

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dobutamine CF 12,5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ampul met 20 ml concentraat voor infusievloeistof bevat 280 mg dobutaminehydrochloride overeenkomend met 250 mg dobutamine (12,5 mg/ml).

Hulpstof met bekend effect:

Elke 1 ml bevat 0,2 mg natriummetabisulfiet

Elke 20 ml bevat 4,0 mg natriummetabisulfiet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Het concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze oplossing in een glazen ampul.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dobutamine is bestemd voor volwassenen en bij wie een positief inotrope werking noodzakelijk is bij de behandeling van een lage output door hartfalen, dat samenhangt met een myocardiaal infarct, open-hart chirurgie, cardiomyopathie, septische shock en cardiogene shock.

Dobutamine kan ook worden gebruikt voor het diagnosticeren van de ischemie en vitaliteit van het myocardium binnen het kader van een echocardiografisch onderzoek (dobutamine stressechocardiografie), 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 inotropische 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

De toedieningssnelheid en de duur van de dobutaminebehandeling dienen te worden aangepast op geleide van het hartritme, de bloeddruk, de urineproductie en waar mogelijk, door meting van het hartminuutvolume.

Bij een langdurige infusie van 72 uur of meer kan gedeeltelijke tolerantie optreden. Verhoging van de dosis kan daarom noodzakelijk zijn om dezelfde effecten te blijven bewerkstelligen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Het verdient aanbeveling de dosering dobutamine geleidelijk te verminderen, liever dan de toediening plotseling te staken.

Dobutamine stressechocardiografie

De toediening voor de stressechocardiografie wordt uitgevoerd door een geleidelijk verhogen van de dobutamine infusie.

Het doseringsschema, dat op dit ogenblik het meest wordt toegepast, begint met een farmacologische belasting van 5 µg/kg/min dobutamine. De dobutamine dosering wordt elke 3 minuten verhoogd tot 10, 20, 30, 40 µg/kg/min tot een diagnostisch eindpunt wordt bereikt (zie dosering en wijze van toediening). Als geen eindpunt wordt bereikt, kan 0,5 tot 2 mg atropinesulfaat worden toegediend in doseringen van 0,25 - 0,5 mg telkens met een interval van 1 minuut om de hartslag te verhogen. Als alternatief kan de infusiesnelheid van dobutamine worden verhoogd tot 50 µg/kg/minuut.

De ervaring in kinderen en jongeren is beperkt tot de behandeling van patiënten, die positieve inotrope hulp vereisen.

Dosering en wijze van toediening

Dobutamine CF 12,5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet kort voor gebruik volgens onderstaande tabel worden verdund met een 5% glucose-oplossing, een 0,9% natriumchloride-oplossing, een Ringer's lactaatoplossing of een natriumlactaatoplossing. De te gebruiken concentratie is afhankelijk van de dosis en de vloeistofbehoefte van de patiënt. De verdunning mag niet geconcentreerder zijn dan 5 mg/ml (5000 µg/ml). De meeste patiënten reageren goed op doseringen van 2,5 tot 10,0 µg/kg/min. Soms wordt reeds effect verkregen met een dosis van 0,5 µg/kg/min. In zeldzame gevallen is een dosis van 40 µg/kg/min vereist.

Onderstaande tabel is een richtlijn voor de infuustoedieningssnelheid.

Vereiste dosering (µg/kg/min)	Infusiesnelheid (ml/kg/min)			
	250 µg/ml*	500 µg/ml**	1000 µg/ml***	5000 µg/ml****
0,5	0,002	0,001	0,0005	0,0001
1,0	0,004	0,002	0,0010	0,0002
2,5	0,010	0,005	0,0025	0,0005
5,0	0,020	0,010	0,0050	0,0010
7,5	0,030	0,015	0,0075	0,0015
10,0	0,040	0,020	0,0100	0,0020
12,5	0,050	0,025	0,0125	0,0025
15,0	0,060	0,030	0,0150	0,0030

* 250 mg dobutamine (1 ampul) toegevoegd aan 1 liter diluens.

** 500 mg dobutamine (2 ampullen) toegevoegd aan 1 liter diluens of 250 mg dobutamine (1 ampul) toegevoegd aan 500 ml diluens.

*** 1000 mg dobutamine (4 ampullen) toegevoegd aan 1 liter diluens of 250 mg dobutamine (1 ampul) toegevoegd aan 250 ml diluens.

**** 250 mg dobutamine (1 ampul) toegevoegd aan 50 ml diluens. Deze verdunning kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de vloeistofoediening beperkt dient te worden

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Dobutamine stressechocardiografie

In het kader van de diagnose van ischemie en vitaliteit mag dobutamine slechts worden toegediend door een arts, die over voldoende persoonlijke ervaring beschikt met cardiologische stresstesten. Alle wandgebieden moeten voortdurend worden gemonitord via echocardiografie en ECG en tevens moet de bloeddruk worden gecontroleerd. De monitors evenals medicatie voor noodgevallen moeten klaar staan (b.v. defibrillator, intraveneus te gebruiken bèta-blokker, nitraten, enz.) en personeel, geschoold op het gebied van reanimatie, moet aanwezig zijn.

Pediatische patiënten

Voor alle pediatische leeftijdsgroepen (neonaten tot jongeren tot 18 jaar) wordt een aanvangsdosering van 5 microgram/kg/minuut aanbevolen, aangepast naar gelang de klinische respons van 2 tot 20 microgram/kg/minuut. Soms leidt een dosering van 0,5 tot 1,0 mg/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) worden waargenomen als de dosering hoger lag dan / gelijk was aan 7,5 microgram/kg/minuut, maar eventuele bijwerkingen verdwijnen snel na verlaging van de infusiesnelheid of beëindiging van het infuus met dobutamine.

Er is een grote variabiliteit waargenomen tussen pediatische patiënten wat betreft zowel de plasmaconcentratie die nodig is om een hemodynamische respons te initiëren (drempel) en 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.

Wijze van toediening

Voor een continue intraveneuze infusie met behulp van een infuuspomp, verdunnen tot een concentratie van 0,5 tot 1 mg/ml (max 5 mg/ml bij vloeistofbeperking) met 5% glucose of 0,9% natriumchloride. Infundeer oplossingen met hogere concentratie uitsluiten via centraal veneuze katheter. Een intraveneus infuus met dobutamine is onverenigbaar met bicarbonaat en andere sterke alkalische oplossingen.

Neonatale intensive care: verdun 30 mg/kg lichaamsgewicht tot een eindvolume van 50 ml infusievloeistof. Een intraveneuze infusiesnelheid van 0,5 ml/uur geeft een dosering van 5 microgram/kg/minuut.

4.3 Contra-indicaties

Dobutamine dient niet gebruikt te worden in de volgende gevallen:

- Patiënten met een bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor dobutamine, natriummetabisulfiet, of andere sulfaten of van één van de andere hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1.
- Patiënten met een bekende mechanische obstructie m.b.t. ventriculaire vulling of outflow, of beide, zoals cardiale tamponade, ernstige valvulaire stenose van de aorta, constrictieve pericarditis, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie of idiopathische hypertrofische subaorta stenosis.
- Patiënten met hypovolemie tenzij het gecorrigeerd is door het volume aan te vullen.
- Niet behandelde ernstige ventriculaire aritmie
- Feochromocytoom
- Als aanvulling voor stressechocardiografie: recent myocardinfarct (in de afgelopen 30 dagen), aorta dissectie, aorta aneurisma, instabiele angina, onbehandelde hypertensie, onbehandelde aritmieën (inclusief onbehandelde arteriële fibrillatie), bekende ernstige ventriculaire aritmieën, instabiele elektrolythuishoudingen en ernstige anemie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Opmerking:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer een ongewenste toename 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 onderbroken worden.

Dobutamine kan ventriculaire ectopische activiteit versnellen of verergeren, zelden veroorzaakt het ventriculaire tachycardie of fibrillatie. Dobutamine verhoogt de atrioventriculaire geleiding, patiënten met atriale flutter of fibrillatie ontwikkelen vaak een snelle ventriculaire respons.

Er is een mogelijkheid dat dobutamine een significante toename van de hartslag of een excessieve toename van de arteriële bloeddruk kan veroorzaken wat het ontstaan van een myocardiale ischemie kan intensiveren, en pijn op de borst en verhoging van het ST segment kan veroorzaken, daarom moet men oppassen voor een hierop volgend myocardiale infarct.

Dobutamine verbetert niet de hemodynamiek bij de meeste patiënten met een mechanische obstructie die de ventriculaire vulling of outflow, of beide, beïnvloed (zie rubriek 4.3).

Inotrope response kan ontoereikend zijn bij patiënten met duidelijke gereduceerde ventriculaire werking, bijv. cardiale tamponade, valvulaire aortic stenosis en idiopathische hypertrofische subaorta stenosis (zie rubriek 4.3).

Via competitieve receptor inhibitie kan het catecholamine effect van dobutamine gereduceerd worden door het gelijktijdig toedienen van een bèta receptorblokker. Daarnaast kunnen de alfa effecten die op dat ogenblik overheersen een perifere vasoconstrictie geven met als gevolg een toename van de bloeddruk.

Toediening

Voordat dobutamine gegeven wordt, moet hypovolemie gecorrigeerd worden met een gepaste plasmavervanger (expander; zie rubriek 4.3) om het volume aan te vullen. Even als andere geneesmiddelen met bèta-2-agonisten activiteit, kan ook dobutamine lichte dalingen van de kaliumconcentraties in het serum geven en kan sporadisch hypokaliaemie ontstaan. Het is raadzaam de serum kaliumspiegel tijdens de dobutamine therapie te controleren.

Gedurende de toediening van dobutamine, moeten hartslag en hartritme, arteriële bloeddruk, en infusiesnelheid nauwgezet gecontroleerd worden. Wanneer de therapie met dobutamine gestart wordt, is ECG monitoring aan te bevelen, totdat een stabiele response is bereikt.

Waarschuwing

Dobutamine moet met extra aandacht gebruikt worden bij een ernstige hypotensie met cardiogene shock (arteriële druk lager dan 70 mm Hg). Wanneer de bloeddruk snel daalt, zal een dosisverlaging of het stoppen van het infuus tot gevolg hebben dat de basis bloeddrukwaarden weer bereikt worden. Een enkele keer is interventie noodzakelijk en treedt niet direct herstel op.

Wanneer de arteriële bloeddruk laag blijft of progressief daalt tijdens het toedienen van dobutamine ondanks adequate ventriculaire druk en cardiale output, is het mogelijk aan te bevelen om een perifere vasoconstrictor te gebruiken, zoals noradrenaline of dopamine.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Dobutamine CF 12,5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat natrium-metabisulfiet. Dit kan allergie-achtige reacties geven, inclusief anafylaxie en levensbedreigende of minder ernstige astmatische aanvallen, vooral bij overgevoelige patiënten.

De prevalentie van sulfiet overgevoeligheid in de algemene populatie is onbekend, maar waarschijnlijk laag; deze vorm van overgevoeligheid schijnt meer frequent voor te komen bij astmatische patiënten (zie rubriek 4.3).

Dobutamine mag alleen gebruikt worden onder direct toezicht van specialisten voor wie apparatuur voor intensieve monitoring van cardiovasculaire en renale parameters, vooral bloedvolume, myocardiale contractiliteit, ECG, urine productie en bloed- en polsdruk, en indien mogelijk cardiale output en pulmonary wedge pressure (PWP) beschikbaar zijn.

Na het beëindigen van een langdurige behandeling (meer dan 7 dagen) met dobutamine is een daling van de cardiale output en toename van PWP waargenomen.

Bij patiënten met een reeds bestaande hypertonie kan een toename van de bloeddruk optreden.

Omdat het effect van dobutamine bij patiënten met een verlaagde nier- en leverfunctie niet bekend is, is nauwkeurige observatie aan te bevelen.

Een continu intraveneus infuus van dobutamine is maar betrekkelijk doeltreffend en kan eigenlijk schadelijk zijn voor patiënten met vergevorderd hartfalen, met respect voor de kwaliteit van leven en overlevingskansen.

Dobutamine kan de insuline en glucose plasmaspiegels wijzigen. Bij diabetische patiënten zal dus de glucosespiegel gecontroleerd moet worden en de insuline dosering moet zo nodig bijgesteld worden.

Het gebruik van dobutamine als een alternatief voor hart stresstesten is niet aan te bevelen voor patiënten met een instabiele angina, een bundeltakblok of een cardiale conditie die hem ongeschikt maakt voor stresstesten.

Net als andere catecholamines, kan dobutamine het begin van angina induceren bij patiënten met ischemische hartziekten en daarom moet dus speciale zorg besteed worden aan patiënten met ischemische hart afwijkingen als zij dobutamine toegediend krijgen.

Speciale aandacht moet gegeven worden wanneer dobutamine wordt toegepast bij patiënten die behandeld worden met monoamineoxydase remmers (MAO's) en bij patiënten met feochromocytoom of met hyperthyroïdie vanwege de verhoogde catecholamine spiegels of overgevoeligheid, wat kan resulteren in een duidelijke toename van de bloeddruk, hartslag en hoger risico op aritmieën.

Hartruptuur is een potentiële complicatie van een myocardiaal infarct. Het risico van een hartruptuur (septaal en vrije wand) kan beïnvloed zijn door tal van factoren inclusief plaats van- en hoe lang geleden men een infarct heeft gehad. Er zijn zeer zelden rapportages geweest van fataal aflopende, acute hartrupturen tijdens dobutamine stresstesten. Deze hebben plaats gevonden tijdens onderzoek voor ontslag uit het ziekenhuis bij patiënten met een recent (binnen 4-12 dagen) myocardiaal infarct.

In de gerapporteerde cases van vrije wandrupturen toont het echocardiogram een diskinetische en verdunde inferieure wand. Patiënten lopen een risico van een hartruptuur door dobutamine stresstesten en deze moeten daarom zorgvuldig besproken worden voor de testen.

Dobutamine stressechocardiografie

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) is een mogelijke ernstige bijwerking bij het gebruik van dobutamine tijdens stressecardiografie (zie rubriek 4.8). Dobutamine voor stressecardiografie 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.

Dobutamine stressecardiografie moet worden gestopt in geval 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 groter dan 220/120 mm Hg
- progressieve symptomen als angina pectoris, dyspnoe, duizeligheid, ataxie
- progressieve aritmie
- progressieve geleidingsstoornissen
- recent ontwikkelde verstoringen in de beweging van de wand in meer dan 1 wandsegment (16 segment model)
- 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
- het bereiken van de hoogste dosering.

Een dobutamine stressecardiografie dient ook onmiddellijk te worden beëindigd in geval van ernstige complicaties (zie ook rubriek 4.8).

Na het beëindigen van de infusie moet de patiënt worden gecontroleerd tot zijn/haar toestand zich heeft gestabiliseerd.

Pediatrie patiënten

Dobutamine dient te worden 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 zijn mogelijk bij kinderen in vergelijking met volwassenen kwantitatief of kwalitatief verschillend. Toenames van de hartslag en bloeddruk lijken vaker en in grotere mate op te treden bij kinderen. De pulmonale capillaire wiggedruk daalt mogelijk niet bij kinderen, zoals dat wel gebeurt bij volwassenen, of deze stijgt mogelijk juist, vooral bij zuigelingen van jonger dan één jaar. Het cardiovasculaire systeem van een neonaat zou minder gevoelig zijn voor dobutamine en een hypotensief effect (daling van bloeddruk) lijkt vaker te worden waargenomen bij volwassen patiënten dan bij kleine kinderen. Het gebruik van dobutamine bij kinderen moet dan ook nauwgezet in de gaten worden gehouden, waarbij deze farmacodynamische eigenschappen in gedachten worden gehouden.

Dobutamine CF 12,5 mg/ml bevat sulfiet waardoor reacties van allergische aard bij daarvoor gevoelige individuen kunnen worden veroorzaakt. Deze reacties kunnen variëren van lichte astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock.

Dobutamine CF 12,5 mg/ml bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Beta-adrenerge blokkerende middelen

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Bij dieren worden de cardiale effecten van dobutamine tegengewerkt door bèta- adrenerge blokkerende middelen, zoals propranolol en metoprolol wat resulteert in overheersing van de alpha-adrenerge blokkerende stoffen en een toename van de perifere weerstand geeft.

Tegengesteld, alpha-adrenerge blokkade maakt dat bèta-1 en bèta-2 effecten optreden, met als resultaat tachycardie en vasodilatatie.

Toevoegen van dipyridamol aan dobutamine voor echocardiografie kan potentieel gevaarlijke hypotensie geven. De combinatie moet niet gebruikt worden bij patiënten waarbij men coronaire hartafwijkingen vermoedt.

Algemene anesthetica

Ventriculaire aritmieën zijn waargenomen bij dieren die de gebruikelijke doses dobutamine kregen bij halothaan of cyclopropan anesthesie, men dient dus voorzichtig te zijn wanneer dobutamine toegediend wordt bij patiënten die deze anesthetica krijgen. Gelijktijdig gebruik van dobutamine en MAO remmers kan resulteren in een duidelijke toename van de bloeddruk en hartslag en een verhoogd incidentie van aritmieën. Zelfs levensbedreigende situaties zoals hypertensieve crisis, cardiovasculaire collaps, intracraniale hemorragie en aritmieën kunnen het gevolg zijn.

Pre-medicatie of gelijktijdige toedienen van bèta-blokkers kan leiden tot afname van inotrope en chronotrope effecten als gevolg van de competitieve binding aan de Bèta- receptoren en in overheersen van de alfa-effecten met als gevolg perifere vasodilatatie.

Perifere vasodilatoren (nitraten, natriumnitroprusside) in combinatie met dobutamine kunnen meer dan enig andere middel een toename van de cardiac output geven en een daling van de systemische perifere weerstand en ventriculaire vullingdruk.

In een klinische studie is bij samenvallend gebruik van theofylline een stijging van de hartslag waargenomen.

Gelijktijdig gebruik van dobutamine en dopamine doet de systemische arteriële druk aantoonbaar stijgen en voorkomt de toename van ventriculaire vullingdruk zoals aangetoond bij dopamine alleen.

Gelijktijdige toediening van dobutamine en perifere vasoconstrictieve middelen zoals noradrenaline verhoogd de systemische arteriële bloeddruk sterker dan ieder middel afzonderlijk.

Gelijktijdig toediening van dobutamine en ACE remmers (zoals captopril) kan resulteren in een toename van de cardiale output samen met een toename van het myocardiale zuurstofgebruik. Het optreden van pijn op de borst en aritmie is gemeld bij deze combinatie.

De effecten van dobutamine worden mogelijk versterkt bij gelijktijdig gebruik van entacapon. Antipsychotica werken mogelijk antagonistisch op de hypertensieve effecten van dobutamine.

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

Gelijktijdig gebruik van dobutamine en oxytocine kan hypertensie veroorzaken (door de verhoogde vasopressieve effecten).

Toevoegen van atropinesulfaat verhoogt de door dobutamine geïnduceerde toename van de hartslag en kan de afname van hartslag tegenwerken zoals soms werd waargenomen bij dobutamine hart-

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

stresstesten.

Dobutamine stressechocardiografie

In geval van een behandeling tegen angina, in het bijzonder met hartslagverlagende verbindingen, zoals bètablokkers, is de ischemische reactie op stress minder uitgesproken of kan helemaal ontbreken. Daarom moet deze behandeling mogelijk 12 uur voor de dobutamine stressechocardiografie worden gestopt.

Bij het toevoegen van atropine aan de hoogste dosering dobutamine kan het volgende worden waargenomen:

Wegens de langere duur van de stressechocardiografie, de hogere totale dosering van dobutamine en de gelijktijdige toediening van atropine, bestaat er een toegenomen kans op bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen duidelijke gegevens bekend over de veiligheid van dobutamine bij zwangerschap in de mens. Dierstudies geven geen indicaties over direct of indirect ernstige effecten i.v.m. zwangerschap, embryonale /foetale ontwikkeling, geboorte en postnatale ontwikkeling, maar het is niet bekend of dobutamine de placenta passeert (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Dobutamine moet niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de potentiële voordelen voor de vrouw opwegen tegen de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dobutamine terecht komt in de moedermelk van dier of mens. Een overweging om tot een continue of discontinue borstvoeding of een continue of discontinue therapie met dobutamine te komen, moet afgezet worden tegen het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de dobutamine therapie voor de moeder.

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

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van dit product op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken. Een effect is echter niet waarschijnlijk gezien de indicaties voor gebruik en de korte halfwaardetijd van dobutamine.

4.8 Bijwerkingen

De evaluatie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentieschaal:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Aandoeningen van het bloed en het lymfatisch systeem

Vaak: Eosinofilie, remming van trombocytenuitstrooming (slechts bij continu infuus gedurende dagen).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: Hypokaliëmie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: Hoofdpijn.

Aandoeningen van het hart- en de bloedvaten

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.

Pijn ten gevolge van angina; hartkloppingen.

Soms: Ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrillatie.

Zeer zelden: Bradycardie, myocardischemie, myocardinfarct, hartstilstand.

Niet bekend: Vermindering van de pulmonaire, capillaire druk. Eosinofiele myocarditis.

Dobutamine stressechocardiografie

Aandoeningen van het hart en bloedvaten

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 AV-block II^o, coronaire vasospasmen.

Hyper- en hypotensieve bloeddrukdecompensatie, voorkomen van intracavitare drukgradiënten, hartkloppingen.

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

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinum

Vaak: Bronchospasmen, kortademigheid.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Vaak: Misselijkheid.

Aandoeningen van de huid- en onderhuid

Vaak: Huiduitslag.

Zeer zelden: Petechiale bloedingen.

Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten

Vaak: Pijn op de borst.

Aandoeningen van de nieren en urinewegen

Vaak: Bij hoge doseringen verhoogde urine-aandring.

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

Vaak: Koorts, flebitis op de toedieningsplaats.

Bij onbedoelde paraveneuze infiltratie kunnen lokaal ontstekingen ontstaan.

Zeer zelden: Huidnecroses.

Verdere bijwerkingen

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Pediatische patiënten

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

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

Overdosering is zelden gerapporteerd.

Symptomen

De symptomen van toxiciteit kunnen anorexie, misselijkheid, braken, tremoren, angst, hartkloppingen, hoofdpijn, benauwdheid, vermoeidheid en anginale of niet specifieke pijn op de borst zijn. De positieve inotrope en chronotrope effecten van dobutamine kunnen hypertensie, tachyarritmieën, myocardiale ischemie en ventriculaire fibrillatie geven. Wegens de perifere vasodilatatie kan ook hypotensie optreden. De duur van de werking van dobutamine is algemeen vrij kort (halfwaardetijd ongeveer 2 minuten).

Behandeling

Door de korte halfwaardetijd van dobutamine is over het algemeen een vermindering van de infusiesnelheid of tijdelijk stopzetten van het infuus nodig tot de patiënt weer stabiel is. De patiënt moet gemonitord worden en indien nodig moet direct met reanimatie gestart worden.

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

Bij orale toediening is de hoeveelheid die via de mond of het maagdarmkanaal wordt opgenomen onvoorspelbaar.”

Dobutamine stressecardiografie

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 kortwerkend intraveneus toegediende bètablokker. Indien nodig kan angina pectoris ook met sublinguaal toegediende nitraat worden behandeld. Geen anti-aritmica van klasse I en III moeten worden toegediend.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: cardiale stimulantia, niet meegerekend cardiale glycosiden, adrenerge en dopaminerge stoffen; ATC code: C01CA07

Werkingsmechanisme:

Dobutamine is een selectieve bèta-adrenerge agonist waarvan het werkingsmechanisme complex is. Men gaat er vanuit dat het bèta-adrenerge effect ontstaat door stimulatie van adenylyclase activiteit. In therapeutische doses heeft dobutamine ook een licht bèta-2 en alfa-1 adrenergisch receptor agonistisch

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

effect dat redelijk in balans is en resulteert in een minimaal direct effect op de systemische vasculatuur. Dobutamine veroorzaakt niet het vrijkomen van endogeen norepinephrine. Het belangrijkste effect van een therapeutische dosis dobutamine is cardiale stimulatie.

Terwijl het positief inotrope effect van het middel op het myocard waarschijnlijk ontstaat door met name bèta-1 adrenerge stimulatie, wordt vanuit experimenteel onderzoek verondersteld dat alfa-1 adrenerge stimulatie er ook bij betrokken is en dat de alfa-1 adrenerge activiteit vooral komt door de (-) stereo-isomeer van het middel.

De bèta-1 adrenerge effecten van dobutamine geven een positief inotropo effect op het myocard en resulteert in een toename van de cardiale output door toename van de myocardiale contractiliteit en slagvolume. Verhoogde linker ventriculaire vulling neemt af bij patiënten met congestieve hartfalen. In therapeutische doses geeft dobutamine een daling van de perifere weerstand, hoewel systolische bloeddruk en polsdruk onveranderd kunnen blijven of verhoogd zijn door toegenomen cardiale output. Bij gebruikelijke doseringen is de hartslag niet substantieel gewijzigd. Coronaire bloedstroming en myocardiaal zuurstofverbruik zijn algemeen verhoogd door toegenomen myocardiale contractiliteit.

Dobutamine faciliteert atrioventriculaire geleiding en verkort of geeft geen belangrijke verandering in de intraventriculaire geleiding.

De eigenschap van dobutamine om cardiale aritmieën te induceren is nauwelijks minder dan door dopamine en is aanmerkelijk minder dan door isoproterenol of andere catecholamines.

Pulmonaire vasculaire weerstand zou kunnen afnemen als het tijdelijk verhoogd is en de gemiddelde pulmonaire arteriële druk zal afnemen of ongewijzigd blijven.

Dobutamine schijnt geen effect te hebben op dopaminerge receptoren en geeft geen renale of mesenteriale vasodilatatie, hoewel urineproductie zou kunnen toenemen door de toegenomen cardiale output.

Dobutamine stressehocardiografie

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 stuning, hibernatie) op een echocardiogram, heeft een contractiële functionele reserve. Deze contractiële functionele reserve wordt vooral gestimuleerd door positief inotrope effecten bij dobutamine-belasting met lagere doses (5-20 µg/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.

Pediatrische patiënten

Dobutamine veroorzaakt ook inotropische 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 capillaire wiggedruk neemt mogelijk toe tijdens infusie van dobutamine bij kinderen van 12 maanden oud 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal gegeven dobutamine wordt snel gemetaboliseerd in het gastro-intestinale systeem. Na IV-toediening treedt binnen 2 minuten activiteit van dobutamine op.

Piekplasmaconcentraties van het middel en piekeffecten ontstaan binnen 10 minuten na het starten van een IV infuus. De effecten van het middel verdwijnen snel na het stoppen van het infuus.

Distributie

Het is niet bekend of dobutamine de placenta passeert of wordt uit gescheiden in de moedermelk.

Uitscheiding

De plasma halfwaardetijd van dobutamine is ongeveer 2 minuten. Dobutamine wordt gemetaboliseerd in de lever en ander weefsel met Catechol-O-methyltransferase tot een inactieve 3-O-methyldobutamine en door conjugatie aan glucuronzuur.

Conjugaten van dobutamine en 3- O-methyldobutamine worden voornamelijk via de urine uitgescheiden en in mindere mate via de feces.

Pediatrische patiënten

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

Dobutamineklaring is consistent met eerste orde kinetiek over het doseringsbereik van 0,5 tot 20 microgram/kg/minuut. Tussen pediatrie 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 onderzoeken van toxiciteit na herhaalde toediening.

Er zijn geen studies naar mutagene of carcinogene eigenschappen van dobutamine geweest. Studies in ratten en konijnen leverden geen aanwijzingen voor beschadiging van de foetus of te ratogene effecten. Bij ratten werd geen invloed op de vruchtbaarheid vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriummetabisulfiet (E223), zoutzuur (E507) of natriumhydroxide (E524) voor pH correctie en water voor injecties. Het concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie wordt beschermd door stikstof (E941).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dobutamine CF 12,5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie mag niet worden toegevoegd aan 5 % natriumbicarbonaat oplossing of aan andere alkalisch reagerende oplossingen (kaliumfosfaat, furosemide of fenytoïne natrium). Dobutaminehydrochloride mag niet worden verwerkt in oplosmiddelen die zowel ethanol als natriumbisulfiet bevatten. Menging of gelijktijdige toediening van

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

dobutamine via hetzelfde infuus met heparine, hydrocortisonnatriumsuccinaat, cefazolinatrium, cefmandolnafaat, cefalotinenatrium, penicillines, natriumetacrynaat, aciclovir, aminophylline, bretyllium, calciumchloride, calciumgluconaat, diazepam, digoxine, insuline, kaliumchloride, magnesiumsulfaat, streptokinase en verapamil wordt afgeraden.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het product bedraagt 5 jaar. De uiterste gebruiksdatum ("exp") is op de verpakking en de ampul vermeld.

Indien bijmenging onder strikte aseptische condities plaatsvindt, is het verdunde product 24 uur stabiel bij bewaren beneden 25°C.

Indien bijmenging niet onder strikte aseptische condities plaatsvindt, moet de houdbaarheid van het verdunde product vanuit microbiologisch oogpunt worden beperkt tot maximaal 24 uur, mits bewaard in de koelkast (2 - 8°C), of 12 uur bij bewaren beneden 25°C.

Door lichte oxidatie kan een lichtroze verkleuring van de oplossing optreden die met de tijd intenser wordt zonder dat de activiteit van de infusieoplossing wordt beïnvloed.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de ampullen voor het verdunnen beneden 30 °C in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1, 5 of 10 ampullen met 20 ml steriel concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie overeenkomend met 250 mg dobutamine en 0,2 mg/ml natriummetabisulfiet.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en ander instructies

Dobutamine CF 12,5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet kort voor gebruik verdund worden met een 5% glucose-oplossing, een 0,9% natriumchloride-oplossing, een Ringer's lactaatoplossing of een natriumlactaatoplossing tot de gewenste concentratie (zie tabel in rubriek 4.2).

Vernietig eventueel niet gebruikte infusievloeistof.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 19143 Dobutamine CF 12,5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juni 1996

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dobutamine CF 12,5 mg/ml , concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	RVG 19143	
Dobutamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

Datum van verlenging van de vergunning: 5 juni 2016

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 18 oktober 2022

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2022	Authorisation	Disk: JW/6881	Rev. 13.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------