

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOBUJECT 50 mg/ml

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka

Dobutamini hydrochloridum 56,05 mg/ml ekvivalentní dobutaminum 50 mg v 1 ml,
tj. dobutaminum 250 mg v 1 ampuli o obsahu 5 ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Popis přípravku : čirý bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Inotropní podpora myokardu při náhlém srdečním selhání, při operaci na otevřeném srdci, kardiogenní či septický šok. Zvýšení či udržení minutového objemu během pozitivního přetlaku na konci výdechu (PEEP) v průběhu ventilace.

Provedení zátěžového testu u nemocných, u kterých nelze provést zátěžový test na základě tělesného cvičení.

Přípravek je určen k léčbě dospělých i dětí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecné pokyny

Dobuject se podává v nepřetržité nitrožilní infuzi v dávce 2,5 - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, nejčastěji 2,5 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dostatečné odpovědi bylo v některých případech dosaženo dávkou 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Infuzní koncentrát musí být zředěn před podáním na nejméně 50 ml nitrožilní infuze 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% roztokem glukózy nebo Ringerovým roztokem s laktátem. K infuzi se obvykle používají konečné koncentrace 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Koncentrace se stanoví podle potřeby tekutin u nemocného. Koncentrace ve výši až 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ se užívají u nemocných, u nichž je třeba snížit příjem tekutin. Je důležité použít vhodné dávkovací zařízení ke kontrole rychlosti infuze (kapky či ml za minutu). Přípravek musí být podáván infuzní pumpou.

Infuze se zahájí rychlostí 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a dávka se zvyšuje v intervalech 10 - 30 min, dokud není dosaženo požadované hemodynamické odpovědi nebo pokud nepříznivé účinky, jako nadměrná tachykardie, arytmie, bolest hlavy nebo třes, nezabrání dalšímu zvyšování dávek.

Dávkování se upravuje individuálně podle srdeční frekvence a rytmu, krevního tlaku a průtoku moči. Částečná tolerance se může vytvořit při nepřetržité infuzi dobutaminu trvající 72 hodin nebo déle. Pak mohou být nutné vyšší dávky.

Dávkování u dospělých

Inotropní podpora myokardu

Dávkování lze určit podle následující tabulky. Rychlost infuze v ml/min se získá násobením infuzních rychlostí (daných pro každou koncentraci) hmotností nemocného.

	jedna ampulka	dvě ampulky	čtyři ampulky
	250 mg dobutaminu v 1 000 ml infuz. roztoku	500 mg dobutaminu v 1 000 ml infuz. roztoku	1 000 mg dobutaminu v 1 000 ml infuz. roztoku
Dávka μg/kg/min	infuzní rychlost ml/kg/min	infuzní rychlost ml/kg/min	infuzní rychlost ml/kg/min
2,5	0,01	0,005	0,0025
5,0	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10,0	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125
15,0	0,06	0,03	0,015

Dávkování při provádění zátěžového testu

Koncentrace 1 mg/ml se užívá pro provedení srdečního zátěžového testu. Začíná se infuzí roztoku Dobujectu v dávce 5 μg/kg/min, který je podáván infuzní pumpou v průběhu 5 - 8 minut, pak se dávka postupně zvyšuje každých 5 – 8 minut na maximálně 20 μg/kg/min. Je nezbytné nepřetržité monitorování EKG. Infuzi je třeba ukončit, dojde-li k více než 2 mm depresi ST segmentu nebo v případě vzniku jakékoliv síňové arytmie. Infuze se rovněž musí ukončit, zvýší-li se srdeční frekvence na úroveň nepřiměřeně vysokou vzhledem k věku nemocného, pokud systolický tlak vystoupí nad 200 mm Hg, diastolický tlak nad 120 mm Hg, pokud systolický krevní tlak klesne o více než 20 mm Hg, nebo vyskytnou-li se jakékoliv nežádoucí účinky. Srdeční zátěžový test lze provádět pouze ve zdravotnickém zařízení, které má k dispozici jednotku intenzivní péče, a to pouze v místnosti s vybavením pro intenzivní péči, především defibrilátorem.

Pokud se neobjeví nic, co by vyžadovalo přerušení testu během infuze dobutaminu a srdeční frekvence nepřesáhne 85 % maximálního výkonu vzhledem k věku nemocného, test může pokračovat dosaženou infuzní rychlostí a mohou být současně podávány opakované nitrožilní injekce atropinu v dávce 0,25 - 0,4 mg. Celková dávka atropinu nesmí přesáhnout 1 mg.

Dávkování u dětí

Dávka je 2,5 - 20 μg/kg/min. Infuze se zahájí dávkou 0,5 μg/kg/min a dávka se zvyšuje každých 10 - 30 minut, dokud není dosaženo požadované hemodynamické odpovědi nebo dokud nežádoucí účinky nezamezí dalšímu zvyšování dávky.

Způsob podání

Ředění

Před podáním musí být infuzní roztok asepticky naředěn alespoň na 50 ml sterilním 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% roztokem glukózy nebo roztokem Ringer laktátu. K infuzi se obvykle používají konečné koncentrace 250 µg/ml, 500 µg/ml a 1000 µg/ml. Podmínky uchovávání po naředění viz bod 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání.

4.3 Kontraindikace

Obstrukční kardiomyopatie.

Mechanická překážka plnění a/nebo vyprazdňování komor (tamponáda perikardu, těžká stenóza aortální chlopně).

Těžká hypovolémie.

Současná léčba MAO inhibitory (možnost závažných nežádoucích účinků jako hypertenzní krize, srdeční selhání, arytmie).

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

EKG, krevní tlak a kdykoliv je to možné komorový plnicí tlak a srdeční výdej je potřebné monitorovat průběžně během léčby. Pokud je možné, měl by být během infuze monitorován i pulmonální tlak v zaklínění. Vždy je třeba před zahájením léčby upravit hypovolemii. Jako všechny katecholaminy, dobutamin může vyvolat anginu pectoris u nemocného s postižením koronárních cév, a proto se musí podávat nemocným s ischemickou chorobou srdeční velice opatrně. Dobutamin je nutno rovněž podávat opatrně nemocným s akutním infarktem myokardu. Je nutno se vyvarovat nadměrného inotropního účinku a zvýšení srdeční frekvence, aby se předešlo zvýšené myokardiální spotřebě kyslíku vedoucí k rozšíření infarktu. Dobutamin obvykle mírně zvyšuje jak systolický krevní tlak (10 - 20 mm Hg), tak srdeční frekvenci (5 - 10 tepů za min). Výraznější zvýšení hodnot krevního tlaku bylo zaznamenáno zejména u nemocných s hypertenzí. V některých případech byla rovněž významněji zvýšená srdeční frekvence. Oba tyto účinky lze rychle zvládnout krátkým přerušením infuze nebo snížením infuzní rychlosti. Dobutamin zrychluje A-V vedení. Proto je třeba opatrnosti při dávkování dobutaminu u nemocných s atriální fibrilací, kteří by měli být před začátkem infuze dobutaminu digitalizováni.

Dobutamin může vyprovokovat komorové extrasystoly.

U dětí je nutno věnovat zvláštní pozornost monitorování okamžitých hemodynamických účinků, které se mohou odlišovat jak kvalitativně tak kvantitativně od účinků u dospělých. Srdeční frekvence a krevní tlak stoupají častěji a výrazněji u dětí. Na rozdíl od dospělých se může dostavit zvláště u dětí ve věku do jednoho roku zvýšení plicního tlaku v zaklínění.

Zvláště ve spojitosti se septickým šokem může být odezva na dobutamin snižená u vážně postižených novorozenců. Příčinou je nezralý myokard a periferní vazodilatace.

Nemocní musí být monitorováni po provedení zátěžového testu po dostatečně dlouhou dobu, protože byly pozorovány vážné nežádoucí účinky ještě za 20 minut po ukončeném podávání dobutaminu. V ojedinělých případech byly hlášeny ruptury myokardu, některé se smrtelnými následky, ve spojitosti s echokardiografií prováděnou za použití dobutaminu.

Vzhledem k tomu, že dobutamin může vyvolat lehké snížení hladiny sérového kalia, je třeba tyto hodnoty monitorovat.

U diabetiků může dojít ke zvýšení hladiny krevní glukózy, proto může být nutná úprava dávkování inzulínu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Současné podání dobutaminu a nitroprusidu obvykle vyvolá větší srdeční výdej a nižší plicní kapilární tlak v zaklínění než podání některé této látky samotné.

- V některých případech může kombinované podání dobutaminu s dopaminem a vazodilatancii vyvolat příznivější hemodynamické změny, než podání některé této látky samotné.
- Dobutamin může být neúčinný u pacientů, kterým jsou podávány nebo byly nedávno podány beta blokátory. V těchto případech může stoupnout periferní rezistence.
- Podávání ACE inhibitorů v kombinaci s vysokou dávkou dobutaminu může vést ke zvýšení minutového objemu srdečního a ke zvýšení spotřeby kyslíku myokardem, což je nevýhodní u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.
- U diabetiků může podání dobutaminu vyvolat zvýšení krevní hladiny glukózy a tomu je pak třeba přizpůsobit dávkování inzulínu.
- Opatrnosti je třeba, je-li dobutamin podáván současně s inhalačními anestetiky, protože jejich simultánní účinek může vyvolat zesílení komorové arytmie způsobené přecitlivělostí myokardu.
- Mezi dobutaminem a inhibitorem MAO moclobemidem vznikají interakce. Farmakologický účinek systémově podávaného dobutaminu může být zesílen a prodloužen, je-li podán současně s moclobemidem.
- Při souběžném podávání dobutaminu a digitalisu, furosemidu, spirolaktonu, lidokainu, morfinu, atropinu, heparinu nebo protaminu nebyly popsány žádné klinicky významné interakce.

4.6 Těhotenství a kojení

Vzhledem k tomu, že není známo, zda dobutamin prochází placentou, a nejsou zkušenosti s použitím Dobujectu během těhotenství, potenciální prospěch a riziko je nutno posoudit pro každý případ samostatně.

Není známo, zda je tento léčivý přípravek vylučován mlékem. Protože mnoho léků je vylučováno lidským mateřským mlékem, a protože existuje možnost klinicky významných nežádoucích účinků dobutaminu na kojené dítě, kojení při použití Dobujectu se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejběžnějšími popsány nežádoucími účinky jsou: nauzea, bolest hlavy, palpitace, dyspnoe, bolest na hrudi a zvýšení krevního tlaku.

Mohou se také objevit reakce z přecitlivělosti.

Výskyt nežádoucích účinků závisí na dávce a může být proto kontrolován snížením infuzní rychlosti. Protože se dobutamin téměř úplně eliminuje do 10 minut, jakékoliv nežádoucí účinky rychle ustoupí, jakmile je dávka snížena nebo infuze přerušena.

- Srdeční poruchy, Poruchy nervového systému

Když byl dobutamin ve 2942 případech použit pro provedení zátěžového testu, vyskytlo se 14 vážných reakcí. Jednalo se o 5 stavů zmatenosti způsobených současným předávkováním atropinem, 3 případy akutního infarktu myokardu, 1 případ prolongované bolesti na hrudi a 5 případů komorové arytmie s levostranným komorovým selháním, případně současně s poklesem krevního tlaku. V některých případech se nežádoucí účinky dostavily za minut několik (až 20 minut) po ukončení infuze dobutaminu.

V ojedinělých případech byly hlášeny ruptury myokardu, některé se smrtelnými následky, ve spojitosti s echokardiografií prováděnou za použití dobutaminu

- Celkové poruchy a lokální reakce po podání

Příležitostně byla pozorována flebitis v místě infuze.

Bylo zaznamenáno, že dojde-li nedopatřením k podkožní aplikaci, vyvolá se lokální zánět a bolest. Velmi vzácně může dojít ke vzniku kožní nekrózy v místě injekce.

4.9 Předávkování

Předávkování dobutaminem bylo popsáno jen zřídka. Jeho příznaky zahrnují nechutenství, nauzeu, zvracení, třes, úzkost, palpitace, bolesti hlavy, dušnost, anginózní a nespecifickou bolest na hrudi. Pozitivní inotropní a chronotropní účinky dobutaminu mohou vyvolat hypertenzi, tachyarytmii, myokardiální ischemii a komorovou fibrilaci. Vazodilatace může vést k hypotenzi. Trvání účinku dobutaminu je obvykle krátké. Jeho poločas je přibližně 2 minuty.

V případě předávkování musí být podávání dobutaminu přerušeno, dokud se stav nemocného nestabilizuje. Nemocný musí být monitorován a ihned musí být zahájena příslušná resuscitační opatření. Perorálně požitý dobutamin se v gastrointestinálním traktu rychle rozkládá.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: sympatomimetikum

ATC kód: C01CA07

Dobutamin je sympatomimetický amin pro nitrožilní podávání. Je to racemická směs dextro- a levo-izomerů v poměru 50 : 50. Dextro-forma má silné beta₁- a beta₂- agonistické účinky a je kompetitivním blokátorem alfa₁ receptorů. Levo forma je selektivním a silným agonistou alfa₁-receptorů. Celkový účinek dobutaminu je vyvolán vazbou obou izomerů na adrenergní receptory. Pozitivní inotropní účinek dobutaminu je způsoben přímou stimulací kardiálních beta₁-receptorů. Dobutamin zvyšuje kontraktilitu myokardu v dávkách jen málo zvyšujících náchylnost k tachykardii nebo arytmiím. Během aplikace dobutaminu se srdeční frekvence nemocného obvykle zvýší o 5 až 15 tepů / min. Riziko tachykardie či srdečních arytmií vyvolaných dobutaminem je relativně malé.

Dobutamin zvyšuje minutový objem a současně zesiluje tepový objem u nemocných se sníženou srdeční funkcí zvýšením kontraktility levé komory. Celková systémová rezistence se snižuje částečně důsledkem zmenšené sympatikotonie a částečně důsledkem přímé vazodilatace způsobené stimulací beta₂-receptorů. Občas však byla pozorována mírná vazokonstrikce. Střední krevní tlak bývá ovlivněn jen málo navzdory významnému zvýšení minutového objemu. Infuze dobutaminu obvykle vyvolá pokles centrálního venózního tlaku, tlaku v pravé a levé síni, tlaku v plicnici, plicní rezistence a plicního kapilárního tlaku v zaklínění. Vazodilatační působení na žilní straně je však nevýznamné a může být nedostatečné při vážném plicním městnání. Infuze dobutaminu rovněž působí snížení plicního tlaku v levé komoře a konečného diastolického tlaku, čímž zvyšuje komorovou činnost. Důsledkem zvýšeného minutového objemu dochází ke zlepšení činnosti ledvin. Dobutamin zvyšuje průtok krve ledvinami, filtraci moče, vylučování sodíku a draslíku, a u většiny nemocných snižuje renální cévní rezistenci. Dobutamin však nemá přímý účinek na dopaminergní receptory v mesenterické tkáni.

Dobutamin zvyšuje zásobení tkání kyslíkem více, než je zvýšena spotřeba kyslíku vyvolaná jeho inotropním působením. Zvýšená spotřeba kyslíku v srdci se rovněž vyrovnává současně zvyšovaným koronárním průtokem a přívodem kyslíku. Spotřeba kyslíku se snižuje, protože je snížen tonus stěny myokardu. Z těchto důvodů obvykle nevzniká negativní poměr mezi přívodem kyslíku a jeho spotřebou. Při nízkém minutovém objemu způsobeném ischemickou chorobou srdeční však může kontraktilita kriticky záviset na přívodu kyslíku. U těchto nemocných může dobutamin rychle přivodit záchvaty bolesti na hrudi, depresi ST-segmentu nebo abnormální pohyb stěny myokardu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Účinek dobutaminu nastupuje do 2 minut po zavedení nitrožilní infuze. Maximálních plazmatických koncentrací a maximálního účinku je dosaženo během 10 minut.

Biotransformace a eliminace

Plazmatický poločas dobutaminu je asi 2 minuty. Dobutamin je metabolizován v játrech a ostatních tkáních katechol-metyltransferázou na neaktivní 3-O-metyldobutamin.

Dobutamin a 3-O-metyldobutamin jsou převážně vylučovány močí a v malém množství stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V několika případech, kdy byl testovaným zvířatům aplikován dobutamin v souvislosti s halothanovou anestézií, byla zaznamenána ventrikulární arytmie. U těchto zvířat účinkovaly beta-blokátory jako propranolol a metoprolol jako antagonisté dobutaminu zesilující jeho alfa-adrenergní účinky a zesilující periferní rezistenci. Dobutamin nezpůsobuje poškození plodů u březích králíků a potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina askorbová, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Přípravek nesmí být mísen s jinými látkami s výjimkou roztoků k ředění uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte ampuli v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla doložena na 48 hodin při teplotě 8 °C a 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po otevření. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba by neměla být delší než 24 hodin při 2 – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Ampule z bezbarvého skla, tvarovaná polystyrénová vložka, krabička.

Velikost balení: 5 x 5 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před aplikací musí být infuzní koncentrát asepticky zředěn na nejméně 50 ml nitrožilní infuze 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% roztokem glukózy nebo Ringerovým roztokem s laktátem. K infuzi se obvykle používají konečné koncentrace 250 µg/ml, 500 µg/ml a 1000 µg/ml.

Podmínky uchovávání po naředění viz bod 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání.

Veškerý nepoužitý koncentrát pro přípravu infuzního roztoku musí být zlikvidován.

Nažloutlé zbarvení roztoku je způsobeno mírným rozkladem kyseliny askorbové během skladování. Neovlivňuje účinnost ani bezpečnost přípravku.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Primex Pharmaceuticals Oy, 00170 Helsinki, Finsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

78/210/85-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2. 12. 1985 / 22. 2. 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU
17.10.2011