

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dopram®,
20 mg/ml, Injektionslösung
Wirkstoff:
Doxapramhydrochlorid 1 H₂O

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle mit 5 ml enthält 100 mg Doxapramhydrochlorid 1 H₂O.
(Hilfsstoffe siehe unter 6.1)

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Dopram® wird angewandt:
- bei durch Medikamente bedingter milder Depression des Zentralnervensystems, um die Atmung anzuregen,
 - zur kurzfristigen Behandlung chronischer Lungenerkrankungen mit akuter Hyperkapnie,
 - bei Apnoe oder Depression der Atmung nach der Narkose zur Anregung einer vertieften Atmung in der Aufwachphase, wenn eine Atemwegsobstruktion und/oder eine Hypoxie sowie ein Muskelrelaxantienüberhang ausgeschlossen sind,
 - bei zentralen Apnoen infolge Unreife des Atemzentrums bei Neu- und Frühgeborenen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dopram® kann mit 5%- und 10%iger Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung kombiniert werden. Eine Mischung von Dopram® mit alkalischen Lösungen (z.B. 2,5 % Thiopental-Natrium, Aminophyllin, Bikarbonat) führt jedoch zu einer Ausfällung.

Zur Behandlung einer medikamentös ausgelösten Depression des Zentralnervensystems nach Tabelle 1 (Methode 1 oder 2)

Siehe Tabelle 1

Methode 1: Intravenöse Injektion einer Einzeldosis und/oder wiederholte Einzeldosen

- a) Injektion einer Initialdosis von 2,0 mg/kg KG und Wiederholung in 5 min.
- b) Wiederholung derselben Dosis alle 1–2 h, bis der Patient suffizient spontan atmet. Auf ein Zurückfallen in eine Atemdepression ist zu achten, da Doxapram nicht den Metabolismus der Medikamente beeinflusst, die zu einer Atemdepression führen.
- c) Bei einem Rückfall sind die Injektionen in 1–2-stündlichem Abstand wieder aufzunehmen, bis eine suffiziente Spontanatmung wiederhergestellt werden konnte oder eine gesamte Tagesdosis von 3 g verabreicht wurde. Nötigenfalls kann eine assistierte Beatmung vorgenommen werden.
- d) Die angegebene Behandlung ist zu wiederholen, bis der Patient spontan atmet oder bis die tägliche Höchstdosis von 3 g verabreicht wurde.

Tabelle 1

Grad der Depression	Methode 1 Initialdosis + wiederholte i.v.-Injektion [mg/kg]	Methode 2 Geschwindigkeit der intermittierenden i.v.-Infusion [mg/kg/h]
leicht ¹⁾	1,0	1,0–2,0
mäßig ²⁾	2,0	2,0–3,0

¹⁾ leichte Depression

Klasse 0: im Schlafzustand, Aufwecken jedoch möglich, Fragen können beantwortet werden
Klasse 1: komatös, Abwehrbewegung auf schmerzhafte Reize, Reflexe erhalten

²⁾ mäßige Depression

Klasse 2: komatös, keine Abwehrbewegung auf schmerzhafte Reize, Reflexe erhalten
Klasse 3: komatös, Reflexe nicht auslösbar, keine Kreislauf- oder Atemdepression

Tabelle 2: Intravenöse Anwendung

	empfohlene Dosis [mg/kg]	Höchstdosis für die Einzelinjektion [mg/kg]	Höchstdosis insgesamt [mg/kg]
Einzelinjektion	0,5–1,0	1,5	1,5
wiederholte Injektion, 5-min-Intervall	0,5–1,0	1,5	2,0
Infusion	0,5–1,0	–	4,0

- e) Wiederholte Dosen sollten nur an Patienten verabreicht werden, die eine Reaktion auf die Initialdosis gezeigt haben.
- f) Bleibt eine entsprechende positive Reaktion aus, so ist dies ein Hinweis auf eine erforderliche neurologische Überprüfung, ob die Ursache für die Atemdepression im ZNS liegen kann.

Methode 2: Intermittierende intravenöse Infusion

- a) Injektion einer Initialdosis wie bei Methode 1.
- b) Atmet der Patient suffizient spontan, ist auf einen Rückfall zu achten. Erfolgt keine Reaktion, ist mit der allgemeinen unterstützenden Behandlung 1–2 h fortzufahren und die Doxapram-Injektion ist zu wiederholen. Zeigt sich eine Anregung der Atmung, so ist eine intravenöse Infusion vorzubereiten, indem man zu 250 ml physiologischer Kochsalz- oder Glucoselösung 250 mg (12,5 ml) Doxapramhydrochlorid 1 H₂O zusetzt. Die Geschwindigkeit ist auf 1–3 mg/min (60–80 ml/h) je nach Gewicht des Patienten und dem Grad der Atemdepression einzustellen. Dopram® ist abzusetzen, sobald der Patient spontan suffizient atmet oder nach Ablauf von 2 h.
- c) Die unterstützende Behandlung ist ½–2 h lang fortzusetzen und Schritt b) zu wiederholen.
- d) Die Tagesmaximaldosis von 3 g Doxapramhydrochlorid 1 H₂O darf nicht überschritten werden.

Anwendung nach der Narkose

intravenöse Injektion nach Tabelle 2

Eine engmaschige Kontrolle der Herz-Kreislauf- und der Atmungsparameter ist während der Behandlung mit Dopram® und bis zum Auftreten einer suffizienten Spontanatmung erforderlich.

Intravenöse Infusion:

Zur Herstellung der Lösung werden 250 mg (12,5 ml) Doxapram in 250 ml Glucose- oder

physiologische Kochsalzlösung gegeben. Die Infusion wird eingeleitet mit ungefähr 5 mg/min, bis eine zufrieden stellende Atemtätigkeit zu beobachten ist. Dann wird auf 1–3 mg/min eingestellt. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte so festgesetzt werden, dass die gewünschte Anregung der Atmung mit einem Minimum an Nebenwirkungen aufrecht erhalten wird. Die empfohlene Gesamtdosis pro Infusion ist 4 mg/kg. Pro Behandlungssituation sollten 300 mg nicht überschritten werden.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung mit akuter Hyperkapnie

- a) 400 mg Doxapramhydrochlorid (20 ml) werden mit 180 ml der Infusionslösung gemischt (Konzentration 2,0 mg/ml). Die Infusion sollte eingeleitet werden mit 1–2 mg/min (0,5–1 ml/min). Nötigenfalls kann bis auf ein Maximum von 3 mg/min erhöht werden. Vor der Anwendung von Dopram® sollten die arteriellen Blutgaswerte bestimmt werden. Um sich gegen die schleichende Entwicklung einer CO₂-Retention und einer Acidose abzusichern, sollte die Bestimmung mindestens jede ½ h während der 2 h dauernden Infusion wiederholt werden. Eine Änderung der Sauerstoffkonzentration oder eine Änderung der Tropfgeschwindigkeit kann eine Neueinstellung der Infusionsgeschwindigkeit von Dopram® notwendig machen.
- b) Wenn die Blutgaswerte Anzeichen einer Verschlechterung zeigen, sollte die Dopram®-Infusion abgesetzt werden.
- c) Zusätzliche Infusionen, die über die einzelne Maximalmenge innerhalb von 2 h hinausgehen, werden nicht empfohlen.

Bei Neu- und Frühgeborenenapnoe

Dopram® kann als Alternative oder Ergänzung einer Xanthinderivatebehandlung der Neu- und Frühgeborenenapnoe eingesetzt werden.

Es wurden verschiedene Dosierungsschemata geprüft, die sich als wirksam erwiesen haben. Eine Bolusinjektion von 2–2,5 mg/

kg KG intravenös über 15–30 min gilt als Richtwert. Man sollte mit der niedrigsten Dosierung beginnen und sich langsam hochtitrieren. Anschließend kann eine Dauerinfusion mit 1 mg/kg/h vorgenommen werden. Für die Beurteilung von Plasmaspiegeln sollte der wirksame Keto-Metabolit mit in Betracht gezogen werden. Verschiedene Autoren sehen die Grenze zu risikobehafteten Spiegeln bei 9 µg/ml oder 4 µg/ml Doxapram + Metabolit (bei sehr kleinen Frühgeborenen).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Doxapramhydrochlorid,
- schwere Hypertonie, Koronarerkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, Thyreotoxikose, Phaeochromozytom; Störungen der Atemmechanik, wie z.B. mechanische Obstruktion in den Luftwegen, bei Rippenserienfraktur, Pneumothorax, Lungenembolie, neuromuskuläre Blockaden, Lungenfibrose, Asthma bronchiale, oder andere Zustände, die die Atemmechanik und Atemmuskulatur einschränken,
- zerebrale Krampfstörungen, Z. n. Schädelhirntrauma, Hirnödemen, Apoplexie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

1. Eine Sicherstellung freier Atemwege muss vor der Anwendung von Dopram® gewährleistet sein, da Dopram® Erbrechen auslösen kann.
2. Bei Verschlechterung der arteriellen Blutgaswerte soll Dopram® abgesetzt und eine mechanische Beatmung eingeleitet werden. Dopram® sollte nicht in Verbindung mit einer mechanischen Beatmung eingesetzt werden.
3. Paravenöse Injektion oder die Wahl der gleichen Injektionsstelle über längere Zeit könnte zu einer Thrombophlebitis oder zu lokaler Irritation der Haut führen. Eine zu schnelle Infusion kann Hämolyse verursachen.
4. Bei plötzlicher Hypotension oder Dyspnoe sollte Dopram® abgesetzt werden.
5. Arrhythmien bei akuter Ateminsuffizienz im Gefolge einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung sind wahrscheinlich auf eine Hypoxie zurückzuführen; in diesem Fall sollte Dopram® nur mit Vorsicht angewendet werden.
6. Bei schwer kranken Patienten sollte bei dem Versuch den pCO₂ zu reduzieren, die Infusionsgeschwindigkeit von Dopram® nicht erhöht werden, da dies mit einer Steigerung der Atemarbeit verbunden wäre.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Patienten, die ein Sympathomimetikum oder einen Monoaminoxidasehemmer erhalten, sollte Dopram® nur mit Vorsicht gegeben werden, da sich ein additiver Pressoreffekt einstellen kann.

Dopram® führt zu einer Zunahme der Adrenalin-Freisetzung. Volatile Anaesthetika, die das Myocard gegenüber Katecholaminen sensibilisieren (z.B. Halothan, Isofluran und Enfluran), sollten daher mindestens 10 min

vor der Dopram®-Anwendung abgesetzt werden.

Es liegen Berichte über Wechselwirkungen mit Theophyllin vor, die sich in Agitation und erhöhtem Skelettonus zeigen.

4.6 Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

Für die sichere Anwendung von Dopram® während der Schwangerschaft und der Stillzeit stehen nicht genügend klinische Unterlagen zur Verfügung. Es ist nicht bekannt, ob Doxapramhydrochlorid 1 H₂O die Plazentaschranke passiert oder mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Nutzen und mögliche Risiken für die Mutter und für das ungeborene bzw. gestillte Kind sind daher streng gegeneinander abzuwägen. Ist eine Anwendung während der Stillzeit unbedingt notwendig, ist abzustillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Patienten dürfen nach der Gabe von Dopram® nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen. Diese Warnung bezieht sich eher auf die zu behandelnden Grunderkrankungen.

4.8 Nebenwirkungen

1. Störungen des Nervensystems:
Kopfschmerzen, Schwindel, Angst, Verwirrtheit, Pupillenerweiterung, Hyperaktivität, unkontrollierte Bewegungen, Krämpfe, Spastizität, Zunahme der tiefen Sehnenreflexe, Klonus, beidseitiger Babinski-Reflex, Fieberzustände, Hitzegefühl, Schwitzen; Juckreiz und Paraesthesien (Wärmegefühl, Brennen oder Hitzegefühl besonders in der Genitalregion oder im Perineum).

2. Atemwege:

Husten, Atemnot, schnelles Atmen, Laryngospasmus und Bronchospasmus, Singultus und reaktive Hypoventilation.

3. Herz- und Gefäßsystem:

Phlebitis, Schwankungen der Herzfrequenz, flache T-Zacke, Arrhythmie, Brustschmerz, Engegefühl in der Brust. Ein leichtes bis mäßiges Ansteigen des Blutdruckes wird gewöhnlich beobachtet. Von Bedeutung kann der Blutdruckanstieg nur bei Patienten mit einer Hypertension werden (siehe Gegenanzeigen).

4. Gastrointestinaltrakt:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Stuhl drang.

5. Nieren- und Harnwege:

Harnretention, Blasenreizung mit spontaner Harnentleerung.

6. Untersuchungen:

Postoperativ wurde eine Abnahme des Hämoglobins, des Hämatokritwertes oder der Zahl der Erythrozyten gesehen. Bei bestehender Leukopenie kann es nach der Narkose und Dopram®-Anwendung zu einer weiteren Abnahme der Leukozyten kommen. Anstieg des Blutharnstoffes und Albuminurie wurde beobachtet. Der Kausalzusammenhang steht jedoch nicht fest, da in einigen Fällen mehrere Medikamente gleichzeitig verabreicht wurden.

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

Frühe Anzeichen einer Intoxikation sind Blutdruckanstieg, Tachykardie, Hyperaktivität der Skelettmuskulatur und eine Verstärkung der tiefen Sehnenreflexe. Deswegen sollte der Blutdruck, die Pulsfrequenz und die tiefen Sehnenreflexe periodisch überwacht werden und die Dosierung oder die Infusionsgeschwindigkeit entsprechend angepasst werden. Bei den empfohlenen Dosierungen sind Krampfanfälle unwahrscheinlich, aber es sollten intravenöse Antikonvulsiva, Sauerstoff und die für eine mögliche kardio-pulmonale Reanimation notwendigen Gerätschaften verfügbar sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Atemstimulans

ATC-Code: R07A B01

Doxapramhydrochlorid führt zu einer Atemstimulation über die peripheren Chemorezeptoren im Glomus caroticum. Darauf beruht die relativ spezifische Atemanregung nach therapeutischen Dosen. Erst nach Verabreichung höherer Dosen kommt es zu einer Anregung der Atemzentren in der Medulla mit zunehmender Erregung anderer Zentren des ZNS.

Das Einsetzen der Atmungsanregung wird gewöhnlich nach 20–40 s beobachtet. Die Wirkung erreicht ein Maximum nach etwa 1–2 min; die Wirkdauer schwankt nach einmaliger Injektion zwischen 5–12 min.

Die Atemanregung besteht in einer Vergrößerung des Atem-Minuten-Volumens hauptsächlich aufgrund einer Erhöhung des Atemzugvolumens und einer leichten Zunahme der Atemfrequenz.

Dopram® kann eine durch Medikamente hervorgerufene Atemdepression aufheben. Doxapram antagonisiert nicht die analgetische Wirkung von Opioiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Bolusinjektion oder Kurzinfusion fällt die Plasmakonzentration von Doxapram entsprechend einer mehr-exponentiellen Funktion ab. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 3,4 Stunden (Bereich 1,4–4,1 Stunden), das mittlere Verteilungsvolumen 1,5 l/kg und die Clearance (bezogen auf den ganzen Körper) 370 ml/min. Doxapram wird weitgehend metabolisiert; über 24 Stunden werden weniger als 5% einer i.v. Dosis im Urin unverändert ausgeschieden. Ein Metabolit (Ketodoxapram), in der Konzentration vergleichbar mit der ursprünglichen Substanz, war im Plasma mit einer ähnlichen Halbwertszeit nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die mittlere letale Dosis lag im Tierversuch bei einmaliger intravenöser Gabe im Bereich der humantherapeutisch maximal eingesetzten Gesamttagesdosis. Zeichen der Intoxikation waren tonisch-klonische Krämpfe.

In Versuchen an Ratten wurden bei intravenöser Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht über 10 Wochen und bei oraler Gabe von 40 mg/kg Körpergewicht oral über 4,5 Wochen Hypoxie-bedingte petechiale Hirnblutungen und Verlust von Purkinje-Zellen im Cerebellum beobachtet.

In vitro blockiert Doxapram exprimierte hERG-Kanäle in mikromolaren Konzentrationen, die im oberen Bereich humantherapeutisch eingesetzter Plasmakonzentrationen liegen. Diese Kanäle sind für die Repolarisation am Herzen verantwortlich. Daher hat Doxapram das Potenzial, bestimmte Formen von Herzrhythmusstörungen (Torsades de pointes) auszulösen.

In heutigen Standards nicht entsprechenden Tierstudien wurden keine reproduktionstoxikologischen oder teratogenen Effekte beobachtet.

In-vitro-Untersuchungen zur genetischen Toxikologie ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes mutagenes Potenzial. Langzeituntersuchungen zur Abklärung eines kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Hilfsstoffe**

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Chemische Inkompatibilitäten in Form von Ausfällungen sind bei der Mischung von Dopram® mit alkalischen Lösungen (z.B. 2,5 % Thiopental-Natrium, Aminophyllin, Bikarbonat) beobachtet worden. Da keine weiterführenden Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Dopram® nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 5 oder 10 Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung

6.6 Hinweise für die Handhabung

Zur einmaligen Anwendung. Restmengen sind zu verwerfen.

7. Inhaber der Zulassung

CARINOPHARM GmbH
Bahnhofstr. 18
31008 Elze

Telefon: 0180 2 1234-01*
Telefax: 0180 2 1234-02*
E-Mail: info@carinopharm.de

*0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; Mobilfunkhöchstpreis: 0,42 € pro Minute

8. Zulassungsnummer

6743066.00.00

9. Datum der Zulassung

30.05.2005

10. Stand der Information

Februar 2016

**11. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin