

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dobutamine SUN 5 mg/ml oplossing voor infusie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml van de oplossing voor infusie bevat dobutamine (als hydrochloride) overeenkomend met 5 mg dobutamine.

Elke voorgevulde spuit van 50 ml bevat dobutamine (als hydrochloride) overeenkomend met 250 mg dobutamine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke voorgevulde spuit van 50 ml bevat 162 mg (7,04 mmol) natrium. Eén ml bevat 3,24 mg (0,14 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie in voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, met een pH tussen 3,4 en 3,8 en een osmolaliteit tussen 270 en 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dobutamine is geïndiceerd voor volwassenen die een positief-inotrope ondersteuning nodig hebben bij de behandeling van hartdecompensatie als gevolg van verminderde contractiliteit, veroorzaakt door een organische hartziekte of door een hartoperatie.

Opmerking: Bij cardiogene shock gekenmerkt door hartfalen met ernstige hypotensie en in geval van septische shock kan dobutamine van nut zijn indien het wordt toegevoegd aan vasoconstrictoren zoals bij voorkeur noradrenaline, of dopamine in geval van een gestoorde ventrikelfunctie, verhoogde vullingsdruk van de ventrikels en verhoogde systemische weerstand.

Dobutamine kan ook worden gebruikt voor het diagnosticeren van myocardischemie en de vitaliteit van het myocardium binnen het kader van een echocardiografisch onderzoek (dobutamine stressecardiografie), als de patiënt geen lichamelijke belasting kan ondergaan of indien deze lichamelijke belasting geen waardevolle informatie oplevert.

Pediatrische patiënten

Dobutamine is geïndiceerd voor gebruik bij alle pediatrie leeftijdsgroepen (van neonaten tot jongeren tot 18 jaar) als inotrope ondersteuning bij hypoperfusie door laag hartminuutvolume ten gevolge van gedecompenseerd hartfalen, na hartchirurgie, cardiomyopathie en bij cardiogene of septische shock.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dobutaminedoseringen moeten individueel worden aangepast.

De vereiste infuussnelheid is afhankelijk van de respons van de patiënt op de therapie en de bijwerkingen die worden ervaren.

Inotrope myocardondersteuning

Dosering bij volwassenen

De ervaring leert dat het merendeel van de patiënten reageert op doses van 2,5 - 10 microgram dobutamine/kg/minuut. In enkele gevallen werden doseringen tot 40 microgram dobutamine/kg/min toegediend.

Dosering bij pediatrie patiënten

Voor alle pediatrie leeftijds groepen (van neonaten tot jongeren tot 18 jaar) wordt een startdosering van 5 microgram/kg/minuut, aangepast naar gelang de klinische respons van 2 tot 20 microgram/kg/minuut, aanbevolen. Soms leidt een dosering van 0,5 tot 1,0 microgram/kg/minuut al tot een respons.

Er is reden te veronderstellen dat de minimale effectieve dosering bij kinderen hoger ligt dan bij volwassenen. Voorzichtigheid is geboden bij het geven van hoge doseringen, omdat er ook reden is om aan te nemen dat de maximaal te verdragen dosering bij kinderen lager ligt dan bij volwassenen. De meeste bijwerkingen (vooral tachycardie) werden waargenomen als de dosering hoger lag dan/gelijk was aan 7,5 microgram/kg/min, maar eventuele bijwerkingen verdwijnen snel na verlaging van de infuussnelheid of beëindiging van het infuus met dobutamine.

Er is een grote variabiliteit waargenomen tussen pediatrie patiënten wat betreft zowel de plasmaconcentratie die nodig is om een hemodynamische respons te initiëren (drempel) als de snelheid van de hemodynamische respons op stijgende plasmaconcentraties, waaruit blijkt dat de vereiste dosering voor kinderen niet a priori kan worden vastgesteld en dient te worden getitreerd om rekening te houden met de veronderstelde kleinere 'therapeutische breedte' bij kinderen.

Dosering bij ouderen

Er wordt geen variatie in de dosering voorgesteld. De bloeddruk, urinestroom en perifere weefseldoorbloeding moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Tabellen met infuussnelheden bij verschillende beginconcentraties voor verschillende doseringen

De toediening van dobutamine moet gebeuren via continue intraveneuze infusie met een pomp/systeem met constante toediening.

Dosering voor infuussystemen

Dobutamine SUN 5 mg/ml oplossing voor infusie in voorgevulde spuit, verdund tot een oplossingsvolume van 500 ml (eindconcentratie 0,5 mg/ml)

Doseringsgebied		Specificaties in ml/u* (ml/min)		
		Gewicht van de patiënt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Laag 2,5 microgram/kg/min	ml/u (ml/min)	15 (0,25)	21 (0,35)	27 (0,45)
Midden 5 microgram/kg/min	ml/u (ml/min)	30 (0,5)	42 (0,7)	54 (0,9)
Hoog 10 microgram/kg/min	ml/u (ml/min)	60 (1,0)	84 (1,4)	108 (1,8)

* Bij dubbele concentratie, d.w.z. 500 mg dobutamine toegevoegd aan 500 ml, of 250 mg toegevoegd aan 250 ml oplossingsvolume, moet de infusiesnelheid worden gehalveerd.

Dosering voor spuitpompen

Dobutamine SUN 5 mg/ml oplossing voor infusie in voorgevulde spuit, onverdund (eindconcentratie 5 mg/ml)

Doseringsgebied		Specificaties in ml/u* (ml/min)		
		Gewicht van de patiënt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Laag 2,5 microgram/kg/min	ml/u (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Midden 5 microgram/kg/min	ml/u (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Hoog 10 microgram/kg/min	ml/u (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

De gekozen spuitpomp moet geschikt zijn voor het volume en de snelheid van toediening.

Voor meer informatie over geschikte oplossingen voor verdunning, zie rubriek 6.6.

Dobutamine stressechocardiografie

Voor het diagnosticeren van myocardischemie en de vitaliteit van het myocardium mag dobutamine alleen worden toegediend door een arts met voldoende ervaring in het uitvoeren van cardiologische stresstests. Voortdurende controle van alle wandgebieden via echocardiografie en ECG, alsmede controle van de bloeddruk is noodzakelijk. Er moeten bewakingsapparaten en geneesmiddelen voor noodgevallen beschikbaar zijn (bijv. defibrillator, intraveneuze bètablokkers, nitraten, etc.) en er moet personeel aanwezig zijn dat geschoold is op het gebied van reanimatie.

De toediening bij stressechocardiografie wordt uitgevoerd door het geleidelijk verhogen van de dobutamine-infusie.

Het meest toegepaste doseringsschema bij volwassenen begint met 5 microgram/kg/minuut dobutamine, elke 3 minuten verhoogd tot 10, 20, 30, 40 microgram/kg/minuut totdat een diagnostisch eindpunt (zie rubriek 4.4) wordt bereikt. Als geen eindpunt wordt bereikt, kan 0,25 tot 1 mg atropinesulfaat worden toegediend in doseringen van 0,25 mg, telkens met een interval van 1 minuut om de hartslag te verhogen.

Dosering bij ouderen

Bij ouderen zou ook een ander doseringsschema kunnen worden overwogen.

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen en adolescenten is beperkt tot de behandeling van patiënten die positief-inotrope ondersteuning nodig hebben.

Methode en duur van de toediening

Dobutamine SUN 5 mg/ml

Alleen voor intraveneuze infusie (spuitpomp). Verdunning is niet nodig. Bij het programmeren van de pomp voor de infusie wordt aanbevolen om 'BD Plastipak' te selecteren als instelling voor de spuit. Niet gebruiken in bolus.

Intraveneuze infusie van dobutamine is ook mogelijk na verdunning met compatibele infusieoplossingen zoals: 5 % glucoseoplossing, 0,9 % natriumchloride of 0,45 % natriumchloride in 5 % glucoseoplossing. (Voor meer informatie over verdunning, zie rubriek 6.6.) Infusieoplossingen moeten onmiddellijk voor gebruik worden bereid. (Voor informatie over de houdbaarheid, zie rubriek 6.3.)

Vanwege de korte halfwaardetijd moet dobutamine als een continue intraveneuze infusie worden toegediend.

Voordat de toediening van dobutamine wordt beëindigd, dient de dosering geleidelijk te worden verlaagd.

De duur van de behandeling hangt af van de klinische vereisten. Deze dient door de arts te worden bepaald en zo kort mogelijk te zijn.

Indien dobutamine langer dan 72 uur continu wordt toegediend, kunnen zich gewenningsverschijnselen voordoen, welke een verhoging van de dosering vereisen.

Tijdens de toediening van dobutamine dienen hartslag, hartritme, bloeddruk, urine-uitscheiding en infuussnelheid nauwlettend te worden gecontroleerd. Het hartminuutvolume, de centrale veneuze druk (CVD) en de pulmonale-capillaire druk (PCP) moeten, indien mogelijk, tijdens de dobutamine-toediening worden gemeten.

Een intraveneus infuus met dobutamine is onverenigbaar met bicarbonaat en andere sterke alkalische oplossingen.

Pediatrische patiënten

Voor continue intraveneuze infusie met behulp van een infuus pomp, verdunnen tot een concentratie van 0,5 tot 1 mg/ml (max 5 mg/ml bij vloeistofbeperking) met glucose 5 % of natriumchloride 0,9 %. Infundeer oplossingen met hogere concentratie uitsluitend via centraalveneuze katheter.

Neonatale intensive care

Verdun 30 mg/kg lichaamsgewicht tot een eindvolume van 50 ml infusievloeistof. Een intraveneuze infusiesnelheid van 0,5 ml/uur levert een dosis van 5 microgram/kg/minuut op.

4.3 Contra-indicaties

Dobutamine mag niet worden toegediend bij:

- bekende overgevoeligheid voor dobutamine of voor een van de hulpstoffen
- mechanische verstopping van de ventriculaire vulling en/of van de output, zoals pericardium tamponade, pericarditis constrictiva, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige aortastenose
- hypovolemische aandoeningen

Dobutamine stressehocardiografie

Dobutamine mag niet voor de diagnostiek van myocardischemie en vitaliteit van het myocardium worden gebruikt bij:

- recent myocardinfarct (in de afgelopen 30 dagen)
- instabiele angina pectoris
- stenose van de linker kransslagader
- hemodynamisch significante verstopping van de outflow van het linkerventrikel inclusief hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
- hemodynamische significante hartklepafwijking
- ernstig hartfalen (NYHA klasse III of IV)
- predispositie voor of gedocumenteerde medische voorgeschiedenis van klinisch significante of chronische aritmie, vooral recidiverende persisterende ventriculaire tachycardie
- significante geleidingsstoornissen
- acute pericarditis, myocarditis en endocarditis
- aortadissectie
- aorta aneurysma
- onvoldoende mogelijkheid tot echocardiografie
- onvoldoende behandelde/gecontroleerde arteriële hypertensie
- obstructie van de ventriculaire vulling (constrictieve pericarditis, pericard tamponade)
- hypovolemie
- voorgaande ervaring met overgevoeligheid voor dobutamine

Opmerking:

Bij het toedienen van atropine moet op de contra-indicaties ervan worden gelet.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dobutamine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met bronchiale astma die overgevoelig zijn voor sulfiet.

Tijdens de dobutamine-therapie werd een lokale stijging of daling van de coronaire bloedstroom waargenomen, die invloed kan hebben op de myocardiale zuurstofbehoefte. Het klinisch beeld van patiënten met een ernstige coronaire hartaandoening kan verslechteren, vooral als de dobutaminetherapie gepaard gaat met een aanzienlijke stijging van de hartslag en/of de bloeddruk.

Zoals bij alle positief-inotrope stoffen dient de toediening van dobutamine voor de behandeling van een ischemische hartaandoening voor elke patiënt afzonderlijk te worden afgewogen.

Wegens het risico van aritmieën en de onzekerheid van de effecten op de verstoring van de normale werking van het myocardium op langere termijn moeten inotropoerwerkende verbindingen, zoals dobutamine, met enige voorzichtigheid worden gebruikt bij de behandeling van acuut hartfalen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dobutamine bij patiënten die worden behandeld met monoamine-oxidaseremmers (MAO's) en bij patiënten met feochromocytoom of hyperthyreoïdie, vanwege de verhoogde catecholamineniveaus of -gevoeligheid, die kunnen leiden tot een duidelijke stijging van de bloeddruk, de hartslag en een hogere incidentie van aritmieën (zie rubriek 4.5).

Omdat veranderingen van de serumkaliumspiegel kunnen optreden, dient de kaliumspiegel te worden gecontroleerd.

Bij een continue toediening van dobutamine gedurende meer dan 72 uur kunnen gewenningsverschijnselen (tachyfyllaxie) optreden, welke een verhoging van de dosering vereisen.

Scherpe daling van de bloeddruk (hypotensie) is in enkele gevallen beschreven in samenhang met een behandeling met dobutamine. Het verlagen van de dosering of stoppen met het infuus resulteerde normaal gesproken in een snelle terugkeer van de bloeddruk naar basiswaarden, maar zelden is ingrijpen vereist en het terugkeren naar de oude situatie treedt mogelijk niet onmiddellijk op.

Dobutamine kan interfereren met de HPLC-bepaling van chlooramfenicol.

Indien een ongewenste stijging van de hartslag of systolische bloeddruk optreedt of als een aritmie ontstaat, moet de dosis dobutamine verlaagd worden of moet het toedienen van dobutamine tijdelijk worden gestaakt.

Dobutamine kan ventriculaire ectopische activiteit versnellen of verergeren; zelden veroorzaakt het ventriculaire tachycardie of fibrillatie. Omdat dobutamine de A-V geleiding bevordert, kunnen patiënten met atriumflutter of -fibrillatie een snelle ventriculaire respons ontwikkelen.

Pediatrische patiënten

Dobutamine is toegediend aan kinderen met hypoperfusie door laag minuutvolume ten gevolge van gedecompenseerd hartfalen, hartchirurgie, en cardiogene en septische shock. Sommige van de hemodynamische effecten van dobutaminehydrochloride kunnen bij kinderen kwantitatief of kwalitatief anders zijn dan bij volwassenen. Stijgingen van de hartslag en de bloeddruk lijken bij kinderen vaker en in grotere mate op te treden. Het is mogelijk dat de pulmonale wiggedruk bij kinderen niet afneemt, zoals bij volwassenen, of juist toeneemt, vooral bij zuigelingen jonger dan één jaar. Het cardiovasculaire systeem van pasgeborenen is naar verluidt minder gevoelig voor dobutamine en een hypotensief effect lijkt vaker te worden waargenomen bij volwassen patiënten dan bij kleine kinderen. Bijgevolg moet het gebruik van dobutamine bij kinderen nauwlettend worden gecontroleerd, rekening houdend met deze farmacodynamische eigenschappen.

Dobutamine stressehocardiografie

Stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) is een mogelijke ernstige bijwerking bij het gebruik van dobutamine tijdens stressehocardiografie (zie rubriek 4.8). Dobutamine voor stressehocardiografie mag alleen worden toegediend door een arts die ervaring heeft met de procedure. De arts moet waakzaam zijn tijdens het onderzoek en de herstelperiode en moet voorbereid zijn om de benodigde behandelingsinterventie uit te voeren tijdens het onderzoek. In geval van stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) moet dobutamine onmiddellijk worden gestopt.

Vanwege mogelijke levensbedreigende complicaties mag de toediening van dobutamine voor stressechocardiografie alleen worden uitgevoerd door een arts met voldoende persoonlijke ervaring met het gebruik van dobutamine voor deze indicatie.

De dobutamine-stressechocardiografie moet worden stopgezet als een van de volgende diagnostische eindpunten optreedt:

- het bereiken van de maximale bij de leeftijd behorende hartslag $[(220 - \text{leeftijd in jaren}) \times 0,85]$
- bloeddrukverhoging tot boven 220/120 mmHg
- systolische bloeddrukverlaging > 20 mmHg
- progressieve symptomen (angina pectoris, dyspneu, duizeligheid, ataxie)
- progressieve aritmie
- progressieve geleidingsstoornissen
- recent ontwikkelde wandmotiliteitsstoornissen in meer dan één wandsegment (16 - segmentenmodel)
- nieuwe afwijkingen in de bewegingen van de hartwand
- toename van het eindsystolisch volume
- ontwikkeling van een afwijking van de repolarisatie (ten gevolge van ischemie horizontale of aflopende ST-segment depressie groter dan 0,2 mV bij een interval van 80 (60) ms na het J-punt, vergeleken met de normale, progressieve of monofasische ST-segment verhoging groter dan 0,1 mV in patiënten zonder een voorgaand myocardinfarct
- bereiken van de hoogste dosering.

In geval van ernstige complicaties (zie rubriek 4.8) moet de dobutamine-stressechocardiografie onmiddellijk worden stopgezet.

Na beëindiging van de infusie moeten de patiënten worden gecontroleerd totdat zij gestabiliseerd zijn.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 162 mg natrium per voorgevulde spuit, overeenkomend met 8,1 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door de competitieve receptorremming kan het sympathomimetische effect van dobutamine worden verminderd wanneer gelijktijdig een bètablokker wordt toegediend. Bovendien kunnen de alfa-agonistische effecten een perifere vasoconstrictie veroorzaken met een daaruit voortvloeiende verhoging van de bloeddruk.

Bij een gelijktijdige alfa-receptorblokkade kunnen de overheersende bèta-mimetische effecten vervolgens tachycardie en perifere vasodilatatie veroorzaken.

Gelijktijdige toediening van dobutamine met vasodilatoren die primair op de aderen werken (bijv. nitraten, nitroprusside natrium) kan een grotere stijging van het hartminuutvolume veroorzaken evenals een meer uitgesproken daling van de perifere weerstand en de ventriculaire vullingsdruk dan de toediening van één van de verbindingen afzonderlijk.

Toediening van dobutamine aan diabetespatiënten kan de insulinebehoefte doen toenemen. Daarom moet bij diabetespatiënten de insulinespiegel worden gecontroleerd, als met de dobutaminetherapie wordt begonnen, bij verandering van de infusiesnelheid en bij beëindiging van de infusie. Indien nodig dient de insulinedosering te worden aangepast.

Gelijktijdige toediening van hoge doseringen dobutamine met ACE-remmers (bijv. captopril) kan een stijging van het hartminuutvolume veroorzaken, die gepaard gaat met een verhoogd myocardiaal zuurstofverbruik. In dit verband is melding gemaakt van pijn op de borst en hartritmestoornissen.

Dobutamine, gecombineerd met dopamine, veroorzaakt – afhankelijk van de dopaminedosering en in tegenstelling tot toediening van dobutamine alleen - een duidelijkere stijging van de bloeddruk evenals een daling van of een ongewijzigde ventriculaire vullingsdruk.

Gelijktijdig gebruik van dobutamine en perifere vasoconstrictoren zoals noradrenaline verhoogt de systemische arteriële bloeddruk sterker dan een van beide middelen alleen.

Voorzichtigheid moet worden betracht als dobutamine samen met inhalatie-anesthetica wordt toegediend, omdat gelijktijdig gebruik de prikkelbaarheid van het myocardium en het risico van ventriculaire extrasystole kan verhogen.

Gelijktijdig gebruik van dobutamine en MAO-remmers kan leiden tot duidelijke stijging van de bloeddruk en de hartslag en tot een verhoogde incidentie van aritmieën. Zelfs levensbedreigende voorvallen zoals hypertensieve crisis, cardiovasculaire collaps, intracranieële bloeding en aritmieën kunnen het gevolg zijn (zie rubriek 4.4).

De effecten van dobutamine kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik met entacapone. De hypertensieve effecten van dobutamine kunnen worden tegengegaan door antipsychotica.

Er is een verhoogd risico op hypertensie wanneer dobutamine samen met doxapram wordt gegeven. Er is een verhoogd risico op ergotisme wanneer dobutamine samen met ergotamine en methysergide wordt gegeven.

Gelijktijdig gebruik van dobutamine en oxytocine kan hypertensie veroorzaken (als gevolg van het versterkte vasopressor-effect).

Dobutamine wordt geïnactiveerd door alkalische oplossingen; daarom mag het niet worden gemengd met 5 % natriumbicarbonaat of andere alkalische oplossingen

Dobutamine stressechocardiografie

In het geval van anti-angineuze therapie, met name hartslagverlagende middelen zoals bètablokkers, zal de ischemische reactie op stress minder duidelijk of misschien afwezig zijn.

Daarom kan het nodig zijn een anti-angineuze therapie te onderbreken gedurende 12 uur voorafgaand aan dobutamine-stressechocardiografie.

De toevoeging van dipyridamol aan dobutamine voor echocardiografie kan potentieel gevaarlijke hypotensie veroorzaken. De combinatie mag niet worden gebruikt bij patiënten bij wie coronaire hartziekten worden vermoed.

Bij toevoeging van atropine op het hoogste titratieniveau van dobutamine

Als gevolg van het verlengen van de stressechocardiografie, de hogere totale dosis van dobutamine en het gelijktijdige toedienen van atropine, is er een verhoogd risico op ongunstige reacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens betreffende de veiligheid van dobutamine tijdens de zwangerschap bij de mens beschikbaar en het is niet bekend of dobutamine de placenta passeert. Dobutamine dient daarom niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus en er geen veiligere therapeutische alternatieven bestaan.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dobutamine in de moedermelk wordt uitgescheiden, dus voorzichtigheid is geboden. Mocht de behandeling van de moeder met dobutamine tijdens de lactatie nodig zijn, dan dient de borstvoeding voor de duur van de behandeling te worden gestaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Eosinofilie, remming van trombocytenaggregatie (slechts bij continu infuus gedurende een aantal dagen).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: Hypokaliëmie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn

Hartaandoeningen/Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Stijging van de hartslag met ≥ 30 slagen/min

Vaak: Stijging van de bloeddruk ≥ 50 mmHg. Patiënten met arteriële hypertensie neigen eerder tot een sterkere stijging van de bloeddruk
Verlaging van de bloeddruk, ventriculaire ritmestoornis, dosisafhankelijke ventriculaire extrasystolen
Stijging van de ventrikelfrequentie bij patiënten met atriumfibrillatie. Bij deze patiënten wordt een digitalisering voor het dobutamine-infuus aanbevolen
Vasoconstrictie, vooral bij patiënten die vooraf met bètablokkers werden behandeld.

Anginale pijn, hartkloppingen

Verhoogd ST-segment op electrocardiogram

Soms: Ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, atriumfibrilleren

Zeer zelden: Bradycardie, myocardischemie, myocardinfarct, hartstilstand

Niet bekend: Vermindering van pulmonale capillaire druk

Pediatrische patiënten

Tot de ongewenste effecten behoren verhoging van de systolische bloeddruk, systemische hypertensie of hypotensie, tachycardie, hoofdpijn en verhoging van de pulmonale wiggedruk die leidt tot pulmonale congestie en oedeem en symptomatische klachten.

Dobutamine stressechocardiografie

Hartaandoeningen/Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Klachten ten gevolge van angina pectoris, ventriculaire extrasystolen met een frequentie van > 6 /min

Vaak: Supraventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardie

Soms: Ventrikelfibrillatie, myocardinfarct

Zeer zelden: Optreden van tweedegraads AV-block, coronaire vasospasmen
Hypertensieve/hypotensieve bloeddrukdecompensatie, optreden van intracavitare drukgradiënten, hartkloppingen, fatale hartruptuur

Niet bekend: Stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) (zie rubriek 4.4)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Bronchospasmen, kortademigheid

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag
Zeer zelden: Petechiale bloedingen

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Pijn op de borst

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Bij hoge doseringen verhoogde urine-aandring.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Koorts, flebitis op de injectieplaats
Bij onbedoelde paraveneuze infiltratie kunnen lokaal ontstekingen ontstaan.
Zeer zelden: Huidnecrose

Verdere bijwerkingen

Rusteloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, paresthesieën, tremor, urine-aandring, hitte- en angstgevoel, spierkrampen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosering

Over het algemeen worden de symptomen veroorzaakt door een overmatige stimulatie van de bèta-receptoren. De symptomen kunnen zijn misselijkheid, braken, anorexia, tremor, angst, hartkloppingen, hoofdpijn, pijn veroorzaakt door angina en atypische pijn op de borst. De positief-inotrope en chronotrope cardiale werking kan leiden tot hypertensie, supraventriculaire en ventriculaire aritmieën en zelfs ventriculaire fibrillatie en myocardiale ischemie. Wegens de perifere vasodilatatie kan zich hypotensie voordoen.

Behandeling van een overdosering

Dobutamine wordt snel gemetaboliseerd en is slechts kort werkzaam (halfwaardetijd 2 – 3 minuten).

Bij overdosering moet allereerst de toediening van dobutamine worden gestaakt. Indien nodig onmiddellijk met de reanimatie beginnen. Onder intensive care omstandigheden moeten de belangrijkste parameters worden gecontroleerd en zonodig worden gecorrigeerd. Spiegels van de bloedgassen en de serumelectrolyten moeten in evenwicht zijn of worden gebracht.

Ernstige ventriculaire aritmie behandelen door toediening van lidocaïne of een bètablokker (bijv. propanolol).

Angina pectoris moet worden behandeld met sublinguaal toegediend nitraat of een mogelijk kortwerkende intraveneus toegediende bètablokker (bijv. esmolol).

Bij een hypertensieve reactie is het gewoonlijk voldoende de dosis te verlagen of de infusie te staken.

Bij orale toediening is de hoeveelheid die via de mond of het maagdarmsstelsel wordt opgenomen, niet voorspelbaar. Bij onbedoelde orale toediening kan de resorptie worden verminderd door toediening

van actieve kool, wat vaker doeltreffender is dan het toedienen van braakmiddelen of het uitvoeren van een maagspoeling.

Het nut van een geforceerde diurese, peritoneale dialyse, hemodialyse of hemoperfusie met actieve kool is bij overdoses met dobutamine niet aangetoond.

Dobutamine stressechocardiografie

Bij het toepassen van de gebruikelijke doseringsschema's worden zelfs cumulatief geen toxische doseringen bereikt. Indien zich ernstige complicaties voordoen tijdens de diagnostische toepassing van dobutamine, moet de infusie onmiddellijk worden beëindigd en voor voldoende zuurstoftoevoer en ventilatie worden gezorgd. Angina pectoris moet worden behandeld met een kortwerkende intraveneus toegediende bètablokker. Indien nodig kan angina pectoris ook met sublinguaal toegediende nitraat worden behandeld. Er dienen geen anti-aritmica van klasse I en III te worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenerge en dopaminerge middelen, ATC-code: C01CA07

Dobutamine is een synthetische, sympathomimetische amine, structureel verwant aan isoproterenol en dopamine, en wordt toegediend als racemaat. Het positief inotrope effect is hoofdzakelijk gebaseerd op het agonistische effect op cardiale β_{1} -receptoren, maar ook op cardiale α_{1} -receptoren. Het leidt tot een verhoogde samentrekking van het myocardium met een toename van het slag- en het hartminuutvolume. Dobutamine heeft eveneens een agonistisch effect op perifere β_{2} -receptoren en in mindere mate op perifere α_{2} -receptoren. Overeenkomstig het farmacologische werkingsprofiel doen zich positief chronotrope effecten voor, evenals effecten op het perifere vasculaire systeem. Deze zijn echter minder uitgesproken dan bij andere catecholaminen. De hemodynamische effecten zijn dosisafhankelijk. Het hartminuutvolume stijgt hoofdzakelijk door een stijging van het slagvolume; een verhoging van de hartslag wordt voornamelijk bij hogere doses gezien. Er is een daling van de vullingsdruk van de linker ventrikel en de systemische vasculaire weerstand; bij hogere doses is er ook een daling van de pulmonaire weerstand. Nu en dan kan een niet-significante stijging van de systemische vasculaire weerstand worden waargenomen. Een stijging van de bloeddruk vindt zijn oorzaak waarschijnlijk in de stijging van het volume als gevolg van de stijging van het hartminuutvolume. Dobutamine werkt rechtstreeks, onafhankelijk van de synaptische catecholamine-concentraties, werkt niet op de dopamine receptorplaats, en – anders als dopamine – heeft geen invloed op de afgifte van endogene noradrenaline (norepinefrine).

Er is een daling van de hersteltijd van de sinusknop en de AV-geleidingstijd. Dobutamine kan neiging tot aritmie veroorzaken. Als het continu gedurende meer dan 72 uur werd toegediend, werden tolerantieverschijnselen waargenomen. Dobutamine heeft invloed op de functie van de trombocyten. Zoals alle andere inotrope stoffen verhoogt dobutamine de zuurstofbehoefte van het myocard. Via een verlaging van de pulmonaire vasculaire weerstand en de hyperperfusie zelfs van hypogeventileerde alveolaire gebieden (vorming van een pulmonaire 'shunt') kan het in enkele gevallen tot een relatief verminderd zuurstofaanbod komen. De stijging van het hartminuutvolume en de resulterende verhoging van de coronaire bloedstroom compenseert gewoonlijk deze effecten en leidt – vergeleken met andere positief inotrope stoffen - tot een gunstige verhouding tussen vraag en aanbod van zuurstof.

Dobutamine is geïndiceerd bij patiënten die positief-inotrope steun nodig hebben bij de behandeling van cardiale decompensatie tengevolge van verminderde samentrekking die het resultaat is van of een organische hartaandoening of van een hartoperatie, vooral wanneer een laag hartminuutvolume is geassocieerd met verhoogde pulmonaire capillaire druk.

Bij hartfalen gepaard gaand met acute of chronische myocardischemie moet de toediening zodanig worden uitgevoerd, dat een aanzienlijke stijging van de hartslag of bloeddruk wordt voorkomen, anders is vooral bij relatief goede ventrikelfunctie een toename van de ischemie niet uit te sluiten.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot de klinische uitkomsten, inclusief de morbiditeit en mortaliteit op lange termijn. Tot dusver bestaan er geen gegevens die een gunstig lange termijn effect op morbiditeit en mortaliteit ondersteunen.

Dobutamine heeft geen direct dopaminerg effect op de nierdoorbloeding.

Pediatrische patiënten

Dobutamine veroorzaakt ook inotrope effecten bij kinderen, maar de hemodynamische respons verschilt soms wat van die bij volwassenen. Hoewel het hartminuutvolume bij kinderen toeneemt, dalen de systemische vaatweerstand en ventriculaire vuldruk vaak minder en stijgen de hartslag en arteriële bloeddruk vaak meer bij kinderen dan bij volwassenen. De pulmonale wiggedruk neemt mogelijk toe tijdens infusie van dobutamine bij kinderen van 12 maanden of jonger.

Toename van het hartminuutvolume lijkt al te beginnen bij intraveneuze-infusiesnelheden van 1,0 microgram/kg/minuut, toename van de systolische bloeddruk bij 2,5 microgram/kg/minuut en hartslagveranderingen bij 5,5 microgram/kg/minuut.

De toename van de snelheid van infusie van dobutamine van 10 tot 20 microgram/kg/minuut leidt gewoonlijk tot verdere toename van het hartminuutvolume.

Dobutamine stressechocardiografie

Ischemiediagnostiek:

Dankzij de positief inotrope effecten en vooral dankzij de positief chronotrope effecten tijdens de belasting met dobutamine stijgt de zuurstof- en substraatbehoefte van het myocardium. Bij een al bestaande coronaire stenose leidt een onvoldoende toename van de coronaire bloedstroom tot een plaatselijke hypoperfusie. Dit kan op het echocardiogram worden aangetoond in de vorm van een nieuw ontwikkelde bewegingsstoornis van de myocardwand in het respectievelijke segment.

Vitaliteitsdiagnostiek:

Een vitaal myocardium, dat hypokinetisch of akinetisch is (vanwege stunning, hibernatie) op een echocardiogram, heeft een contractiële functionele reserve. Deze contractiële functionele reserve wordt vooral gestimuleerd door positief inotrope effecten bij dobutaminebelasting met lagere doses (5 - 20 microgram/kg/min). Een verbetering van de systolische samentrekking, d.w.z. een verhoging van de wandbewegingen in het respectievelijke segment kan in het echocardiogram worden aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De werking begint 1 - 2 minuten na de start van de infusie, in geval van een continu infuus worden steady-state bloedspiegels echter pas na 10 - 12 minuten bereikt. De steady-state bloedspiegels nemen dosisafhankelijk lineair met de infuussnelheid toe.

Eliminatie

De halfwaardetijd bedraagt 2 - 3 minuten, het distributievolume is 0,2 l/kg, de plasmaklaring hangt niet af van het hartminuutvolume en bedraagt 2,4 l/min/m². Dobutamine wordt hoofdzakelijk in het weefsel en in de lever gemetaboliseerd. Het wordt hoofdzakelijk omgezet in geconjugeerde glucuroniden evenals in het farmacologisch inactieve 3-O-methyldobutamine. De metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine (meer dan 2/3 van de dosis) en in geringere mate in de gal.

Pediatrische patiënten

Bij de meeste pediatrische patiënten is er een loglineaire relatie tussen de dobutamineconcentratie in plasma en de hemodynamische respons die past bij een drempelmodel.

Dobutamineklaring is consistent met de kinetiek van de eerste orde over het doseringsbereik van 0,5 tot 20 microgram/kg/minuut. Tussen pediatriche patiënten kan de plasmaconcentratie van dobutamine bij eenzelfde infusiesnelheid wel een factor twee verschillen en er is een grote variabiliteit in zowel de plasmaconcentratie van dobutamine die nodig is om een hemodynamische respons te initiëren (drempel) als de snelheid van de hemodynamische respons op stijgende plasmaconcentraties. Daarom dient de infusiesnelheid van dobutamine in klinische situaties individueel te worden getitreerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. Er zijn geen studies betreffende het mutageen en carcinogeen vermogen van dobutamine. Met betrekking tot de indicaties en de korte duur van de behandeling lijken deze studies weinig relevant. Onderzoeken bij ratten en konijnen leverden geen aanwijzingen voor een teratogeen effect. Bij ratten werden een vermindering van de implantatie en pre- en postnatale groeistoornissen waargenomen bij doseringen, die voor de moederdieren toxisch waren. Bij ratten werd geen invloed op de vruchtbaarheid vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat (E386)
Cysteïne hydrochloride monohydraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dobutamineoplossingen blijken onverenigbaar met:

- alkalische oplossingen (bijv. natriumwaterstofcarbonaat)
- oplossingen die zowel natriummetabisulfit als ethanol bevatten
- acyclovir
- alteplase
- aminofylline
- bretylium
- calciumchloride
- calciumgluconaat
- cefamandolformiaat
- cefalotinenatrium
- cefazolinatrium
- diazepam
- digoxine
- etacrynezuur (natriumzout)
- furosemide
- heparinenatrium
- hydrocortisonnatriumsuccinaat
- insuline

- kaliumchloride
- magnesiumsulfaat
- penicilline
- fenytoïne
- streptokinase
- verapamil.

Het geneesmiddel moet niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve als hiervoor de verenigbaarheid is aangetoond.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Onverdund

De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij 25 °C en bij 37 °C.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C en bij 37 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt beschouwd dient het product onmiddellijk na verdunnen te worden gebruikt. Indien dit niet gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de aan te houden gebruikstermijn en -omstandigheden. Deze dient normalerwijze niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de bereiding plaatsvindt onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén voorgevulde spuit van 50 ml van cyclisch olefinecopolymeer (COP), voorzien van een chloorbutyl-elastomeer schroefdop met broombutyl plunjerstop, die 50 ml oplossing voor infusie bevat.

In het aluminium zakje zit één zuigerstang en één zuurstofabsorbeerder, samen met een voorgevulde spuit.

Dobutamine SUN is verpakt in kartonnen dozen met elk 1 of 5 verzegelde aluminium zakjes met daarin één voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

In geval van verdunning moet de oplossing voor infusie onmiddellijk voor gebruik worden verdund.

Voor de verdunning moet een compatibele infusieoplossing worden gebruikt. Chemische en fysische compatibiliteit is aangetoond met 5 % glucoseoplossing, 0,9 % natriumchlorideoplossing en 0,45 % natriumchloride in 5 % glucoseoplossing.

Intraveneuze infusie mag niet worden toegevoegd aan 5 % natriumbicarbonaat of aan andere sterk alkalische oplossingen (zie rubriek 4.5). Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

Opmerking:

Oplossingen die dobutamine bevatten kunnen een roze kleur hebben, die na verloop van tijd donkerder kan worden. Dit is te wijten aan een lichte oxidatie van de werkzame stof. Indien de bewaringsinstructies in acht worden genomen (zie ook rubriek 6.4 voor speciale bewaringsinstructies), zal er geen aanzienlijk verlies van werkzaamheid optreden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126290

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 7 februari 2022