

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml Infusionslösung

Wirkstoff: Dobutaminhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 50 ml enthält 280 mg Dobutaminhydrochlorid (entsprechend 250 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 positive inotrope Behandlung erforderlich ist, für Patienten mit kardialer Dekompensation infolge einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität, die entweder bedingt ist durch eine organische Herzerkrankung oder durch einen herzchirurgischen Eingriff, vor allem, wenn es sich um eine kardiale Dekompensation mit vermindertem Herzzeitvolumen (low cardiac output) und erhöhtem Pulmonalkapillar-Druck (PCP) handelt.

Hinweis:

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

Zur Ischämiediagnostik – wenn eine körperliche Belastung nicht durchführbar oder nicht aussagekräftig ist – und zur Vitalitätsdiagnostik im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung (Dobutamin-Stress-Echokardiographie).

Bei der Ischämiediagnostik ist bei körperlich belastbaren Patienten das Nutzen-Risiko-Profil für Dobutamin im Vergleich zur körperlichen Belastung weniger günstig, und die körperliche Belastung sollte bei diesen Patienten daher die Methode der Wahl sein.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Dobutamin muss individuell dosiert werden!

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

Bei Erwachsenen:

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

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

Dosierung für Spritzenpumpen

1 Ampulle à 250 mg Dobutamin auf 50 ml Lösungsvolumen

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)

Dosierung für Dauerinfusionsgeräte

1 Ampulle à 250 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)	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)

2 Ampullen à 250 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)

Dosen bis 40 µg Dobutamin/kg KG/min verabreicht.

Bei Kindern:

Dosierungen zwischen 1 und 15 µg Dobutamin/kg KG/min wurden verwendet. Es gibt Hinweise, dass die minimale effektive Dosierung im Kindesalter höher liegt als bei Erwachsenen. Vorsicht ist bei hohen Dosierungen geboten, da gleichfalls Hinweise bestehen, dass die maximal tolerierte Dosierung bei Kindern niedriger liegt als bei Erwachsenen. Bei Dosierungen größer/gleich 7,5 µg Dobutamin/kg KG/min wurden die meisten Nebenwirkungen (insbesondere Tachykardien) beobachtet. Die erforderliche Dosis bei Kindern sollte vorsichtig titriert werden, um der vermutlich geringeren „therapeutischen Breite“ im Kindesalter Rechnung zu tragen!

Es wird empfohlen, vor dem Absetzen von Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml die Dosis schrittweise zu reduzieren!

Siehe Tabellen oben

Wegen der kurzen Halbwertszeit muss Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

Während der Anwendung von Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml sollten Herzfrequenz, -rhythmus, Blutdruck, Urinfluss und Infusionsgeschwindigkeit engmaschig überwacht werden. Es sollten, wenn möglich, Herzminutenvolumen, zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) im Verlauf kontrolliert werden.

Dobutamin-Stress-Echokardiographie:

Die Stressapplikation erfolgt als stufenweise zu steigende Dobutamin-Infusion.

Bei dem derzeit am häufigsten angewandten Dosierungsschema (s. Abb.) beginnt die Belastung mit 5 µg/kg KG/min Dobutamin. Bis zum Erreichen eines diagnostischen Endpunktes (siehe auch Art und Dauer der Anwendung) wird die Dosierung alle 3 Minuten auf 10, 20, 30, 40 µg/kg KG/min gesteigert.

Auf der höchsten Titrationsstufe wird ab der 4. Minute jeweils im Minutenabstand zusätzlich 0,25 mg Atropin fraktioniert bis zu einer Gesamtdosis von 1 mg Atropin injiziert.

Alternative Dosierungsschemata betreffen die Maximaldosierung von Dobutamin (bis 50 µg/kg KG/min), die Maximaldosierung von Atropin (bis 2 mg) bzw. den Zeitpunkt der Atropin-Applikation.

Dosierschema

Dobutamin-Stressechokardiographie

Zeit (min)	Dobutamin Infusion (µg/kg KG/min)	Atropin i.v. Bolus (mg)
0		
3	5	
6	10	
9	20	
12	30	
15	40	0,25
		0,25
		0,25
19		0,25

Art und Dauer der Anwendung

Hinweise zur Herstellung der Infusionslösung

Nur zur intravenösen Infusion. Eine weitere Verdünnung ist nicht erforderlich.

Jedoch kann Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml auch verdünnt zur intravenösen Infusion (als Infusionslösungskonzentrat) verwendet werden. Dazu können 5%ige Glucose-, isotonische Natriumchlorid-, oder Ringerlactat-Lösungen verwendet werden.

Die Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung sollte erst unmittelbar vor Anwendung erfolgen. Diese Lösung muss innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht bzw. darf danach nicht mehr verwendet werden. Die Lagerungstemperatur der verdünnten Lösung muss 2° – 8° C betragen.

Lösungen, die Dobutamin-Carinopharm 250 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.

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.

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

Dobutamin-Stress-Echokardiographie:

Die Anwendung von Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml im Rahmen der Ischämie-

ämie- und Vitalitätsdiagnostik darf nur durch einen Arzt erfolgen, der ausreichende persönliche Erfahrung mit kardiologischen Stresstests und in der Intensivmedizin besitzt.

Eine kontinuierliche Überwachung mittels Echokardiographie aller Wandbezirke sowie von EKG- und Blutdruckparametern ist notwendig. Überwachungsgeräte sowie Notfallmedikation müssen bereitstehen (z. B. Defibrillator, intravenöse Beta-Rezeptorenblocker, Nitrate etc.) und bezüglich Reanimation geschultes Personal muss vorhanden sein.

Die Belastung mit Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml im Rahmen der Ischämiediagnostik muss bei Auftreten von einem der folgenden diagnostischen Endpunkte beendet werden:

- neu aufgetretene Wandbewegungsstörung in >1 Wandsegment (16-Segment-Modell)
- Erreichen der Ziel-Herzfrequenz [(220 – Lebensalter) × 85 %]
- Zunahme des endsystolischen Volumens
- progrediente Arrhythmien (z. B. das Auftreten von Couplets, ventrikulären Salven etc.)
- progrediente Erregungsleitungsstörungen
- progrediente Erregungsrückbildungsstörungen (ischämiebedingte ST-Strecken-senkung horizontal über 0,2 mV, ST-Streckenhebung progredient oder monophasisch)
- systolischer Blutdruckabfall (>20 mmHg)
- progredienter übermäßiger Blutdruckanstieg (z. B. >220 mmHg systolisch, >120 mmHg diastolisch)
- progrediente Angina pectoris
- progrediente Dyspnoe
- progredienter Schwindel
- schwere Komplikationen (siehe u. a. Punkt 4.8 Nebenwirkungen)

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

4.3 Gegenanzeigen

Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Dobutamin oder einen der sonstigen Bestandteile
- mechanischer Behinderung der ventrikulären Füllung und/oder des Ausflusses, wie z. B. Perikardtamponade, Perikarditis constrictiva, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Aortenstenose
- hypovolämischen Zuständen
- Gabe von MAO-Hemmstoffen

Dobutamin-Stress-Echokardiographie:

Dobutamin darf zur Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik nicht angewendet werden bei:

- frischem Myokardinfarkt (in den vergangenen 10 Tagen)
- instabiler Angina pectoris
- Hauptstammstenose der linken Herzkranzarterie
- hämodynamisch signifikanter Ausflussbehinderung des linken Ventrikels

- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie
- hämodynamisch signifikantem Herzklappenfehler
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- Prädisposition für oder anamnestisch dokumentierten klinisch signifikanten oder chronischen Arrhythmien insbesondere rekurrenter/persistierender Kammer-tachykardie
- signifikanten Erregungsleitungsstörungen
- akuter Peri-, Myo-, Endokarditis
- Aortendissektion
- unzureichend eingestellter arterieller Hypertonie
- Behinderung der ventrikulären Füllung (Perikarditis constrictiva, Perikardtamponade)
- Gabe von MAO-Hemmstoffen
- Hypovolämie
- frühere Anzeichen für eine Empfindlichkeit gegen Dobutamin.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dobutamin-Stress-Echokardiographie:

- Die Anwendung von Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml 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 und in der Intensivmedizin besitzt.
- Eine kontinuierliche Überwachung mittels Echokardiographie aller Wandbezirke sowie von EKG- und Blutdruckparametern ist notwendig. Überwachungsgeräte sowie Notfallmedikation müssen bereitstehen (z. B. Defibrillator, intravenöse Beta-Rezeptorenblocker, Nitrate etc.) und bezüglich Reanimation geschultes Personal muss vorhanden sein.
- Weiterhin sind die unter Dosierung, Art und Dauer der Anwendung definierten Endpunkte zu beachten.
- Beim Auftreten von schweren Komplikationen unter der diagnostischen Anwendung von Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml muss die Infusion sofort beendet und eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Ventilation sichergestellt werden.
- Die Behandlung von pectanginösen Beschwerden oder einer bedrohlichen Tachykardie sollte mit einem möglichst kurz wirkenden, intravenös gegebenen Beta-Rezeptorenblocker oder anderen Antiarrhythmika erfolgen. Eine Angina pectoris kann ggfs. auch mit einem sublingual verabreichten Nitrat und/oder Betablockern behandelt werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

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

höhte Empfindlichkeit gegen Katecholamine).

Die intraarterielle Gabe von Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml ist unbedingt zu vermeiden, da eine potentielle vasokonstriktorische Wirkung mit der Gefahr einer Gewebeschädigung nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Unter Dobutamin-Therapie wurde eine regionale Zu- oder Abnahme des koronaren Blutflusses beobachtet, die den myokardialen Sauerstoffbedarf verändern kann. Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankung 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.

Im Falle eines unerwünschten Anstiegs der Herzfrequenz oder des systolischen Blutdrucks oder falls eine Arrhythmie ausgelöst oder verstärkt wurde, ist eine Dosisreduzierung oder vorübergehendes Absetzen von Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml indiziert. Da eine leichte Abnahme des Serumkaliumspiegels auftreten kann, sollte eine Überwachung des Kaliumspiegels in Betracht gezogen werden.

Dobutamin kann mit der HPLC-Bestimmungsmethode von Chloramphenicol interferieren.

1 Ampulle Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml enthält in 50 ml Infusionslösung ca. 155 mg Natrium-Kationen. Dieser Natriumgehalt ist bei Patienten mit einer natriumkontrollierten Diät zu berücksichtigen.

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 oder umgekehrt 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 Füllungsdrucks.
- Die gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen ist kontraindiziert, da hierunter lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten können (z. B. hypertensive Krisen, Kreislaufversagen, Rhythmusstörungen und intrakranielle Blutungen).
- Dobutamin kann mit der HPLC-Bestimmungsmethode von Chloramphenicol interferieren.

Dobutamin-Stress-Echokardiographie:

- Unter vorausgegangener antianginöser Therapie ist die ischämische Reaktion auf eine Belastung geringer ausgeprägt oder kann auch gänzlich fehlen.
- Bei der Zugabe von Atropin auf der höchsten Titrationsstufe von Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml ist folgendes zu beachten:
Durch die verlängerte Dauer des Stress-Echokardiographie-Protokolls, der höheren Gesamtdosis Dobutamin und der gleichzeitigen Gabe von Atropin erhöht sich das Nebenwirkungsrisiko.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft vorliegen, sollte Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml bei Schwangeren nur bei vitaler Indikation eingesetzt werden, wenn eine risikoärmere Behandlung nicht 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 sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Eosinophilie
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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypokaliämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Herzkrankungen

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. Ventrikuläre Rhythmusstörungen, dosisabhängige ventrikuläre Extrasystolen, pectanginöse Beschwerden, Palpitationen.

Gelegentlich: Blutdruckabfall; Vasokonstriktion vor allem bei Patienten, die zuvor mit Beta-Rezeptorenblockern behandelt wurden

Selten: Ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern, Myokardischämie, Myokardinfarkt, Herzstillstand

Sehr selten: Bradykardie

Nicht bekannt: Erhöhte Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern – bei diesen Patienten wird vor der Dobutamin-Infusion eine Digitalisierung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankung sind negative Auswirkungen, besonders wenn keine ausgeprägte Herzinsuffizienz begleitend vorliegt, auf den myokardialen Sauerstoffbedarf, die Beschwerdesymptomatik und den kardialen Metabolismus nicht auszuschließen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag

Sehr selten: Petechiale Blutungen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Thoraxschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Vermehrter Harndrang bei hoher Dosierung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber, Phlebitis

Sehr selten: Hautnekrosen

Nicht bekannt: Lokale Entzündungen unterschiedlichen Schweregrades bei versehentlich paravöser Infiltration

Kinder

Bei Kindern kann es zu einem ausgeprägteren Anstieg von Herzfrequenz und/oder Blutdruck sowie einer geringeren Abnahme des pulmonalen Kapillardruckes kommen als bei Erwachsenen.

Insbesondere bei Kindern im Alter von weniger als einem Jahr wurden auch Anstiege des pulmonalen Kapillardruckes beobachtet.

Dobutamin-Stress-Echokardiographie:

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Ventrikuläre Extrasystolen mit einer Frequenz >6/Min., pectanginöse Beschwerden

Häufig: Supraventrikuläre Extrasystolen bei Anwendung von Dobutamin zur Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik. Ventrikuläre Tachykardie.

Gelegentlich: Kammerflimmern

Selten: Myokardinfarkt

Sehr selten: Auftreten eines AV-Blocks II, Myokardruptur mit zum Teil tödlichen Ausgang, koronare Vasospasmen

Weitere Nebenwirkungen der diagnostischen Dobutamin-Belastung

Nicht bekannt: hyper- und hypotensive Blutdruckentgleisungen, das Auftreten eines intrakavitären Druckgradienten, Palpitationen, Schwindel, Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Tremor, Harndrang, Hitze- und Angstgefühl

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 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-Carinopharm 250 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-Carinopharm 250 mg/50 ml unterbrochen werden.

Gegebenenfalls muss sofort mit Reanimationsmaßnahmen begonnen werden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen hat eine Überwachung und gegebenenfalls Korrektur der vitalen Parameter zu erfolgen, für ausgeglichene Blutgase und Serumelektrolyte ist zu sorgen.

Schwere ventrikuläre Herzrhythmusstörungen lassen sich durch die intravenöse Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers oder eines anderen Antiarrhythmikums behandeln.

Die Behandlung einer Angina pectoris sollte mit einem sublingual verabreichten Nitrat und/oder einem möglichst kurz wirksamen intravenösen Beta-Rezeptorenblocker erfolgen.

Bei hypertoner Blutdruckreaktion ist gewöhnlich eine Reduktion der Dosis oder Absetzen der Infusion ausreichend.

Bei peroraler Aufnahme ist das Ausmaß der Resorption aus dem Mund oder Gastrointestinaltrakt nicht vorhersagbar. Sollte versehentlich eine perorale Aufnahme erfolgt sein, kann möglicherweise durch die Gabe von Aktivkohle, die häufig wirkungsvoller ist als die Gabe von Emetika oder Magenspülung, die Resorption vermindert werden.

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 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 des pharmakologischen Wirkprofils 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 Dopaminrezeptor an, und beeinflusst nicht, wie z. B. Dopamin, die Freisetzung endogenen Noradrenalins.

Die Sinusknotenerholungszeit und die AV-Überleitungszeit nehmen ab. Dobutamin kann zu einer Arrhythmie neigen. Bei längerer ununterbrochener Anwendung von 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 Ventrikelfunktion, eine Zunahme der Ischämie nicht auszuschließen ist.

Dobutamin hat keinen direkten dopaminer-gen Effekt auf die Nierendurchblutung.

Dobutamin-Stress-Echokardiographie:

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 aufgetretenen 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 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) 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 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 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) 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.

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 4mal täglich bzw. 50 µg/kg KG/min als Dauerinfusion beim Hund als verträgliche Dosen bestimmt. Kardiotoxische Effekte beim Hund waren mit frühzeitigen EKG-Veränderungen assoziiert.

Studien über 30 Tage mit intravenöser Verabreichung von Dosen bis zu 24 mg/kg KG täglich beim Hund und 80 mg/kg 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 KG (Ratte) bzw. 1,4 mg/kg KG (Hund) traten keine toxischen Effekte auf.

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

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 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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat, Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 36 %

6.2 Inkompatibilitäten

Bekannte physikalische Unverträglichkeiten bestehen mit:

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °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.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Ampullen (Klarglas Typ I gemäß Ph. Eur.).

Packungsgrößen:

Packung mit 1 Ampulle zu 50 ml (= 280 mg Dobutaminhydrochlorid)

Packung mit 10 Ampullen zu je 50 ml (= 280 mg Dobutaminhydrochlorid)

Packung mit 50 (5 × 10) Ampullen zu je 50 ml (= 280 mg Dobutaminhydrochlorid)

Musterpackung mit 1 Ampulle zu 50 ml (= 280 mg Dobutaminhydrochlorid).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CARINOPHARM GmbH
Bahnhofstraße 18
31008 Elze
Telefon: 0180 2 1234-01
Telefax: 0180 2 1234-02
E-Mail: info@carinopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

71685.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.05.2009/09.12.2013

10. STAND DER INFORMATION

08/2018

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ABGABEPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin