

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml,
Infusionslösungskonzentrat

Dobutamin-hameln 5 mg/ml,
Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle/Durchstechflasche Dobutamin-hameln beinhaltet Dobutaminhydrochlorid entsprechend 250 mg Dobutamin.

20 ml Ampulle
1 ml beinhaltet 12,5 mg Dobutamin.

50 ml Ampulle/Durchstechflasche
1 ml beinhaltet 5 mg Dobutamin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösungskonzentrat:
Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml

Infusionslösung:
Dobutamin-hameln 5 mg/ml

Das Produkt ist eine klare, farblose oder nahezu farblose Lösung.

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.

Hinweis:

Bei kardialen Schock charakterisiert durch Herzversagen mit schwerer Hypotension sowie bei septischem Schock kann sich Dobutamin zusätzlich zu Dopamin im Falle einer gestörten ventrikulären Funktion, eines erhöhten ventrikulären Füllungsdrucks und eines erhöhten systemischen Widerstands als sinnvoll erweisen.

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

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 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 µg Dobutamin/kg/min an. In Einzelfällen wurden Do-

sen bis 40 µg Dobutamin/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 Dobutamin-Infusion 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.

Siehe Tabellen

Die gewählte Infusionspumpe muss für das Volumen geeignet sein, welches gleich bleibend pro Minute verabreicht wird.

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

Dobutamin-Stressechokardiographie

Die Stressapplikation erfolgt als stufenweise zu steigende Dobutamin-Infusion.

Das am häufigsten angewandte Dosierungsschema beginnt mit 5 µg/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 µg/kg/min Dobutamin gesteigert.

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

Bei Kindern und Jugendliche beschränken sich die Erfahrungen auf Patienten, bei de-

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

Dosierung für Dauerinfusionsgeräte

Eine Ampulle (oder Durchstechflasche) **Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)/ Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg/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 Infusionspumpen

Eine Ampulle **Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)** verdünnt zu einem Lösungsvolumen von 50 ml (Endkonzentration 5 mg/ml) / eine Ampulle (oder Durchstechflasche) **Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg/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)

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml, 5 mg/ml

nen eine positiv inotrope Unterstützung erforderlich ist.

Art und Dauer der Anwendung

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)

Vor der Verabreichung muss das Infusionslösungskonzentrat weiter verdünnt werden. Nur zur intravenösen Infusion.

Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg/50 ml) Ampulle bzw. Vial

Nur zur intravenösen Infusion (Infusionspumpe). Eine Verdünnung ist nicht erforderlich.

Dobutamin-hameln kann auch verdünnt zur i.v.-Infusion verwendet werden. Geeignete Infusionslösungen: 5%ige Glucose-, 0,9%ige Natriumchlorid- oder 0,45%ige Natriumchlorid in 5%iger Glucoselösung (für detaillierte Informationen über geeignete Infusionslösungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6). Die Verdünnung der Infusionslösung sollte erst unmittelbar vor dem Gebrauch erfolgen (Hinweise zur Haltbarkeit siehe unter Abschnitt 6.3).

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

Es wird empfohlen, vor dem Absetzen von Dobutamin-hameln die Dosis schrittweise zu reduzieren.

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

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

Während der Anwendung von Dobutamin-hameln sollen 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.

Kinder und Jugendliche

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 µg/kg/Minute.

Dobutamin-Stressechokardiographie

Die Anwendung von Dobutamin im Rahmen der Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik darf nur durch einen Arzt erfolgen, der ausreichende persönliche Erfahrung mit kardio-

logischen Stresstests besitzt. Eine kontinuierliche Überwachung mittels Echokardiographie aller Wandbezirke sowie von EKG und Blutdruck ist notwendig.

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

4.3 Gegenanzeigen

Dobutamin darf nicht angewendet werden bei:

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

Dobutamin-Stressechokardiographie

Dobutamin darf zur Ischämie- 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 signifikanter Herzklappenfehler,
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV),
- Prädisposition für oder anamnetisch dokumentierten klinisch signifikanten oder chronischen Arrhythmien, insbesondere rekurrenter persistierender Kammer tachykardie,
- signifikanten Erregungsleitungsstörungen,
- akuter Peri-, Myo-, Endokarditis,
- Aortendissektion,
- Aortenaneurysma,
- ungenügender Beschallbarkeit,
- unzureichend eingestellter arterieller Hypertonie,
- Behinderung der ventrikulären Füllung (Perikarditis constrictiva, Perikardtamponade),
- Hypovolämie,
- frühere Anzeichen für eine Überempfindlichkeit gegenüber Dobutamin.

Hinweis:

Bei Verwendung von Atropin sind die für Atropin geltenden Gegenanzeigen zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dobutamin darf nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfid-Überempfindlichkeit angewendet werden.

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 sollten inotrope Substanzen wie Dobutamin bei der Behandlung von akutem Herzversagen mit Vorsicht angewendet werden.

Da Veränderungen des Serumkaliumspiegels auftreten können, sollte der Kaliumspiegel überwacht werden.

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 Umkehrereffekt tritt unter Umständen nicht unmittelbar ein.

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 verschiedenen 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.

Dobutamin-Stressechokardiographie

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 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),
- progressive 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.

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

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

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml.

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

Dieses Arzneimittel enthält 3,05 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml Dobutamin-hameln 5 mg/ml. Dies sollte bei Patienten mit kontrollierter Natrium-Diät beachtet werden.

Dobutamin-hameln enthält **Natriumdisulfid (E 223)**, welches selten allergische Reaktionen (Hypersensibilität) und asthmaähnliche Symptome (Bronchospasmus) verursachen kann.

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 betamimetischen 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 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 Füllungsdrucks.

Natriumdisulfid 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.

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 Stresschokardiographie-Protokolls, der höheren Gesamtdosis Dobutamin und der gleichzeitigen Gabe von Atropin erhöht sich das Nebenwirkungsrisiko.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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 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).
---------	--

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr selten:	Hypokaliämie.
--------------	---------------

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Kopfschmerzen.
---------	----------------

Herz-Kreislauf-Störungen

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.
Sehr selten:	Bradykardie, Myokardischämie, Myokardinfarkt, Herzstillstand.
Nicht bekannt:	Abfall des pulmonaren 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

Herz-Kreislauf-Störungen

Sehr häufig:	Pectanginöse Beschwerden, ventrikuläre Extrasystolen mit einer Frequenz von > 6/Min.
--------------	--

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml, 5 mg/ml

- Häufig: supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie.
- Gelegentlich: Kammerflimmern, Myokardinfarkt.
- Sehr selten: Auftreten eines AV-Blocks II°, koronare Vasospasmen. Hyper- und hypotensive Blutdruckentgleisungen, Auftreten eines intrakavitären Druckgradienten, Palpitationen.
- Nicht bekannt: Stresskardiomyopathie.

Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Bronchospasmus, Kurzatmigkeit.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

- Häufig: Übelkeit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig: Hautausschlag.
- Sehr selten: Petechiale Blutungen.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

- Häufig: Thoraxschmerzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Häufig: Vermehrter Harndrang bei hohen Dosierungen.

Allgemeine Störungen und Erscheinungen am Verabreichungsort

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

Weitere Nebenwirkungen

- Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Tremor, Harndrang, Hitze- und Angstgefühl, myoklonische Krämpfe.

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).

Als erstes sollte bei einer Überdosierung die Zufuhr von Dobutamin-hameln unterbrochen werden. Gegebenenfalls muss sofort mit Reanimationsmaßnahmen begonnen werden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen hat eine Überwachung und gegebenenfalls Korrektur der vitalen Parameter zu erfol-

gen, 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 sollte mit einem sublingual verabreichten Nitrat und/oder mit einem möglichst kurz wirkenden intravenös gegebenen Beta-Rezeptorenblocker (z.B. Esmolol) 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. 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 Dobutamin-überdosierungen 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 sollte mit einem möglichst kurz wirkenden intravenös applizierten Beta-Blocker 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: Adrenerge und dopaminerge Mittel
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 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. 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 Katecholamin-konzentrationen, 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 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.

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 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.

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

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 In-

fusion 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 µg/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

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

Präklinische 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 carcinogenem 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

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml
 Natriumdisulfid (E 223)
 Salzsäure
 Wasser für Injektionszwecke

Dobutamin-hameln 5 mg/ml
 Natriumdisulfid (E 223)
 Natriumchlorid
 Salzsäure
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bekannte 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.

Weitere bekannte Inkompatibilitäten für Natriumdisulfid sind:

- Chloramphenicol,
- Cisplatin.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden mit Ausnahme solcher, für die eine Kompatibilität nachgewiesen ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch:

3 Jahre.

Nach Anbruch und/oder Verdünnung:

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen der angebrochenen Ampulle vor Gebrauch beim Anwender. Normalerweise sollte die fertige Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml
 (250 mg/20 ml)

1, 5 und 50 Ampullen hergestellt aus farblosem, neutralem Glas, Type I Ph.Eur., zu je 20 ml Infusionslösungskonzentrat.

Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg/50 ml)
 1, 5 und 10 Ampullen hergestellt aus farblosem, neutralem Glas, Type I Ph.Eur., zu je 50 ml Infusionslösung.

Dobutamin-hameln 5 mg/ml (250 mg/50 ml)
 Durchstechflasche hergestellt aus farblosem, neutralem Glas, Type I Ph.Eur., mit Stopfen, Ph.Eur., zu 1, 5, 10 und 20 Durchstechflaschen 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

Vor der Anwendung ist das Infusionslösungskonzentrat auf ein Volumen von mindestens 50 ml zu verdünnen. Detaillierte Anweisungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 4.2.

Eine Verdünnung der Infusionslösung sollte erst unmittelbar vor Gebrauch erfolgen.

Zum Verdünnen sollte eine entsprechend geeignete Infusionslösung verwendet werden. Die chemische und physikalische Eignung wurde für 5%ige Glucose- und 0,9%ige Natriumchloridlösung sowie für 0,45% Natriumchlorid in 5%iger Glucoselösung nachgewiesen.

Nicht verbrauchte Lösung sollte entsorgt werden.

Hinweis:

Lösungen, die Dobutamin-hameln enthalten, können eine rosa Färbung aufweisen, die mit der Zeit kräftiger wird. Dies beruht auf einer leichten Oxidation des Wirkstoffes.

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml, 5 mg/ml

Doch tritt kein wesentlicher Aktivitätsverlust auf, wenn die vorgeschriebenen Aufbewahrungshinweise beachtet werden (s. auch Punkt 6.4 Besondere Lagerungs- und Aufbewahrungshinweise).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml 51613.01.00
Dobutamin-hameln 5 mg/ml 51613.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:
23/04/2004

Datum der letzten Verlängerung:
23/04/2009

10. STAND DER INFORMATION

05/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin