

## FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dobutamin (als Hydrochlorid)

1 Durchstechflasche enthält 560 mg Dobutaminhydrochlorid, entsprechend 500 mg Dobutamin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

### 3. DARREICHUNGSFORM

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 (Pulmonary-Capillary Wedge Pressure = PCPW) handelt.

#### 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.

#### 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.

## 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.

#### Erwachsene:

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

Es wird empfohlen, vor dem Absetzen von Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml die Dosis schrittweise zu reduzieren!

### **Dosierung für Infusionspumpen**

1 Durchstechflasche à 50 ml Infusionslösung (500 mg Dobutamin)

Dosierungsbereich		Angaben in ml/Std. (ml/min)		
		Patientengewicht		
		50 kg	70 kg	90 kg
Niedrig 2,5 µg/kg/min	ml/Std. (ml/min)	0,75 (0,0125)	1,05 (0,0175)	1,35 (0,0225)
Mittel 5 µg/kg/min	ml/Std. (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Hoch 10 µg/kg/min	ml/Std. (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)

## Dosierung für Dauerinfusionsgeräte

1 Durchstechflasche à 50 ml Infusionslösung (500 mg Dobutamin) auf 500 ml Lösungsvolumen

Dosierungsbereich		Angaben in ml/Std. (Tropfen/min)		
		Patientengewicht		
		50 kg	70 kg	90 kg
Niedrig 2,5 µg/kg/min	ml/Std. (Tropfen/min)	7,5 (2,5)	10,5 (3,5)	13,5 (4,5)
Mittel 5 µg/kg/min	ml/Std. (Tropfen/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Hoch 10 µg/kg/min	ml/Std. (Tropfen/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)

Wegen der kurzen Halbwertszeit muss Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

### Hinweis:

Während der Anwendung von Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml sollten Herzfrequenz, -rhythmus, Blutdruck, Urinfluss und Infusionsgeschwindigkeit engmaschig überwacht werden. Es sollten, wenn möglich, Herzminutenvolumen, zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCP) im Verlauf kontrolliert werden.

### Art der Anwendung

Zur intravenösen 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-, 0,9%iger Natriumchlorid- oder einer Ringerlösung 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 µg/kg/Minute.

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

Lösungen, die Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml 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.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Dobutamin oder einem der sonstigen Bestandteile
- mechanischer Behinderung der ventrikulären Füllung und/oder des Ausflusses wie z. B. Perikardtamponade, Perikarditis constrictiva, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, schwerer Aortenstenose
- hypovolämischen Zuständen
- gleichzeitiger 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

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

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 positiven inotropen Substanzen, daher im Einzelfall abzuwägen.

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).

Dobutamin kann mit der HPLC-Bestimmungsmethode 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 sollte der Gebrauch von Dobutamin bei Kindern unter Berücksichtigung dieser pharmakodynamischen Eigenschaften engmaschig überwacht werden.

Eine Durchstechflasche Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml enthält ca. 9,5 mmol (218,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger alpha-Rezeptorenblockade können die dann überwiegenden beta-mimetischen Effekte zu zusätzlicher 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 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.

Die gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Da keine Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft vorliegen, sollte Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml 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 das Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

Dieses Arzneimittel wird nur bei Patienten in lebensbedrohlichen Zuständen angewendet.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$

Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$

Selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$

Sehr selten:  $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### **Herzerkrankungen:**

*Sehr häufig:* Anstieg der Herzfrequenz von  $\geq 30$  Schlägen/Min

*Häufig:* Blutdruckanstieg von  $\geq 50$  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

*Sehr selten:* Bradykardie, Myokardischämie, Myokardinfarkt, Herzstillstand.

Kinder: ausgeprägter Anstieg von Herzfrequenz und/oder Blutdruck sowie einer geringeren Abnahme des pulmonalen Kapillardruckes als bei Erwachsenen. Anstiege des pulmonalen Kapillardruckes bei Kindern unter einem Jahr.

### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

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

### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig:* Kopfschmerzen.

### **Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Häufig:* Bronchospasmus, Kurzatmigkeit.

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

*Häufig:* Übelkeit.

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Häufig:* Vermehrter Harndrang bei hohen Dosierungen.

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufig:* Hautausschlag

*Sehr selten:* petechiale Blutungen.

### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

*Häufig:* Thoraxschmerzen.

### **Stoffwechsel und Ernährungsstörungen**

*Sehr selten:* Hypokaliämie.

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufig:* Fieber, Phlebitis an der Infusionsstelle.

Bei versehentlich paravenöser Infiltration kann es zu lokalen Entzündungen unterschiedlichen Schweregrades kommen.

*Sehr selten:* Hautnekrosen.

### 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.

### 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, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53173 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### a) 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.

### b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml wird rasch verstoffwechselt und hat nur eine kurze Wirkdauer (Halbwertszeit 2 - 3 Minuten).

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

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 vom Emetika oder Magenspülung ist.

Der Nutzen von forcierter Diurese, Peritonealdialyse, Hämodialyse oder Hämoperfusion 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  $\beta_1$ -, aber auch auf  $\alpha_1$ -Rezeptoren; es kommt zur Kontraktilitätssteigerung mit Anstieg des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens.

Dobutamin besitzt auch eine agonistische Wirkung auf  $\beta_2$ -, und in geringerem Maße,  $\alpha_2$ -Rezeptoren in der Peripherie.

Entsprechend dem pharmakologischen Wirkprofil treten positiv chronotope 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 Norepinephrins.

Die Sinusknotenerholungszeit und die AV-Überleitungszeit nehmen ab. Dobutamin kann zu einer Arrhythmieneigung führen. 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.

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 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.

## **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/m<sup>2</sup>. 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. Die Ausscheidung erfolgt über Nieren und Galle; über 2/3 der Dosis werden als Glucuronide 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

#### a) Akute Toxizität

Die intravenöse LD<sub>50</sub> 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.

#### b) 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/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, Emesis, Tremor und Salivation) keine substanzbedingten Schädigungen festgestellt.

#### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

##### 1. Mutagenität

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

##### 2. Tumorerzeugendes Potential

Es liegen keine Untersuchungen zur Kanzerogenität vor.

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

#### e) Lokale Toxizität

Bei intravenösen Mehrfachinjektionen über mehrere Stunden bei Kaninchen traten leicht irreversible Irritationen auf.

Die Dosierung entsprach jedoch dem 4 – 15-fachen der therapeutisch empfohlenen Dosierung.

Die intramuskuläre, subkutane oder paravenöse Applikation an Kaninchen führte zu keinen makroskopisch sichtbaren Unverträglichkeiten. Die intraarterielle Applikation am Kaninchen ergab eine milde bis ausgeprägte lokale Empfindlichkeit.

Ein in vitro Hämolysetest an Hundeblood ergab keine besondere Empfindlichkeit.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:**

Natriumchlorid, Ascorbinsäure, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Bekannte physikalische Unverträglichkeiten bestehen mit:

- alkalischen Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat)
- Lösungen, die sowohl Natriumdisulfit als auch Ethanol enthalten
- Aciclovir
- Alteplase
- Aminophyllin
- Bretylum
- 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**

18 Monate

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 22 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nicht zur Mehrfachentnahme bestimmt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchsichtige Durchstechflaschen mit 50 ml Infusionslösung.  
Packungen mit 10 x 50 ml Infusionslösung.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
D-61346 Bad Homburg  
Tel.: +49 6172 686 8200  
Fax: +49 6172 686 8239  
E-Mail: [Kundenberatung@fresenius-kabi.de](mailto:Kundenberatung@fresenius-kabi.de)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

44990.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

15.08.2000 / 21.05.2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2013

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig