

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Dobutamin® Solvay 250

Dobutamine hydrochloride

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dobutamin® Solvay 250

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ампула Dobutamin Solvay® 250 съдържа 250 mg dobutamine под формата на dobutamine hydrochloride (280 mg) в 50 ml инфузионен разтвор.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.
(Разтвор за интравенозна инфузия)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

За кратковременно подържане инотропната функция на сърцето при лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност, свързана с миокарден инфаркт, по време на сърдечна операция, кардиомиопатии, септичен и кардиоген шок.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Dobutamine трябва да се дозира индивидуално, в зависимост от отговора на пациента към лечението и появата на нежелани лекарствени реакции. Продължителността на инфузията зависи от индивидуалните особености на всеки пациент. Продължителната инфузия на dobutamine 72 или повече часа, може да доведе до поява на толерантност и необходимост от увеличаване на дозата. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата преди прекъсване лечението с dobutamine.

Възрастни:

При по-голяма част от пациентите се получава задоволителен отговор при прилагане на 2.5 до 10 µg/kg/min.

В отделни случаи се прилагани дози до 40 µg/kg/min.

Деца:

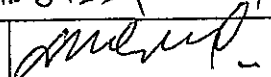
Използвани са дози между 1 и 15 µg/kg/min.

При деца минималната ефективна доза е по-висока, отколкото при възрастни. Необходимо е повишено внимание при прилагане на по-високи дози, тъй като при децата максималната поносима доза е по-ниска от тази при възрастни. Повечето нежелани реакции, особено тахикардия, се наблюдават при доза равна или по-голяма от 7.5 µg/kg/min. Дозата при деца трябва да се определя внимателно и индивидуално, следвайки по-малка терапевтична ширина в детската възраст.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 8413 / 18.12.07

046/11.11.03



Таблицы, показващи скоростта на инфузията при различни дози, според различните изходни концентрации на dobutamine:

Дозировка за перфузорна помпа:

Един флакон от 250 mg dobutamine, разтворен в 50 ml инфузионен разтвор.

Режим на дозиране		Скорост на инфузията ml/hour* (ml/min)*		
		Тегло на пациента		
		50 kg	70 kg	90 kg
Ниски дози 2.5 µg/kg/min	ml/hour (ml/min)	1.5 (0.025)	2.1 (0.035)	2.7 (0.045)
Средни дози ml/час 5 µg/kg/min	ml/ hour (ml/min)	3.0 (0.05)	4.2 (0.07)	5.4 (0.09)
Високи дози ml/час 10 µg/kg/min	ml/ hour (ml/min)	6.0 (0.10)	8.4 (0.14)	10.8 (0.18)

*При двойна концентрация (т. е. при 2 по 250 mg dobutamine в 50 ml разтвор) скоростта на инфузията трябва да се намали наполовина.

Дозировка при апарат за инфузия:

Един флакон от 250 mg dobutamine, разтворен в 500 ml разтвор.

Режим на дозиране		Скорост на инфузията ml/hour* (drops/min)*		
		Тегло на пациента		
		50 kg	70 kg	90 kg
Ниски дози 2.5 µg/kg/min	ml/hour (drops/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Средни дози 5 µg/kg/min	ml/hour (drops/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Високи дози 10 µg/kg/min	ml/ hour (drops/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

*При двойна концентрация, т. е. при 2 по 250 mg dobutamine в 500 ml разтвор или съответно 250 mg dobutamine в 250 ml разтвор, скоростта на инфузията трябва да се намали наполовина.

Препоръчва се преди спиране на Dobutamin, дозата да се редуцира постепенно.

Начин на приложение

Dobutamin Solvay® 250 се предлага за употреба в 50 ml неразреден разтвор. Възможно е и допълнително разреждане преди прилагане. Подходящи разтвори за разреждане са 5% разтвор на глюкоза, физиологичен разтвор или разтвор на Рингер-лактат.

Dobutamin Solvay® 250 е предназначен само за интравенозна инфузия. Поради краткия си полу-живот, dobutamine трябва да се прилага под формата на продължителна



интравенозна инфузия. След разреждане, dobutamine се въвежда с помощта на интравенозна игла или катетър, чрез вградено капково устройство или друга, позволяваща точно дозиране техника. Високите концентрации на dobutamine трябва да се въвеждат само с помощта на инфузионна помпа, при осигурено точно дозиране.

4.3 Противопоказания

Dobutamine е противопоказан в следните случаи:

- известна свръхчувствителност към dobutamine или към някоя от съставките на продукта
- тежки хиповолемични състояния
- механични пречки за напълване на сърдечната камера и/или кръвообръщението (напр. сърдечна тампонада, констриктивен перикардит, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия/идиопатична хипертрофична суб-аортна стеноза и тежка стеноза на аортната клапа)
- едновременно лечение с MAO-инхибитори

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Хиповолемията трябва да бъде коригирана преди започване на лечението с dobutamine.

По време на приложението на dobutamine трябва много стриктно да се проследяват сърдечната честота и ритъм, кръвното налягане, диурезата и скоростта на инфузията. При възможност, да се мониторира продължително минутния сърдечен обем, централното венозно налягане и белодробното капилярно налягане.

В случай на нежелано повишаване на сърдечната честота или систоличното налягане, или поява на аритмия, дозата на dobutamine трябва да се редуцира или лечението временно да се преустанови.

Обикновено използването на dobutamine при пациенти с исхемия на миокарда се решава за всеки конкретен случай.

Влошаване на клиничните симптоми може да се наблюдава при пациенти с тежка коронарна болест, особено ако терапията с dobutamine е свързана със значително повишаване на сърдечната честота и/или артериалното налягане.

Пациентите с камерно трептене или мъждене трябва да се дигитализират преди началото на лечението с dobutamine. Пациентите с хипертензия са с повишен риск от допълнително повишаване на кръвното налягане.

Може да се наблюдава слабо понижение на серумния калий, което изисква неговото мониториране.

При прилагане на dobutamine в дози по-високи от препоръчаните за кратковременно поддържане на инотропната функция на сърцето (например по време на добутамин-стрес ехокардиография) са докладвани случаи на ангина пекторис, тахи- и брадикардия, аритмия, хипер- и хипотензия. Рядко може да възникат сериозни нежелани кардиоваскуларни реакции, включително трансмурална исхемия, миокарден инфаркт, внезапно спиране на сърцето.



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременно приложение на dobutamin с :

- *β-блокери*, може да доведе до отслабване или противодействие на положителния инотропен ефект на dobutamine. Като следствие от това, преобладаването на алфа-ефектите може да доведе до вазо-констрикция на периферните кръвоносни съдове, с повишение на кръвното налягане. Степента на това взаимодействие зависи от вида и продължителността на бета рецепторната блокада.
- *α-рецепторни блокади* - възможно е увеличаване на бета-миметичните ефекти на dobutamine с проява на допълнителна тахикардия и периферна вазодилатация
- *венозни вазодилататори* (напр. нитрати; нитроглицерин-натрий), може да предизвика по-голямо повишаване на минутния сърдечен обем, както и да провокира по-изразено понижаване на периферното съдово съпротивление и на камерното диастолно налягане, в сравнение със самостоятелното приложение на двата агента.
- *АСЕ инхибитори* (напр. каптоприл) и при високи дози dobutamine може да доведе до повишение на минутния сърдечен обем, заедно с повишена кислородна консумация от страна на сърдечния мускул. При тази комбинация е възможна поява на стенокардна болка и ритъмни нарушения
- *Dopamine* - води (като функция на допаминното дозиране) до по-изразеното повишаване на артериалното налягане, както и до спадане или липса на промени в камерното диастолно налягане.
- *МАО инхибитори* - противопоказано е, поради опасност от живото-застрашаващи нежелани лекарствени реакции (напр. хипертонични кризи, сърдечносъдова недостатъчност, аритмии и вътречерепни кръвоизливи).

Приложението на dobutamine може да доведе до повишени инсулинови нужди при пациенти с диабет. Нивата на глюкозата при диабетици в тези случаи трябва да се проверяват в началото на лечението с dobutamine, при смяна скоростта на инфузията и при преустановяване на инфузията и, ако е необходимо, дозите на инсулина трябва да се коригират.

4.6 Бременност и кърмене

Няма доказателства за тератогенен ефект на dobutamine при изследване на животни. Не са провеждани съответни проучвания при бременни и кърмещи жени. След краткотрайно прилагане на dobutamine на бременна жена в 18 гестационна седмица, се е родило здраво дете.

Dobutamine трябва да се прилага на бременни, само ако очакваната полза от лечението надвишава потенциалния риск за плода. Ако по време на кърмене се налага лечение, то кърменето трябва да се преустанови по време на терапията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индикациите за приложение на лекарствения продукт изключват възможността за шофиране и работа с машини и съответно възможните ефекти върху тези способности.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много от нежеланите лекарствени реакции са дозо-зависими, но са редки при дози под 7.5 µg/kg/min. Dobutamine може да причини отчетливо увеличение на сърдечната честота или кръвното налягане, особено систоличното. В терапевтични дози, сърдечната честота се повишава с 5-15 удара в минута при по-голяма част от пациентите и с 30 или повече удара в минута при 10 % от пациентите. Подобно на това, повишение на систоличното налягане с 10-20 mmHg се наблюдава при повечето пациенти, а с 50 mmHg или повече е наблюдавано при 7.5 % от пациентите. При пациенти с артериална хипертония се наблюдава по-голяма покачване на кръвното налягане.

Dobutamine може да предизвика или да засили съществуващи камерни аритмии; например дозо-зависимо повишение на камерни екстрасистоли по време на добутаминова инфузия е наблюдавано при 5 % от пациентите. Камерни тахикардии или камерно мъждене възникват рядко. За брадикардия се съобщава рядко.

Тъй като Dobutamine скъсява времето на AV провеждане, пациентите с предсърдно трептене или мъждене са с повишен риск от нарастване на камерната честота. Пациенти с предсърдно трептене и бързо камерно провеждане трябва да се дигитализират преди началото на добутаминовата инфузия.

Рязко и изразено спадане на артериалното налягане се наблюдава рядко, като намаляването на дозата или прекратяването на инфузията водят до нормализиране на състоянието и само в отделни случаи се налага провеждане на специфично лечение. В отделни случаи е наблюдавана незначителна вазоконстрикция, главно при пациенти, наскоро лекувани с бета-блокери.

Симптоми на ангина пекторис са наблюдавани при 1-3 % от пациентите, особено в напреднала възраст или при такива с тежка коронарна болест, особено ако няма изявена сърдечна недостатъчност. В редки случаи могат да се появят сериозни сърдечно-съдови нежелани реакции, включително исхемия на миокарда, миокарден инфаркт и внезапно спиране на сърцето.

Около 1-3 % от пациентите са имали оплаквания от главоболие, гадене, гръдна болка, палпитации и недостиг на въздух, чести позиви за уриниране и повръщане. Редки са случаите на свръхчувствителност като кожен обрив, температура, еозинофилия и бронхоспазъм. Признаци и симптоми на исхемия на миокарда могат да се проявят понякога.

Рядко се наблюдава флебит на мястото на инфузията. Описани са случаи на локално възпаление при случайно попадане на продукта извън вената, като кожна некроза е докладвана, само в отделни случаи.

Подобно на други катехоламини, dobutamine може да доведе до понижаване нивото на серумния калий, но рядко се стига до хипокалиемия.

Dobutamin може да потисне функциите на тромбоцитите *in vivo* и *in vitro*. Инхибирането на тромбоцитната агрегация е преходно и с клинично значение, само при продължителна инфузия за няколко дни. В изолирни случаи са наблюдавани ретехии.



Прилагането на dobutamine при деца, може да предизвика по-изразено повишаване на сърдечната честота и/или кръвното налягане, както и по-слабо понижаване на белодробното капилярно налягане, в сравнение при възрастни. Повишение на белодробното капилярно налягане също е наблюдавано, особено при деца под 1 година.

4.9 Предозиране

Признаци на предозиране:

Предозиране с dobutamine се наблюдава рядко. Симптомите, свързани предимно с ексцесивната стимулация на бета-рецепторите могат да включват гадене, повръщане, загуба на апетит, тремор, тревожност, палпитации, главоболие, симптоми на ангина пекторис и неспецифична гръдна болка. Позитивният инотропен и хронотропен ефект може да доведе до хипертония, исхемия на миокарда, тахиаритмии (надкамерни и камерни) и камерни фибрилации. Хипотония може да възникне в резултат на периферна вазодилатация.

Лечение на предозирането:

Временно преустановяване инфузията на dobutamine, поради кратката продължителност на действие (полу-живот 2-3 min). Мониториране на пациента и при необходимост, веднага започване на реанимационни мероприятия. Трябва да се осигури баланс на кръвните газове и серумните електролити. Тежки камерни аритмии могат да се лекуват с приложение на лидокаин или бета-блокери (напр. пропранолол). При хипертония, понижаване на дозата или преустановяване на инфузията обикновено е достатъчно.

Ако продуктът случайно се приеме перорално, може да настъпи непредсказуема абсорбция през устата или стомашно-чревния тракт. Прилагането на активен въглен може да намали абсорбцията и често е по-ефективен от прилагане на еметизи или стомашна промивка.

Не е установено при предозиране на dobutamine да има полза от форсирана диуреза, перитонеална диализа, хемодиализа или хемоперфузия чрез използване на активен въглен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Dobutamine е директно действащо инотропно средство, активиращо както β -1, така и α -1 рецепторите на сърцето. Той притежава и индиректен хронотропен ефект, чрез периферна вазодилатация.

Dobutamine:

- повишава контрактилитета на миокарда и повишава ударния обем и сърдечния дебит,
- има агонистично действие върху периферните β -2 рецептори и в по-малка степен върху периферните α -2 рецептори, като може да прояви и положителен хронотропен ефект върху периферните съдове, но тези ефекти са по-малко изразени в сравнение с някои други катехоламини,



- има дозо-зависими хемодинамични ефекти: увеличава сърдечният дебит, главно в резултат на повишаване на ударния обем; увеличава сърдечната честота, особено при по-високи дози; понижава диастолното налягане на лявата камера и системната съдова резистентност, а при високи дози и пулмо-капилярната резистентност,
- намалява времето за възстановяване на синусовия възел и времето за провеждане през AV възела
- преходно понижава агрегацията на тромбоцитите,
- повишава потребностите от кислород на миокарда, но увеличението на сърдечния дебит и последващото повишение на коронарния кръвоток, обикновено компенсират тези ефекти и води до по-благоприятен кислороден баланс в сравнение с други субстанции с положително инотропно действие,
- не въздейства върху допаминовите рецептори и за разлика от dopamine например, няма ефект върху освобождаването на ендогенен норадреналин,
- няма директен допаминергичен ефект върху бъбречната перфузия,
- може да доведе до склонност към аритмия.

При сърдечна недостатъчност заедно с остра или хронична миокардна исхемия, dobutamine трябва да се прилага в дози, които не водят до изразено повишаване на сърдечната честота и/или на артериалното налягане, тъй като в противен случай, (особено при относително добра камерна функция) влошаване на исхемията не може да се изключи.

Фармакологична толерантност може да възникне след непрекъснатата инфузия от 72 часа, вероятно чрез намаляване капацитета на действие на аденил-циклазната система.

5.2 Фармакокинетични свойства

Началото на действие се появява около 1-2 минути след започване на инфузията, докато плазмени steady-state концентрации при продължаване на инфузията се достигат след 10-12 минути. Плазмените steady-state концентрации се покачват линейно като функция от дозата и скоростта на инфузия. Плазменото време на полу-елиминиране е 2-3 минути. Обемът на разпределение е 0.2 l/kg телесна маса.

Плазменият клирънс не зависи от сърдечния дебит и е 2.4 l/min/m^2 . Добутамин се метаболизира предимно в тъканите и в черния дроб. Метаболизира се главно до конюгирани глюкурониди и до фармакологично неактивния 3-O-methyldobutamine. Отделянето се през бъбреците и жлъчката. Повече от 2/3 от дозата се елиминира с урината под формата на глюкурониди и неактивния 3-O-methyldobutamine.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

LD₅₀ след интравенозно приложение на dobutamine е около 100mg/kg при мишки и плъхове и е >40 mg/kg при кучета. Действието започва веднага под формата на краткотраен колапс. Преживелите животни показват хиперактивност с увеличена сърдечна честота и честота на дишане, мидриаза и саливация през първите часове.

Хронична токсичност

При изследване на подостра токсичност (повече от 14 дни), дозите на добутамин били 10 mg/ kg тегло /дневно, интравенозно при плъхове и 15 mg/ kg тегло /дневно при кучета.



дневно или 50 µg/kg/min като продължителна инфузия) при кучета. Кардиотоксичният ефект при кучета е бил свързан с внезапни промени в ЕКГ. Интравенозно приложение на dobutamine за 30 дни при дози 2 mg/kg за плъхове и 1.4 mg/kg за кучета не показва токсичен ефект. При дневни дози до 24 mg/kg при кучета и 80 mg/kg при плъхове, и двата вида животни показват дозо-зависимо увреждане на миокарда и хипертрофия на ацинарните клетки на паротидната жлеза. При плъхове най-високата доза води до 100 % смъртност за 19 дни.

При 6 месечно проучване върху кучета с интравенозни дози до 6 mg/kg не е наблюдавана друга проява на токсичност, освен фармакологичните ефекти /тахикардия с повишаващи се амплитуди, кожни обриви, прострация, повръщане, тремор и саливация/.

Не са провеждани тестове за мутагенност или канцерогенност.

Репродуктивна токсичност

Няма доказателства за тератогенност при плъхове и зайци. При токсични за майката дози, са наблюдавани нарушения в имплантацията, както и пре- и пост-натално забавяне развитието на плода при плъховете. Dobutamine не оказва въздействие върху фертилитета на мъжки и женски плъхове.

Локална поносимост

Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции на инжекционното място след i.v. приложение при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

- L-cysteine hydrochloride monohydrate
- sodium chloride
- citric acid monohydrate
- water for injections
- sodium hydroxide

6.2 Физико-химични несъвместимости

Dobutamin Solvay[®]250 не трябва да се прибавя към 5% натриев бикарбонат или други алкални разтвори. Поради възможна физическа несъвместимост, се препоръчва Dobutamin Solvay[®]250 да не се смесва с други лекарства.

Известни са следните несъвместимости с:

- Acyclovir
- Alteplase
- Aminophylline
- Bretylium
- Calcium chloride
- Calcium gluconate
- Cefamandole formiate
- Cephalothin sodium
- Dacarbazine



- Diazepam
- Digoxin
- Ethacrylic acid (sodium salt)
- Furosemide
- Heparin sodium
- Hydrocortisone sodium succinate
- Insulin
- Potassium chloride
- Magnesium sulphate
- Penicillin
- Phenytoin
- Streptokinase
- Verapamil

Dobutamine може да повлияе резултатите от HPLC анализа на хлорамфеникола

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Тъй като Dobutamin Solvay®250 не е показан за многократно приложение, той не съдържа консерванти. Информацията, съдържаща се в следващата таблица се отнася за стабилността на Dobutamin Solvay®250 и Dobutamin Solvay®250 в разтвор при различни температури и е свързана само с физико-химични свойства и няма микробиологичен аспект.

Приготвянето на Dobutamin Solvay®250 за приложение трябва винаги да става при оптимални хигиенни (асептични) условия.

Физическа и химическа стабилност:

Съхранение при:	Dobutamin Solvay® 250
60 ° C	Минимум 6 месеца
40 ° C	Минимум 6 месеца
30 ° C	18 месеца
2-8 ° C с NaCl*	Стабилен до 14 дни
2-8 ° C с глюкоза*	Стабилен до 14 дни
2-8 ° C с Ringer's lactate*	Стабилен до 14 дни
RT с NaCl*	24 часа
RT с глюкоза*	24 часа
RT с Ringer's lactate*	24 часа

*съотношение на смесване: съдържанието на 1 ампула в 500 ml разтвор за инфузия

6.5 Данни за опаковката

Безцветни стъклени ампули, тип I (Ph. Eur).

Опаковката съдържа 1 или 5 ампули (50 ml), поставени в твърда картонена кутия



6.6 Препоръки при употреба

Вж. т. 4.2.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Solvay Pharmaceuticals GmbH

Hans-Böckler-Allee 20

D-30173 Hannover / Germany

Тел.: 49 511 857 0

Факс: 49 511 857 3106

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ.

№ 20020956

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

27.11. 2002 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември, 2003 г.

