Sp.zn. sukls302280/2016

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOBUJECT 50 mg/ml

Koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka
Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje dobutaminum 50 mg ve formě dobutamini hydrochloridum 56,05 mg/ml.
Jedna ampule o obsahu 5 ml obsahuje dobutaminum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok
Popis přípravku: čirý bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí
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.

Pediatrická populace
Dobutamin je indikován u dětí ve všech věkových skupinách (od novorozenců až po 18 let) jako inotropní podpora ve stavech hypoperfuze z nízkého srdečního výdeje z důvodu dekompanzace srdečního selhání, po chirurgických srdečních zákrocích, při kardiomypatii a při kardiogenním nebo septickém šoku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Upozornění
Lék musí být podáván pomocí infuzní pumpy.
Diluce u dospělých:

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.

Diluce u pediatrické populace:
Pro podání kontinuální intravenózní infuze za použití infuzní pumpy nařeďte na koncentraci 0,5 až 1 mg/ml (maximálně 5mg/ml pokud jsou tekutiny omezeny) 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného. Roztoky o vyšší koncentraci podávejte pouze pomocí centrálního venózního katetru. Infuze dobutaminu je inkompatibilní s bikarbonátem a jinými silně alkalickými roztoky.

Novorozenci-intenzivní péče:
Nařeďte dávku 30 mg/kg tělesné hmotnosti na konečný objem 50 ml infuzního roztoku. Rychlost infuze 0,5 ml/hod. pak umožňuje dávkování 5µg/ kg t.hm./min.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.4.

- Obecné pokyny

Dobuject se podává v nepřetržité nitrožilní infuzi v dávce 2,5 - 40 µg/kg/min, nejčastěji 2,5 - 10 µg/kg/min. Dostatečné odpovědi bylo v některých případech dosaženo dávkou 0,5 µg/kg/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 µg/ml, 500 µg/ml a 1000 µg/ml. Koncentrace se stanoví podle potřeby tekutin u nemocného. Koncentrace ve výši až 5000 µg/ml se používají 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 µg/kg/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 používá 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 mmHg, diastolický tlak nad 120 mmHg, pokud systolický krevní tlak klesne o více než 20 mmHg, 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 pediatrické populace

Pro všechny věkové skupiny (novorozenci až věk 18 let) je doporučená úvodní dávka 5 µg/kg t.hm./min., upravená podle klinické odpovědi na 2-20 µg/kg t.hm./min. Občas i nízká dávka jako 0,5-1 µg/kg t.hm./min vyvolá klinickou odpověď.
Jsou důvody se domnívat, že u dětí je minimální účinná dávka vyšší než u dospělých. Při vyšším dávkování se doporučuje zvýšená pozornost, protože jsou take důvody se domnívat že maximálně tolerované dávky jsou u dětí nižší než u dospělých. Většina nežádoucích účinků (zvláště tachykardie) byla pozorována při dávkách 7,5 µg/kg t.hm./min nebo vyšších, ale prosté zpomalení rychlosti nebo ukončení infuze dobutaminu vede k rychlému ústupu těchto nežádoucích účinků.
U pediatrických pacientů byla pozorována vysoká variabilita jak v plasmatických koncentracích nutných k zahájení hemodynamické odpovědi (prahová hodnota), tak v rychlosti hemodynamické odpovědi na zvyšující se plasmatické koncentrace, což ukazuje že potřebná dávka u dětí nemůže být stanovena předem, ale je třeba pečlivě titrovat, protože u dětí je pravděpodobně užší terapeutické rozpětí.

Způsob podání u pediatrické populace

Pro podání kontinuální intravenózní infuze za použití infuzní pumpy nařeďte na koncentraci 0,5 až 1 mg/ml (maximálně 5mg/ml pokud jsou tekutiny omezeny) 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného. Roztoky o vyšší koncentraci podávejte pouze pomocí centrálního venózního katetru. Infuze dobutaminu je inkompatibilní s bikarbonátem a jinými silně alkalickými roztoky.
Novorozenci-intenzivní péče:
Nařeďte dávku 30 mg/kg tělesné hmotnosti na konečný objem 50 ml infuzního roztoku. Rychlost infuze 0,5 ml/hod. pak umožňuje dávkování 5µg/ kg t.hm./min.

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).
Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

EKG, krevní tlak a kdykoliv je to možné komorový plnící 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 mmHg), tak srdeční frekvenci (5 - 10 tepů za min). Výraznější zvýšení hodnot krevního tlaku bylo zaznamenány 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.

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. V souvislosti se zátěžovou echokardiografií za použití dopaminu byly hlášeny velmi vzácné případy stresové kardiomyopatie. 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.

<u>Pediatrická populace</u>

Dobutamin byl podáván dětem ve stavech hypoperfuze z nízkého srdečního výdeje z důvodu dekompanzace srdečního selhání, po chirurgických srdečních zákrocích a při kardiogenním nebo septickém šoku. Některé hemodynamické účinky hydrochloridu dobutaminu se mohou u dětí kvalitativně i kvantitativně lišit od účinků u dospělých. Srdeční frekvence i krevní tlak stoupají častěji a výrazněji u dětí. Plicní tlak v zaklínění u dětí nemusí klesat jako u dospělých, dokonce může stoupat, především u dětí mladších jednoho roku. Uvádí se že kardiovaskulární systém novorozence je k dobutaminu méně citlivý a hypotenzní efekt se objevuje častěji u dospělých než u dětí. Proto by podání dobutaminu u dětí mělo být velmi pečlivě sledováno a uvedené farmakodynamické účinky by měly být brány v úvahu.

Zejména ve spojitosti se septickým šokem může být odpověď na dobutamin u vážně nemocných novorozenců snížena z důvodu nezralého myokardu a periferní vasodilatace.

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 inzulinu.

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 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
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.

Kojení
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

a. Souhrn bezpečnostního profilu

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

Mohou se také objevit hypersenzitivní reakce

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

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uváděny dle následující četnosti:
Časté: ≥ 1/100 až < 1/10
Není známo: z dostupných údajů nelze určit
U nežádoucích účinků zjištěných po uvedení přípravku Dobuject na trh na základě spontánních hlášení, u nichž četnost nelze určit, je frekvence uváděna jako není známo.

Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy
Není známo	Zmatenost v důsledku souběžného předávkování atropinem při zátěžovém testu.
Srdeční poruchy/cévní poruchy	
Časté	Zvýšený krevní tlak
	Palpitace
Není známo	Stresová kardiomyopatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Bolest na hrudi
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivní reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Flebitis v místě infuze, zánět v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, nekróza v místě vpichu injekce

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

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.

Stresová kardiomyopatie (viz také bod 4.4)

Přesná etiologie zátěžové kardiomyopatie není zcela známa, ale možným mechanismem může být přímý kardiální účinek katecholaminů v reakci na zátěž, reperfúze myokardiální ischemie v důsledku mikrovaskulárního spasmu a pokles sérové hladiny estrogenu (např. stav po menopauze). Prevalence zátěžové kardiomyopatie u pacientů s akutním koronárním syndromem je 1,7 – 2,2 %. Stresová kardiomyopatie se častěji vyskytuje u žen, zejména u postmenopauzálních žen.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky zahrnují zvýšení systolického krevního tlaku, systémovou hypertenzi nebo hypotenzi, tachykardii, bolest hlavy, zvýšení tlaku v zaklínění a následně plicní kongesci a otok, symptomatické obtíže.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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: Kardiaka; kardiotonika, kromě srdečních glykosidů; adrenergní a dopaminergní látky
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 $beta_1$- a $beta_2$- agonistické účinky a je kompetitivním blokátorem $alfa_1$ receptorů. Levo forma je selektivním a silným agonistou $alfa_1$- receptorů. Celkový účinek dobutaminu je vyvolán vazbou obou izomerů na adrenergní receptory. Pozitivní inotropní účinek dobutaminu je způsoben přímou stimulací kardiálních $beta_1$-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 $beta_2$- 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 plícnici, 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 plnícího 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.

Pediatrická populace

Dobutamin má inotropní efekt také u dětí, ale hemodynamická odpověď je trochu odlišná než odpověď u dospělých. Přestože srdeční výdej se u dětí zvyšuje, systémová vaskulární rezistence a ventrikulárního plnící tlak mají u dětí tendenci klesat méně a srdeční frekvence a arteriální krevní tlak mají tendenci stoupat více v porovnání s dospělými. Plicní tlak v zaklínění může během infuze dobutaminu u dětí do jednoho roku věku stoupat.

Zdá se, že zvýšení srdečního výdeje je dosaženo při rychlosti iv infuze 1,0 µg/kg t.hm./min, zvýšení systolického tlaku při 2,5 µg/kg t.hm./min a srdeční frekvence se mění při 5,5 µg/kg t.hm./min.

Zvýšení rychlosti infuze dobutaminu z 10 na 20 µg/kg t.hm./min většinou vede k dalšímu zvýšení srdečního výdeje.

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.

Pediatrická populace

U většiny pediatrických pacientů je mezi plasmatickou koncentrací dobutaminu a hemodynamickou odpovědí log-lineární závislost, což také odpovídá modelu prahové hodnoty.

Clearance dobutaminu odpovídá v dávkovém rozmezí 0,5 až 20 µg/kg t.hm./min kinetice prvního řádu. Plasmatické koncentrace dobutaminu se mohou při stejné rychlosti infuze lišit u pediatrických pacientů až dvojnásobně a mezi plasmatickými koncentracemi dobutaminu nutnými k zahájení hemodynamické odpovědi a rychlostí hemodynamické odpovědi na zvyšující se plasmatické koncentrace je vysoká variabilita. Proto je v klinických situacích nutné individuálně titrovat rychlost dobutaminové infuze.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V několika případech, kdy byl testovaným zvířatům aplikován dobutamin v souvislosti s halothanovou anestezií, 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. Infuze dobutaminu je inkompatibilní s bikarbonátem a jinými silně alkalickými roztoky.
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.
Veškerý nepoužitý koncentrát pro přípravu infuzního roztoku musí být zlikvidován.

Nažloutlé zabarvení 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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

78/210/85-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2. 12. 1985 / 22. 2. 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 5. 2018