

Dobutamin Hameln

M R EF**hameln pharma**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 12,5 mg/ml
(klar, färglös eller nästan färglös lösning)

Adrenerga och dopaminerga medel

Aktiv substans:

Dobutamin

ATC-kod:

C01CA07

Läkemedel från hameln pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-06-09.

Indikationer

Dobutamin är indicerat för patienter som kräver ett positivt inotropiskt stöd i behandlingen av dekompenenserad hjärtsvikt beroende på nedsatt kontraktilitet.

Vid kardiogen chock som karakteriseras av hjärtsvikt med svår

hypotoni och vid septisk chock, kan dobutamin vara användbart som tillägg till dopamin för patienter med nedsatt ventrikulär funktion, ökat ventrikulärt fyllnadstryck och ökat systemiskt motstånd.

Dobutamin kan också användas för att upptäcka myokardischemi och viabel myokardium vid en ekokardiografisk undersökning, (dobutaminstressekokardiografi), om patienten inte kan genomföra ett sedvanligt arbetsprov eller om arbetsprovet inte ger någon värdefull information.

Pediatrik population

Dobutamin är indicerat för alla pediatrika åldersgrupper (från nyfödda till 18 år) som inotropt stöd vid tillstånd med nedsatt hjärtminutvolym med hypoperfusion orsakade av dekompenenserad hjärtsvikt, efter hjärtkirurgi, kardiomyopati och vid kardiogen eller septisk chock.

Kontraindikationer

Dobutamin får inte användas vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen dobutamin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- mekanisk obstruktion av ventrikulär fyllning och/eller utflöde, t ex perikardiell tamponad, konstriktiv perikardit, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, allvarlig aortastenos
- hypovolemiska tillstånd.

Dobutaminstressekokardiografi

Dobutamin får inte användas för att upptäcka myokardiell iskemi och vitalt myokardium vid:

- nyligen inträffad myokardinfarkt (inom de senaste trettio dagarna),
- instabil angina pectoris,
- stenosis i den vänstra huvudkronarartären,
- hemodynamiskt betydande utflödesobstruktion i den vänstra hjärtkammaren inklusive hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati,
- hemodynamiskt betydande klaffdefekt,
- allvarlig hjärtsvikt (NYHA kategori III eller IV),
- anlag för eller dokumenterad anamnes av kliniskt betydande eller kronisk arytmi, framför allt recidiverande ihållande ventrikulär takykardi,
- betydande överledningsstörning,
- akut perikardit, myokardit, endokardit,
- aortadissektion,
- aortaaneurysm,
- vid dåliga ultraljudsundersökningsbetingelser,
- otillräckligt behandlad/kontrollerad arteriell hypertoni,
- obstruktion av ventrikulär fyllning (konstriktiv perikardit, perikardiell tamponad),
- hypovolemi.
- tidigare överkänslighetsreaktioner mot dobutamin.

OBS:

Om atropin administreras måste respektive kontraindikationer observeras.

Dosering

Dosering

Dobutamindoser måste anpassas individuellt.

Den erforderliga infusionshastigheten beror på patientens svar på behandlingen och de upplevda biverkningarna.

Dosering för vuxna:

Erfarenheten visar att majoriteten av patienterna svarar på doser på 2,5-10 mikrogram dobutamin/kg/min. I enskilda fall har doser upp till 40 mikrogram dobutamin/kg/min administrerats.

Dosering för pediatrika patienter:

En startdos på 5 mikrogram/kg/minut, justerad enligt klinisk respons till 2-20 mikrogram/kg/minut, rekommenderas till alla pediatrika åldersgrupper (nyfödda till 18 år). Emellanåt framkallas respons av doser ner mot 0,5-1,0 mikrogram/kg/minut.

Det finns skäl att tro att den minsta effektiva dosen för barn är högre än den för vuxna. Försiktighet bör iakttas vid användning av höga doser, eftersom det även finns skäl att tro att den högsta tolererade dosen för barn är lägre än den för vuxna. De flesta biverkningarna (framför allt takykardi) observerades vid doser högre än/lik med 7,5 mikrogram/kg/minut men för snabbt upphävande av biverkningar krävs endast att infusionshastigheten sänks eller att dobutamininfusionen avbryts.

Stor variabilitet har noterats mellan pediatrika patienter både vad gäller plasmakoncentrationen som krävs för att inleda hemodynamisk respons (tröskelvärde) och graden av hemodynamisk respons vid ökande plasmakoncentrationer, vilket

visar att den erforderliga dosen för barn inte kan fastställas i förväg och bör titreras med tanke på det förmodligen smalare "terapeutiska" fönstret för barn.

Tabeller, som visar infusionshastigheter med olika startkoncentrationer för olika doseringar:

Dosering för infusionsadministreringssystem

En ampull Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) utspädd till en lösningsvolym av 500 ml (slutlig koncentration 0,5 mg/ml)

Doseringsområde		Specifikationer i ml/h* (droppar/min)		
		Patientens vikt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Lågt 2,5 mikrogram/kg/min	ml/h (dr./min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Medium 5 mikrogram/kg/min	ml/h (dr./min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Högt 10 mikrogram/kg/min	ml/h (dr./min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* För dubbel koncentration, dvs. 500 mg dobutamin tillsatt till 500 ml, eller 250 mg tillsatt till 250 ml lösning, måste infusionshastigheten minskas till hälften.

Dosering för infusionspumpar

En ampull Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) utspädd till en lösningsvolym av 50 ml (slutlig koncentration 5 mg/ml)

Doseringsområde		Specifikationer i ml/h (ml/min)		
		Patientens vikt		
		50 kg	70 kg	90 kg
Lågt 2,5 mikrogram/kg/min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Medium 5 mikrogram/kg/min	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Högt 10 mikrogram/kg/min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Den valda infusionspumpen måste vara lämplig för administreringsvolym och -hastighet

För detaljerad information om lämpliga lösningar för utspädning - se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Dobutaminstresskokardiografi

Stresskokardiografi görs genom att gradvis öka dobutamin-infusionen.

Det mest använda doseringsschemat börjar med 5 mikrogram/kg/min dobutamin och ökar var tredje minut till 10,

20, 30 och 40 mikrogram/kg kroppsvikt/min tills diagnostisk information har erhållits (se administreringssätt och behandlingslängd).

Om diagnostisk information ej erhålls, kan 0,5 till 2 mg atropinsulfat administreras, uppdelat i doser om 0,25-0,5 mg i 1 minuters-intervaller för att öka hjärtrytmen. Som ett alternativ kan infusionshastigheten av dobutamin ökas till 50 mikrogram/kg/min.

Erfarenheter från behandling av barn och ungdomar är begränsad till behandling av patienter som behöver positivt inotropiskt stöd.

Administreringssätt

Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml)

Koncentratet till infusionsvätska, lösning måste spädas före administrering. Endast för intravenös infusion.

Intravenös infusion av Dobutamin Hameln är också möjlig efter spädning med kompatibla infusionslösningar som t.ex.: 5% glukoslösning, 0,9% natriumklorid eller 0,45% natriumklorid i 5% glukoslösning. (För mer detaljerad information om spädning, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Infusionslösningarna bör förberedas omedelbart före användning. (Se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

På grund av sin korta halveringstid, måste Dobutamin Hameln administreras som en kontinuerlig intravenös infusion.

Dosen av Dobutamin Hameln måste gradvis reduceras innan behandlingen avbryts.

Infusionsbehandlingens längd, som beror på de kliniska kraven, skall fastställas av läkaren och skall vara så kort som möjligt.

Om dobutamin administreras kontinuerligt under mer än 72 timmar kan tolerans uppstå, vilka kräver att dosen höjs.

Under tiden som Dobutamin Hameln administreras skall hjärtfrekvens, hjärtrytm, blodtryck, urinutsöndring och infusionshastighet noga övervakas. Hjärtminutvolym, centralvenöst tryck (CVP) och PCW-tryck skall övervakas om möjligt.

Pediatrika patienter: För kontinuerlig intravenös infusion med en infusionspump, späd till en koncentration på 0,5 till 1 mg/ml (högst 5 mg/ml vid vätskerestriktion) med 5% glukoslösning eller 0,9% natriumkloridlösning. Lösningar med högre koncentrationer ska endast infunderas via en central venkateter. Intravenösa infusioner med dobutamin är inkompatibla med bikarbonat och andra starka alkaliska lösningar.

Neonatal intensivvård: Späd 30 mg/kg kroppsvikt till en slutlig volym på 50 ml infusionsvätska. En intravenös infusionshastighet på 0,5 ml/timme ger en dos på 5 mikrogram/kg/minut.

Dobutaminstressekokardiografi

För att upptäcka myokardiell iskemi och vitalt myokardium får endast läkare med tillräcklig erfarenhet av att utföra farmakologiska stresstester använda dobutamin. Kontinuerlig övervakning av alla väggområden via ekokardiografi och EKG såväl som kontroll av blodtrycket är nödvändigt.

Övervakningsapparater såväl som akutmedicinering måste finnas till hands (t ex. defibrillator, I.V. betablockerare, nitrater) och personal, som har utbildats i återupplivning, måste finnas på plats.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Dobutamin får inte användas för behandling av patienter med bronkialastma som är överkänsliga mot sulfiter.

En lokal ökning eller minskning av koronarblodflödet, vilket kan ha en inverkan på syrebehovet i myokardiet, har observerats vid dobutaminbehandling. Den kliniska bilden hos patienter med svår koronarhjärtsjukdom kan försämrats, framför allt om dobutaminbehandling åtföljs av en avsevärd ökning av hjärtfrekvensen och/eller blodtrycket. Precis som med alla positiva inotroper måste man i varje enskilt fall besluta om dobutamin ska användas för att behandla patienter med hjärtischemi.

Beroende på risken för arrytmi och osäkerheten om långsiktiga effekter på myokarddysfunktion, bör inotropa medel som dobutamin användas med försiktighet vid behandling av akut hjärtsvikt (AHF).

Eftersom serumkaliumnivån kan variera, bör kaliumnivån övervakas.

Om dobutamin administreras kontinuerligt under mer än 72 timmar, kan toleransfenomen uppstå (takyfylaxi), vilket gör att dosen måste höjas.

Plötsliga blodtrycksfall (hypotoni) har emellanåt beskrivits i samband med dobutaminbehandling. Minskning av dosen eller upphörande av infusionen resulterar normalt i att blodtrycket snabbt återgår till basvärdena, men i sällsynta fall fordras intervention, och reversibilitet är inte alltid omedelbar.

Dobutamin kan störa HPLC-bestämningen av kloramfenikol.

Pediatrisk population

Dobutamin har administrerats till barn med nedsatt hjärtminutvolym med hypoperfusion orsakad av dekompenenserad hjärtsvikt, hjärtkirurgi, kardiomyopati samt kardiogen eller septisk chock. Vissa av dobutaminhydroklorids hemodynamiska effekter kan skilja sig kvantitativt och kvalitativt mellan barn och vuxna. Ökad hjärtfrekvens och ökat blodtryck verkar vara frekventare och intensivare hos barn. Det är inte säkert att pulmonellt inkilningstryck sjunker hos barn, så som det gör hos vuxna, och kan t.o.m. öka, särskilt hos spädbarn under ett år. Det kardiovaskulära systemet hos nyfödda har rapporterats vara mindre känsligt för dobutamin och den blodtryckssänkande effekten tycks oftare observeras hos vuxna patienter än hos små barn.

Användning av dobutamin till barn ska därför övervakas noggrant med dessa farmakodynamiska egenskaper i åtanke.

Dobutaminstressekokardiografi

På grund av eventuellt livshotande komplikationer är administration av dobutamin vid stressekokardiografi endast tillåten för läkare med tillräcklig personlig erfarenhet av användning av dobutamin för denna indikation.

Dobutaminstressekokardiografi måste avbrytas om någon av de nedanstående ändpunkterna uppträder:

- uppnår åldersbetingad maximal hjärtfrekvens $[(220 - \text{antal år}) \times 0,85]$,
- det systoliska blodtrycket minskar med mer än 20 mmHg,
- blodtrycket stiger över 220/120 mmHg,
- progressiva symtom (angina pectoris, dyspné, yrsel, ataxi),
- progressiv arrytmi (t.ex. kopplingar, ventrikeltakykardi),
- progressiva överledningsstörningar,
- nyligen utvecklade rubbningar i väggmotiliteten i mer än 1 väggsegment (16-segmentsmodell),
- ökad ändsystolisk volym,
- utveckling av repolarisationsabnormalitet (beroende på ischemisk horisontell eller nedåtgående ST-sänkning $>0,2$ mV vid ett intervall om 80 (60) ms efter J-punkten jämfört med baslinjen, progressiv eller monofasisk höjning av ST-segment $>0,1$ mV hos patienter utan tidigare myokardinfarkt,
- uppnår max. dos.

Stresskardiomyopati (Takotsubo-syndrom) är en möjlig allvarlig komplikation vid användning av dobutamin under stressekokardiografi (se avsnitt Biverkningar). Administrering av dobutamin för stressekokardiografi ska bara utföras av läkare som har erfarenhet av proceduren. Läkaren ska vara vaksam under testet och återhämtningsperioden och vara förberedd för lämpliga behandlingsinterventioner under testet. I händelse av stresskardiomyopati (Takotsubo-syndrom) ska dobutamin stoppas omedelbart.

I händelse av allvarliga komplikationer (se avsnitt Biverkningar) måste dobutaminstresskokardiografin omedelbart stoppas.

Dobutamin Hameln innehåller **natrium metabisulfit** (E223), vilket kan sällan förorsaka allergiska reaktioner (överkänslighet) och astma liknande symtomer (bronkospasm).

Efter avslutad infusion måste patienterna övervakas tills de är stabiliserade.

Interaktioner

Via kompetitiv receptorhämning kan den sympatomimetiska effekten av dobutamin reduceras vid samtidig administrering av en betareceptorblockerare. Dessutom kan de alfaagonistiska effekter leda till en perifer vasokonstriktion med efterföljande ökning av blodtrycket.

Vid samtidig alfareceptorblockad kan de dominerande betamimetiska effekterna leda till takykardi och perifer vasodilatation.

Samtidig administrering av dobutamin och primärt venöst verkande vasodilatorer (t ex nitrater och natriumnitroprussid) kan leda till en större ökning av hjärtminutvolymen och att det perifera motståndet liksom det ventrikulära fyllnadstrycket minskar i högre grad än vad administrering av enbart den ena substansen skulle åstadkomma.

Administrering av dobutamin till diabetespatienter kan leda till ett ökat insulinbehov. Insulinnivåerna bör kontrolleras, när diabetespatienter påbörjar en dobutaminbehandling, när

infusionstakten ändras och när infusionen avbryts. Vid behov måste insulindosen justeras.

Samtidig administrering av höga doser dobutamin och ACE-hämmare (t ex kaptopril) kan leda till en ökning av hjärtminutvolymen, vilket åtföljs av en ökad hjärtsyrgaskonsumtion. Kärlkramp och rytmrubbningar har rapporterats i detta sammanhang.

Dobutamin kombinerat med dopamin orsakar – beroende på dopamindosen och till skillnad från administrering av enbart dopamin – en mer distinkt ökning av blodtrycket såväl som en minskning av eller ett oförändrat ventrikulärt fyllnadstryck.

Natriummetabisulfit är en mycket reaktiv kemisk förening. Det måste därför förutsättas att tiamin (vitamin B₁) som administreras samtidigt som preparatet bryts ned.

Försiktighet bör iakttas om dobutamin administreras tillsammans med inhalede anestesimedel, för samtidig användning kan öka risken för myokardiets excitabilitet och risken för extrasystoli.

Dobutaminstresskokardiografi

Vid antianginös behandling, i synnerhet hjärtfrekvenssänkande medel som betablockerare, är den ischemiska reaktionen på stress mindre utpräglad eller helt obefintlig.

Därför kan det vara nödvändigt att hålla upp med antianginös behandling 12 timmar före en dobutaminstresskokardiografi.

När atropin läggs till vid den högsta titreringsnivån för dobutamin:

På grund av den förlängda varaktigheten för stressekokardiografiprotokollet, den högre sammanlagda dosen av dobutamin och den samtidiga administreringen av atropin är risken för biverkningar högre.

Graviditet

Adekvata data om säkerheten med dobutamin för gravida kvinnor saknas och det är inte känt om dobutamin passerar placentan. Därför ska dobutamin endast användas under graviditet om de möjliga fördelarna uppväger de eventuella riskerna för fostret och det saknas säkrare terapeutiska alternativ.

Amning

Det är inte känt om dobutamin utsöndras i mjölk, så försiktighet ska iakttas. Om modern behöver behandlas med dobutamin, bör amningen avbrytas så länge som behandlingen pågår.

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

Biverkningarna värderas utifrån följande frekvensskala:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

<u>Blodet och lymfsystemet</u>	
Vanliga:	Eosonofili, trombocyttagretionshämning enbart vid kontinuerlig infusion över flera dagar.
<u>Metabolism och nutrition</u>	
Mycket sällsynta:	Hypokalemi.
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Vanliga:	Huvudvärk.
<u>Hjärta/blodkär</u>	
Mycket vanliga:	Ökning av hjärtfrekvensen med ≥ 30 slag/min.
Vanliga:	Blodtrycket ökar med ≥ 50 mmHg. Det är mer troligt att patienter som lider av arteriell hypertoni får en högre ökning av blodtrycket. Minskat blodtryck, ventrikulär rytmrubbning, dosberoende ventrikulär extrasystole. Ökad ventrikulär frekvens hos patienter med förmaksflimmer. Dessa patienter bör digitaliseras före dobutamininfusion. Vasokonstriktion framför allt hos patienter som tidigare har behandlats med betareceptorblockerare. Anginösa bröstsmärtor, hjärtklappning.

Mindre vanliga:	Ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer.
Mycket sällsynta:	Bradykardi, myokardischemi, myokardinfarkt, hjärtstillestånd.
Ingen känd frekvens:	Sänkt pulmonärkapillartryck.
<u>Pediatrisk population</u>	
Biverkningar omfattar förhöjt systoliskt blodtryck, systemisk hypotoni eller hypertoni, takykardi, huvudvärk, förhöjt pulmonellt inkilningstryck som leder till lungstas och ödem samt symtomatiska besvär.	
<i>Dobutaminstressekokardiografi</i>	
<u>Hjärta/blodkär</u>	
Mycket vanliga:	Anginösa besvär i bröstkorgen, ventrikulär extrasystole med en frekvens på >6/min.
Vanliga:	Supraventrikulär extrasystole, ventrikulär takykardi.
Mindre vanliga:	Ventrikelflimmer, myokardinfarkt.
Mycket sällsynta:	Förekomst av ett andra gradens atrioventrikulärt block, koronarvasospasmer. Hypertonisk/hypotonisk blodtrycksdekompensation, förekomst av intrakavitära tryckgradienter, hjärtklappningar.
Ingen känd frekvens:	Stresskardiomyopati (Takotsubo-syndrom) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	
Vanliga:	Bronkialspasm, andfåddhet.
<u>Magtarmkanalen</u>	
Vanliga:	Illamående
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	
Vanliga:	Exantem.
Mycket sällsynta:	Petekial blödning.
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
Vanliga:	Bröstsmärta.
<u>Njuror och urinvägar</u>	
Vanliga:	Ökad urineringsnöd vid höga doser.
<u>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</u>	
Vanliga:	Feber, flebit på injektionsstället. Vid oavsiktlig paravenös infiltration kan lokal inflammation uppstå.
Mycket sällsynta:	Hudnekros.
<u>Övriga biverkningar</u>	
Rastlöshet, illamående, huvudvärk, parestesi, tremor, urineringsnöd, känsla av hetta och ångest, myokloniska spasmer.	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symptom på överdosering

Symptomen beror i allmänhet på en överstimulering av betareceptorer. Symptomen omfattar illamående, kräkningar, anorexi, tremor, ångest, hjärklappning, huvudvärk, angina pectoris-relaterade besvär och ospecificerad bröstsmärta. De positiva inotropa och kronotropa hjärteffekterna kan leda till hypertoni, supraventrikulär/ventrikulär rytmrubbning och även ventrikelflimmer såväl som myokardischemi. Hypotoni kan uppstå på grund av perifer vasodilatation.

Behandling av överdosering

Dobutamin metaboliseras snabbt och har en kort effektduration (halveringstid 2-3 minuter).

Vid överdosering skall först administreringen av dobutamin avbrytas. Vid behov måste återupplivning ske omedelbart. Vid intensivvård måste livsnödvändiga parametrar övervakas och vid behov korrigeras. Dessutom måste nivåerna av blodgaser och serumelektrolyter upprätthållas.

Svår ventrikulär rytmrubbning kan behandlas genom administrering av lidokain eller en betareceptorblockerare (t ex propranolol).

Angina pectoris bör behandlas med sublinguallt administrerad nitrat eller en korttidsverkande I.V. betablockerare (t ex esmolol).

Vid hypertension reaktion räcker det i allmänhet att reducera dosen eller avbryta infusionen.

Vid oral administrering är den kvantitet som absorberas från munnen eller mag-tarmkanalen oförutsägbar. Om oral administrering sker av misstag, kan resorptionen reduceras genom administrering av aktivt kol, vilket ofta är mer effektivt än att administrera emetikum eller att genomföra en magsköljning.

Fördelen med forcerad diures, peritonealdialys, hemodialys eller hemoperfusion via aktivt kol har inte påvisats för fall med överdosering av dobutamin.

Dobutaminstresskokardiografi

Om något av de vanliga doseringsschemana används, uppnås inga toxiska doser, inte ens kumulativt.

Vid svåra komplikationer under den diagnostiska administreringen av dobutamin måste infusionen avbrytas omedelbart och tillräcklig syretillförsel och ventilation garanteras. Behandling av angina pectoris bör utföras med en intravenös betablockerare med mycket kortverkande effekt.

Angina pectoris kan vid behov även behandlas med ett sublinguallt administrerat nitrat. Anti-rytmika av typ I och III får inte administreras.

Farmakodynamik

Dobutamin är en syntetisk, sympatomimetisk amin, vilken strukturellt är besläktad med isoproterenol och dopamin och vilken administreras som ett racemat. Den positiva inotropa effekten bygger i huvudsak på den agonistiska effekten på hjärtats β_1 -receptorer, men även på hjärtats α_1 -receptorer. Effekten leder till en kontraktilitetsökning med en ökad slagvolym och hjärtminutvolym.

Dobutamin har även en agonistisk effekt på perifera β_2 -receptorer och i mindre omfattning på α_2 -receptorer. I enlighet med den farmakologiska verkningsprofilen uppstår positiva kronotropa effekter såväl som effekter på det perifera kärlsystemet. Dessa är emellertid mindre utpräglade än effekterna för andra katekolaminer. De hemodynamiska effekterna är dosberoende.

Hjärtminutvolymen ökar framför allt på grund av en ökad slagvolym. En ökning av hjärtfrekvensen har framför allt observerats vid högre doser. Vänsterkammarens fyllnadstryck minskar liksom det systemiska kärlmotståndet. Med högre doser minskar även lungmotståndet. Ibland kan en obetydlig ökning av det systemiska kärlmotståndet observeras. Volymökningen, vilken beror på ökad hjärtminutvolym, tros vara orsaken till det förhöjda blodtrycket. Dobutamin verkar direkt, oberoende av synaptiska katekolaminkoncentrationer, verkar inte på dopaminets receptorställe och – till skillnad från dopamin – påverkar inte frigörandet av endogent noradrenalin (norepinefrin).

Återhämtningstiden i sinusnod liksom A-V överledningstiden minskar. Dobutamin kan leda till en benägenhet för arrytmi. Toleransfenomen observerades när dobutamin administrerades oavbrutet under mer än 72 timmar. Dobutamin påverkar trombocyternas funktioner. Precis som alla andra inotropa

substanser ökar dobutamin det myokardiella syrebehovet. Via minskat lungkärlmotstånd och hyperperfusion även i hypoventilerade alveolära områden (bildande av en pulmonal "shunt"), kan en relativt reducerad syretillförsel uppstå i vissa fall. Ökningen av hjärtminutvolymen och den påföljande ökningen av koronarblodflödet kompenserar vanligtvis dessa effekter och leder – jämfört med övriga positiva inotropa substanser – till ett gynnsamt förhållande mellan syretillgång och -efterfrågan.

Dobutamin är indicerat för patienter som kräver positivt inotropiskt stöd i behandlingen av hjärtdekompensation på grund av försämrad kontraktilitet, antingen som ett resultat av ett organiskt hjärtfel eller hjärtkirurgiska ingrepp, speciellt när en låg hjärtminutvolym är associerad med ett ökat pulmonellt kapillärtryck.

I fall av hjärtsvikt följt av akut eller kronisk myokardischemi bör administrering ske på ett sätt som förhindrar att hjärtfrekvensen eller blodtrycket ökar i någon högre grad. I annat fall kan, framför allt vid patienter med en relativt god ventrikelfunktion, en ökning av ischemi inte uteslutas.

Det finns bara begränsad information gällande kliniska resultat inkl. långsiktig sjuklighet eller dödlighet. Hittills existerar ingen information som stöder en fördelaktig långtidseffekt på sjuklighet och dödlighet.

Dobutamin har ingen direkt dopaminergisk effekt på njurperfusion.

Pediatrisk population

Dobutamin utövar även inotropa effekter hos barn men den hemodynamiska responsen är något annorlunda än hos vuxna. Även om hjärtminutvolymen ökar hos barn finns det en tendens för systemiskt kärlmotstånd och ventrikulärt fyllnadstryck att sjunka till en lägre grad och för hjärtfrekvens och artärblodtryck att öka till en högre grad hos barn än hos vuxna. Pulmonellt inkilningstryck kan öka under infusion av dobutamin hos barn 12 månader eller yngre.

Ökningar i hjärtminutvolym verkar starta vid intravenösa infusionshastigheter ner till 1,0 mikrogram/kg/minut, ökningar i systoliskt blodtryck vid 2,5 mikrogram/kg/minut och hjärtfrekvensförändringar vid 5,5 mikrogram/kg/minut.

En ökning i dobutamins infusionshastighet från 10 till 20 mikrogram/kg/minut leder vanligtvis till ytterligare ökningar i hjärtminutvolym.

Dobutaminstresskokardiografi

Ischemisk diagnostik: Det myokardiella syrgas- (och substrat-) behovet ökar på grund av de positiva inotropa tester och framför allt på grund av de positiva kronotropa effekterna under dobutaminstress. Med en tidigare förekommande koronarartenostenos leder en otillräcklig ökning av koronarblodflödet till en lokal hypoperfusion, vilken kan visas på ekokardiogrammet i form av en nyligen utvecklad rubbning av den myokardiella väggmotiliteten i respektive segment.

Vitalitetsdiagnostik: Valt myokardium, vilket är hypokinetiskt eller akinetiskt (på grund av förlamande, hibernation) i ekokardiogrammet, har en kontraktill funktionell reserv. Denna

kontraktila funktionella reserv stimuleras framför allt av de positiva inotropa effekterna under lägre doser av dobutaminstress (5-20 µg/kg kroppsvikt/min). En förbättring av den systoliska kontraktiliteten, dvs. en ökning av väggmotiliteten i respektive segment, kan visas i ekokardiogrammet.

Farmakokinetik

Effekttillslag sker 1-2 minuter efter påbörjad infusion. Vid kontinuerlig infusion uppnås steady state-plasmanivåerna först efter 10-12 minuter. Steady state-plasmanivåerna ökar dosberoende och linjärt med infusionshastigheten. Halveringstiden är 2-3 minuter, distributionsvolymen är 0,2 l/kg, plasmaclearance är oberoende av hjärtminutvolymen och uppgår till 2,4 l/min/m². Dobutamin metaboliseras i huvudsak i vävnaden och levern. Det metaboliseras huvudsakligen till konjugerade glukuronider och farmakologiskt inaktivt 3-O-metyldobutamin. Metaboliterna utsöndras i huvudsak i urinen (mer än 2/3 av dosen) och i mindre utsträckning i gallan.

Pediatrik population

Hos de flesta pediatrika patienter finns det ett log-linjärt samband mellan plasmakoncentrationer av dobutamin och hemodynamisk respons som överensstämmer med en tröskelmodell.

Dobutamins clearance överensstämmer med första ordningens kinetik över doseringsintervallet 0,5 till 20 mikrogram/kg/minut. Plasmakoncentrationer av dobutamin kan variera med upp till det dubbla mellan pediatrika patienter vid samma infusionstakt och det finns en bred variabilitet både vad gäller plasmakoncentrationen dobutamin som krävs för att initiera en hemodynamisk respons och hastigheten med vilken den

hemodynamiska responsen höjer plasmakoncentrationen. I kliniska situationer måste dobutamins infusionshastighet därför titreras individuellt.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Det finns inga studier om mutagenicitet och karcinogenicitet av dobutamin. Med tanke på de livsviktiga indikationerna och den korta behandlingstiden verkar dessa studier vara av mindre betydelse. Studier på råtta och kanin visade inga bevis på en teratogen effekt. Försämrade implantation och hämmad tillväxt före och efter födsel observerades hos råttor vid doser som är toxiska för mödrar. Inga effekter på fertiliteten iaktogs hos råttor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ampull Dobutamin Hameln innehåller dobutaminhydroklorid motsvarande 250 mg dobutamin.

20 ml ampull

1 ml innehåller 12,5 mg dobutamin.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 20 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfit (E223)

Saltsyra

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Dobutaminlösningar har visat sig vara inkompatibla med:

- alkaliska lösningar (t ex natriumvätekarbonat),
- lösningar vilka innehåller både natriummetabisulfit och etanol,
- aciklovir,
- alteplas,
- aminofyllin,
- bretyl,
- kalciumklorid,
- kalciumglukonat,
- cefamandolformiat,
- cefalotinnatrium,
- cefazolinnatrium,
- diazepam,
- digoxin,
- etakrynsyra (natriumsalt),
- furosemid,
- heparinnatrium,
- vätekortisonnatriumsuccinat,
- insulin,
- kaliumklorid,
- magnesiumsulfat,
- penicillin,
- fenytoin,
- streptokinas,
- verapamil.

Ytterligare kända inkompatibiliteter för natriummetabisulfit är:

- kloramfenikol,
- cisplatin

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Dobutamin

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av dobutamin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att dobutamin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Dobutamin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Appendix 1 - Template for environmental information at www.fass.se

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av dobutamin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att dobutamin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Dobutamin har låg potential att bioackumuleras.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) =$$

$$1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 3.48 \cdot 10^{-4} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2.54 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

No ecotoxicological study results are available, hence the PNEC ($\mu\text{g/L}$) could not be estimated.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The PEC/PNEC ratio could not be calculated due to lack of data and therefore justifies the phrase: "Risk of environmental impact of dobutamine cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available".

However, according to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of dobutamine is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit $0.01 \mu\text{g/L}$.

Degradation

No degradation data are available, hence justifies the phrase: "The potential for persistence of dobutamine cannot be excluded, due to lack of data".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log P = 3.6$ (experimental by unknown method) (Ref II)

Justification for bioaccumulation phrase:

Since $\log \log P < 4$, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Dobutamine is mainly metabolised in the tissue and liver. It is mainly metabolised to conjugated glucuronides as well as the pharmacologically inactive 3-O-methyldobutamine. The metabolites are mainly excreted in urine (more than 2/3 of the dose), and to a lesser extent in bile. (Ref III).

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_
- II. Drugbank online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00841>.
Retrieved 2022-06-23.
- III. SmPC Dobutamin Hameln 12,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. MA no. 22330 (2022-01-20).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Efter öppning/spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 25 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 °C-8 °C såvida inte spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Före administrering måste konzentratet till infusionsvätska spädas till en volym av 50 ml eller mer.

För kompletta beredningsinstruktioner, se avsnitt Dosering.

Om infusionslösningen skall spädas måste detta ske omedelbart före användningen.

En kompatibel infusionslösning skall användas för spädning.

Kemisk och fysikalisk kompatibilitet har visats med 5%

glukoslösning, 0,9% natriumkloridlösning och 0,45% natriumklorid i 5% glukoslösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

OBS:

Lösningar som innehåller Dobutamin Hameln kan ha en rosa färg, vilken kan bli mörkare med tiden. Detta beror på en lätt oxidation av den aktiva substansen. Om förvaringsanvisningarna följs, (se även avsnitt Särskilda förvaringsanvisningar), kommer det inte att uppstå någon betydande aktivitetsförlust.

Omedelbart efter att ampullen har öppnats kan det lukta svavel under en kort tid. Läkemedlets kvalitet har emellertid inte försämrats.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Produkten är en klar, färglös eller svagt gul lösning.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 12,5 mg/ml klar, färglös eller nästan färglös lösning

5 x 20 milliliter ampull (fri prissättning), EF