

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dobutamine-hameln 5 mg/ml i.v. infusievloeistof, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ampul/flacon Dobutamine-hameln bevat dobutaminehydrochloride, overeenkomend met 250 mg dobutamine.

50 ml ampul/flacon
1 ml bevat 5 mg dobutamine.

Hulpstof met bekend effect:
Dit middel bevat 3,06 mg natrium per 1 ml.
50 ml bevat 153 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie, rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Het product is een heldere, kleurloze of lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Dobutamine is geïndiceerd bij patiënten, bij wie een positieve inotrope ondersteuning vereist is voor de behandeling van decompensatio cordis door een verminderde contractiekracht.

Bij cardiogene shock, gekenmerkt door hartfalen met ernstige hypotensie en bij septische shock kan dobutamine van nut zijn, wanneer het aan dopamine worden toegevoegd, indien er sprake is van gestoorde ventrikelfunctie, verhoogde vullingsdruk van de ventrikels en toegenomen systeemweerstand.

Dobutamine kan ook worden gebruikt voor het diagnosticeren van de ischemie en 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-hameln 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

Dosering

De dobutaminedoseringen moeten individueel worden aangepast.

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

Bij volwassenen:

Uit ervaring blijkt, dat het merendeel van de patiënten reageert op doseringen van 2,5 –10 microgram/kg/min. dobutamine. In enkele gevallen werden doseringen tot 40 microgram/kg/min. dobutamine toegediend.

Bij pediatrie patiënten:

Voor alle pediatrie leeftijdsgroepen (neonaat 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 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) worden 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) 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.

Tabellen voor infuussnelheden bij verschillende startconcentraties voor verschillende doseringen

Dosering voor continue infusen

Één ampul resp. één flacon Dobutamine-hameln 5 mg/ml (250 mg/50 ml) verdund tot 500 ml eindvolume (eindconcentratie 0,5 mg/ml).

Dosering gebied		Specificatie in ml/uur* (druppels/min)		
		Gewicht van de patiënt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Laag	ml/uur	15	21	27
2,5 microgram	(druppels/min)	(5)	(7)	(9)
/kg/min				
Midden	ml/uur	30	42	54

5 microgram /kg/min	(druppels/min)	(10)	(14)	(18)
Hoog 10 microgram /kg/min	ml/uur (druppels/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* Voor een dubbele concentratie d.w.z. bij 500 mg dobutamine in 500 ml resp. 250 mg in 250 ml eindvolume moet de snelheid van het infuus worden gehalveerd.

Dosering voor infuuspompen

Één ampul resp. één flacon Dobutamine-hameln 5 mg/ml (250 mg/50 ml) onverdund (eindconcentratie 5 mg/ml).

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

De gekozen infuuspomp moet geschikt zijn voor het volume en de infusiesnelheid.

Voor meer informatie over geschikte infusieoplossingen voor verdunning zie rubriek 6.6.

Dobutamine stressechocardiografie (uitsluitend volwassen patiënten)

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 microgram/kg/min. dobutamine. De dobutamine dosering wordt elke 3 minuten verhoogd tot 10, 20, 30, 40 microgram/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 atropine sulfaat 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 microgram/kg/minuut.

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

Wijze van toediening

Dobutamine-hameln 5 mg/ml (250 mg/50 ml)

Alleen voor intraveneuze infusie (infuuspomp). Verdunnen is niet nodig.

Intraveneuze infusie van Dobutamine-hameln is ook mogelijk na verdunnen met geschikte infuusoplossingen zoals: 5 % glucoseoplossing, 0,9% natriumchloride of 0,45% natriumchloride in 5% glucoseoplossing. (Voor meer informatie over verdunnen zie rubriek 6.6.) De infuusoplossing moet onmiddellijk voor het gebruik ervan worden verdund. (Voor informatie over houdbaarheid zie rubriek 6.3 houdbaarheid.)

Wegens de korte halfwaardetijd moet Dobutamine-hameln als continue intraveneus infuus worden toegediend.

Voordat de toediening van Dobutamine-hameln wordt beëindigd, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk te verlagen.

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

Bij een continue toediening gedurende meer dan 72 uur kunnen zich gewenningsverschijnselen voordoen, welke een verhoging van de dosering vereisen.

Tijdens de toediening van Dobutamine-hameln 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 dobutaminetoediening worden gemeten.

Pediatrie patiënten:

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 glucose 5% en natriumchloride 0,9%. Infundeer oplossingen met hogere concentratie uitsluitend 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 op tot een eindvolume van 50 ml infusievloeistof. Een intraveneuze infusiesnelheid van 0,5 ml/uur levert een dosering op van 5 microgram/kg/minuut.

Dobutamine stressechocardiografie (uitsluitend volwassen patiënten)

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 (bv. defibrillator, intraveneus te gebruiken bètablokker, nitraten, enz.) en personeel, geschoold op het gebied van reanimatie, moet aanwezig zijn.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Dobutamine mag niet worden toegediend bij:

- bekende overgevoeligheid voor dobutamine of voor een van de in de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, inclusief bij patiënten met bronchiaal astma die overgevoelig zijn voor sulfieten,
- mechanische verstopping van de ventriculaire vulling en/of van de output, zoals bv. pericardium tamponnade, pericarditis constrictiva, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige aortastenose,
- hypovolemie,
- feochromocytoom.

Dobutamine stressechocardiografie

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

- recent myocardinfarct (binnen de laatste 30 dagen),
- instabiele angina pectoris,
- stenose van de linker hoofdslagader,
- 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 persistente ventriculaire tachycardie,
- significante geleidingsstoornissen,
- acute pericarditis, myocarditis en endocarditis,
- aorta dissectie,
- aorta aneurysma,
- onvoldoende mogelijkheid tot echocardiografie,
- onvoldoende behandelde/aangepaste arteriële hypertensie,
- obstructie van de ventriculaire vulling (constrictieve pericarditis, pericard tamponnade),
- hypovolemie,
- voorgaande ervaring met overgevoeligheid voor dobutamine en bij patiënten met bronchiale astma die overgevoelig zijn voor sulfieten,
- feochromocytoom.

Opmerking:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens de dobutaminetherapie 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 dobutamine therapie gepaard gaat met een aanzienlijke stijging van de hartslag en/of de bloeddruk. Zoals bij alle positieve 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 inotropo werkende

verbindingen, zoals dobutamine, met enige voorzichtigheid worden gebruikt bij de behandeling van acuut hartfalen.

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 (tachyfylixie) optreden, wat een verhoging van de dosering vereist.

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.

Vóór toediening van dobutamine moet hypovolemie worden gecorrigeerd.

Dobutamine kan met de HPLC-bepaling van chlooramfenicol interfereren.

Pediatrische 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 stressechocardiografie (uitsluitend volwassen patiënten)

Wegens mogelijke levensbedreigende complicaties in het kader van de diagnose van de ischemie en vitaliteit mag het geneesmiddel slechts worden toegediend door een arts, die over voldoende persoonlijke ervaring beschikt met cardiologische stresstesten.

Hartruptuur is een potentiële complicatie van een myocardinfarct. Het risico op hartruptuur (septumwand en vrije wand) kan worden beïnvloed door diverse factoren, waaronder plaats van en tijd sinds het infarct. Er zijn zeer zelden meldingen gemaakt van fataal aflopende acute hartrupturen tijdens een stresstest met dobutamine. Bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen met een recent myocardinfarct (binnen 4-12 dagen) kwamen deze voorvallen voor tijdens het onderzoek voorafgaand aan het ontslag uit het ziekenhuis. Bij de gemelde gevallen van ruptuur van de vrije wand vertoonde het echocardiogram in rust een dyskinetische en verdunde, inferieure wand. Patiënten die een risico lopen op hartruptuur tijdens de test met dobutamine moeten daarom vóór de test zorgvuldig worden geëvalueerd.

Dobutamine stressechocardiografie moet worden gestopt ingeval een van de volgende diagnostische eindpunten optreedt:

- het bereiken van de maximale bij de leeftijd behorende hartslag ($220 - \text{leeftijd in jaren} \times 0,85$),
- systolische bloeddrukverlaging groter dan 20 mmHg,
- bloeddrukverhoging groter dan 220/120 mmHg,
- progressieve symptomen als angina pectoris, dyspnoe, duizeligheid, ataxie,
- progressieve aritmie (bv. koppelingen of ventriculaire salvo's)
- 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.

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

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

Dit middel bevat 3,06 mg natrium per 1 ml oplossing. Elke 50 ml ampul/injectieflacon bevat 153 mg natrium, dat komt overeen met 7,7% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (Eng: WHO) aanbevolen maximaal toelaatbare dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dobutamine-hameln bevat **natriummetabisulfaat** (E223), dat zelden allergische reacties (overgevoeligheid) en op astma gelijkende symptomen (bronchospasme) kan veroorzaken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door de competitieve remming van de receptor kan het sympathicomimetische effect van dobutamine verminderd zijn als gelijktijdig een bètablokker wordt toegediend. Bovendien kunnen de alfa-agonistische effecten een perifere vasoconstrictie veroorzaken met een daaruit volgende verhoging van de bloeddruk.

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

Een gelijktijdige toediening van dobutamine met vasodilatoren, die primair op de aderen werken (bv. nitraten, nitroprussidenatrium) 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.

De toediening van dobutamine aan diabetici kan een verhoogde insulinebehoefte veroorzaken. Daarom moet bij diabetici de insulinespiegel worden gecontroleerd, als de therapie met dobutamine wordt gestart, bij verandering van de infusiesnelheid en bij beëindiging van de infusie. Indien nodig dient de insulinedosering te worden aangepast.

Een gelijktijdige toediening van hoge doseringen dobutamine met ACE-inhibitoren (bv. captopril) kan een stijging van het hartminuutvolume veroorzaken, gepaard gaande met een verhoogd myocardiaal zuurstofverbruik. In dit verband is melding gemaakt van pijn op de borst en hartritme stoornissen.

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.

Natriummetabisulfit is een zeer reactieve verbinding. Daarom dient ervan uit te worden gegaan, dat thiamine (vitamine B₁), die samen met het geneesmiddel wordt toegediend, wordt afgebroken.

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

De effecten van dobutamine kunnen versterkt zijn bij gelijktijdig gebruik van entacapon.

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 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 te worden gestaakt voor de duur van de behandeling.

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

Niet van toepassing.

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Overgevoeligheidsreacties, waaronder huiduitslag en eosinofiele myocarditis, zijn gemeld.

Soms: Natriummetabisulfiet kan allergische reacties veroorzaken, waaronder anafylaxie, levensbedreigende of minder ernstige astma-aanvallen (zie rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: Hypokaliëmie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn.

Zeer zelden: Myoklonie is gemeld bij patiënten met ernstig nierfalen die dobutamine toegediend kregen.

Hart- en 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.

Pijn ten gevolge van angina; hartkloppingen.

Soms: Ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrillatie, atriumfibrilleren.
Zeer zelden: Bradycardie, myocardischemie, myocardinfarct, hartstilstand.
Niet bekend: Vermindering van de pulmonaire, capillaire druk.

Pediatrische 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.

Dobutamine stressechocardiografie

Hart- en bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Klachten ten gevolge van angina pectoris, ventriculaire extrasystolen met een frequentie van > 6/min, electrocardiogram ST-segmentelevatie.
Vaak: Supraventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardie.
Soms: Ventrikelfibrillatie, myocardinfarct, atriumfibrilleren, obstructie van linkerventriculaire uitstroombaan.
Zeer zelden: Optreden van AV-blok II^o, coronaire vasospasmen. Fatale hartruptuur (zie rubriek 4.4).
Hyper- en hypotensieve bloeddrukdecompensatie, voorkomen van intracavitaire drukgradiënten, hartkloppingen.
Niet bekend: Stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Bronchospasmen, kortademigheid.

Maagdarmsstelselaandoeningen

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 urineaanandrang.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Verdere bijwerkingen

Rusteloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, paresthesieën, tremor, urineaanandrang, 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 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 bètareceptoren. De symptomen kunnen zijn misselijkheid, braken, anorexia, tremor, angst, hartkloppingen, hoofdpijn, pijn veroorzaakt door angina en atypische pijn op de borst. De positieve 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 de overdosering

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

Bij overdosering moet allereerst de toediening van Dobutamine-hameln worden gestaakt. Indien nodig onmiddellijk met de reanimatie beginnen. Onder intensive care omstandigheden moeten de belangrijkste parameters worden gecontroleerd en zo nodig worden gecorrigeerd, spiegels van de bloedgassen en de serumelektrolyten moeten in evenwicht zijn of worden gebracht.

Ernstige ventriculaire aritmie behandelen door toediening van lidocaïne of een bètablokker (bv. propranolol).

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

Bij een hypertensieve bloeddrukreactie 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 maag-darmstelsel 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 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 categorie: Sympathicomimetica en dopaminergica
ATC-code: C01CA07

Werkingsmechanisme

Dobutamine is een synthetisch sympathicomimetisch amine, structureel verwant met isoproterenol en dopamine en wordt als racemaat toegediend. Het positief inotrope effect is hoofdzakelijk gebaseerd op het agonistisch effect op cardiale bèta₁-receptoren, maar ook op cardiale alfa₁-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 bèta₂-receptoren en in mindere mate op alfa₂-receptoren.

Farmacodynamische effecten

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 catecholamineconcentraties, het werkt niet op de dopamine receptorplaats, en – anders als dopamine – heeft het geen invloed op de afgifte van endogene noradrenaline.

Er is een daling van de hersteltijd van de sinusknoop en de AV-geleidingstijd. Dobutamine kan neiging tot aritmie veroorzaken. Als het continu gedurende meer dan 72 uur wordt toegediend, werden tolerantieverschijnselen waargenomen. Dobutamine heeft invloed op de functie van de trombocyten. Zoals alle positief 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Dobutamine is geïndiceerd bij patiënten, die een positief inotrope steun nodig hebben bij de behandeling van cardiale decompensatie ten gevolge 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 gaande met acute of chronische myocardischemie moet de toediening dusdanig worden uitgevoerd, dat een aanzienlijke stijging van de hartslag of bloeddruk wordt voorkomen, anders is vooral bij relatief goede ventrikelfunctie een verhoging 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.

Pediatrie 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 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 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

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

halfwaardetijd bedraagt 2 – 3 minuten, het distributievolume 0,2 l/kg, de plasmaklaring hangt niet af van het hartminuutvolume en bedraagt 2,4 l/min./m².

Biotransformatie

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-methyl-dobutamine.

Eliminatie

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 pediatrie patiënten is er een log-lineaire relatie tussen de dobutamineconcentratie in plasma en de hemodynamische respons die past bij een drempelmodel.

Dobutamineklaring is consistent met 1e 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

Niet-klinische 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

Natriummetabisulfiet (E223)

Natriumchloride

Zoutzuur

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dobutamine oplossingen blijken onverenigbaar met:

- alkalische oplossingen (bv. natriumwaterstofcarbonaat),

- oplossingen, die zowel natriummetabisulfiet als ethanol bevatten,
- aciclovir,
- alteplase,
- aminofylline,
- bretylium,
- calciumchloride,
- calciumgluconaat,
- cefamandolformiaat,
- cefalotine-natrium,
- cefazoline-natrium,
- diazepam,
- digoxine,
- etacrynezuur (Na-zout),
- furosemide,
- heparinenatrium,
- hydrocortisonnatriumsuccinaat,
- insuline,
- kaliumchloride,
- magnesiumsulfaat,
- penicilline,
- fenytoïne,
- streptokinase,
- verapamil.

Verder bekende onverenigbaarheden voor natriummetabisulfiet:

- chlooramfenicol,
- cisplatine.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na opening of na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °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

De ampul/flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening/verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dobutamine-hameln 5 mg/ml (250 mg/50 ml)

1, 5 en 10 ampullen, gemaakt van kleurloos, neutraal glas, type I. Ph. Eur, met 50 ml oplossing voor infusie.

Dobutamine-hameln 5 mg/ml (250 mg/50 ml)

1, 5, 10 en 20 flacons, gemaakt van kleurloos, neutraal glas, type I. Ph. Eur., met rubber stop Ph. Eur., met 50 ml oplossing voor infusie.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor toediening moet het concentraat voor oplossing voor infusie worden verdund tot een volume van 50 ml of meer. Voor de volledige gebruiksinstructie zie rubriek 4.2.

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

Voor verdunnen moet een geschikte oplossing voor infusie worden gebruikt. Chemische en fysische verenigbaarheid is aangetoond voor 5% glucoseoplossing, 0,9% natriumchloride oplossing en 0,45% natriumchloride in 5% glucoseoplossing.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Opmerking:

Oplossingen, die Dobutamine-hameln bevatten, kunnen roze van kleur zijn, wat na verloop van tijd intenser kan worden. Dit komt door een lichte oxidatie van het werkzame bestanddeel. Als de bewaaromstandigheden in acht worden genomen, treedt geen verlies in werkzaamheid op. (Zie ook rubriek 6.4 speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.)

Het is mogelijk, dat er onmiddellijk na het openen van de ampul gedurende korte tijd een zwavelgeur waarneembaar is. Dit heeft geen invloed op de kwaliteit van het geneesmiddel.

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln, Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 32410

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 27 februari 2006
Datum van de laatste verlenging: 22 april 2009

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 4.1 t/m 4.5, 4.8 t/m 5.3, 6.2, 6.4, 6.5: 26 juli 2024