

16. marts 2010

PRODUKTRESUMÉ

for

Dobutrex, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR

3936

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dobutrex

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dobutamin 12,5 mg/ml som dobutaminhydrochlorid

Hjælpestoffer se pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hjertepumpesvigt. Akut ophævelse eller mindskning af betablokkeres effekt.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosis skal justeres i henhold til patientens respons, bestemt ved hjertefrekvens og rytme (EKG), blodtryk, diurese og hvor det er muligt, måling af hjertets minutvolumen.

Voksne:

2,5-10 µg/kg/min i.v. eventuelt stigende med 2,5 µg/kg/min hvert 15.-30. minut til 40 µg/kg/minut efter effekt.

	250 mg Dobutrex pr. liter infusions- opløsning	500 mg Dobutrex pr. liter infusions- opløsning	1 000 mg Dobutrex pr. liter infusions- opløsning
Dosis µg/kg/min	Infusions- hastighed ml/kg/min	Infusions- hastighed ml/kg/min	Infusions- hastighed ml/kg/min
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125
15	0,06	0,03	0,015

Administration:

Dobutrex infusionskoncentrat må ikke gives ufortyndet.

Før intravenøs administration skal Dobutrex fortyndes med en af følgende opløsninger: 9 mg/ml natriumchlorid infusionsvæske, 50 mg/ml glucose infusionsvæske, 50 mg/ml glucose og 9 mg/ml natriumchlorid infusionsvæske, 50 mg/ml glucose og 4,5 mg/ml natriumchlorid infusionsvæske eller natriumlaktat infusionsvæske.

Seponering:

Det anbefales, at infusionen af Dobutrex bør reduceres gradvist snarere end pludseligt at bringes til ophør. Se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Ventrikulære arytmier. Fæokromocytom. Idiopatisk hypertrofisk subaortisk stenose. Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forøgelse af hjertefrekvens eller blodtryk:

Dobutamin kan give øget systolisk blodtryk og øget hjertefrekvens. Kliniske studier viser en frekvensforøgelse på mere end 30 slag pr. min, og ca. 7,5 % har fået et øget systolisk blodtryk med mere end 50 mmHg. Dosisreduktion ophæver som regel disse effekter hurtigt. Det er hyppigst patienter med hypertoni, som reagerer med sådan en kraftig trykforøgelse.

Hypovolæmi:

Hypovolæmi bør korrigeres inden administration af Dobutrex.

Takykardi:

Arytmier som ventrikulære ekstrasystoler og sjældnere, alvorlige arytmier er rapporteret hos nogle patienter i behandling med dobutamin. Kontinuerlig EKG overvågning anbefales hos patienter med anamnese på alvorlig arytmier.

Hypotoni:

Dobutamin skal anvendes med forsigtighed, da alvorlig hypotoni kan forekomme ved kardiogent shock (gennemsnitlig arterielblodtryk <70 mmHg).

Dobutamin bør ikke bruges som en direkte erstatning for pressorstoffer eller andre inotropika hos patienter med en udpræget reduktion af systemisk vaskulær modstand. Som det er tilfældet med andre katekolaminer, bør Dobutamin gives med forsigtighed til patienter med en sygehistorie omhandlende iskæmisk hjertelidelse, specielt efter akut myokardieinfarkt eller nylige episoder med angina pectoris, da en usædvanlig kraftig takykardi kan øge myokardiets iltbehov og yderligere forværre myokardieiskæmi.

Da dobutamin letter AV-overledningen, bør der anvendes et digitalispræparat før dobutaminbehandling hos patienter med atrieflimren og med hurtig ventrikulært respons. Kontinuerlig EKG-monitorering anbefales.

Takykardi kan i sjældne tilfælde forekomme hos patienter med ventrikulær ekstrasystoler (VES). Administration af Dobutrex ligesom med andre katekolaminer, sænker plasma kalium, og kan forårsage hypokaliæmi. Monitorering af plasma kalium anbefales hos disse patienter. Infusion med op til 72 timers varighed, har ikke givet andre bivirkninger end de som observeres ved kortvarige behandling.

Meget sjældent tilfælde af akut hjerteruptur med dødelig udgang er rapporteret ud fra stresstest med dobutamin. Dette forekom ved undersøgelse af udskrift fra patienter med en 4-12 dages gammel hjerteinfarkt. Patienter med øget risiko for ruptur, bør derfor først EKG-monitoreres i hviletilstand, inden en dobutamin stresstest udføres.

Som med andre parenterale katekolaminer har der nu og da været rapporter om delvis tolerans med nogen afsvækkelse af det hæmodynamiske respons udviklet under langtidsinfusion med dobutamin.

Pludselig blodtryksfald:

Pludselig blodtryksfald er rapporteret ved behandling med dobutamin. Dosisreduktion eller afbrydelse af infusionen bringer normalt blodtrykket tilbage til udgangstilstand.

Seponering:

Dobutrex bør ikke brat afbrydes, men gradvist nedtrappes for at undgå hypotension.

Nedsat nyre- eller leverfunktion:

Dobutamin bør gives med forsigtighed til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Indeholder natriummetabisulfit (E 223), der i sjældne tilfælde kan medføre overfølsomhedsreaktioner og vejrtrækningsbesvær.

Præparater som indeholder natriummetabisulfit i kombination med ethanol bør ikke anvendes sammen med Dobutrex.

Dobutrex indeholder mindre end 1 mmol (22 mg) natrium pr. dosis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

COMT-hæmmere:

Patienter, som er behandlet med COMT-hæmmere (f.eks. entacapon, tolcapone) inden for 1-2 dage, skal gives en lavere dosis af dobutamin, da COMT-hæmmere kan potensere den hæmodynamiske effekt af katekolaminer.

Beta-blokkere:

Effekten af dobutamin bliver svækket ved samtidig administration af beta-blokkere. Ved behandling med beta-receptorblokkere vil lave doser af dobutamin vise alfa-adrenerg lignende aktivitet, såsom vasokonstriktion.

Carvedilol:

Carvedilol modvirker de af dobutamin forventede hæmodynamiske virkninger. Hos patienter i behandling hermed kan dobutamin udløse en stigning i trykket i det lille kredsløb. Bør undgås hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens.

Ascorbinsyre:

Ascorbinsyre forsinker den oxidative nedbrydning af dobutamin og forstærker derved dobutamins effekt med 22 %.

Inhalationsanæstetika (halogenerede inhalationsmidler):

Kasuistikker tyder på at dobutamin i kombination med desfluran til hjertesygge kan give fatal hjertebeskadigelse. Kombinationsbehandlinger må kun gives efter overvejelse af risikoen og under nøje monitorering af responset.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af dobutamin til gravide er ringe.

Dyreforsøg indikerer ikke nogle direkte eller indirekte skadelige virkninger på svangerskab, den embryonale/føtale udvikling, fødsel eller den postnatale udvikling.

Amning:

Dobutamin bør kun anvendes på tvingende indikation i ammeperioden, i så fald bør amningen ophøre.

Det vides ikke om dobutamin udskilles i modermælk.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst forekommende bivirkninger er smerter i brystet, angina smerter, palpitationer, hovedpine, kvalme, kortåndethed (1-3%), ventrikulær ektopiske rytmer (5%), en forhøjelse af det systoliske blodtryk (7,5%) med 10-20 mmHg, og en forøgelse af hjertefrekvensen (ca.10%) hos mange patienter med 5-15 slag/minut, se pkt. 4.4. ”særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”.

<p>Blod og lymfesystem Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)</p>	Tromboflebitis.
<p>Immunsystemet Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)</p> <p>Almindelig (>1/100 og <1/10)</p>	<p>Overfølsomhedsreaktioner såsom hududslæt, feber, eosinofili og bronkokonstriktion, anafylaktiske reaktioner, angioødem, rødme, kløe, paræstesi, dyspnø, diaré, mavesmerter, svimmelhed, urticaria og hypotoni.</p> <p>Non-specifik smerte i brystet.</p>
<p>Metabolisme og ernæring Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)</p>	Hypokaliæmi.
<p>Nervesystemet Almindelig (>1/100 og <1/10)</p>	Hovedpine.
<p>Hjerte Almindelig (>1/100 og <1/10)</p> <p>Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)</p> <p>Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)</p>	<p>Angina smerter, palpitationer, ventrikulær ektopiske rytmer.</p> <p>Myokardieiskæmi, takykardi.</p> <p>Hjertebanken, ventrikulær ekstrasystoler (VES).</p>
<p>Vaskulære sygdomme Almindelig (>1/100 og <1/10)</p> <p>Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)</p>	<p>Øget systolisk blodtryk, øget hjertefrekvens.</p> <p>Hypertension, hypotension (reversibel), hjerteruptur med dødelig udgang.</p>
<p>Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig (>1/100 og <1/10)</p>	Kortåndethed.
<p>Mave-tarmkanalen Almindelig (>1/100 og <1/10)</p> <p>Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)</p>	<p>Kvalme.</p> <p>Kvælningss fornemmelser.</p>

Hud og subkutane væv Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Udslæt, pruritus, nekrose og lokal inflammation i forbindelse med extravasation.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig (<1/100)–Sjælden (>1/10.000)	Smerter og hævelse.

4.9 Overdosering

Toxicitet:

Dobutamins toxicitet afhænger normalt af stærk beta-receptorstimulering på hjertet. Effekten af dobutamin er almindeligvis af kort varighed ($t_{1/2} = 2$ min.) eftersom det hurtigt metaboliseres af COMT.

Symptomer:

Anoreksi, kvalme, opkastning, tremor, uro, hjertebanken, hovedpine, åndenød, angina smerter samt brystsmerter. De positive inotrope og kronotrope effekter af dobutamin på myokardiet kan forårsage hypertension, takyarytmier, myokardieiskæmi og ventrikelflimmer. Hypotoni kan opstå pga. vasodilation.

Behandling:

Ved overdosering reduceres administrationshastigheden eller dobutaminindgiften afbrydes midlertidigt til patientens tilstand er stabiliseret.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

C01CA07 – Hjertestimulerende midler excl. hjerteglycosider, adrenerge og dopaminerge midler

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Dobutamin er et syntetisk katekolamin (sympatomimetisk middel) med direkte, overvejende β_1 -stimulerende virkning. Den primære virkning af dobutamin er en forøgelse af hjertets kontraktionskraft (positiv inotrop effekt). Den chronotrope, hypertensive, arrytmogene og vasodilaterende effekt af dobutamin er forholdsvis ringe. Dobutamin virker ved direkte stimulation af β_1 -receptorer og frigør derfor ikke noradrenalin. Dobutamin forøger slagvolumen og minutvolumen og nedsætter ventrikulært fyldningstryk samt total systemisk og pulmonær karmodstand. Hjerterefrekvensen øges ikke væsentligt ved normale doser, men betydelig takykardi kan forekomme ved høje doser (normalt større end $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Dobutamin påvirker ikke dopaminerge receptorer, hvorfor det ikke selektivt dilaterer renale kar eller kar i mavetarmregionen.

Gradvis tolerance overfor dobutamin udvikles ved længerevarende kontinuerlig infusion og bliver statistisk signifikant efter 72 timer. Minutvolumen er efter konstant infusion over 72 timer ca. 70 % af minutvoluminet observeret efter 2 timer hos patienter med hjerteinsufficiens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs indgift indtræder virkningen i løbet af 1-2 minutter. Steady state opnås i løbet af 10 minutter. Den gennemsnitlige plasmakoncentration (infusionshastighed 5 µg/kg/min) er ca. 100 ng/ml. Virkningsvarigheden er få minutter. Plasma clearance er 2,4 l/min/m² og fordelingsvoluminet er ca. 20 % af legemsvægten. Dobutamin metaboliseres hurtigt i leveren til den inaktive metabolit 3-methoxy-methyl-dobutamin. Uomdannet dobutamin samt metabolitter konjugeres til glucuronsyre og udskilles gennem nyrerne og i galden. Plasmahalveringstid 2-3 minutter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Reproduktionsundersøgelser af rotter og kaniner har ikke vist tegn på forringet fertilitet, fosterskadende eller teratogen virkning som følge af dobutamin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriummetabisulfit; sterilt vand; evt. natriumhydroxid og/eller saltsyre til pH-justering.

6.2 Uforlideligheder

5 % natriumhydrogencarbonat infusionsvæske eller andre stærkt basiske væsker bør ikke anvendes til fortynding af Dobutrex. Der bør ikke anvendes opløsninger, hvis koncentration af bisulfit salt er højere end 0,02 % eller hvis koncentration af ethanol er højere end 0,5 %.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Brugsfærdig opløsning: 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Ampul.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Opløsninger indeholdende dobutamin kan blive svagt lyserøde. Farven kan intensiveres over tid. Denne farveændring skyldes lettere oxidation af dobutamin, hvilket dog ikke nedsætter potensen af dobutamin i løbet af den anbefalede opbevaringstid i nævneværdig grad.

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Nordmedica A/S
Bredgade 41
1260 København K
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**
12973
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
1. februar 1988
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
16. marts 2010