



Dobutamin HEXAL®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Dobutamin HEXAL®, 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Wirkstoff: Dobutamin (als Dobutaminhydrochlorid)

1 Injektionsflasche mit 530 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 280 mg Dobutaminhydrochlorid entsprechend 250 mg Dobutamin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dobutamin ist indiziert, wenn eine positiv inotrope Behandlung erforderlich ist für Patienten mit kardialer Dekompensation infolge einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität, die entweder bedingt ist durch eine organische Herzerkrankung oder durch einen herzchirurgischen Eingriff, vor allem, wenn es sich um eine kardiale Dekompensation mit vermindertem Herzzeitvolumen (low cardiac output) und erhöhtem Pulmonalkapillar-Druck (PCP) handelt.

Kinder und Jugendliche

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

Hinweis:

Bei kardiogenem Schock, charakterisiert durch Herzversagen und schwere Hypotension und bei septischem Schock ist Dopamin das Mittel der 1. Wahl. Bei gestörter ventrikulärer Funktion, erhöhtem ventrikulären Füllungsdruck und erhöhtem systemischen Widerstand kann sich die zusätzliche Gabe von Dobutamin bei Patienten, die bereits mit Dopamin behandelt werden, als sinnvoll erweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dobutamin muss individuell dosiert werden!

Die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Ansprechen

des Patienten auf die Therapie und die Nebenwirkungen.

Bei Erwachsenen

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

Kinder und Jugendliche

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 geboten bei der Verabreichung von hohen Dosen, 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 Dobutamininfusion zu verringern oder zu beenden, um unerwünschte Wirkungen rasch zu beenden.

Eine große Variabilität wurde bei pädiatrischen Patienten für die Plasmakonzentration beobachtet, die für eine hämodyna-

mische Antwort (Schwellenwert) und das Verhältnis der hämodynamischen Antwort zu steigenden Plasmakonzentrationen erforderlich ist. Dies zeigt, dass die erforderliche Dosis für Kinder nicht a priori festzulegen ist und titriert werden sollte, um der vermutlich geringeren therapeutischen Breite bei Kindern Rechnung zu tragen.

Art der Anwendung

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- oder 0,9 %iger Natriumchloridlösung verdünnt. Lösungen höherer Konzentrationen sollten nur über einen zentralen Venenkatheter infundiert werden. Die intravenöse Infusion von Dobutamin ist inkompatibel mit Bikarbonat und anderen stark alkalischen Lösungen.

Neugeborenen-Intensivstation: Verdünnen Sie eine Menge von 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.

Es wird empfohlen, vor dem Absetzen von Dobutamin HEXAL die Dosis schrittweise zu reduzieren!

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

Dosierungen für Infusionspumpen				
1 Durchstechflasche/Injektionsflasche à 250 mg Dobutamin auf 50 ml Lösungsvolumen				
Dosierungsbereich		Angaben in ml/Std. (ml/min)		
		Patientengewicht		
		50 kg	70 kg	90 kg
Niedrig	ml/Std. 2,5 µg/kg/min (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Mittel	ml/Std. 5 µg/kg/min (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Hoch	ml/Std. 10 µg/kg/min (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Dosierungen für Dauerinfusionsgeräte				
1 Durchstechflasche/Injektionsflasche à 250 mg Dobutamin auf 500 ml Lösungsvolumen*				
Dosierungsbereich		Angaben in ml/Std.* (Tropfen/min)*		
		Patientengewicht		
		50 kg	70 kg	90 kg
Niedrig	ml/Std. 2,5 µg/kg/min (Tropfen/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Mittel	ml/Std. 5 µg/kg/min (Tropfen/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Hoch	ml/Std. 10 µg/kg/min (Tropfen/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* Bei doppelter Konzentration, d. h. bei 2-mal 250 mg Dobutamin auf 500 ml bzw. 250 mg auf 250 ml Lösungsvolumen, sind die Infusionsraten zu halbieren.



Dobutamin HEXAL®

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion

Hinweise zur Herstellung der Infusionslösung

Dobutamin HEXAL ist nach Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung nur zur intravenösen Infusion vorgesehen.

Zur Rekonstitution und Entnahme sollten Kanülen von maximal 0,8 mm Durchmesser verwendet werden.

Dobutamin HEXAL wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Falls sich die Trockensubstanz nicht vollständig löst, gibt man weitere 10 ml hinzu.

Vor Verabreichung des gelösten Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung sollte Dobutamin HEXAL weiter verdünnt werden. Dazu können 5 %ige Glucose-, isotonische Natriumchlorid-, Ringer-Lactat- oder Natriumlactatlösungen verwendet werden. Für den initialen Lösungsvorgang sollten Salzlösungen jedoch vermieden werden, da sie die Löslichkeit von Dobutamin vermindern können.

Vor der Weiterverdünnung kann das in Wasser für Injektionszwecke aufgelöste Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung bei Lagerung von 2-8 °C maximal 24 Stunden und bei Raumtemperatur maximal 6 Stunden ohne wesentlichen Aktivitätsverlust aufbewahrt werden. Aus hygienischen Gründen sollte die Weiterverdünnung und -verwendung jedoch baldmöglichst erfolgen.

Die Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung sollte erst unmittelbar vor Anwendung erfolgen. Diese Lösung muss innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht bzw. darf danach nicht mehr verwendet werden.

Lösungen, die Dobutamin HEXAL enthalten, können eine rosa Färbung aufweisen, die mit der Zeit kräftiger wird. Dies beruht auf einer leichten Oxidation des Wirkstoffes. Doch tritt kein wesentlicher Aktivitätsverlust auf, wenn die vorgeschriebenen Aufbewahrungshinweise beachtet werden.

Wegen der kurzen Halbwertszeit muss Dobutamin HEXAL als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

Während der Anwendung von Dobutamin HEXAL sollten Herzfrequenz, -rhythmus, Blutdruck, Urinfluss und Infusionsgeschwindigkeit engmaschig überwacht werden. Es sollten, wenn möglich, Herzminutenvolumen, zentraler Venendruck (ZVD)

und pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP) im Verlauf kontrolliert werden.

Die Dauer der Infusionsbehandlung richtet sich nach den klinischen Erfordernissen und ist vom Arzt zu bestimmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- mechanische Behinderung der ventrikulären Füllung und/oder des Ausflusses wie z. B. Perikardtamponade, Perikarditis constrictiva, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Aortenstenose
- hypovolämische Zustände
- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen, da hierunter lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten können (z. B. hypertensive Krisen, Kreislaufversagen, Rhythmusstörungen und intrakranielle Blutungen)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die intraarterielle Gabe von Dobutamin HEXAL ist unbedingt zu vermeiden, da eine potenzielle vasokonstriktorische Wirkung mit der Gefahr einer Gewebeschädigung nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Im Falle eines unerwünschten Anstiegs der Herzfrequenz oder des systolischen Blutdrucks oder falls eine Arrhythmie ausgelöst oder verstärkt wurde, ist eine Dosisreduzierung oder vorübergehendes Absetzen von Dobutamin HEXAL indiziert.

Da eine leichte Abnahme des Serumkaliumspiegels auftreten kann, sollte eine Überwachung des Kaliumspiegels in Betracht gezogen werden.

Vorsicht ist geboten bei Vorhofflattern oder -flimmern (Auslösung von supraventrikulären Tachyarrhythmien möglich), ventrikulären Extrasystolen (Exazerbation möglich), vorbestehender Hypertonie (gesteigerte Blutdruckreaktion möglich), Hyperthyreose (erhöhte Empfindlichkeit gegen Katecholamine).

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn Patienten mit akutem Myokardinfarkt Dobutamin erhalten, da ein auftretender signifikanter Anstieg der Herzfrequenz oder übermäßige Anstiege des arteriellen Blutdrucks die Ischämie verstärken und anginöse Schmerzen und ST-Streckenerhöhung verursachen kann.

Inotrope Substanzen, einschließlich Dobutamin, verbessern bei den meisten Patienten mit mechanischer Obstruktion, die entweder die ventrikuläre Füllung oder den Ausfluss oder beides behindert, nicht die Hämodynamik. Das inotrope Ansprechen kann bei Patienten mit stark eingeschränkter ventrikulärer Compliance unzureichend sein. Dies kann bei vorliegender Herztamponade, Aortenklappenstenose und idiopathischer hypertropher Subaortenstenose der Fall sein (siehe Abschnitt 4.3).

Gelegentlich wurde geringfügige Vasokonstriktion beobachtet, vor allem bei Patienten, die vor Kurzem mit Beta-Blockern behandelt wurden. Die inotrope Wirkung von Dobutamin kommt durch die Stimulation der kardialen Beta₁-Rezeptoren zustande und diese Wirkung wird durch Beta-Blocker verhindert. Es wurde jedoch gezeigt, dass Dobutamin der kardiodepressiven Wirkung von Beta-Blockern entgegenwirkt. Umgekehrt kann die Alpha-adrenerge Blockade die Beta₁- und Beta₂-Wirkungen sichtbar machen, was Tachykardie und Vasodilatation zur Folge hat.

Während der Anwendung von Dobutamin sollten, wie bei allen parenteralen Katecholaminen, Herzfrequenz und Herzrhythmus, arterieller Blutdruck und Infusionsgeschwindigkeit engmaschig kontrolliert werden. Zu Beginn der Therapie wird die Überwachung mittels EKG empfohlen, bis ein stabiles Ansprechen erreicht wird.

Gelegentlich kam es in Zusammenhang mit einer Dobutamin-Therapie zu einem drastischen Blutdruckabfall. 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 Umkehrereffekt tritt unter Umständen nicht unmittelbar ein.

Bei der Verabreichung von Dobutamin bei kardiogenem Schock, der durch eine schwere Hypotonie erschwert wird (mittlerer arterieller Druck < 70 mm Hg), ist Vorsicht geboten.

Eine Hypovolämie sollte vor der Verabreichung von Dobutamin falls erforderlich mit Vollblut oder Plasma korrigiert werden.

Wenn der arterielle Blutdruck während der Anwendung von Dobutamin trotz eines ausreichenden ventrikulären Füllungsdrucks und Herzzeitvolumens niedrig bleibt oder weiter absinkt, kann die gleichzeitige Verabreichung eines peripheren Vasokonstriktors, wie Dopamin oder Noradrenalin, in Erwägung gezogen werden.



Dobutamin HEXAL®

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.

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 sollte der Gebrauch von Dobutamin bei Kindern unter Berücksichtigung dieser pharmakodynamischen Eigenschaften engmaschig überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Die gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Die positiv inotrope Wirkung von Dobutamin durch Stimulation der kardialen Beta-Rezeptoren kann durch Beta-Blocker, insbesondere kardioselektive, abgeschwächt werden. Dobutamin kann jedoch die Beta-Blockade in Dosierungen aufheben, die keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen verursachen. Vor allem bei Patienten, die mit Beta-Blockern behandelt werden, wird gelegentlich eine leichte Vasokonstriktion beobachtet.
- Bei gleichzeitiger Alpha-Rezeptorenblockade können die dann überwiegenenden Beta-mimetischen Effekte zu zusätzlicher Tachykardie und peripherer Vasodilatation führen.
- Überwiegend venös angreifende Vaso-

dilatatoren (z. B. Nitrate, Nitroprussid-Natrium) können in Kombination mit Dobutamin zu einem ausgeprägteren Anstieg des Herzminutenvolumens sowie Abfall des Lungenverschlussdrucks als bei Anwendung der Einzelsubstanzen führen.

- Inhalative Anästhetika können das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien aufgrund der Sensibilisierung des Myokards erhöhen.
- Die Verabreichung von Dobutamin kann bei diabetischen Patienten zu einem erhöhten Insulinbedarf führen. Bei Diabetikern sollten daher zu Beginn der Dobutamintherapie, bei Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und bei Abbruch der Infusion die Glukosespiegel kontrolliert und ggf. die erforderliche Insulindosis angepasst werden.
- 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.
- Dobutamin kann mit der HPLC-Bestimmungsmethode von Chloramphenicol interferieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft vorliegen, sollte Dobutamin HEXAL bei Schwangeren nur bei vitaler Indikation eingesetzt werden, wenn keine risikoärmere Behandlung zur Verfügung steht. Wird eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, sollte das Stillen für die Dauer der Behandlung unterbrochen werden.

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

Nicht zutreffend, da dieses Arzneimittel nur bei Patienten in lebensbedrohlichen Zuständen angewendet wird und der Wirkstoff eine kurze Halbwertszeit besitzt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 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)

Sehr selten: petechiale Blutungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Vasokonstriktion vor allem bei Patienten, die zuvor mit Beta-Rezeptorenblockern behandelt wurden

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Herzfrequenz um ≥ 30 Schläge/Minute

Häufig: Erhöhung des Blutdrucks um ≥ 50 mmHg. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist mit einem stärkeren Blutdruckanstieg zu rechnen. Blutdruckabfall, ventrikuläre Arrhythmie, dosisabhängige ventrikuläre Extrasystolen, erhöhte Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern (bei diesen Patienten wird eine Digitalisierung vor der Dobutamin-Infusion empfohlen), pectanginöse Beschwerden, Herzklopfen. Bei den meisten Patienten wird ein Anstieg des systolischen Blutdrucks (10 bis 20 mmHg) beobachtet.

Gelegentlich: ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern

Sehr selten: Bradykardie, Myokardischämie, Myokardinfarkt, Herzstillstand

Nicht bekannt: Abfall des Lungenkapillardruckes

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harndrang

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypokaliämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchospasmus, Kurzatmigkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Sehr selten: Hautnekrosen

Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Thoraxschmerzen



Dobutamin HEXAL®

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Phlebitis an der Infusionsstelle

Bei versehentlich paravenöser Infiltration kann es zu lokalen Entzündungen kommen.

Kinder und Jugendliche

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

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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

Als Erstes sollte bei einer Überdosierung die Zufuhr von Dobutamin HEXAL unterbrochen werden. 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 intravenöse Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers (z. B. Propranolol) oder von Lidocain behandeln.

Die Behandlung einer Angina pectoris sollte mit einem sublingualen Nitrat und/oder einem möglichst kurz wirkenden intravenös gegebenen Beta-Rezeptorenblocker (z. B. Esmolol) erfolgen.

Bei hypertoner 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. Sollte versehentlich eine perorale Aufnahme erfolgt sein, 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: synthetisches Katecholamin/positives Inotropikum

ATC-Code: C01CA07

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 Beta₁-, aber auch Alpha₁-Rezeptoren; es kommt zur Kontraktilitätssteigerung mit Anstieg des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens. Dobutamin besitzt auch eine agonistische Wirkung auf Beta₂- und in geringerem Maße Alpha₂-Rezeptoren in der Peripherie. 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 Füllungs-

druck 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 Norepinephrins.

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 Alveolargebiete (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.

Die Anwendung von Dobutamin bei Herzinsuffizienz und gleichzeitig bestehender akuter oder chronischer Myokardischämie soll in Dosierungen erfolgen, die einen wesentlichen Herzfrequenz- und/oder Blutdruckanstieg vermeiden, da anderenfalls, insbesondere bei relativ guter Ventrikelfunktion, eine Zunahme der Ischämie nicht auszuschließen ist. Dobutamin hat keinen direkten dopaminergen Effekt auf die Nierendurchblutung.

Kinder und Jugendliche

Dobutamin zeigt inotropische 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 sys-



Dobutamin HEXAL®

tolischen 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 KG, die Plasmaclearance ist unabhängig vom Herzminutenvolumen und beträgt 2,4 l/min/m². Dobutamin wird überwiegend im Gewebe und in der Leber verstoffwechselt. Die Metabolisierung erfolgt im Wesentlichen zu konjugierten Glucoroniden sowie zu dem pharmakologisch inaktiven 3-O-Methyl-Dobutamin. Die Ausscheidung erfolgt über Nieren und Galle; über 2/3 der Dosis werden als Glucoronide und als 3-O-Methyl-Dobutamin über den Urin eliminiert.

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

Akute Toxizität

Die intravenöse LD₅₀ bei Maus und Ratte beträgt ca. 100 mg/kg KG, beim Hund liegt sie über 40 mg/kg KG. Die Wirkung tritt sofort ein, in Form eines kurzen Kollapses. Bei überlebenden Tieren ist in den ersten Stunden eine Überaktivität mit erhöhter Herz- und Atemfrequenz, Mydriasis und Salivation zu beobachten.

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

In 14-tägigen Untersuchungen zur subchronischen Toxizität wurden 10 mg/kg KG täglich i.v. bei der Ratte und 15 mg/kg KG 4-mal täglich bzw. 50 µg/kg KG/min als Dauerinfusion beim Hund als verträgliche Dosen bestimmt. Kardiotoxische Effekte beim Hund waren mit frühzeitigen EKG-Veränderungen assoziiert.

Studien über 30 Tage mit intravenöser Verabreichung von Dosen bis zu 24 mg/kg täglich beim Hund und 80 mg/kg täglich bei der Ratte ergaben bei beiden Tierarten eine dosisabhängige Hypertrophie der azinären Zellen der Parotis sowie Herzmuskelschäden in den hohen und in geringem Ausmaß in den mittleren Dosisgruppen. Bei der Ratte führte die höchste Dosis zu 100 %iger Mortalität innerhalb von 19 Tagen. Bei 2 mg/kg (Ratte) bzw. 1,4 mg/kg (Hund) traten keine toxischen Effekte auf.

In einer 6-monatigen Untersuchung am Hund mit intravenösen Dosen bis zu 6 mg/kg KG wurden außer klinischen Symptomen (Tachykardie mit erhöhten Amplituden, Hautflush, Prostration, Ernesis, Tremor und Salivation) keine substanzbedingten Schädigungen festgestellt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Mutagenität:

Es liegen keine Mutagenitätsprüfungen vor. Das mutagene Potenzial von Dobutamin kann daher nicht beurteilt werden.

Tumorerzeugendes Potenzial:

Es liegen keine Untersuchungen zur Kanzerogenität vor.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben. Bei Ratten wurden bei Dosen im maternaltoxischen Bereich Störungen der Implantation sowie prä- und postnatale Wachstumsretardierungen der Nachkommen beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Ratten hatte Dobutamin keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Studien über die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit liegen für den Menschen nicht vor. In einem Fall mit kurzzeitiger Anwendung in der 18. Schwangerschaftswoche wurde ein gesundes Kind geboren.

Lokale Toxizität

Nach intravenöser Gabe von Dobutaminhydrochloridlösung an Kaninchen traten keine unerwünschten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle auf.

Die intramuskuläre Applikation an Kaninchen (*M. longissimus dorsi*) und ein in vitro Hämolysetest an Hundeblood ergaben keine besondere Empfindlichkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

D-Mannitol

6.2 Inkompatibilitäten

Bekanntes physikalische Unverträglichkeiten bestehen mit:

- alkalischen Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat)
- Lösungen, die sowohl Natriumdisulfid 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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

3 Jahre

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

siehe Kapitel 4.2 Dosierung und Art der Anwendung unter „Hinweise zur Herstellung der Infusionslösung“.

Die Arzneimittel sollen nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

siehe Kapitel 4.2 Dosierung und Art der Anwendung unter „Hinweise zur Herstellung der Infusionslösung“.



Dobutamin HEXAL®

- 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**
Packungen mit 1 Injektionsflasche mit 530 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**
Keine besonderen Anforderungen.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
- 7. INHABER DER ZULASSUNG**
Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com
- 8. ZULASSUNGSNUMMER**
19281.00.00
- 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**
07.01.1993 / 04.04.2006
- 10. STAND DER INFORMATION**
September 2013
- 11. VERKAUFSABGRENZUNG**
Verschreibungspflichtig