

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli Dobutamin Hameln-valmistetta sisältää dobutamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 250 mg dobutamiinia.

20 ml:n ampulli:

1 ml sisältää 12,5 mg dobutamiinia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai melkein väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dobutamiini on tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat inotrooppista tukea alentuneesta pumppausvoimasta johtuvaa sydämen vajaatoimintaa hoidettaessa.

Sydämen vajaatoimintana ja vaikeana hypotensiona ilmenevän kardiogeenisen sokin ja septisen sokin yhteydessä voidaan dopamiinin lisäksi antaa dobutamiinia silloin kun potilaiden kammiofunktio on heikentynyt, kammion täyttöpaine noussut ja systeemisen verenkierron vastus lisääntynyt.

Dobutamiinia voidaan myös käyttää sydänlihaskemian ja elinvoimaisen sydänlihaksen toteamiseen kaikukardiografisella tutkimuksella (dobutamiinirasituskaikukardiografia) silloin, kun potilaiden fyysinen rasitus ei ole mahdollista tai se ei tuota riittävästi merkittävää tietoa.

Pediatriset potilaat

Dobutamiini on tarkoitettu käytettäväksi kaikissa pediatrisissa ikäryhmissä (vastasyntyneistä 18-vuotiaisiin) inotrooppisena tukena sydämen heikkoon pumppaustehoon liittyvissä hypoperfuusio-tiloissa kompensoitumattoman sydämen vajaatoiminnan seurauksena, sydänleikkauksen jälkeen, sydänlihassairauksissa sekä kardiogeenisen tai septisen sokin yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Dobutamiiniannos tulee sovittaa yksilöllisesti.

Käytettävä infuusionopeus riippuu potilaan hoitovasteesta ja todetuista haittavaikutuksista.

Aikuiset:

Aikaisempien kokemusten perusteella suurin osa potilaista reagoi annostukseen 2,5–10 mikrog/kg/min. Joissakin yksittäistapauksissa on käytetty korkeintaan 40 mikrog/kg/min annostusta.

Pediatriset potilaat:

Kaikissa ikäryhmissä (vastasyntyneistä 18-vuotiaisiin) suositellaan käytettäväksi aloitusannosta 5 mikrogrammaa/kg/ minuutti, joka säädetään kliinisen vasteen mukaan annokseen 2–20 mikrogrammaa/kg/ minuutti. Silloin tällöin vaste saavutetaan jo alhaisemmalla annoksella 0,5–1,0 mikrogrammaa/kg/ minuutti.

On syytä uskoa, että lasten kohdalla pienin tehokas annos on korkeampi kuin aikuisilla. Suuria annoksia käytettäessä on noudatettava varovaisuutta, sillä on syytä uskoa myös, että suurin siedettävä annos on alhaisempi lapsilla kuin aikuisilla. Eniten haittavaikutuksia (erityisesti takykardiaa) ilmenee käytettäessä annoksia, jotka ovat vähintään 7,5 mikrogrammaa/kg/ minuutti. Haittavaikutukset voidaan kuitenkin nopeasti kumota hidastamalla infuusionopeutta tai keskeyttämällä infuusio.

Pediatristen potilaiden välillä on havaittu huomattavia vaihteluja sekä hemodynaamisen vasteen ("kynnyksen") aikaansaamiseksi tarvittavan plasman pitoisuuden suhteen että suurenevilla plasman pitoisuuksilla saavutettavan hemodynaamisen vasteen nopeuden suhteen. Tämä osoittaa, ettei lapsille tarvittavaa annosta voida määrittää ennakoita ja että se on titrattava lasten oletettavasti pienemmän "terapeuttisen leveyden" huomioon ottamiseksi.

Taulukot, joista näkyy eri alkupitoisuuksien yhteydessä käytettävät infuusionopeudet eri annostuksille:

Annostus käytettäessä jatkuvaan infuusioon tarkoitettua infuusiolaitetta

Yksi Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) ampulli laimennettuna 500 ml:n liuostilavuuteen (lopullinen pitoisuus 0,5 mg/ml)

Annosväli		Annostusalue ml/h* (tippaa/min)		
		Potilaan paino		
		50 kg	70 kg	90 kg
Alhainen 2,5 mikrog/kg/min	ml/h (tippaa /min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Kohtalainen 5 mikrog/kg/min	ml/h (tippaa /min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Suuri 10 mikrog/kg/min	ml/h (tippaa /min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* Infuusionopeus on puolitettava silloin, kun käytetään kaksinkertaista pitoisuutta, esim. 500 mg dobutamiinia 500 ml liuoksessa tai 250 mg dobutamiinia 250 ml liuoksessa.

Annostus käytettäessä infuusiopumppua

Yksi Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) ampulli laimennettuna 50 ml:n liuostilavuuteen (lopullinen pitoisuus 5 mg/ml).

Annosväli		Annostusalue ml/h (ml/min)		
		Potilaan paino		
		50 kg	70 kg	90 kg
Alhainen 2,5 mikrog/kg/min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Kohtalainen 5 mikrog/kg/min	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Suuri 10 mikrog/kg/min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Käytettävä pumppu tulee valita annettavan määrän ja antotavan mukaan.

Yksityiskohtaiset ohjeet laimentamiseen sopivista infuusionesteistä: ks. kohta 6.6.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Rasituskammiokardiografiassa dobutamiini-infuusioannosta suurennetaan vähitellen. Tällä hetkellä yleisimmin käytetty annosteluohjelma aloitetaan annoksella 5 mikrog/kg/min. Dobutamiiniannostusta lisätään kolmen minuutin välein 10, 20, 30 ja 40 mikrog/kg/min kunnes diagnostinen päätetapahtuma saavutetaan (ks. antotapa ja hoidon kesto).

Jos päätetapahtumaa ei saavuteta, sydämen lyöntitiheyden nostamiseksi voidaan antaa 0,5 – 2 mg atropiinisulfaattia jaettuna 0,25 – 0,5 mg:n annoksiin minuutin välein.

Vaihtoehtoisesti voidaan dobutamiinin infuusionopeus nostaa annokseen 50 mikrog/kg/min.

Käyttökokemukset lasten ja nuorten hoidosta rajoittuvat positiiviseen inotrooppiseen hoitoon.

Antotapa ja hoidon kesto

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)

Infuusiokonsentraatti täytyy laimentaa ennen antoa potilaalle. Tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona.

Dobutamin Hameln-valmistetta voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona myös laimennuksen jälkeen. Sopivia infuusionesteitä ovat 5 % glukoosi, 0,9 % natriumkloridi tai 0,45 % natriumkloridi/5 % glukoosi. (Laimentamista koskevat yksityiskohtaiset ohjeet: ks. kohta 6.6.) Laimennokset tulee valmistaa vasta juuri ennen käyttöä. (Säilyvyyttä koskevat ohjeet löytyvät kohdasta 6.3.)

Lyhyen puoliintumisajan vuoksi dobutamiini on annettava jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona.

On suositeltavaa, että dobutamiini-annosta vähennetään vähitellen ennen hoidon lopettamista.

Lääkäri päättää hoidon keston, joka tulee valita kliinisten vaatimusten mukaan ja jonka tulee olla mahdollisimman lyhyt.

Toleranssia saattaa kehittyä yli 72 tuntia kestävästä käytöstä, ja tällöin on tarpeen suurentaa annosta.

Dobutamiinin käytön aikana on seurattava jatkuvasti potilaan sydämen lyöntitiheyttä ja rytmiä, verenpainetta ja virtsaamista sekä infuusionopeutta. Myös sydämen minuuttitilavuutta ja keuhkokapillaarien kiilapainetta on seurattava, mikäli se on mahdollista.

Pediatriiset potilaat: Infuusiopumpun kautta annettavaa jatkuvaa infuusiota varten valmiste laimennetaan pitoisuuteen 0,5–1 mg/ml (max 5 mg/ml, jos potilaalla on nesterajoitus) 5-prosenttisella glukoosilla tai 0,9-prosenttisella natriumkloridilla. Liuokset, joiden pitoisuus on korkeampi, annetaan infuusiona ainoastaan keskuslaskimokatetrin kautta. Dobutamiini-laskimoinfuusio ei sovellu käytettäväksi bikarbonaattiliuosten eikä muiden väkevien emäksisten liuosten kanssa.

Vastasyntyneiden tehohoito: 30 mg valmistetta/painokilo laimennetaan siten, että infuusionesteen lopputilavuudeksi tulee 50 ml. Kun laskimoinfuusio annetaan nopeudella 0,5 ml/h, annoksen suuruus on 5 mikrogrammaa/kg/minuutti.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Vain lääkäri, jolla on riittävästi kokemusta sydämen rasituskokeista, saa antaa dobutamiinia sydänlihaskemian ja suorituskyvyn diagnosointiin. Potilasta on seurattava jatkuvasti kaikkien seinämäalueiden kaikukardiografian sekä EKG-käyrän ja verenpaineen mittauksen avulla.

Rasituskokeen aikana käytössä on oltava tarvittavat valvontalaitteet sekä ensiaputarvikkeet (esim. defibrillaattori, laskimonsisäisesti annettavat beetasalpaajat, nitraatit jne.) ja läsnä on oltava elvytyskoulutuksen saanut henkilökunta.

4.3 Vasta-aiheet

Dobutamiinia ei tule käyttää

- jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä dobutamiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle.
- jos potilaalla on mekaaninen kammion täyttymis- ja/tai tyhjentymisestä kuten sydämen tamponaatio, konstriktiivinen perikardiitti, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia, vaikea aorttastenoosi.
- hypovolemisten tilojen yhteydessä.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Dobutamiinia ei tule käyttää sydänlihaskemian ja suorituskyvyn diagnosointiin, jos

- potilaalla on tuore, 30 päivän aikana ilmennyt sydäninfarkti.
- potilaalla on epästabili angina pectoris.

- potilaalla on vasemman sepelvaltimon ahtauma.
- potilaalla on hemodynaamisesti merkittävä vasemman kammion tyhjenemiseste mukaan lukien hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.
- potilaalla on hemodynaamisesti merkittävä läppävika.
- potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus III tai IV).
- potilaalla on alttius kroonisiin rytmihäiriöihin tai hänellä on ollut aikaisemmin dokumentoituja ja kliinisesti merkittäviä tai kroonisia rytmihäiriöitä, erityisesti toistuva, pysyvä kammiotakykardia.
- potilaalla on merkittäviä johtumishäiriöitä.
- potilaalla on akuutti perikardiitti, myokardiitti tai endokardiitti.
- potilaalla on aortan dissekoituma.
- potilaalla on aortta-aneurysma.
- riittävää ultraäänitutkimusta ei ole mahdollista tehdä.
- potilaalla on huonosti hallittu verenpainetauti.
- potilaalla on kammion täyttymiseste (konstriktiivinen perikardiitti, sydämen tamponaatio).
- potilaalla on hypovolemia.
- potilaalla on aikaisemmin esiintynyt yliherkkyyttä dobutamiinille.

Huom:

Atropiinia käytettäessä on otettava huomioon atropiinin vasta-aiheet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dobutamiinia ei tule käyttää keuhkoastmapotilailla, jotka ovat yliherkkiä sulfiteille.

Dobutamiinihoidon yhteydessä on havaittu paikallista sepelvaltimovirtauksen lisääntymistä tai vähenemistä, jotka voivat vaikuttaa sydänlihaksen hapentarpeeseen. Sepelvaltimotautia potevilla potilailla taudinkuva saattaa heikentyä, erityisesti silloin, kun dobutamiinihoidon aikana esiintyy huomattavaa sydämen lyöntitiheyden ja/tai verenpaineen nousua. Aivan kuten kaikkien positiivisten inotrooppien kohdalla myös dobutamiinin käyttö iskeemisen sydänsairauden yhteydessä on päätettävä tapaus kerrallaan.

Rytmihäiriöriskin vuoksi ja koska sydänlihaksen dysfunktion pitkäaikaisvaikutuksia ei tiedetä, inotrooppien tavoin vaikuttavia aineita, kuten dobutamiinia, tulisi käyttää varoen akuutin sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Kaliumtasoa on seurattava, sillä seerumin kaliumtaso voi muuttua.

Toleranssia (lääkkeen vaikutuksen heikkenemistä) saattaa kehittyä yli 72 tuntia kestävä käytön aikana, ja tällöin on tarpeen suurentaa annosta.

Jyrkkää verenpaineen laskua (hypotensio) on satunnaisesti todettu dobutamiinihoidon yhteydessä. Yleensä annoksen pienentäminen tai infuusion keskeyttäminen palauttaa verenpaineen nopeasti normaalitasolle, mutta joskus harvoin interventio on tarpeen eikä palautuminen välttämättä tapahdu välittömästi.

Dobutamiini voi haitata kloramfenikolin HPLC-määrittystä.

Pediatriset potilaat

Dobutamiinia on annettu lapsille sydämen heikkoon pumppaustehoon liittyvissä hypoperfuusiotiloissa kompensoitumattoman sydämen vajaatoiminnan seurauksena, sydänleikkauksen jälkeen, sydänlihassairauksissa sekä kardiogeenisen ja septisen sokin yhteydessä. Jotkut dobutamiinihydrokloridin hemodynaamisista vaikutuksista saattavat lapsilla olla määrällisesti tai laadullisesti erilaisia kuin aikuisilla. Sydämen lyöntitaajuuden kiihtyminen ja verenpaineen kohoaminen näyttää olevan yleisempää ja voimakkaampaa lapsilla. Keuhkopillaarien kiilapaine ei välttämättä laske lapsilla samalla tavoin kuin aikuisilla, vaan se saattaa jopa kohota, varsinkin alle vuoden ikäisillä lapsilla. Vastasyntyneen sydän- ja verisuonijärjestelmän on raportoitu olevan vähemmän herkkä dobutamiinille ja valmisteen verenpainetta laskevaa vaikutusta todetaan ilmeisesti useammin aikuispotilailla kuin pienillä lapsilla.

Dobutamiinin käyttöä lapsille on siis tarkkailtava huolellisesti, ottaen huomioon nämä farmakodynaamiset ominaisuudet.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Koska dobutamiinirasituskokeeseen voi liittyä hengenvaarallisia komplikaatioita, dobutamiinin käytöstä saa päättää vain lääkäri, jolla on riittävästi kokemusta dobutamiinin käytöstä tässä indikaatiossa.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia on lopetettava, kun saavutetaan jokin seuraavista diagnostisista päätapahtumista:

- iän mukaan arvioitu maksimisyke $[220 - \text{ikä vuosina}] \times 0,85$,
- systolisen paineen lasku > 20 mmHg,
- verenpaine $> 220/120$ mmHg,
- etenevät oireet (angina pectoris, dyspnea, heitehuimaus, ataksia),
- paheneva rytmihäiriö (kammioperäiset häiriöt),
- pahenevat johtumishäiriöt,
- tuore seinämäliikehäiriö > 1 seinämäsegmentissä (16-segmenttimalli),
- vasemman kammion jäännöstilavuuden lisääntyminen,
- repolarisaatiohäiriöiden kehittyminen (aiheuttajina horisontaalinen iskemia tai ST-segmentin lasku $> 0,2$ mV 80 (60) ms J-pisteen jälkeen perustasoon verrattuna, ST-segmentin etenevä tai monofaasinen nousu $> 0,1$ mV potilailla, joilla ei ole ollut sydänlihassinfarktia,
- tavoiteannoksen saavuttaminen.

Jos vakavia komplikaatioita ilmenee (ks. kohta 4.8), dobutamiini-rasituskammiokardiografia on keskeytettävä välittömästi.

Dobutamin Hameln sisältää natriummetabisulfiittia (E223), joka voi harvoin aiheuttaa allergisia reaktioita (yliherkkyyttä) ja astman kaltaisia oireita (bronkospasmi).

Infuusion jälkeen potilasta on valvottava kunnes hänen tilansa on vakaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska dobutamiini on kilpaileva reseptorinsalpaaja, sen sympatomimeettiset vaikutukset voivat heikentyä silloin, kun sitä käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa. Lisäksi alfa-agonistivaikutukset voivat johtaa perifeeriseen vasokonstriktioon, josta on seurauksena verenpaineen nousu.

Jos samanaikaisesti esiintyy alfareseptorinsalpausta, hallitsevat beetamimeettiset vaikutukset voivat aiheuttaa takykardiaa ja perifeerisen vasodilataation.

Ensisijaisesti laskimoihin vaikuttavat vasodilataattorit (esim. nitraatit, natriumnitroprussidit) voivat dobutamiinin samanaikaisen käytön aikana johtaa suurempaan sydämen minuuttitulavuuden nousuun sekä verisuonten ääreisvastuksen ja kammion täyttymispaineen huomattavampaan alenemiseen kuin yksittäin käytettyinä.

Dobutamiinin käyttö diabeetikoilla voi johtaa lisääntyneeseen insuliinitarpeeseen. Diabeetikkojen insuliiniarvot on mitattava dobutamiinihoidon alussa ja aina, kun infuusionopeutta muutetaan ja kun infuusio lopetetaan. Insuliiniannostusta on muutettava tarpeen vaatiessa.

Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti ACE:n estäjiä (esim. kaptopriilia) ja suuria dobutamiiniannoksia, sydämen minuuttitulavuus saattaa nousta, mikä vaikuttaa sydänlihaksen hapenkulutukseen. Tällaisissa tapauksissa on raportoitu rintakipuja ja sydämen rytmihäiriöitä.

Dobutamiini yhdessä dopamiinin kanssa käytettynä aiheuttaa – dopamiiniannostuksesta riippuen ja yksittäiskäyttöön verrattuna – huomattavampaa verenpaineen nousua ja kammion täyttymispaineen laskua tai muuttumattomuutta.

Natriumbisulfiitti on erittäin reaktiivinen yhdiste. Siksi on varmistettava, että aineenvaihdunta hajottaa valmisteiden kanssa samanaikaisesti annetun tiamiinin (B₁-vitamiini).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa dobutamiinia yhdessä inhaloitavien anestesia-aineiden kanssa, sillä samanaikainen käyttö saattaa lisätä sydänlihaksen ärsytystä ja kammioekstrasystolian riskiä.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Jos potilas saa verisuonia laajentavaa hoitoa, erityisesti sydämen lyöntitiheyttä alentavia aineita kuten beetasalpaajia, iskeeminen reaktio rasitukseen on vähäisempi tai se saattaa puuttua kokonaan.

Tämän vuoksi verisuonia laajentava hoito voidaan joutua keskeyttämään 12 tuntia ennen dobutamiini-rasituskammiokardiografiaa.

Jos potilaalle annetaan korkeimman titratun dobutamiinimäärän yhteydessä myös atropiinia:

Haittavaikutusten mahdollisuus lisääntyy silloin, kun rasituskaikukardiografiaa jatketaan pitkään, dobutamiinin kokonaisannostus on suuri ja potilaalle annetaan samanaikaisesti atropiinia.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Koska riittävää tietoa dobutamiinin käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole, eikä tiedetä, läpäiseekö valmiste istukan, tulee dobutamiinia käyttää raskauden aikana ainoastaan silloin, kun mahdolliset hyödyt ovat sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat eikä muita turvallisia vaihtoehtoja hoidolle ole.

Koska ei tiedetä, erittyykö dobutamiini rintamaitoon, varovaisuutta on syytä noudattaa. Mikäli dobutamiinihoitoa pidetään välttämättömänä imettävälle äidille, imetys on keskeytettävä hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu alla esitettyihin yleisyysluokkiin:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Veri ja imukudos

Yleinen:	Eosinofilia, trombosyyttien aggregoitumisen estyminen (vain useita päiviä kestävä infuusion yhteydessä)
----------	---

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinainen:	Hypokalemia
--------------------	-------------

Hermosto

Yleinen:	Päänsärky
----------	-----------

Sydän / verisuonisto

Hyvin yleinen:	Sydämen lyöntitiheyden nousu ≥ 30 lyöntiä/min
Yleinen:	Verenpaineen nousu ≥ 50 mmHg. Verenpainetautipotilailla verenpaineen nousu on yleensä voimakkaampaa. Verenpaineen lasku, kammiorytmihäiriöt, annoksesta riippuvat kammiolisälyönnit. Eteisvärinäa potevilla potilailla lisääntynyt kammiotaajuus. Näiden potilaiden yhteydessä suositellaan digitalisointia ennen dobutamiini-infuusiota. Vasokonstriktio etenkin potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu beetasalpaajilla. Angina pectoris -tyyppinen rintakipu, palpitaatio.
Melko harvinainen:	Kammiotakykardiat, kammiovärinä
Hyvin harvinainen:	Sydämen harvallyöntisyys, sydänlihaskemia, sydäninfarkti, sydämenpysähdys
Tuntematon:	Keuhkokapillaarien paineen lasku

Pediatriiset potilaat

Haittavaikutuksia ovat systolisen verenpaineen kohoaminen, systeeminen hypertonia tai hypotonia, takykardia, päänsärky ja keuhkokapillaarien kiilapaineen nousu, joka johtaa keuhkostaasiin ja keuhkopöhöön, sekä sekundaariset vaivat.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Sydän / verisuonisto

Hyvin yleinen: Angina pectoris -tyyppinen rintakipu, kammiolisälyönnit > 6/min:n taajuudella

Yleinen: Supraventrikulaariset lisälyönnit, kammiotakykardia

Melko harvinainen: Kammiövärinä, sydäninfarkti

Hyvin harvinainen: Toisen asteen AV-katkos, sepelvaltimon supistumiset. Hypertensio, hypotensio, ontelonsisäisen painegradientin ilmeneminen, palpitaatio

Tuntematon: Kardiomyopatia rasituksessa

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Bronkospasmi, hengästyminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi

Ihon ja ihonalainen kudος

Yleinen: Iho-oireiden puhkeaminen

Hyvin harvinainen: Petekia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Rintakehän kivut

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: Lisääntynyt virtsaamistarve suurien annosten yhteydessä

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Kuume, annostuspaikan laskimotulehdus (flebiitti).
Epähuomiossa tapahtunut paravenoosi infiltraatio voi aiheuttaa tulehduksia.

Hyvin harvinainen: ihonekroosi

Muut haittavaikutukset

Levottomuus, pahoinvointi, päänsärky, parestesia, vapina, virtsapakko, kuumuuden tunne ja ahdistuneisuus, myoklooniset kouristukset.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Oireet johtuvat yleensä beetareseptorien liiallisesta stimuloitumisesta. Oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, vapina, ahdistuneisuus, palpitaatio, päänsärky sekä angina pectoris -tyyppiset ja epäspesifiset rintakivut. Positiivinen inotrooppinen ja kronotrooppinen kardiaalinen vaikutus voi aiheuttaa hypertoniaa, sydämen eteisperäisiä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä ja jopa kammiovärinää ja sydänlihaskemiamia. Perifeerinen vasodilataatio voi aiheuttaa hypotoniaa.

Hoitotoimenpiteet yliannostustapauksissa

Dobutamiini metaboloituu nopeasti ja sen vaikutus kestää vain lyhyen ajan (puoliintumisaika 2 – 3 minuuttia).

Yliannostuksen sattuessa dobutamiinin anto tulee keskeyttää ja tarvittavat elvytystoimet on aloitettava välittömästi. Tehohoidossa olevan potilaan vitaalitoimintoja on valvottava ja ne on turvattava tarpeen vaatiessa ja oikeat verikaasujen tasot ja seerumin elektrolyyttiarvot on ylläpidettävä.

Vaikeat kammioperäiset rytmihäiriöt hoidetaan antamalla lidokaiinia tai jotain beetasalpaajaa (esim. propranololia).

Angina pectoriksen hoitoon voidaan käyttää kielen alle annettavaa nitraattia ja/tai mahdollisimman lyhytvaikutteista, suonensisäisesti annettavaa beetasalpaajaa (esim. esmololia).

Annostuksen vähentäminen tai infuusion lopettaminen ovat yleensä riittäviä toimenpiteitä hypertension yhteydessä.

Jos valmistetta otetaan vahingossa suun kautta, suusta tai ruoansulatuskanavasta tapahtuvan imeytymisen määrää ei voida ennustaa. Tällaisissa tilanteissa imeytymistä voidaan heikentää antamalla potilaalle aktiivihäiltä, joka tehoaa usein paremmin kuin oksennuslääkkeet tai vatsahuuhtelu.

Tehostetun diureesin, vatsaonteluhuuhtelun, hemodialyysin tai aktiivihäilen avulla tehdyn hemoperfuusion hyötyjä ei ole osoitettu dobutamiinin yliannostuksen yhteydessä.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Tavallisia annosteluohjelmia käytettäessä toksisia annoksia ei saavuteta edes kumulatiivisesti. Jos dobutamiinin diagnostisen käytön yhteydessä esiintyy vaikeita komplikaatioita, infuusio on lopetettava välittömästi ja potilaan riittävä hapensaanti ja keuhkotuuletus on varmistettava. Angina pectoriksen hoitoon tulee käyttää mahdollisimman lyhytvaikutteista, suonensisäisesti annettavaa beetasalpaajaa. Angina pectorista voidaan hoitaa tarvittaessa myös kielen alle annettavalla nitraatilla. Luokan I tai III antiarytmisia lääkkeitä ei tule käyttää.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset ja dopaminergiset lääkeaineet
ATC-koodi: C01CA07

Dobutamiini on rasemaattina annettava, synteettinen sympatomimeettinen amiini, joka muistuttaa rakenteeltaan isoproterenolia ja dopamiinia. Dobutamiinin positiivinen inotrooppinen vaikutus johtuu ensisijaisesti sen agonistisesta vaikutuksesta sydämen beeta₁- ja alfa₁-reseptoreihin. Se aiheuttaa kontraktiiteetin lisääntymistä sekä sydämen iskutilavuuden ja minuuttitulavuuden nousua. Dobutamiinilla on myös agonistinen vaikutus perifeerisiin beeta₂-reseptoreihin sekä vähemmässä määrin perifeerisiin alfa₂-reseptoreihin. Farmakologisen vaikutusprofiilin mukaan dobutamiinilla on positiivisia kronotrooppisia vaikutuksia sekä vaikutuksia ääreisverisuoniin. Nämä ovat kuitenkin vähemmän huomattavia kuin muilla katekoliamiineilla. Hemodynaamiset vaikutukset ovat annoksesta riippuvia. Sydämen minuuttitulavuus lisääntyy ensisijassa sydämen iskutilavuuden nousun vuoksi. Lyöntitiheyden nousua havaitaan erityisesti suurien annosten kohdalla. Vasemman kammion täyttymispaine ja systeemisen verenkierron vastus sekä suurien annosten yhteydessä myös keuhkoverenkierron vastus alenevat. Joissakin tapauksissa voidaan havaita systeemisen verenkierron vastuksen vähäistä nousua. Verenpaineen nousu on selitettävissä sydämen lisääntyneen ulosvirtauksen synnyttämän minuuttitulavuuden nousun vuoksi. Dobutamiinilla on suora vaikutus riippumatta synaptisista katekoliamiinipitoisuuksista. Se ei vaikuta dopamiinireseptoreihin ja päinvastoin kuin dopamiini sillä ei ole vaikutusta endogeenisen noradrenaliinin (norepinefriini) vapautumiseen.

Sinussolmukkeen palautumisaika ja AV-johtumisaika pienenevät. Dobutamiini voi lisätä taipumusta rytmihäiriöihin. Toleranssia on havaittu pitkän, yli 72 tunnin keskeytymättömän käytön yhteydessä. Dobutamiini vaikuttaa trombosyyttien toimintaan. Kuten kaikki positiiviset inotroopit myös dobutamiini lisää sydänlihaksen hapentarvetta. Kun keuhkoverenkierron vastus laskee ja verenkierto lisääntyy myös sellaisten keuhkorakkuloiden alueilla, joiden tuuletus on heikkoa (pulmonaalisen oikovirtauksen muodostuminen), hapensaanti voi joissakin tapauksessa heikentyä. Sydämen minuuttitulavuuden nousu ja siitä seuraavan sepelvaltimovirtauksen lisääntyminen kompensoivat yleensä tätä vaikutusta ja johtavat muihin positiivisiin inotroopeihin verrattuna edulliseen happitasapainoon.

Dobutamiini on tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat inotrooppista tukea alentuneesta pumppausvoimasta johtuvaa sydämen vajaatoimintaa hoidettaessa. Tämä vajaatoiminta saattaa johtua joko orgaanisesta sydänviasta tai liittyä sydänleikkaukseen erityisesti silloin, kun sydämen pumppausvoima on alentunut ja johtanut keuhkojen kiilapaineen nousuun.

Sydämen vajaatoiminnan ja samanaikaisen akuutin tai kroonisen sydänlihaskemian yhteydessä dobutamiinia on annettava annoksina, jotta voidaan estää sydämen lyöntitiheyden ja/tai verenpaineen huomattava nousu. Jos näin ei tehdä, iskemian lisääntymistä ei voida sulkea pois erityisesti silloin, kun kammiotoiminta on suhteellisen hyvä.

Kliinisistä tuloksista mukaan lukien sairastuneisuus ja kuolleisuus on vain vähän tietoja. Pitkäaikaisvaikutuksista sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei toistaiseksi ole dokumentaatiota.

Dobutamiinilla ei ole suoraa dopaminergista vaikutusta munuaisverenkiertoon.

Pediatriiset potilaat

Dobutamiinilla on myös inotrooppisia vaikutuksia lapsilla, mutta heillä hemodynaaminen vaste eroaa jonkin verran aikuisten vasteesta. Vaikka sydämen pumppausteho lapsilla lisääntyykin, systeeminen vaskulaarinen resistenssi ja kammion täyttöpaine pyrkivät laskemaan vähemmän ja sydämen lyöntitaajuus pyrkii kiihtymään ja valtimoverenpaine nousemaan lapsilla enemmän kuin aikuisilla. Keuhkokapillaarien kiilapaine saattaa nousta dobutamiini-infuusion aikana alle 12 kuukauden ikäisillä tai sitä nuoremmilla lapsilla.

Sydämen pumppausteho alkaa ilmeisesti lisääntyä jo alhaisillakin laskimoinfuusionopeuksilla, kuten 1,0 mikrogrammaa/kg/ minuutti, systolinen verenpaine alkaa nousta nopeudella 2,5 mikrogrammaa/kg/ minuutti, ja muutokset sydämen lyöntitaajuudessa nopeudella 5,5 mikrogrammaa/kg/ minuutti.

Dobutamiinin infuusionopeuden lisääminen 10:stä mikrogrammasta/kg/ minuutti 20:een mikrogrammaan/kg/ minuutti johtaa tavallisesti sydämen pumppaustehon lisääntymiseen entisestään.

Dobutamiini-rasituskammiokardiografia

Iskemian diagnostiikka: Dobutamiinirasituksen aikana syntyneiden positiivisten inotrooppisten ja erityisesti positiivisten kronotrooppisten vaikutusten vuoksi sydänlihaksen hapen ja substraattien tarve kasvaa. Jos aiemmin on todettu sepelvaltimon ahtauman aiheuttama riittämätön sepelvaltimovirtaus, se johtaa paikalliseen hypoperfuusioon, joka voi näkyä kaikukardiografiassa tuoreena sydänlihaksen seinämäliikehäiriönä kyseisessä segmentissä.

Elinkyvyn diagnostiikka: Elinkykyisellä sydänlihaksella, joka kaikukardiografiassa näkyy hypokineettisena tai akineettisena (sydänlihaksen lamaantumisesta johtuva, hibernaatio), on kuitenkin yhä supistumisreserviä. Tämä supistumisreservi stimuloituu dobutamiinirasituksessa pienten annosten (5–20 µg/painokilo/min) yhteydessä ennen kaikkea positiivisten inotrooppisten vaikutusten vuoksi. Kaikukardiografiassa saattaa näkyä sydämen systolisen supistelun paraneminen eli seinämäliike lisääntyä kyseisessä segmentissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Dobutamiinin vaikutus alkaa 1–2 minuutin kuluttua infuusion aloittamisesta. Jatkuvassa infuusiossa vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan kuitenkin vasta 10–12 minuutin kuluttua. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa kasvavat annoksesta riippuen lineaarisesti infuusionopeuden mukaan. Puoliintumisaika on 2–3 minuuttia, jakautumistilavuus 0,2 l/kilo ja plasmapuhdistuma, joka ei ole riippuvainen sydämen minuuttitilavuudesta, on 2,4 l/ min/m². Dobutamiini metaboloituu ensisijassa kudoksissa ja maksassa. Metaboloituminen tapahtuu pääasiassa glukuronideiksi konjugoitumisen ja farmakologisesti inaktiiviseksi 3-O-metyylidobutamiiniksi transferoitumisen vaikutuksesta. Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan (yli 2/3 annoksesta), ja vähäisessä määrin sappeen.

Pediatriiset potilaat

Useimmilla pediatriisilla potilailla plasman dobutamiinipitoisuuden ja hemodynaamisen vasteen välillä on log-lineaarinen, kynnysmallia vastaava suhde. Dobutamiinin puhdistuma noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa annosvälillä 0,5–20 mikrogrammaa/kg/ minuutti. Plasman dobutamiinipitoisuus voi vaihdella jopa kaksinkertaisesti pediatristen potilaiden välillä, jotka saavat lääkettä samalla infuusionopeudella. Myös hemodynaamisen vasteen aikaansaamiseksi tarvittava plasman pitoisuus ja suurenevilla plasman pitoisuuksilla saavutettavan hemodynaamisen vasteen nopeus vaihtelevat laajasti. Tämän vuoksi dobutamiinin infuusionopeudet on titrattava yksilöllisesti kliinisissä tilanteissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvaisannosten toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Dobutamiinin mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Valmisteen elintärkeiden käyttöaiheiden ja hoidon lyhytkestoisuuden vuoksi tällaiset tutkimukset eivät ole osoittautuneet oleellisiksi. Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset eivät osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia.

Kantavilla rotilla, joille annettiin toksisia dobutamiiniannoksia, havaittiin implantaation häiriintymistä sekä pre- ja postnataalista kasvunhidastumista. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu minkäänlaista vaikutusta hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriummetabisulfiitti (E 223)
Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Dobutamiini ei sovellu käytettäväksi seuraavien aineiden kanssa:

- Alkaliset liuokset (esim. natriumvetykarbonaatti),
- Liuokset, jotka sisältävät sekä natriummetabisulfiittia että etanolia,
- Alteplaasi,
- Aminofylliini,
- Asikloviiri,
- Bretylium,
- Diatsepaami,
- Digoksiini,
- Etakryynihappo (natriumsuola),
- Fenytoiini,
- Furosemiidi,
- Hepariininatrium,
- Insuliini,
- Kaliumkloridi,
- Kalsiumglukonaatti,
- Kalsiumkloridi,

- Kefalotiinatrium,
- Kefamandoliformiaatti,
- Kefatsoliinatrium,
- Kortisonivetyatriumsuksinaatti,
- Magnesiumsulfaatti,
- Penisilliini,
- Streptokinaasi,
- Verapamiili.

Lisäksi natriummetabisulfiitin tiedetään olevan yhteensopimaton seuraavien aineiden kanssa:

- kloramfenikoli,
- sisplatiini.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, joiden osalta yhteensopivuus on todettu.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus:
3 vuotta

Avattu pakkaus ja/tai laimennettuna:

Laimentamisen jälkeen valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:ssa.

Laimennettu tuote on mikrobiologisesti kannalta käytettävä välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä 24 tunnin säilytysaikaa 2 – 8 °C:n lämmössä normaalisti saa ylittää, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)
1, 5 ja 50 ampullia (väritön, neutraali tyyppi I Ph.Eur. lasi), joissa kussakin 20 ml infuusiokonsentraattia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa infuusiokonsentraatti on laimennettava vähintään 50 ml:n tilavuuteen. Täydelliset ohjeet käyttövalmiiksi saattamisesta: ks. kohta 4.2.

Laimentamisen tulisi tapahtua juuri ennen käyttöä.

Laimentamiseen on käytettävää sopivaa infuusionestettä. Kemiallinen ja fysikaalinen yhteensopivuus on osoitettu seuraavien infuusionesteiden kanssa: 5 % glukoosiliuos, 0,9 % natriumkloridiliuos ja 0,45 % natriumkloridi/5 % glukoosiliuos.

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Huom:

Dobutamin Hameln-valmistetta sisältävät liuokset saattavat olla väriltään vaaleanpunaisia ja väri voi muuttua tummemmaksi ajan myötä. Tämä johtuu vaikuttavan aineen vähäisestä hapettumisesta. Sillä ei ole merkitystä valmisteen tehon kannalta, kunhan annettuja säilytysohjeita on noudatettu. (Katso myös kohta 6.4 Säilytys.)

Välittömästi ampullin avaamisen jälkeen on mahdollista, että lyhyen aikaa on havaittavissa rikin hajua. Tällä ei ole vaikutusta lääkkeen laatuun.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20908

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08-09-2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.04.2020