

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Dobutamin-ratiopharm® 250 mg
Trockensubstanz**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche mit 530 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 250 mg Dobutamin (als Hydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes Pulver

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 (PCPW) handelt.

Hinweis:

Bei kardiogenem Schock charakterisiert durch Herzversagen und schwerer 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 dekompensierter Herzinsuffizienz nach Herzchirurgie, Kardiomyopathien und nach kardiogenem oder septischem Schock resultieren.

**4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung**

Dobutamin muss individuell dosiert werden.

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

Erwachsenen

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

Tabelle, aus der für verschiedene Dosierungen die Infusionsraten bei unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen hervorgehen, z. B.:

Dosierung für Infusionspumpen

1 Durchstechflasche **Dobutamin-ratiopharm® 250 mg Trockensubstanz** à 250 mg Dobutamin auf 50 ml Lösungsvolumen:

Dosierungsbereich		Angaben in ml/Std. bzw. (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)

Dosierung für Dauerinfusionsgeräte

1 Durchstechflasche **Dobutamin-ratiopharm® 250 mg Trockensubstanz** à 250 mg Dobutamin auf 500 ml Lösungsvolumen*:

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

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 die Dosis schrittweise zu reduzieren!

Siehe Tabelle

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

Während der Anwendung von Dobutamin sollten Herzfrequenz, -rhythmus, Blutdruck, Urinfluss und Infusionsgeschwindigkeit eng-

maschig überwacht werden. Es sollten, wenn möglich, Herzminutenvolumen, zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCP) im Verlauf kontrolliert werden.

Hinweise zur Herstellung der Infusionslösung:

Dobutamin-ratiopharm® 250 mg Trockensubstanz wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Falls sich das Pulver nicht vollständig löst, gibt man weitere 10 ml hinzu.

Vor Verabreichung des gelösten Pulvers sollte **Dobutamin-ratiopharm® 250 mg Trockensubstanz** weiter verdünnt werden. Dazu können 5%ige Glukose-, isotonische Natriumchlorid-, Ringer-Lactat- oder Natriumlactatlösungen verwendet werden. Für den initialen Lösungsvorgang sollten Salzlösungen vermieden werden, da sie die Löslichkeit von Dobutaminhydrochlorid vermindern können.

Art und Dauer der Anwendung

Dobutamin-ratiopharm® 250 mg Trockensubstanz ist nach Auflösung des Pulvers nur zur intravenösen Infusion vorgesehen.

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

Hinweis:

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

Kinder und Jugendliche

Zur kontinuierlichen intravenösen Infusion via Infusionspumpe wird auf eine Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml (max. 5 mg/ml bei Flüssigkeitsbeschränkung) mit 5%iger Glucose- 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.

Intensiv-Neonatalogie

Es werden 30 mg/kg Körpergewicht auf ein Endvolumen von 50 ml Infusionsflüssigkeit verdünnt. Mit einer intravenösen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/Stunde wird eine Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Minute verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Dobutamin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dobutamin (als Hydrochlorid) oder einen 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
- Gabe von MAO-Hemmstoffen

Anwendung bei Risikopatienten: siehe Abschnitt 4.4

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch

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.

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

Die Verabreichung von Dobutamin kann bei diabetischen Patienten zu einem erhöhten Insulinbedarf führen. Bei Diabetikern sollten daher zu Beginn der Dobutamin-Therapie, bei Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und bei Abbruch der Infusion die Glukosespiegel kontrolliert und ggf. die erforderliche Insulindosis angepasst 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).

Dobutamin kann mit der HPLC-Bestimmungsmethode von Chloramphenicol interferieren.

Kinder und Jugendliche

Dobutamin wurde Kindern mit durch geringes Herzzeitvolumen bedingter Hypoperfusion verabreicht, die von dekompensierter Herzinsuffizienz, 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

- Durch kompetitive Hemmung am Rezeptor können die katecholaminergen Effekte von Dobutamin bei gleichzeitiger Verabreichung eines β -Rezeptorenblockers abgeschwächt sein. Zusätzlich können die dann überwiegenden α -Effekte zu einer peripheren Vasokonstriktion mit konsekutivem Blutdruckanstieg führen.
- Bei gleichzeitiger α -Rezeptorenblockade können die dann überwiegenden β -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 (siehe Abschnitt 4.4).
- 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.

- Die gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen ist kontraindiziert, da hierunter lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten können (z. B. hypertensive Krisen, Kreislaufversagen, Rhythmusstörungen und intrakranielle Blutungen).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft vorliegen, sollte Dobutamin 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

Es liegen keine Erfahrungen vor.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	≥ 10 % der Behandelten
häufig	< 10 %, aber ≥ 1 % der Behandelten
gelegentlich	< 1 %, aber ≥ 0,1 % der Behandelten
selten	< 0,1 %, aber ≥ 0,01 % der Behandelten
sehr selten	< 0,01 % der Behandelten
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Dobutamin kann in vivo und in vitro Thrombozytenfunktionen inhibieren. Eine Plättchenaggregationshemmung ist vorübergehend und klinisch nur bei längerer, kontinuierlicher Infusion (über Tage) relevant, petechiale Blutungen wurden beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Reaktionen wie Hautausschlag, Fieber, Eosinophilie und Bronchospasmus, die auf eine Überempfindlichkeit hindeuten, sind auch aufgetreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Wie andere Katecholamine kann auch Dobutamin zu einer Erniedrigung des Serumkaliumspiegels führen, sehr selten bis zur Hypokaliämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: 1–3 % der Patienten berichten über Kopfschmerzen.

Herzerkrankungen

Häufig: 1–3 % der Patienten berichten über Herzklopfen, Kurzatmigkeit.

Pectanginöse Beschwerden wurden bei 1–3 % der Patienten, insbesondere in höherem Lebensalter, beobachtet. Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung sind negative Auswirkungen, besonders wenn keine ausgeprägte Herzinsuffizienz begleitend vorliegt, auf den myokardialen Sauerstoffbedarf, die Beschwerdesymptomatik und den kardialen Metabolismus nicht auszuschließen.

Bereits in therapeutischen Dosierungen steigt in der Regel die Herzfrequenz an, bei den meisten Patienten um 5–15 Schläge/min. In klinischen Studien wurde bei 10 % der Patienten ein Anstieg der Herzfrequenz von ≥ 30 Schlägen/min beobachtet.

Gleichfalls ist ein Anstieg des systolischen Blutdrucks zu verzeichnen, bei den meisten Patienten 10–20 mmHg. In klinischen Studien wurde bei 7,5 % der Patienten ein Blutdruckanstieg von ≥ 50 mmHg beobachtet. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist mit einem stärkeren Blutdruckanstieg zu rechnen.

Dobutamin kann ventrikuläre Rhythmusstörungen auslösen oder vorbestehende verstärken. Bei 5 % der Patienten wurden unter Dobutamin-Infusion dosisabhängig vermehrt ventrikuläre Extrasystolen beobachtet.

Gelegentlich: Es wurde über einen plötzlichen und ausgeprägten Blutdruckabfall berichtet, der zumeist nach Dosisreduktion oder Absetzen der Infusion rasch wieder auf den Ausgangswert anstieg. Sehr selten kann eine Behandlung erforderlich sein.

Selten: Ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern.

Nicht bekannt: Da Dobutamin die AV-Überleitung verkürzt, kann bei Patienten mit Vorhofflimmern eine erhöhte Kammerfrequenz auftreten. Patienten mit Vorhofflimmern und schneller Überleitung auf die Kammer sollten daher vor der Dobutamin-Infusion digitalisiert werden.

Bei Kindern kann es zu einem ausgeprägteren An-

stieg von Herzfrequenz und/oder Blutdruck sowie einer geringeren Abnahme des pulmonalen Kapillardrucks kommen als bei Erwachsenen. Insbesondere bei Kindern im Alter von weniger als 1 Jahr wurden auch Anstiege des pulmonalen Kapillardrucks beobachtet.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Eine geringfügige Vasokonstriktion trat, vor allem bei Patienten auf, die zuvor mit β -Rezeptorenblockern behandelt wurden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: 1–3 % der Patienten berichten über Thoraxschmerzen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: 1–3 % der Patienten berichten über Übelkeit.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Bei Anwendung hoher Dosierungen wurde bei einigen Patienten über vermehrten Harndrang berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Über eine Phlebitis an der Infusionsstelle wurde berichtet. Bei versehentlich paravenöser Infiltration kann es zu lokalen Entzündungen unterschiedlichen Schweregrades kommen, sehr selten wurde über Hautnekrosen berichtet.

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-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Die Symptome sind im Allgemeinen durch eine übermäßige Stimulation der β -Rezeptoren bedingt. Sie können sich durch Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Tremor, Ängstlichkeit, Palpitationen, Kopfschmerzen, Angina-pectoris-Beschwerden und unspezifische Thoraxschmerzen äußern. Die positive inotrope und chronotrope kardi-ale Wir-

kung 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 wird rasch verstoffwechselt und hat nur eine kurze Wirkdauer (Halbwertszeit 2–3 min). 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 β -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 von Emetika oder Magenspülung ist. Der Nutzen von forcierter Diurese, Peritonealdialyse, Hämodialyse oder Hämo-perfusion mittels Aktivkohle ist bei Dobutamin-Überdosierungen 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 kardi-ale 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 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 Dopamin-Rezeptor 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 über mehr 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 Ventrikel-funktion, 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 Plasma-Clearance 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 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

• *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*

In 14-tägigen Untersuchungen zur subchronischen Toxizität wurden 10 mg/kg KG täglich i.v. bei der Ratte und 15 mg/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 Herzmuskel-schäden 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.

• *Tumorerzeugendes und mutagenes 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.

• *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*

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

Mannitol

6.2 Inkompatibilitäten

Bekannte physikalische Unverträglichkeiten bestehen mit:

- alkalischen Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat)
- Lösungen, die sowohl Natriumdisulfit, als auch Ethanol enthalten
- Aciclovir
- Aminophyllin
- Bretyliumtosylat
- Calciumchlorid
- Calciumgluconat
- Cefamandolformiat
- Cephalotin-Natrium
- Cephazolin-Natrium
- Diazepam
- Digoxin
- Etacrynsäure (Na-Salz)
- Furosemid
- Heparin-Natrium
- Hydrocortisonhydrogensuccinat (Na-Salz)
- Insulin
- Kaliumchlorid
- Magnesiumsulfat
- Penicillin
- Phenytoin
- Streptokinase
- Verapamil

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der Weiterverdünnung kann das in Wasser für Injektionszwecke aufgelöste Pulver bei Lagerung bei 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 An-

wendung erfolgen. Die Lösung muss innerhalb von 6 Stunden aufgebraucht bzw. darf danach nicht mehr verwendet werden. *Dobutamin-ratiopharm® 250 mg Trockensubstanz* ist nicht zur Mehrfachentnahme bestimmt.

Hinweis:

Lösungen, die Dobutamin 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 530 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

16481.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Juli 1992

Datum der Verlängerung der Zulassung:
21. August 2002

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt