

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Dobutamin Giulini® 250 mg
Добутамин Джулини® 250 mg

Dobutamine hydrochloride

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
Dobutamin Giulini®/Добутамин Джулини 250 mg

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон 530 mg сух прах съдържа:
280 mg dobutamine hydrochloride, отговарящ на 250 mg dobutamine.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сух прах за за интравенозна инфузия, единична доза.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност

4.2 Дозировка и начин на приложение

А. Дозировка

Дозировката и продължителността на лечението се определят от лекуващия лекар!

Dobutamine трябва да се дозира индивидуално.

Необходимата скорост на инфузия се съобразява с отговора на пациента към лечението и страничните реакции, които възникват.

Възрастни:

Обичайна доза: 2.5 - 10 µg/kg/b.w./min.

В отделни случаи се предписват дози до 40 µg/kg/b.w./min.

Деца:

Обичайна доза: 1 - 15 µg/kg/b.w./min.

При деца минималната ефективна доза е по-висока, отколкото при възрастни. Необходимата доза при деца трябва да бъде внимателно подбрана, тъй като препаратът вероятно има по-малка терапевтична ширина в детската възраст. По-голяма част от нежеланите реакции, особено тахикардия, се наблюдават при доза равна или по-голяма от 7.5 µg/kg/b.w./min.

Препоръчва се преди спиране на лечението, дозата да се намали постепенно.

Таблицы за начин на дозиране и скорост на инфузията според различните изходни концентрации на Dobutamin

Дозировка за перфузорна помпа:

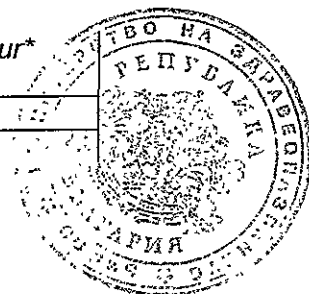
Един флакон от 250 mg Dobutamin Giulini, разтворен в 50 ml разтвор.

Режим на дозиране	Скорост на инфузията ml/hour* (ml/min)*		
	Тегло на пациента		
	50 kg	70 kg	90 kg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗЕНАТО

Приложение към
разрешението за употреба № 11-4931/12.03.02г.

617/12.02.02



Ниски дози	ml/hour	1.5 (0.025)	2.1 (0.035)	2.7 (0.045)
2.5 µg/kg/min	ml/min			
Средни дози	ml/час ml/ hour	3.0 (0.05)	4.2 (0.07)	5.4 (0.09)
5 µg/kg/min	ml/min			
Високи дози	ml/час ml/ hour	6.0 (0.10)	8.4 (0.14)	10.8 (0.18)
10 µg/kg/min	ml/min			

*При двойна концентрация, т. е. при 2 по 250 mg Dobutamin в 50 ml разтвор трябва да се намали наполовина скоростта на инфузията.

Дозировка за апарат за инфузия:

Един флакон от 250 mg Dobutamin, разтворен в 500 ml разтвор.

Режим на дозиране		Скорост на инфузията ml/hour* (капки/min)*		
		Тегло на пациента		
		50 kg	70 kg	90 kg
Ниски дози	ml/hour	15	21	27
2.5 µg/kg/min	капки/min	(5)	(7)	(9)
Средни дози	ml/hour	30	42	54
5 µg/kg/min	капки/min	(10)	(14)	(18)
Високи дози	ml/ hour	60	84	108
10 µg/kg/min	капки/min	(20)	(28)	(36)

*При двойна концентрация, т. е. при 2 по 250 mg Dobutamin в 500 ml разтвор, съответно 250 mg Dobutamin в 250 ml разтвор, скоростта на инфузията трябва да се намали наполовина. Препоръчва се преди спиране на Dobutamin, дозата да се редуцира постепенно.

Б. Начин на приложение

Dobutamin Giulini 250 mg се препоръчва само за венозна инфузия и след разреждане на сухата субстанция!

Указание за приготвяне на инфузионния разтвор

Dobutamin Giulini 250 mg сух прах се разтваря в 10 ml вода за инжектиране или 5% разтвор на глюкоза. Ако сухата субстанция не се разтвори напълно, добавят се още 10 ml.

Разтвореният сух прах Dobutamin Giulini трябва да се разрежи допълнително преди инфузия .

За целта могат да се използват 5 % разтвор на глюкоза, физиологичен разтвор, разтвор на рингер-лактат. Препоръчва се избягването на солеви разтвори за първоначална инфузия , тъй като могат да намалят разтворимостта на медикамента.

Тъй като притежава кратък полуживот Dobutamin Giulini 250 mg трябва да се приложи само като продължителна интра-венозна инфузия.

По време на приложението му трябва много стриктно да се контролират : сърдечната честота и ритъм, кръвното налягане, диурезата и скоростта на инфузията. При възможност, да се мониторира минутния сърдечен обем, централното венозно налягане и белодробното капилярно налягане.

Продължителност на лечението

Продължителността на инфузионното лечение се съобразява с клиничните нужди на пациента и се определя от лекарското назначение.



Внимание!

При поява на признаци на интоксикация да се прекрати инфузията с Dobutamin. При необходимост от терапевтични мерки се прилагат: лидокаин, бета-блокери и други симптоматични средства.

Указания

При непрекъснато приложение в продължение на повече от 72 часа може да се появи толерантност което да наложи повишаване на дозата.

4.3 Противопоказания

Dobutamine не може да бъде прилаган в следните случаи:

- известна свръхчувствителност към dobutamine
- механични пречки за напълване на сърдечната камера и/или кръвообръщението (напр. сърдечна тампонада - констриктивен перикардит, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежка стеноза на аортата)
- хиповолемични състояния
- лечение с MAO-инхибитори

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Локално повишение или понижение на коронарния кръвоток може да се наблюдава при терапия с Dobutamin, което може да промени кислородната миокардна консумация. Промяна на клиничните симптоми може да се наблюдава при пациенти с тежка коронарна болест, особено ако терапията с Dobutamin е свързана със значително повишаване на сърдечната честота и/или артериалното налягане. Както всички субстанции с позитивен инотропен ефект, приложението на Dobutamin при пациенти с исхемична болест на сърцето трябва да се преценява строго индивидуално.

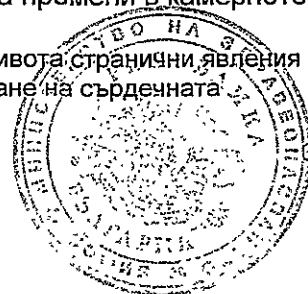
При кардиогенен шок, характеризиращ се със сърдечна недостатъчност и тежка хипотония и при септичен шок Dobutamin е първи избор на терапия.

При нарушена вентрикуларна функция, повишено диастолно налягане и повишена системна резистентност допълнителното приложение на dobutamin при пациенти вече получаващи doperamin може да бъде благоприятно.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременно приложение на Dobutamin и :

- *β-рецепторен блокери* , може да доведе до отслабване на катехоламините ефекти, поради конкурентна инхибиция на рецепторите. В тези случаи, поради преобладаване на алфа-ефектите може да възникне вазо-констрикция на периферните кръвоносни съдове с повишение на кръвното налягане.
- *α-рецепторна блокада* е възможно увеличаване на бета-миметичните ефекти на Dobutamin с прояви на по-изразена тахикардия и периферна вазодилатация
- *венозни вазодилатори* (напр. нитрати; нитроглицерин-натрий), може да предизвика повишаване на минутния сърдечен обем, както и да провокира по-изразено спадане на периферното съдово съпротивление и на камерното крайно диастолно налягане
- *ACE инхибитори* (напр. каптоприл), може да доведе до повишение на минутния сърдечен обем с повишена кислородна консумация от страна на сърдечния мускул. При такива случаи е възможна поява на стенокардни оплаквания и ритъмни нарушения
- *допамин* - за разлика от монотерапията с Dobutamin, комбинираното приложение на Dobutamin с Dopamin води (като функция на допаминовото дозиране) до по-изразеното повишаване на артериалното налягане и до спадане или до липса на промени в камерното диастолно налягане.
- *MAO инхибитори* - противопоказано е, поради опасност от застрашаващи живота странични явления (напр. хипертонични кризи, мозъчни кръвоизливи, ритъмни нарушения, спиране на сърдечната дейност).



Приложението на Dobutamin може да доведе до повишени инсулинови нужди при пациенти с диабет. Нивата на глюкозата при диабетици при тези случаи трябва да се контролират в началото на терапията с Dobutamin, при смяна скоростта на инфузията и при преустановяване на инфузията и, ако е необходимо, дозите на инсулина трябва да се коригират

4.6 Бременност и кърмене

Тъй като няма наличен опит по отношение на безопасността по време на бременност, Dobutamin трябва да се прилага само по жизнени индикации и когато няма възможност за друго по-малко рисково лечение. Ако по време на кърмене се налага лечение, то кърменето трябва да се преустанови по време на терапията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Дори при лечение с обичайните дози, Dobutamin предизвиква по правило повишение на сърдечната честота с 5-15 удара на минута при повечето пациенти. В клинични проучвания е наблюдавано повишение на сърдечната честота до 30 удара или повече за минута про 10 % от пациентите.

Повишение на систоличното кръвно налягане(до 10-20 mm Hg при повечето пациенти) е наблюдавано също така при терапевтични дози. В клинични проучвания повишение на артериалното налягане с 50 mm Hg или повече е наблюдавано при 7.5 % от пациентите. По – високо покачване на артериалното налягане трябва да се очаква при пациенти с артериална хипертония.

Рязко и изразено спадане на артериалното налягане, е наблюдавано в отделни случаи, което се нормализира бързо след намаляване на дозата или спиране на инфузията. Лечение на същото може да се наложи в изолирани случаи.

Dobutamin може да предизвика или да засили съществуващи камерни аритмии.

Дозо-зависимо повишение на камерни екстрасистоли по време на добутаминава инфузия е наблюдавана при 5 % от пациентите. Камерни тахикардии или камерно трептене се наблюдава рядко.

Тъй като Dobutamin скъсява времето на AV провеждане, при пациенти с предсърдно трептене може да се повиши честотата на камерните съкращения. Пациенти с предсърдно трептене и бързо камерно провеждане трябва да се дигитализират преди приложението .

В отделни случаи е наблюдавана незначителна вазоконстрикция, главно при пациенти, които преди това са лекувани с бета блокери.

Симптоми на ангина пекторис са наблюдавани при 1-3 % от пациентите, особено в напреднала възраст.

Нежеланите реакции от повишена миокардна кислородна консумация, комплекса от симптоми и сърдечния метаболизъм, не могат да се изключат при пациенти с тежка коронарна болест, особено ако няма изявена сърдечна недостатъчност.

Около 1-3 % от пациентите са имали оплаквания от главоболие, гадене, гръдна болка, палпитации и недостиг на въздух.

Само незначителен брой пациенти са имали оплаквания от чести позиви за уриниране при прилагане на по-високи дози от препарата.

Dobutamin може да потисне функциите на тромбоцитите in vivo и in vitro. Инхибирането на тромбоцитната агрегация е преходно и с клинично значение само при по-продължителна инфузия. В изолирани случаи са наблюдавани петехии.



В отделни случаи са описани реакции на свръхчувствителност като: кожен обрив, температура, еозинофилия и бронхоспазъм

Рядко се наблюдава флебит от страната на инфузията. При погрешна паравенозна инфилтрация на препаратите може да се появи локално възпаление с различна степен на тежест, като в отделни случаи са наблюдавани и кожни некрози

Подобно на други катехоламини, Dobutamin може да предизвика понижаване нивото на серумния калий, но много рядко води до хипокалиемия.

При диабетици Dobutamin може да доведе до повишаване на инсулиновите нужди. Да се контролира кръвната захар в началото на терапията, при промяна в скоростта на инфузията и при прекратяването ѝ, както и да се коригира дозата на инсулина.

Dobutamin при деца, може да предизвика по-изразено повишаване на сърдечната честота и/или кръвното налягане, както и по-слабо понижаване на белодробното капилярно налягане, в сравнение при възрастни. Повишение на белодробното капилярно налягане също е наблюдавано, особено при деца под 1 година.

Забележка: При ИБС Dobutamin трябва да се прилага след внимателна преценка на всеки отделен случай.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация:

Те са свързани предимно с ексцесивната стимулация на бета рецепторите. Това обикновено се проявява с гадене, повръщане, загуба на апетит, тремор, тревожност, палпитации, главоболие, симптоми на ангина пекторис и неспецифична гръдна болка. Позитивният инотропен и хронотропен ефект може да доведе до хипертония, надкамерни и камерни аритмии, дори до камерни фибрилации, /мъждене/ и миокардна исхемия. Хипотония също може да възникне в резултат на периферна вазодилатация.

Лечение на интоксикация:

Добутамин бързо се метаболизира и има кратък период на действие /полуживот 2-3 мин./ Първата стъпка за предотвратяване предозирането и да се преустанови приложението на Dobutamin. Ако е необходимо веднага се започват реанимационни мероприятия.

Мониторирание, и ако е необходимо коригиране на виталните параметри, трябва да се провежда при условия на интензивно наблюдение. Трябва да се осигури баланс на кръвните газове и серумните електрорилит. Тежки камерни аритмии могат да се лекуват с приложение на лидокаин или бета блокер/ напр. пропранолол/.

При хипертония, понижаване на дозата или преустановяване на инфузията обикновено е достатъчно.

Нивото на абсорбция през устата или гастро-интестиналния тракт от последващо пер-орално приложение не е предсказуемо.

Ако продуктът погрешно е приложен орално, назначението на активен въглен – не съм чувала изобщо какво е това/ може да намали абсорбцията и често е по-ефективно отколкото приложението на еметизи или промивка на стомаха.

Ползите от форсирана диуреза, перитонеална диализа, хемодиализа или хемоперфузия чрез използване на активен въглен при предозиране с Dobutamin все още не са изследвани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ



5.1 Фармакодинамични свойства

Dobutamin е синтетичен симпатикомиметичен амин, който структурно се отнася към изопротеренола и допаминът се прилага като racemate. Dobutamin се използва при необходимост от позитивен инотропен ефект при пациенти със сърдечна декомпенсация, поради нарушена миокардна контрактилност, причинена от органично сърдечно заболяване или вследствие сърдечна операция. Специално е показан и в случаите на сърдечна декомпенсация с понижен ударен обем и повишено пулмо-капилярно налягане.

Позитивният инотропизъм се обяснява предимно с агонистичния ефект върху периферните β -1, както и α -1 рецептори. Налице е повишение на контрактилитета с повишение на ударния обем и сърдечния дебит. Dobutamin също така има и агонистичен ефект върху периферните β -2 рецептори и в по-малка степен върху периферните α -2 рецептори. Както се очаква от фармакологичния профил на действие, се появява и позитивен хронотропен ефект, както и ефекти върху периферните съдове, но те са по-малко изразени в сравнение с други катехоламини. Хемодинамичните ефекти са дозозависими: сърдечният дебит се повишава предимно като резултат от повишението на ударния обем, а повишението на сърдечната честота възниква обикновено при по-високи дози. Диастолното налягане на лявата камера и системната съдова резистентност се понижават, а при високи дози и пулмо-капилярното налягане. Леко повишение на системното съдово съпротивление също може да се наблюдава в някои случаи, както и повишение на артериалното налягане в резултат на повишен обем поради увеличение на фракцията на изтласкване. Dobutamin действа директно и независимо на концентрацията на катехоламини в синапса, но не действа на допаминовите рецептори и за разлика от допамин например, не води до освобождаване на ендогенен норадреналин.

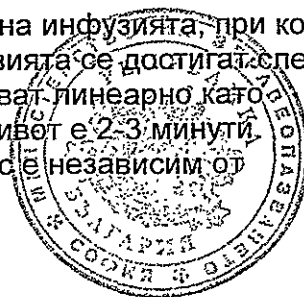
Времето за възстановяване на синусовия възел и AV проводното време намаляват. Dobutamin може да доведе до тенденция за аритмии. Признаци на развитие на толеранс се наблюдават след периоди на непрекъсната инфузия за повече от 72 часа. Dobutamin действа и на тромбоцитната функция. Като всички други позитивно инотропни субстанции Dobutamin повишава кислородните миокардни нужди. Като резултат от спадането на пулмо-капилярното съпротивление и повишаване на перфузията дори и в хиповентилирани алвеоли, / образуване на пулмонарни шънтове/, в някои случаи може да се стигне до относително намаляване на кислородния приход. Повишаването на сърдечния дебит и последващото повишаване на коронарния кръвоток обикновено компенсират тези ефекти и води до по-благоприятен кислороден баланс в сравнение с други позитивно инотропни субстанции.

При сърдечна недостатъчност и изявена остра или хронична миокардна исхемия, Dobutamin трябва да се прилага в дози които не водят до изразено повишаване на сърдечната честота и/или на артериалното налягане, тъй като в противен случай, особено при относително добра камерна функция влошаване на исхемията не може да се изключи.

Dobutamin няма директен допаминергичен ефект върху бъбречната перфузия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Началото на действие е след около 1-2 минути след началото на инфузията, при което плазмени steady-state концентрации с продължаване на инфузията се достигат след 10-12 минути. Плазмените steady-state концентрации се покачват линейно като функция от дозата и скоростта на инфузия. Плазменият полуживот е 2-3 минути. Обемът на разпределение е 0.2 l/kg тегло. Плазменият клирънс е независим от



сърдечния дебит е с 2.4 L/мин/м^2 . Добутамин се метаболизира предимно в тъканите и в черния дроб. Метаболизмът е предимно до конюгирани глюкурониди и до фармакологично неактивния 3-O-methyldobutamine. Екскрецията е през бъбреците и жлъчните пътища. Повече от 2/3 rds от дозата се елиминира с урината като глюкурониди и неактивния 3-O-methyldobutamine.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Интравенозната LD 50 е около 100 mg/kg/b.w при мишки и плъхове и е $>40 \text{ mg/kg/b.w}$ при кучета. Действието започва внезапно под формата на краткотраен колапс. Преживелите животни показват хиперактивност през първите часове с увеличена сърдечна честота и честота на дишане, мидриаза и саливация.

Хронична токсичност

В 14-дневен експеримент при субхронична токсичност, дозите на поносимост са били 10 mg/kg тегло /дневно интравенозно при плъхове и 15 mg/kg тегло (4 пъти дневно или $50 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ като продължителна инфузия) при кучета. Кардиотоксичен ефект при кучета е свързан с внезапни промени в EKG.

Клинични студии продължили повече от 30 дни с интравенозно приложение на дози до 24 mg/kg дневно при кучета и на 80 mg/kg при плъхове показват дозо-зависима хипертрофия на ацинарните клетки на паротидната жлеза и миокардни поражения във високо дозовата група и в по-малка степен в средно дозовата група и при двата вида. При плъхове най-високата доза води до 100 % смъртност за 19 дни.

Не възникват токсични ефекти при доза 2 mg/kg при плъхове и 1.4 mg/kg при кучета. В 6 месечно клинично студио при кучета с интравенозни дози до 6 mg/kg не са наблюдавани предизвикани от субстанцията други странични реакции, освен клиничните симптоми /тахикардия с повишаващи се амплитуди, кожни обриви, прострации, повръщане, тремор и саливация/.

Мутагенност / карциногенност

Не са провеждани тестове за мутагенност. Мутагенният потенциал на медикамента не може да бъде преценен.

Няма налични студии за карциногенност.

Токсичност върху репродукцията

Изследвания при плъхове и зайци не са доказали тератогенен ефект. При токсични дози за майката са наблюдавани нарушения на имплантацията, както и пре- и пост-натално забавяне растежа на плода на плъховете. Dobutamine няма влияние върху фертилитета на мъжки и женски плъхове.

Студия с приложение по време на бременност и кърмене не са налични при хора. В един случай след краткотрайна инфузия на Dobutamine по време на 18-та седмица от бременността е родено здраво дете.

Локална поносимост

Няма странични ефекти след еднократно или многократно i.v. приложение и на продължителна инфузия за няколко дни при кучета, плъхове и зайци.

Интрамускулното приложение в м. longissimus dorsi на зайци и тестове за ин витро хемолиза с кучета не водят до особена чувствителност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Mannitol: 250 mg

6.2 Физико-химични несъвместимости

Известни са следните несъвместимости с:

- алкални разтвори и разтвори с алкални буфери / напр. натриев хидроген карбоната/
- разтвори, съдържащи натриев дисулфат и етанол
- ацикловир
- алтеплазе
- аминофилин
- бретилиум
- калциев хлорид
- калциев глюконат
- цефамандол формиат
- цефалотин натриум
- цефазолин натриум
- диазепам
- дигоксин
- натриева сол на елакринова киселина
- фуроземид
- хепарин натриум
- хидроген кортизон натриев сукцинат
- инсулин
- калиев хлорид
- магнезиев сулфат
- пеницилин
- фенитуин
- стрептокиназа
- верапамил

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Разтворения сух прах Dobutamin във вода или 5 % глюкоза, преди последващото разреждане за приложение, може да се съхранява максимум до 24 часа при температура от 2 до 8° C и до 6 часа при стайна температура без съществена загуба на активността. От хигиенна гледна точка обаче, последващото разреждане и употреба трябва да става колкото е възможно по-скоро.

Последващо разреждане и употреба на разтворената сух прах трябва да се извършва непосредствено преди употреба, а разределеният разтвор трябва да се употреби в рамките на следващите 6 часа или да се изхвърли.

Разтвори, които съдържат Dobutamin могат да имат розово оцветяване, което да се засилва с течение на времето. Това се дължи на лекото окисляване на активното вещество. Съществена загуба на активността не настъпва, ако се спазват описаните по-горе указания за съхранение.

Не е показан за многократно приложение.

Dobutamin не бива да се прилага след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца !



Допълнителна информация

Тъй като Dobutamin не е показан за многократно приложение той не съдържа консерванти. Затова информацията съдържаща се в следващата таблица отнасяща се до стабилността на Dobutamin 250 респективно на Dobutamin 250 в разтвор при различни температури се отнася само до физико-химични тестове и няма микробиологичен аспект. Като основно правило приготвянето на Dobutamin трябва да бъде при оптимални хигиенни условия/асептични условия/.

Съхранение при:	Dobutamin 250
40 ° C	До 6 месеца стабилност
30 ° C	24 месеца стабилност
2-8 ° C с разтвор на натриев хлорид	24 часа
2-8 ° C с 5% глюкоза	24 часа
2-8 ° C с разтвор на рингер лактаат	24 часа
Reconstituted solution	24 часа

- съотношение на смесване: съдържанието на 1 ампула в 250 ml разтвор за инфузия

6.5 Данни за опаковката

Безцветни стъклени флакони, хидролитичен клас I Ph. Eur.
Dobutamin Giuliani® Флакони за инфузия в опаковки по 1, 10 ml

6.6 Препоръки при употреба

Вж. т. 4.2.

8. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Solvay Pharmaceuticals GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
D-30173 Hannover / Germany
Тел.: 49 511 857 0
Факс: 49 511 857 3106

9. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Solvay Pharmaceuticals GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
D-30173 Hannover / Germany

10. УПЪЛНОМОЩЕН ПРЕДСТАВИТЕЛ НА ФИРМАТА ЗА БЪЛГАРИЯ

Солвей Фармасютикалс/Солвей Фарма – България
1680 София, ул. Хайдушка гора № 48А

11. СТРАНИ, В КОИТО ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО Е РЕГИСТРИРАНО

Австрия, Белорусия, Чехия, Германия, Унгария, Индонезия, Ирак, Малайзия, Филипините, Румъния, Русия, Словакия, Словения, Тайланд, Украйна и др.

12. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Юли, 1992 година, Германия

13. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Декември, 2000 г.

