korist od forsirane diureze, peritonealne dijalize, hemodijalize ili hemoperfuzije aktivnim ugljem nije dokazana

prilikom slučajeva predoziranja dobutaminom.

Dobutamin stres ehokardiografija

Ako se primeni jedna od uobičajenih doza, toksične doze se ne postižu, čak ni kumulativno. U slučaju teških komplikacija u toku dijagnostičkog davanja dobutamina, infuzija se mora prekinuti odjednom i mora se obezbediti dovoljna količina kiseonika i ventilacija. Lečenje angine pektoris treba da se obavlja intravenskim beta-blokatorima kratkog dejstva. Angina pektoris takođe može da se leči sublingvalnim davanjem nitrata, ako je potrebno. Antiaritmici klase I i III ne smeju da se daju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Adrenergički i dopaminergički lekovi

ATC kod: C01CA07

Dobutamin je sintetički, simpatomimetički amin, strukturno povezan sa izoproterenolom i dopaminom, i primenjuje se kao racemat. Pozitivni inotropni efekat se primarno zasniva na agonističkom efektu na srčane beta1-receptore, ali i na srčanim alfa1-receptorima; što dovodi do povećane kontraktilnosti povećanja izlaznog volumena i srčanog izlaznog volumena. Dobutamin takođe ima agonističko dejstvo na periferne beta2-receptore i u manjoj meri na periferne alfa2-receptore. U skladu sa farmakološkim profilom, javljaju se pozitivni hronotropni efekti kao i efekti na periferni vaskularni sistem. Ovo je međutim manje izraženo od efekata drugih kateholamina. Hemodinamski efekti su doznno zavisni. Srčani izlazni volumen povećava se prvenstveno zbog povećanja udarnog volumena; povećanje brzine otkucaja srca se primećuje naročito kod većih doza. Postoji smanjenje pritiska punjenja leve komore i sistemske vaskularne rezistencije. Sa većim dozama dolazi do smanjenja plućne rezistencije. Povremeno se može primetiti neznatno povećanje sistemske vaskularne rezistencije. Smatra se da je povećanje volumena zbog povećanja srčanog volumena razlog povećanja krvnog pritiska. Dobutamin deluje direktno, nezavisno od sinaptičke koncentracije kateholamina, ne deluje na mestu dopaminskih receptora, i - za razliku od dopamina - nema efekta na oslobađanje endogenog noradrenalina (norepinefrina).

Postoji smanjenje vremena oporavka sinusnog čvora i vremena atrio-ventrikularnog sprovođenja. Dobutamin može izazvati sklonost ka aritmiji. Kada se primenjuje neprekidno duže od 72 sata, uočen je fenomen tolerancije. Dobutamin utiče na funkciju trombocita. Kao i sve druge inotropne supstance, dobutamin povećava potrebu miokarda za kiseonikom. Smanjenjem plućnog vaskularnog otpora i hiperperfuzijom čak i hipoventiliranih alveolarnih područja (formiranje plućnog "šanta") u nekim slučajevima može doći do relativno smanjenog snabdevanja kiseonikom. Povećanje srčanog volumena i rezultirajuće povećanje koronarnog protoka krvi obično kompenzuju ove efekte i uzrokuju - u poređenju sa drugim pozitivnim inotropnim supstancama - povoljan odnos snabdevanja/potrošnje kiseonika.

Dobutamin je indikovano kod pacijenata kojima je potrebna pozitivna inotropna podrška u terapiji srčane dekompenzacije zbog smanjene kontraktilnosti koja je rezultat organskih srčanih oboljenja ili srčanih hirurških zahvata, posebno kada je nizak srčani izlazni volumen povezan sa povišenim pulmonalnim kapilarnim pritiskom.

U slučajevima srčane insuficijencije praćene akutnom ili hroničnom ishemijom miokarda, primenu treba uraditi na način da se spreči značajno povećanje srčane frekvencije ili krvnog pritiska; u suprotnom, naročito kod pacijenata sa relativno dobrom ventrikularnom funkcijom, povećanje ishemije se ne može isključiti.

Postoje samo ograničeni podaci o kliničkom ishodu uključujući dugoročni morbiditet i mortalitet. Do sada, ne postoje podaci koji bi podržali dugoročni efekat na morbiditet i mortalitet.

Dobutamin nema direktan dopaminergički efekat na perfuziju bubrega.

Pedijatrijska populacija

Dobutamin, takođe, ispoljava inotropne efekte i kod dece, ali je hemodinamski odgovor donekle različit od onog koji se postiže kod odraslih. Iako se minutni volumen srca povećava kod dece, postoji tendencija za razvoj sistemskog vaskularnog otpora i da dođe do dodatnog smanjenja pritiska punjenja komore, a da se frekvencija rada srca i krvni pritisak povećaju više nego kod odraslih. Plućni okluzivni pritisak (*PWP*) se može povećati tokom infuzije dobutamina, kod dece starosti 12 meseci i mlađih.

Povećanje minutnog volumena srca nastupa pri brzini intravenske infuzije već od 1,0 mikrogram/kg/min, povećanje sistolnog krvnog pritiska pri 2,5 mikrograma/kg/min, a do promene brzine rada srca dolazi pri 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.

Dobutamin stres ehokardiografija

Ishemijska dijagnostika: Zbog pozitivnog inotropnog testiranja i posebno zbog pozitivnih hronotropnih efekata pod dobutaminskim stresom, povećava se potreba miokarda za kiseonikom (i supstrata). Kod već postojeće stenozne koronarne arterije, nedovoljno povećanje koronarnog protoka krvi dovodi do lokalne hipoperfuzije, što se može pokazati na ehokardiogramu u vidu novootkrivenog poremećaja pokretljivosti zida miokarda u odgovarajućem segmentu.

Dijagnostika održivosti: Održivost miokarda, koji je ili hipokinetičan ili akinetičan (zbog omamljivanja, hibernacije) na ehokardiogramu, ima kontraktilnu funkcionalnu rezervu. Ova kontraktilna funkcionalna rezerva je posebno stimulisana pozitivnim inotropnim efektima tokom dobutaminskog stresnog testiranja na nižim dozama (5-20 mikrograma/kg/min). Na ehokardiogramu se može pokazati poboljšanje sistolne kontraktilnosti, tj. povećanje pokretljivosti zida odgovarajućeg segmenta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Početak dejstva dobutamina nastupa u roku od 1-2 minuta nakon početka infuzije; tokom kontinuirane infuzije, koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže se postižu nakon samo 10-12 minuta. Koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže se povećavaju dozno zavisno, linearno brzini infuzije. Poluvreme eliminacije iznosi oko 2 - 3 minuta, volument distribucije 0,2 L/kg, klirens iz plazme ne zavisi od srčanog izlaznog volumena i iznosi 2,4 L/min/m². Dobutamin se metaboliše u tkivima i jetri. Uglavnom se metaboliše do konjugovanih glukuronida kao i do farmakološki neaktivnog 3-O-metildobutamina. Metaboliti se uglavnom izlučuju urinom (više od 2/3 doze), a u manjoj meri putem žuči.

Pedijatrijska populacija

Kod većine pedijatrijskih pacijenata postoji linearan logaritmički odnos između plazma koncentracije dobutamina i hemodinamskih efekata koji se postižu, što je u skladu sa *threshold* modelom.

Klirens dobutamina je u skladu sa kinetikom prvog reda u opsegu doza 0,5 – 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, brzina infuzije dobutamina mora individualno da se titrira.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih studija farmakološke bezbednosti i toksičnosti kod ponovljenih doza. Nema studija o mutagenom i kancerogenom potencijalu dobutamina. Obzirom na vitalne indikacije i kratko trajanje terapije, ove studije su manje značajne. Ispitivanja na pacovima i kunićima nisu otkrila dokaze o teratogenom dejstvu. Uočeno je oštećenje

implantacije i pre- i postnatalno usporavanje rasta kod pacova, prilikom primene doza koje su bile toksične za majke. Nije bilo efekta na plodnost kod pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-cistein-hidrohlorid, monohidrat

Natrijum-hlorid

Limunska kiselina, monohidrat,

Voda za injekcije

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Zbog postojanja fizičke inkompatibilnosti leka Dobutamin Admeda 250, 250mg/50mL, rastvor za infuziju, sa 5% rastvor natrijum-bikarbonata ili bilo kojim drugim jako alkalnim rastvorom, ne preporučuje se mešanje sa drugim lekovima u istom rastvoru.

Poznate su fizičke inkompatibilije sa sledećim lekovima:

- Aciklovir
- Alteplaza
- Aminofilin
- Bretilijum
- Kalcijum-hlorid
- Kalcijum-glukonat
- Cefamandol-formijat
- Cefalotin-natrijum
- Dakarbazin
- Dijazepam
- Digoksin
- Etakrinska kiselina (natrijumova so)
- Furosemid
- Heparin-natrijum
- Hidrokortizon-natrijum-sukcinat
- Insulin
- Kalijum-hlorid
- Magnezijum-sulfat
- Penicilin
- Fenitoin
- Streptokinaza
- Verapamil

Dobutamin može uticati na HPLC određivanje sadržaja hloramfenikola.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Nakon prvog otvaranja/razblaživanja rastvora: upotrebiti odmah.

Hemijska i fizička stabilnost kada se lek razblažuje sa rastvorima (5% glukoza, 0,9% NaCl, Ringer-laktat) je pokazana 14 dana na temperaturi od 2 do 8 °C i 24 sata na temperaturi do 25 °C

Sa mikrobiološkog gledišta lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi

čuvanja su odgovornost korisnika i normalno ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ukoliko razblaživanje nije rađeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja/ razblaživanja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (staklo tip I) nominalne zapremine 50mL.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bezbojna staklena ampula (staklo tip I) nominalne zapremine 50mL i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDIKUNION DOO BEOGRAD,
Višnjička 57A, Beograd-Palilula

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

3304/2008/12

Broj obnove dozvole: 515-01-02405-18-001

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

01.10.2008

Datum obnove dozvole: 19.04.2019.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 515-14-00321-2019-8-003 od 30.07.2019.