

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dobutamin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält Dobutaminhydrochlorid entsprechend 250 mg Dobutamin.

1 ml Lösung enthält 5 mg Dobutamin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 0,13 mmol (3,06 mg) Natrium.

50 ml enthalten 6,65 mmol (153 mg) Natrium.

1 ml enthält 0,06 mg Natriummetabisulfit (E223).

50 ml enthalten 3 mg Natriummetabisulfit (E223).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose oder leicht gelbe Lösung frei von sichtbaren Partikeln (pH 3,0 – 4,5).

Osmolalität: 270 – 310 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Dobutamin-hameln ist bei Patienten indiziert, die eine positiv inotrope Unterstützung bei der Behandlung einer kardialen Dekompensation infolge einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität benötigen.

Dobutamin-hameln kann bei kardialem Schock, charakterisiert durch Herzversagen mit schwerer Hypotonie, sowie bei septischem Schock zusätzlich zu Dopamin im Falle einer gestörten ventrikulären Funktion, eines erhöhten ventrikulären Füllungsdrucks und eines erhöhten systemischen Widerstands nützlich sein.

Dobutamin-hameln kann auch zum Nachweis einer myokardialen Ischämie und eines lebensfähigen Myokards im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung (Dobutamin-Stressechokardiographie) angewendet werden, wenn eine körperliche Belastung nicht durchführbar oder nicht aussagekräftig ist.

Kinder und Jugendliche

Dobutamin-hameln ist indiziert bei allen pädiatrischen Altersklassen (von Neugeborenen bis 18 Jahre) als inotrope Unterstützung bei geringem Herzzeitvolumen mit Hypoperfusion, das aus dekompensiertem Herzversagen nach Herzchirurgie, Kardiomyopathien und nach kardiogenem oder septischem Schock resultiert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosen von Dobutamin-hameln müssen individuell angepasst werden.

Die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie und nach den Nebenwirkungen.

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen

Erfahrungsgemäß spricht die Mehrzahl der Patienten auf Dosen von 2,5-10 Mikrogramm Dobutamin/kg/min an. In Einzelfällen wurden Dosen bis 40 Mikrogramm Dobutamin/kg/min verabreicht.

Kinder und Jugendliche

Dosierung:

Bei allen pädiatrischen Altersklassen (Neugeborene bis 18 Jahre) wird eine anfängliche Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Minute, angepasst je nach klinischer Wirkung auf 2 – 20 Mikrogramm/kg/Minute, empfohlen. Gelegentlich ist eine Dosis von 0,5 – 1,0 Mikrogramm/kg/Minute bereits ausreichend.

Es wird davon ausgegangen, dass die geringste wirksame Dosis für Kinder höher ist als für Erwachsene. Vorsicht ist bei der Verabreichung von hohen Dosen geboten, weil ebenfalls davon ausgegangen wird, dass die höchste tolerierte Dosis für Kinder geringer ist als für Erwachsene. Die meisten Nebenwirkungen (vor allem Tachykardie) werden bei Dosierungen größer als oder gleich 7,5 Mikrogramm/kg/Minute beobachtet, aber es ist ausreichend, die Dosis der Dobutamin-Infusion zu verringern oder zu beenden, um unerwünschte Wirkungen rasch zu beenden.

Eine große Variabilität wurde bei pädiatrischen Patienten für die Plasmakonzentration, die für den Beginn einer hämodynamischen Antwort (Schwellenwert) erforderlich ist, und für das Verhältnis der hämodynamischen Antwort zu steigenden Plasmakonzentrationen beobachtet. Dies zeigt, dass die erforderliche Dosis für Kinder nicht a priori festgelegt werden kann und zu titrieren ist, um die vermutlich geringere „therapeutische Breite“ bei Kindern zu berücksichtigen.

Tabellen, aus denen für verschiedene Dosierungen die Infusionsraten bei unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen hervorgehen:

Dosierung für Infusionspumpen

Eine Durchstechflasche Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg in 50 ml) verdünnt zu einem Lösungsvolumen von 500 ml (Endkonzentration 0,5 mg/ml).

| Dosierungsbereich | | Angaben in ml/Std.* (Tropfen/min) | | |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------|-------------|
| | | Patientengewicht | | |
| | | 50 kg | 70 kg | 90 kg |
| Niedrig 2,5 µg/kg/min | ml/Std. (Trpf./min) | 15 (5) | 21 (7) | 27 (9) |
| Mittel 5 µg/kg/min | ml/Std. (Trpf./min) | 30 (10) | 42 (14) | 54 (18) |
| Hoch 10 µg/kg/min | ml/Std. (Trpf./min) | 60 (20) | 84 (28) | 108 (36) |

* Bei doppelter Konzentration, d.h. bei 500 mg Dobutamin auf 500 ml bzw. 250 mg auf 250 ml Lösungsvolumen, sind die Infusionsraten zu halbieren.

Dosierung für Spritzenpumpen

Eine Durchstechflasche Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg in 50 ml) unverdünnt (Endkonzentration 5 mg/ml).

| Dosierungsbereich | | Angaben in ml/Std. (ml/min) | | |
|--------------------------|---------------------|--------------------------------|----------------|----------------|
| | | Patientengewicht | | |
| | | 50 kg | 70 kg | 90 kg |
| Niedrig 2,5 µg/kg/min | ml/Std. (ml/min) | 1,5 (0,025) | 2,1 (0,035) | 2,7 (0,045) |
| Mittel 5 µg/kg/min | ml/Std. (ml/min) | 3,0 (0,05) | 4,2 (0,07) | 5,4 (0,09) |
| Hoch 10 µg/kg/min | ml/Std. (ml/min) | 6,0 (0,10) | 8,4 (0,14) | 10,8 (0,18) |

Die gewählte Spritzenpumpe muss für das Volumen und die Infusionsrate geeignet sein.

Für detaillierte Informationen über geeignete Infusionslösungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6.

Dobutamin-Stressechokardiographie (nur bei Erwachsenen)

Die Applikation in der Stressechokardiographie erfolgt als stufenweise zu steigende Dobutamin-Infusion.

Das am häufigsten angewandte Dosierungsschema beginnt mit 5 Mikrogramm/kg/min Dobutamin und bis zum Erreichen eines diagnostischen Endpunktes (s. Art und Dauer der Anwendung) wird die Dosierung alle 3 Minuten auf 10, 20, 30, 40 Mikrogramm/kg/min Dobutamin gesteigert.

Wird kein Endpunkt erreicht, so können zur Erhöhung der Herzfrequenz 0,5 bis 2 mg Atropinsulfat, in aufgeteilten Dosen zu je 0,25 - 0,5 mg, in Abständen von 1 Minute gegeben werden. Alternativ dazu kann die Dobutamin-Infusionsrate auf 50 Mikrogramm/kg/min erhöht werden.

Bei Kindern und Jugendlichen beschränken sich die Erfahrungen auf Patienten, bei denen eine positiv inotrope Unterstützung erforderlich ist.

Art der Anwendung

Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg in 50 ml) Durchstechflasche

Nur zur intravenösen Infusion. Bei Gebrauch einer Spritzenpumpe ist eine Verdünnung nicht erforderlich.

Dobutamin kann auch verdünnt mit kompatiblen Infusionslösungen als intravenöse Infusion verwendet werden. Geeignete Infusionslösungen sind: 5%ige Glucose- (50 mg/ml), 0,9%ige Natriumchlorid- (9 mg/ml) oder 0,45%ige Natriumchlorid- (4,5 mg/ml) in 5%iger Glucose-Lösung (50 mg/ml) (für detaillierte Informationen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6). Die Verdünnung der Infusionslösung hat unmittelbar vor dem Gebrauch zu erfolgen (Hinweise zur Haltbarkeit siehe Abschnitt 6.3). Wegen seiner kurzen Halbwertszeit muss Dobutamin als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

Die Dobutamindosis ist bei Therapieende schrittweise zu reduzieren.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach den klinischen Erfordernissen und ist vom Arzt zu bestimmen und hat so kurz wie möglich zu sein.

Bei ununterbrochener Anwendung von Dobutamin über mehr als 72 Stunden können Toleranzphänomene auftreten, die eine Dosissteigerung erforderlich machen.

Während der Anwendung von Dobutamin sind Herzfrequenz und -rhythmus, Blutdruck, Urinfluss und Infusionsgeschwindigkeit engmaschig zu überwachen. Es sind, wenn möglich, Herzminutenvolumen, zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCP) zu kontrollieren.

Kinder und Jugendliche: Zur kontinuierlichen intravenösen Infusion via Infusionspumpe wird auf eine Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml (max. 5 mg/ml bei Flüssigkeitsbeschränkung) mit 5%iger Glucose- (50 mg/ml) oder 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) verdünnt. Lösungen höherer Konzentrationen sind nur über einen zentralen Venenkatheter zu infundieren. Die intravenöse Infusion von Dobutamin ist inkompatibel mit Bikarbonat und anderen stark alkalischen Lösungen.

Neugeborenen-Intensivstation: Verdünnen Sie 30 mg/kg Körpergewicht bis zu einem Endvolumen von 50 ml Infusionslösung. Eine intravenöse Infusionsrate von 0,5 ml/h ergibt eine Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Minute.

Dobutamin-Stressechokardiographie (nur bei Erwachsenen)

Die Anwendung von Dobutamin im Rahmen der Myokardischämie- und Vitalitätsdiagnostik darf nur durch einen Arzt erfolgen, der ausreichende Erfahrung mit kardiologischen Stresstests besitzt. Eine kontinuierliche Überwachung aller Wandbezirke mittels Echokardiographie sowie EKG- und Blutdrucküberwachung sind notwendig.

Überwachungsgeräte sowie Notfallmedikation müssen bereitstehen (z.B. Defibrillator, intravenöse Beta-Blocker, Nitrate, etc.) und bezüglich Reanimation geschultes Personal muss vorhanden sein.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Dobutamin-hameln darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, auch bei Patienten mit Asthma Bronchiale und Sulfid-Überempfindlichkeit,
- mechanischer Behinderung der ventrikulären Füllung und/oder des Ausflusses, wie z.B. Perikardtamponade, Pericarditis constrictiva, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, schwerer Aortenstenose,
- hypovolämischen Zuständen,
- Phäochromozytom.

Dobutamin-Stressechokardiographie

Dobutamin darf zur Myokardischämie- und Vitalitätsdiagnostik nicht angewendet werden bei:

- frischem Myokardinfarkt (in den vergangenen 30 Tagen),
- instabiler Angina pectoris,
- Hauptstammstenose der linken Herzkranzarterie,
- hämodynamisch signifikanter Ausflussbehinderung des linken Ventrikels einschließlich hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- hämodynamisch signifikantem Herzklappenfehler,
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV),
- Prädisposition für oder anamnetisch dokumentierten klinisch signifikanten oder chronischen Arrhythmien, insbesondere rekurrenter persistierender Kammertachykardie,
- signifikanten Erregungsleitungsstörungen,

- akuter Peri-, Myo-, oder Endokarditis,
- Aortendissektion,
- Aortenaneurysma,
- ungenügender Beschallbarkeit,
- unzureichend eingestellter arterieller Hypertonie,
- Behinderung der ventrikulären Füllung (Perikarditis constrictiva, Perikardtampnade),
- Hypovolämie,
- früheren Anzeichen einer Überempfindlichkeit gegenüber Dobutamin und bei Patienten mit Asthma Bronchiale und Sulfit-Überempfindlichkeit,
- Phäochromozytom.

Hinweis:

Bei Verwendung von Atropin sind die entsprechenden Gegenanzeigen zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unter Dobutamin-Therapie wurde eine regionale Zu- oder Abnahme des koronaren Blutflusses beobachtet, die den myokardialen Sauerstoffbedarf verändern kann. Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung kann eine Verschlechterung des Krankheitsbildes auftreten, insbesondere, wenn eine Dobutamin-Therapie mit einem wesentlichen Anstieg der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks einhergeht. Der Einsatz von Dobutamin am ischämischen Herzen ist, wie bei allen positiv inotropen Substanzen, daher im Einzelfall abzuwägen.

Auf Grund des Risikos von Arrhythmien und der unklaren Langzeitwirkungen auf Funktionsstörungen des Herzens sind inotrope Substanzen wie Dobutamin bei der Behandlung von akutem Herzversagen mit Vorsicht anzuwenden.

Da Veränderungen des Serumkaliumspiegels auftreten können, ist der Kaliumspiegel zu überwachen.

Bei ununterbrochener Anwendung über mehr als 72 Stunden können Toleranzphänomene (Wirkungsabschwächungsphänomene) auftreten, die eine Dosissteigerung erforderlich machen.

Gelegentlich kam es in Zusammenhang mit einer Dobutamin-Therapie zu einem drastischen Blutdruckabfall (Hypotension). Eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen der Infusion führt typischerweise zu einem raschen Wiederanstieg des Blutdrucks auf die Ausgangswerte; in seltenen Fällen kann jedoch eine Intervention erforderlich sein, und der Umkehreffekt tritt unter Umständen nicht unmittelbar ein.

Eine Hypovolämie muss vor der Verabreichung von Dobutamin korrigiert werden.

Dobutamin kann mit der HPLC-Bestimmung von Chloramphenicol interferieren.

Kinder und Jugendliche

Dobutamin wurde Kindern mit durch geringes Herzzeitvolumen bedingter Hypoperfusion verabreicht, die von dekompensiertem Herzversagen, Herzchirurgie sowie kardiogenem und septischem Schock herrühren. Manche der hämodynamischen Wirkungen von Dobutaminhydrochlorid bei Kindern können quantitativ und qualitativ verschieden von denen bei Erwachsenen sein. Eine Zunahme bei Herzfrequenz und Blutdruck scheint bei Kindern häufiger aufzutreten und intensiver zu sein als bei Erwachsenen. Der Wedge-Druck nimmt bei Kindern möglicherweise nicht ab wie bei Erwachsenen, sondern könnte möglicherweise zunehmen, besonders bei Kindern unter einem Jahr. Es wurde berichtet, dass das kardiovaskuläre System von Neugeborenen auf Dobutamin weniger sensibel reagiert und dass eine blutdrucksenkende Wirkung öfters bei erwachsenen Patienten als bei kleinen Kindern beobachtet wird.

Entsprechend ist der Gebrauch von Dobutamin bei Kindern unter Berücksichtigung dieser pharmakodynamischen Eigenschaften engmaschig zu überwachen.

Dobutamin-Stressechokardiographie (nur bei Erwachsenen)

Die Anwendung im Rahmen der Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik darf wegen der unter Umständen lebensbedrohlichen Komplikationen nur durch einen Arzt erfolgen, der ausreichende persönliche Erfahrungen mit Stresstests des Herzens besitzt.

Die Myokardruptur ist eine mögliche Komplikation eines Myokardinfarkts. Das Risiko einer Myokardruptur (Ventrikelseptum und freie Ventrikelwand) kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, u. a. vom Ort des Infarkts und der Zeitspanne seit dem Infarkt. Es gibt sehr seltene Berichte über tödlich verlaufende Fälle einer akuten Myokardruptur während eines Dobutamin-Stresstests. Diese Ereignisse traten bei der Untersuchung vor der Entlassung von Patienten auf, die erst kürzlich (innerhalb von 4-12 Tagen) aufgrund eines Myokardinfarkts behandelt wurden. In den gemeldeten Fällen einer Ruptur der freien Ventrikelwand zeigte die Echokardiographie in Ruhe eine dyskinetische und verdünnte untere Ventrikelwand. Patienten, bei denen ein Risiko einer Myokardruptur während eines Dobutamin-Tests besteht, sollten daher vor dem Test sorgfältig untersucht werden.

Die Belastung mit Dobutamin im Rahmen der Ischämiediagnostik muss beim Auftreten von einem der folgenden diagnostischen Endpunkte beendet werden:

- Erreichen der altersabhängigen Zielherzfrequenz $[(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85]$,
- Abnahme des systolischen Blutdrucks höher als 20 mmHg,
- Blutdruckanstieg auf über 220/120 mmHg,
- progrediente Symptome (Angina pectoris, Dyspnoe, Benommenheit, Ataxie),
- progrediente Arrhythmien (z.B. Kopplung, ventrikuläre Salven),
- progrediente Erregungsleitungsstörungen,
- neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen in mehr als 1 Wandsegment (16-Segment-Modell),
- Zunahme des endsystolischen Volumens,
- Auftreten von Erregungsrückbildungsstörungen (ischämische horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkung über 0,2 mV mit einem Intervall von 80 (60) ms nach dem J-Punkt im Vergleich zum Ausgangswert; progrediente oder monophasische ST-Streckenhebung über 0,1 mV bei Patienten ohne vorhergehenden Myokardinfarkt,
- Erreichen der Höchstdosis.

Die Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-Syndrom) ist eine mögliche schwere Komplikation bei der Verwendung von Dobutamin während einer Stressechokardiographie (siehe Abschnitt 4.8). Die Verabreichung von Dobutamin für eine Stresskardiographie darf nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung mit dem Verfahren hat. Der Arzt muss während des Tests und in der Erholungsphase wachsam sein und auf geeignete therapeutische Interventionen während des Tests vorbereitet sein. Falls eine Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-Syndrom) auftritt, muss die Verabreichung von Dobutamin sofort abgebrochen werden.

Ebenso ist im Falle ernsthafter Komplikationen (siehe Abschnitt 4.8) eine Dobutamin-Stressechokardiographie sofort abzubrechen.

Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg in 50 ml)

Dieses Arzneimittel enthält 3,06 mg **Natrium** pro 1 ml Lösung. Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 153 mg **Natrium**. Dies entspricht 7,7% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dobutamin-hameln enthält **Natriummetabisulfit** (E223), welches selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen verursachen kann.

Nach Infusionsende muss der Patient überwacht werden, bis ein stabiler Zustand gesichert ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch kompetitive Hemmung am Rezeptor können die sympathomimetischen Effekte von Dobutamin bei gleichzeitiger Verabreichung eines Beta-Rezeptorenblockers abgeschwächt sein. Zusätzlich können die dann überwiegenden alpha-agonistischen Effekte zu einer peripheren Vasokonstriktion mit konsekutivem Blutdruckanstieg führen.

Bei gleichzeitiger alpha-Rezeptorenblockade können die dann überwiegenden beta-mimetischen Effekte zu Tachykardie und peripherer Vasodilatation führen.

Überwiegend venös angreifende Vasodilatoren (z. B. Nitrate, Nitroprussid-Natrium) können in Kombination mit Dobutamin zu einem höheren Anstieg des Herzminutenvolumens sowie einem ausgeprägteren Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes und des ventrikulären Füllungsdrucks als bei Anwendung der Einzelsubstanzen führen.

Die Verabreichung von Dobutamin kann bei diabetischen Patienten zu einem erhöhten Insulinbedarf führen. Bei Diabetikern sind daher zu Beginn der Dobutamintherapie, bei Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und bei Abbruch der Infusion die Glukosespiegel zu kontrollieren und ggf. die erforderliche Insulindosis anzupassen.

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Inhibitoren (z. B. Captopril) und hohen Dosen von Dobutamin kann zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens führen, der mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch einhergeht. Über das Auftreten von Thoraxschmerzen und Rhythmusstörungen wurde in diesem Zusammenhang berichtet.

Dobutamin bewirkt in Kombination mit Dopamin - abhängig von der Dopamindosis und im Gegensatz zu seiner alleinigen Gabe - einen deutlicheren Anstieg des Blutdrucks sowie ein Absinken bzw. keine Änderung des ventrikulären Füllungsdruckes.

Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit dem Präparat zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B₁) abgebaut wird.

Vorsicht ist bei der zusätzlichen Anwendung von Dobutamin in Kombination mit inhalativen Anästhetika geboten, da eine gleichzeitige Anwendung die Erregbarkeit des Myokards sowie das Risiko einer ventrikulären Extrasystole erhöhen kann.

Die Wirkung von Dobutamin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Entacapon verstärkt werden.

Dobutamin-Stressechokardiographie

Unter antianginöser Therapie, insbesondere mit herzfrequenzsenkenden Wirkstoffen wie z.B. Betablockern, ist die ischämische Reaktion auf eine Belastung geringer ausgeprägt oder kann auch gänzlich fehlen.

Deshalb ist eine antianginöse Therapie gegebenenfalls 12 Stunden vor der Dobutamin-Stressechokardiographie abzusetzen.

Bei der Zugabe von Atropin auf der höchsten Titrationsstufe von Dobutamin ist folgendes zu beachten:

Durch die verlängerte Dauer des Stressechokardiographie-Protokolls, der höheren Gesamtdosis Dobutamin und der gleichzeitigen Gabe von Atropin erhöht sich das Nebenwirkungsrisiko.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da keine ausreichenden Erkenntnisse zur Sicherheit von Dobutamin während der Schwangerschaft beim Menschen vorliegen und nicht bekannt ist, ob Dobutamin plazentagängig ist, darf Dobutamin bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Feten überwiegt und es keine sichereren therapeutischen Alternativen gibt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dobutamin in die Muttermilch übertritt, daher ist Vorsicht geboten. Falls während der Stillperiode eine Dobutamin-Behandlung der Mutter erforderlich ist, muss das Stillen für die Dauer der Behandlung unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

| | |
|----------------|--|
| Sehr häufig: | ≥ 1/10 |
| Häufig: | ≥ 1/100, < 1/10 |
| Gelegentlich: | ≥ 1/1 000, < 1/100 |
| Selten: | ≥ 1/10 000, < 1/1 000 |
| Sehr selten: | < 1/10 000 |
| Nicht bekannt: | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Eosinophilie, Thrombozytenaggregationshemmung (nur bei kontinuierlicher Infusion über Tage).

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag und eosinophile Myokarditis berichtet.
Gelegentlich: Natriummetabisulfit kann allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie, lebensbedrohlicher oder leichter Asthmaanfälle hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypokaliämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.
Sehr selten: Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die Dobutamin erhielten, wurde über Myoklonus berichtet.

Herzkrankungen/Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Herzfrequenz von ≥ 30 Schlägen/Min.

Häufig: Blutdruckanstieg von ≥ 50 mmHg. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist mit einem stärkeren Blutdruckanstieg zu rechnen. Blutdruckabfall, ventrikuläre Rhythmusstörungen, dosisabhängig ventrikuläre Extrasystolen.
Erhöhte Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei diesen Patienten wird eine Digitalisierung vor der Dobutamin-Infusion empfohlen.
Vasokonstriktion vor allem bei Patienten, die zuvor mit Beta-Rezeptorenblockern behandelt wurden.
Pectanginöse Beschwerden, Herzklopfen.

Gelegentlich: Ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Vorhofflimmern.
Sehr selten: Bradykardie, Myokardischämie, Myokardinfarkt, Herzstillstand.
Nicht bekannt: Abfall des pulmonalen Kapillardrucks.

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen umfassen die Erhöhung des systolischen Blutdrucks, systemische Hypertonie oder Hypotonie, Tachykardie, Kopfschmerzen, und Erhöhung des Linkskammerdrucks, der zu Lungenstauung und Lungenödem führen kann, und symptomatische Beschwerden.

Dobutamin-Stressechokardiographie

Herzerkrankungen/Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Pectanginöse Beschwerden, ventrikuläre Extrasystolen mit einer Frequenz von > 6 /Min, Elektrokardiogramm ST-Streckenhebung.
Häufig: supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie.
Gelegentlich: Kammerflimmern, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts.
Sehr selten: Auftreten eines AV-Blocks II°, koronare Vasospasmen. Tödliche Myokardruptur (siehe Abschnitt 4.4).
Hyper- und hypotensive Blutdruckentgleisungen, Auftreten eines intrakavitären Druckgradienten, Palpitationen.
Nicht bekannt: Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchospasmus, Kurzatmigkeit.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Hautausschlag.
Sehr selten: Petechiale Blutungen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Thoraxschmerzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Vermehrter Harndrang bei hohen Infusionsmengen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Phlebitis an der Infusionsstelle.
Bei versehentlich paravenöser Infiltration kann es zu lokalen Entzündungen kommen.
Sehr selten: Hautnekrosen.

Weitere Nebenwirkungen

Unruhe, Parästhesien, Tremor, Hitze- und Angstgefühl, myoklonische Krämpfe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Symptome sind im Allgemeinen durch eine übermäßige Stimulation der Beta-Rezeptoren bedingt. Sie können sich durch Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Tremor, Ängstlichkeit, Palpitationen, Kopfschmerzen, Angina-pectoris-Beschwerden und unspezifische Thoraxschmerzen äußern. Die positiv inotrope und chronotrope kardiale Wirkung kann zu Hypertonie, supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen bis hin zu Kammerflimmern sowie Myokardischämien führen. Durch periphere Vasodilatation kann eine Hypotonie auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Dobutamin wird rasch verstoffwechselt und hat nur eine kurze Wirkdauer (Halbwertszeit 2 - 3 Minuten).

Im Falle einer Überdosierung ist die Zufuhr von Dobutamin zu unterbrechen. Gegebenenfalls muss sofort mit Reanimationsmaßnahmen begonnen werden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen hat eine Überwachung und gegebenenfalls Korrektur der vitalen Parameter zu erfolgen, für ausgeglichene Blutgase und Serumelektrolyte ist zu sorgen.

Schwere ventrikuläre Herzrhythmusstörungen lassen sich durch die Gabe von Lidocain oder eines Beta-Rezeptorenblockers (z. B. Propranolol) behandeln.

Die Behandlung von Angina pectoris hat mit einem sublingual verabreichten Nitrat und/oder mit einem möglichst kurz wirkenden intravenös gegebenen Beta-Rezeptorenblocker (z.B. Esmolol) zu erfolgen.

Bei hypertensiver Blutdruckreaktion ist gewöhnlich eine Reduktion der Dosis oder Absetzen der Infusion ausreichend.

Bei peroraler Aufnahme ist das Ausmaß der Resorption aus dem Mund oder Gastrointestinaltrakt nicht vorhersagbar. Ist versehentlich eine perorale Aufnahme erfolgt, kann möglicherweise durch die Gabe von Aktivkohle die Resorption vermindert werden, die häufig wirkungsvoller als die Gabe von Emetika oder Magenspülung ist.

Der Nutzen von forcierter Diurese, Peritonealdialyse, Hämodialyse oder Hämo-perfusion mittels Aktivkohle ist bei Dobutaminüberdosierungen nicht belegt.

Dobutamin-Stressechokardiographie

Unter Verwendung eines der üblichen Dosierungsschemata werden auch kumulativ keine toxischen Dosierungen erreicht. Beim Auftreten von schweren Komplikationen unter der diagnostischen Applikation von Dobutamin muss die Infusion sofort beendet und eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Ventilation sichergestellt werden. Die

Behandlung einer Angina pectoris hat mit einem möglichst kurz wirkenden intravenös applizierten Beta-Blocker zu erfolgen. Eine Angina pectoris kann ggf. auch mit einem sublingual verabreichten Nitrat therapiert werden. Antiarrhythmika der Klasse I und III dürfen nicht angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie; Adrenerge und dopaminerge Mittel
ATC-Code: C01CA07

Wirkmechanismus

Dobutamin ist ein synthetisches, sympathomimetisches Amin, strukturell dem Isoproterenol und Dopamin verwandt, und wird als Racemat verabreicht. Die positive Inotropie erklärt sich überwiegend durch die agonistische Wirkung auf kardiale β_1 -, aber auch α_1 -Rezeptoren; es kommt zur Kontraktilitätssteigerung mit Anstieg des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens. Dobutamin besitzt auch eine agonistische Wirkung auf β_2 - und in geringerem Maße, α_2 -Rezeptoren in der Peripherie.

Pharmakodynamische Wirkungen

Entsprechend dem pharmakologischen Wirkprofil treten positiv chronotrope sowie Effekte auf das periphere Gefäßsystem auf, diese sind jedoch weniger ausgeprägt als bei anderen Katecholaminen. Die hämodynamischen Effekte sind dosisabhängig. Das Herzminutenvolumen nimmt überwiegend durch einen Anstieg des Schlagvolumens zu, eine Erhöhung der Herzfrequenz wird insbesondere bei höheren Dosierungen beobachtet. Der linksventrikuläre Füllungsdruck und der systemische Gefäßwiderstand nehmen ab, bei höheren Dosen auch der pulmonale Gefäßwiderstand. Gelegentlich kann auch eine geringfügige Zunahme des systemischen Gefäßwiderstandes beobachtet werden, eine Zunahme des Blutdrucks wird durch den Volumenanstieg infolge der Steigerung der Herzauswurfleistung erklärt. Dobutamin wirkt direkt, unabhängig von synaptischen Katecholaminkonzentrationen, greift nicht am Dopaminrezeptor an, und beeinflusst nicht, wie z. B. Dopamin, die Freisetzung endogenen Noradrenalins (Norepinephrin).

Die Sinusknotenerholungszeit und die AV-Überleitungszeit nehmen ab. Dobutamin kann zu einer Arrhythmie neigen. Bei längerer ununterbrochener Anwendung als 72 Stunden sind Toleranzerscheinungen beobachtet worden. Dobutamin beeinflusst Thrombozytenfunktionen. Wie alle positiv inotropen Substanzen erhöht Dobutamin den myokardialen Sauerstoffbedarf. Über die Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und die Mehrdurchblutung auch hypoventilierter Alveolaregebiete (pulmonale "Shunt"-Bildung) kann es in manchen Fällen auch zu einem relativ verminderten Sauerstoffangebot kommen. Die Zunahme des Herzminutenvolumens und konsekutive Zunahme des koronaren Blutflusses kompensieren in der Regel diese Effekte und führen, im Vergleich zu anderen positiv inotropen Substanzen eher zu einer günstigen Sauerstoffbilanz.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Dobutamin ist indiziert bei Patienten, die eine positiv inotrope Unterstützung benötigen bei der Behandlung einer kardialen Dekompensation auf Grund einer eingeschränkten Kontraktilität, die entweder auf eine organische Herzerkrankung oder auf chirurgische Eingriffe am Herzen zurückzuführen ist, insbesondere wenn ein geringes Herzzeitvolumen mit einem erhöhten pulmonalen Kapillardruck einhergeht.

Die Anwendung von Dobutamin bei Herzinsuffizienz und gleichzeitig bestehender akuter oder chronischer Myokardischämie hat in Dosierungen zu erfolgen, die einen wesentlichen Herzfrequenz- und/oder Blutdruckanstieg vermeiden, da anderenfalls,

insbesondere bei relativ guter Ventrikelfunktion, eine Zunahme der Ischämie nicht auszuschließen ist.

Zum klinischen Behandlungsergebnis, einschließlich der Langzeitmorbidity und -mortalität, liegt nur begrenztes Datenmaterial vor. Bisher sind keine Daten verfügbar, die für eine langfristig positive Auswirkung auf die Morbidity und Mortalität sprechen.

Dobutamin hat keinen direkten dopaminergen Effekt auf die Nierendurchblutung.

Kinder und Jugendliche

Dobutamin zeigt inotrope Wirkungen bei Kindern, aber die hämodynamische Antwort ist etwas anders als bei Erwachsenen. Obwohl die Herzleistung bei Kindern steigt, gibt es eine Tendenz, dass der systemische vaskuläre Widerstand und der ventrikuläre Fülldruck weniger sinken und dass die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck bei Kindern mehr steigen als bei Erwachsenen. Der Wedge-Druck könnte während der Infusion von Dobutamin bei Kindern unter 12 Monaten steigen.

Die Steigerung des Herzzeitvolumens scheint bei i.v.-Infusionsraten ab 1,0 Mikrogramm/kg/Minute, Steigerung des systolischen Blutdrucks ab 2,5 Mikrogramm/kg/Minute und Änderungen der Herzfrequenz ab 5,5 Mikrogramm/kg/Minute zu beginnen.

Die Steigerung der Dobutamin-Infusionsgeschwindigkeit von 10 auf 20 Mikrogramm/kg/Minute führt normalerweise zu weiteren Steigerungen des Herzzeitvolumens.

Dobutamin-Stressechokardiographie

Ischämiediagnostik: Aufgrund der positiv inotropen und insbesondere der positiv chronotropen Effekte unter Dobutamin-Belastung steigt der myokardiale Sauerstoff- (und Substrat-)bedarf. Bei vorgeschalteter Koronarstenose führt eine unzureichende Zunahme des koronaren Blutflusses zur regionalen Minderperfusion, die in Form von neu auftretenden myokardialen Wandbewegungsstörungen in dem entsprechenden Segment echokardiographisch dargestellt werden kann.

Vitalitätsdiagnostik: Vitales, aber echokardiographisch in Ruhe hypo- oder akinetisches Myokard (Stunning, Hibernation) besitzt eine kontraktile Funktionsreserve. Vor allem durch die positiv inotropen Effekte unter Dobutamin-Belastung in niedrigeren Dosierungen (5-20 Mikrogramm/kg/min) wird diese kontraktile Funktionsreserve stimuliert. Echokardiographisch kann eine Verbesserung der systolischen Kontraktion, d.h. eine Zunahme der Wandbewegung in dem betroffenen Segment dargestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Wirkung setzt 1 - 2 Minuten nach Infusionsbeginn ein, bei kontinuierlicher Infusion werden Steady-State-Plasmaspiegel jedoch erst nach 10 - 12 Minuten erreicht. Die Steady-State-Plasmaspiegel nehmen dosisabhängig linear mit der Infusionsgeschwindigkeit zu. Die Halbwertszeit beträgt 2 - 3 Minuten, das Verteilungsvolumen 0,2 l/kg, die Plasmaclearance ist unabhängig vom Herzminutenvolumen und beträgt 2,4 l/min/m².

Biotransformation

Dobutamin wird überwiegend im Gewebe und in der Leber verstoffwechselt. Die Metabolisierung erfolgt im Wesentlichen zu konjugierten Glucuroniden sowie zu dem pharmakologisch inaktiven 3-O-Methyl-Dobutamin.

Elimination

Die Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden (mehr als 2/3 der Dosis) und in geringerem Umfang über die Galle.

Kinder und Jugendliche

Bei den meisten pädiatrischen Patienten gibt es eine logarithmische Beziehung zwischen der Dobutaminkonzentration des Plasmas und der hämodynamischen Antwort, die mit einem Schwellenmodell konsistent ist. Die Dobutaminausscheidung ist konsistent mit einer Kinetik erster Ordnung für die Dosierung von 0,5 bis 20 Mikrogramm/kg/Minute. Die Plasmakonzentration von Dobutamin kann zwischen einzelnen pädiatrischen Patienten bei der gleichen Infusionsrate bis zu zweifach variieren. Es besteht eine große Variabilität sowohl bei der Plasmakonzentration von Dobutamin, die erforderlich ist, um eine hämodynamische Antwort zu erzeugen, als auch der Geschwindigkeit der hämodynamischen Antwort auf steigende Plasmakonzentrationen. Deshalb muss in klinischen Situationen die Infusionsgeschwindigkeit von Dobutamin individuell bestimmt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten zeigen keine spezielle Gefahr für den Menschen basierend auf konventionellen Studien über pharmakologische Sicherheit und Toxizität bei wiederholter Verabreichung. Es existieren keine Studien bezüglich dem mutagenen und karzinogenem Potential von Dobutamin. Im Hinblick auf die vitalen Indikationen und der kurzen Dauer der Behandlung erscheinen diese Studien als wenig relevant. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen zeigten keinen teratogenen Effekt. Eine Beeinträchtigung der Implantation sowie prä- und postnatale Wachstumsverzögerungen wurden bei Ratten beobachtet, wenn die Muttertiere mit toxischen Dobutamin-Dosen behandelt wurden. Studien an Ratten ergaben keinen Einfluss auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (E223)
Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bekannte Inkompatibilitäten von Dobutamin-Lösungen bestehen mit:

- alkalischen Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat),
- Lösungen, die sowohl Natriummetabisulfit als auch Ethanol enthalten,
- Aciclovir,
- Alteplase,
- Aminophyllin,
- Bretylium,
- Calciumchlorid,
- Calciumgluconat,
- Cefamandolformiat,
- Cephalotin-Natrium,
- Cephazolin-Natrium,
- Diazepam,
- Digoxin,
- Etacrynsäure (Na-Salz),
- Furosemid,
- Heparin-Natrium,

- Hydrogencortisonnatriumsuccinat,
- Insulin,
- Kaliumchlorid,
- Magnesiumsulfat,
- Penicillin,
- Phenytoin,
- Streptokinase,
- Verapamil.

Bekannte Inkompatibilitäten für Natriummetabisulfit sind:

- Chloramphenicol,
- Cisplatin.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnetes Behältnis:

3 Jahre

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden, außer wenn die Art der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung eine mikrobielle Verunreinigung ausschließt. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg in 50 ml) Durchstechflaschen sind hergestellt aus farblosem, Neutralglas, Typ I (Ph. Eur.), mit Brombutyl-Gummistopfen (Typ I Ph. Eur.) und Aluminium-Bördelkappe mit Flip-off-Schutzkappe aus Plastik.

1, 5 oder 10 Durchstechflasche(n) zu je 50 ml Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine Verdünnung der Infusionslösung hat unmittelbar vor Gebrauch zu erfolgen. Die Lösung sollte klar und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

Zum Verdünnen ist eine kompatible Infusionslösung zu verwenden. Die chemische und physikalische Kompatibilität wurde für die 5%ige Glucose- (50 mg/ml) und

0,9%ige Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) sowie für 0,45% Natriumchlorid- (4,5 mg/ml) in 5%iger Glucose-Lösung (50 mg/ml) nachgewiesen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweis:

Es ist möglich, dass unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle für kurze Zeit ein schwefeliger Geruch auftritt. Die Qualität des Arzneimittels ist jedoch nicht beeinflusst.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137834

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.08.2017
Verlängerung der Zulassung: 04.08.2021

10. STAND DER INFORMATION

24.10.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.