

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dobutamin Liquid Fresenius 250 mg/50 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dobutamin (als Hydrochlorid)

1 Durchstechflasche enthält 280 mg Dobutaminhydrochlorid, entsprechend 250 mg Dobutamin.

1 Durchstechflasche enthält 6,9 mmol (158,7 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dobutamin ist indiziert, wenn eine positiv inotrope Behandlung erforderlich ist, für Patienten mit kardialer Dekompensation infolge einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität, die entweder bedingt ist durch eine organische Herzerkrankung oder durch einen herzchirurgischen Eingriff, vor allem, wenn es sich um eine kardiale Dekompensation mit vermindertem Herzzeitvolumen (low cardiac output) und erhöhtem Pulmonalkapillar-Druck (Pulmonary-Capillary Wedge Pressure = PCPW) handelt.

Hinweis:

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

Kinder und Jugendliche

Dobutamin ist indiziert bei allen pädiatrischen Altersklassen (von Neugeborenen bis 18 Jahre) als inotrope Unterstützung bei geringem Herzzeitvolumen mit Hypoperfusion, die aus dekompenziertem Herzversagen nach Herzchirurgie, Kardiomyopathien und nach kardiogenem oder septischem Schock resultieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Dobutamin muss individuell dosiert werden!

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

Erwachsene:

Erfahrungsgemäß spricht die Mehrzahl der Patienten auf Dosen von 2,5–10 µg Dobutamin/kg KG/min an. In Einzelfällen wurden Dosen bis zu 40 µg Dobutamin/kg KG/min verabreicht.

Tabelle 1 – 1 Durchstechflasche mit 50 ml Infusionslösung (250 mg Dobutamin)

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)

Tabelle 2 – 1 Durchstechflasche mit 50 ml Infusionslösung (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)

* Bei doppelter Konzentration, d. h. bei 2-mal 250 mg Dobutamin auf 500 ml bzw. 250 mg auf 250 ml Lösungsvolumen, sind die Infusionsraten zu halbieren.

Kinder und Jugendliche:

Bei allen pädiatrischen Altersklassen (Neugeborene bis 18 Jahre) wird eine anfängliche Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Minute, angepasst je nach klinischer Wirkung auf 2–20 Mikrogramm/kg/Minute empfohlen. Gelegentlich ist eine Dosis von 0,5–1,0 Mikrogramm/kg/Minute bereits ausreichend. Es wird davon ausgegangen, dass die geringste wirksame Dosis für Kinder höher ist als für Erwachsene. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von hohen Dosen, weil ebenfalls davon ausgegangen wird, dass die höchste tolerierte Dosis für Kinder geringer ist als für Erwachsene. Die meisten Nebenwirkungen (vor allem Tachykardie) werden bei Dosierungen größer als oder gleich 7,5 Mikrogramm/kg/Minute beobachtet, aber es ist ausreichend, die Dosis der Dobutamininfusion zu verringern oder zu beenden, um unerwünschte Wirkungen rasch zu beenden. Eine große Variabilität wurde bei pädiatrischen Patienten für die Plasmakonzentration beobachtet, die für eine hämodynamische Antwort (Schwellenwert) und das Verhältnis der hämodynamischen Antwort zu steigenden Plasmakonzentrationen erforderlich ist. Dies zeigt, dass die erforderliche Dosis für Kinder nicht a priori festzulegen ist und titriert werden sollte, um der vermutlich geringeren therapeutischen Breite bei Kindern Rechnung zu tragen.

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

Dosierung für Infusionspumpen

Siehe Tabelle 1

Dosierung für Dauerinfusionsgeräte

Siehe Tabelle 2

Wegen der kurzen Halbwertszeit muss Dobutamin Liquid Fresenius 250 mg/50 ml als

kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

Hinweis:

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Zur kontinuierlichen intravenösen Infusion via Infusionspumpe wird auf eine Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml (max. 5 mg/ml bei Flüssigkeitsbeschränkung) mit 5%iger Glucose-, 0,9%iger Natriumchlorid- oder einer Ringerlösung verdünnt. Lösungen höherer Konzentrationen sollten nur über einen zentralen Venenkatheter infundiert werden. Die intravenöse Infusion von Dobutamin ist inkompatibel mit Bikarbonat und anderen stark alkalischen Lösungen.

Neugeborenen-Intensivstation: Verdünnen Sie eine Menge von 30 mg/kg Körpergewicht bis zu einem Endvolumen von 50 ml Infusionslösung. Eine intravenöse Infusionsrate von 0,5 ml/h ergibt eine Dosis von 5 µg/kg/Minute.

Die Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung sollte erst unmittelbar vor Anwendung erfolgen. Diese Lösung muss innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht sein bzw. darf danach nicht mehr verwendet werden.

Lösungen, die Dobutamin Liquid Fresenius 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.

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

4.3 Gegenanzeigen

Dobutamin Liquid Fresenius 250 mg/50 ml darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Dobutamin oder einem der sonstigen Bestandteile
- mechanischer Behinderung der ventrikulären Füllung und/oder des Ausflusses wie z.B. Perikardtamponade, Perikarditis constrictiva, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, schwerer Aortenstenose
- hypovolämischen Zuständen
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen, da hierunter lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten können (z. B. hypertensive Krisen, Kreislaufversagen, Rhythmusstörungen und intrakranielle Blutungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Herzerkrankung kann eine Verschlechterung des Krankheitsbildes auftreten, insbesondere wenn eine Dobutamin-Therapie mit einem wesentlichen Anstieg der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks einhergeht. Der Einsatz von Dobutamin am ischämischen Herzen ist, wie bei allen positiven inotropen Substanzen, daher im Einzelfall abzuwägen.

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

Dobutamin kann mit der HPLC-Bestimmungsmethode von Chloramphenicol interferieren.

Kinder und Jugendliche

Dobutamin wurde Kindern mit durch geringes Herzzeitvolumen bedingter Hypoperfusion verabreicht, die von dekompensiertem Herzversagen, Herzchirurgie sowie kardiogenem und septischem Schock herrühren. Manche der hämodynamischen Wirkungen von Dobutaminhydrochlorid bei Kindern können quantitativ und qualitativ verschieden von denen bei Erwachsenen sein. Eine Zunahme bei Herzfrequenz und Blutdruck scheint bei Kindern häufiger aufzutreten und intensiver zu sein als bei Erwachsenen. Der Wedge-Druck nimmt bei Kindern möglicherweise nicht ab wie bei Erwachsenen,

sondern könnte möglicherweise zunehmen, besonders bei Kindern unter einem Jahr. Es wurde berichtet, dass das kardiovaskuläre System von Neugeborenen auf Dobutamin weniger sensibel reagiert und dass eine blutdrucksenkende Wirkung öfters bei erwachsenen Patienten als bei kleinen Kindern beobachtet wird. Entsprechend sollte der Gebrauch von Dobutamin bei Kindern unter Berücksichtigung dieser pharmakodynamischen Eigenschaften engmaschig überwacht werden.

Eine Durchstechflasche Dobutamin Liquid Fresenius 250 mg/50 ml enthält ca. 6,9 mmol (158,7 mg) Natrium. Dies entspricht 7,94 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

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 sein. Zusätzlich können die dann überwiegenden alpha-Effekte zu einer peripheren Vasokonstriktion mit konsekutivem Blutdruckanstieg führen.

Bei gleichzeitiger alpha-Rezeptorenblockade können die dann überwiegenden betamimetischen 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 Dopaminosis 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 (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft vorliegen, sollte Dobutamin Liquid Fresenius 250 mg/50 ml bei Schwangeren nur bei vitaler Indikation eingesetzt werden, wenn keine risikoärmere Behandlung zur Verfügung steht. Wird eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, sollte das Stillen für die Dauer der Behandlung unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

Dieses Arzneimittel wird nur bei Patienten in lebensbedrohlichen Zuständen angewendet.

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

Herzerkrankungen:

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.

Blutdruckabfall, ventrikuläre Rhythmusstörungen, dosisabhängig ventrikuläre Extrasystolen.

Erhöhte Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei diesen Patienten wird eine Digitalisierung vor der Dobutamin-Infusion empfohlen. Vasokonstriktion vor allem bei Patienten, die zuvor mit Beta-Rezeptorenblockern behandelt wurden.

Pectanginöse Beschwerden, Herzklopfen

Gelegentlich: Ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern

Sehr selten: Bradykardie, Myokardischämie, Myokardinfarkt, Herzstillstand.

Kinder: ausgeprägter Anstieg von Herzfrequenz und/oder Blutdruck sowie einer geringeren Abnahme des pulmonalen Kapillardruckes als bei Erwachsenen. Anstiege des pulmonalen Kapillardruckes bei Kindern unter einem Jahr.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Eosinophilie, Thrombozytenaggregationshemmung (nur bei kontinuierlicher Infusion über Tage).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchospasmus, Kurzatmigkeit.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Vermehrter Harndrang bei hohen Dosierungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Sehr selten: petechiale Blutungen.

Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Thoraxschmerzen.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypokaliämie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Phlebitis an der Infusionsstelle.

Bei versehentlich paravenöser Infiltration kann es zu lokalen Entzündungen unterschiedlichen Schweregrades kommen.

Sehr selten: Hautnekrosen.

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen umfassen die Erhöhung des systolischen Blutdrucks, systemische Hypertonie oder Hypotonie, Tachykardie, Kopfschmerzen, und Erhöhung des Linkskammerdrucks, der zu Lungenstauung und Lungenödem führen kann, und symptomatische Beschwerden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**a) Symptome einer Überdosierung**

Die Symptome sind im Allgemeinen durch eine übermäßige Stimulation der 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, supra-ventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen bis hin zu Kammerflimmern sowie Myokardischämien führen. Durch periphere Vasodilatation kann eine Hypotonie auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Dobutamin Liquid Fresenius 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 unterbrochen werden. Gegebenenfalls muss sofort mit Reanimationsmaßnahmen begonnen werden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen hat eine Überwachung und gegebenenfalls Korrektur der vitalen Parameter zu erfolgen,

für ausgeglichene Blutgase und Serumelektrolyte ist zu sorgen.

Schwere ventrikuläre Herzrhythmusstörungen lassen sich durch die Gabe von Lidocain oder eines Beta-Rezeptorenblockers (z. B. Propranolol) behandeln.

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

Bei peroraler Aufnahme ist das Ausmaß der Resorption aus dem Mund oder Gastrointestinaltrakt nicht vorhersagbar.

Sollte versehentlich eine perorale Aufnahme erfolgt sein, kann möglicherweise durch die Gabe von Aktivkohle die Resorption vermindert werden, die häufig wirkungsvoller als die Gabe vom Emetika oder Magenspülung ist.

Der Nutzen von forcierter Diurese, Peritonealdialyse, Hämodialyse oder Hämo-perfusion mittels Aktivkohle ist bei Dobutamin-überdosierungen nicht belegt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: synthetisches Katecholamin/positives Inotropikum
ATC-Code: C01CA07

Dobutamin ist ein synthetisches, sympathomimetisches Amin, strukturell dem Isoproterenol und Dopamin verwandt, und wird als Racemat verabreicht. Die positive Inotropie erklärt sich überwiegend durch die agonistische Wirkung auf kardiale β_1 -, aber auch auf α_1 -Rezeptoren; es kommt zur Kontraktilitätssteigerung mit Anstieg des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens.

Dobutamin besitzt auch eine agonistische Wirkung auf β_2 -, und in geringerem Maße, α_2 -Rezeptoren in der Peripherie. Entsprechend dem pharmakologischen Wirkprofil treten positiv chronotrope sowie Effekte auf das periphere Gefäßsystem auf, diese sind jedoch weniger ausgeprägt als bei anderen Katecholaminen.

Die hämodynamischen Effekte sind dosisabhängig: Das Herzminutenvolumen nimmt überwiegend durch einen Anstieg des Schlagvolumens zu, eine Erhöhung der Herzfrequenz wird insbesondere bei höheren Dosierungen beobachtet. Der linksventrikuläre Füllungsdruck und der systemische Gefäßwiderstand nehmen ab, bei höheren Dosen auch der pulmonale Gefäßwiderstand. Gelegentlich kann auch eine geringfügige Zunahme des systemischen Gefäßwiderstandes beobachtet werden, eine Zunahme des Blutdrucks wird durch den Volumenanstieg infolge der Steigerung der Herzauswurfleistung erklärt.

Dobutamin wirkt direkt, unabhängig von synaptischen Katecholaminkonzentrationen, greift nicht am Dopaminrezeptor an und beeinflusst nicht, wie z. B. Dopamin, die Freisetzung endogenen Norepinephrins.

Die Sinusknotenerholungszeit und die AV-Überleitungszeit nehmen ab. Dobutamin kann zu einer Arrhythmieeignung führen. Bei längerer ununterbrochener Anwendung 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 dopaminergen Effekt auf die Nierendurchblutung.

Kinder und Jugendliche

Dobutamin zeigt inotropische Wirkungen bei Kindern, aber die hämodynamische Antwort ist etwas anders als bei Erwachsenen. Obwohl die Herzleistung bei Kindern steigt, gibt es eine Tendenz, dass der systemische vasculäre Widerstand und der ventrikuläre Füllungsdruck weniger sinken und dass die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck bei Kindern mehr steigen als bei Erwachsenen. Der Wedge-Druck könnte während der Infusion von Dobutamin bei Kindern unter 12 Monaten steigen.

Die Steigerung des Herzzeitvolumens scheint bei i. v.-Infusionsraten ab 1,0 Mikrogramm/kg/Minute, Steigerung des systolischen Blutdrucks ab 2,5 Mikrogramm/kg/Minute, und Änderungen der Herzfrequenz ab 5,5 Mikrogramm/kg/Minute zu beginnen.

Die Steigerung der Dobutamin-Infusionsgeschwindigkeit von 10 auf 20 Mikrogramm/kg/Minute führt normalerweise zu weiteren Steigerungen des Herzzeitvolumens.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkung setzt 1–2 Minuten nach Infusionsbeginn ein, bei kontinuierlicher Infusion werden Steady-State-Plasmaspiegel jedoch erst nach 10–12 Minuten erreicht. Die Steady-State-Plasmaspiegel nehmen dosisabhängig linear mit der Infusionsgeschwindigkeit zu.

Die Halbwertszeit beträgt 2–3 Minuten, das Verteilungsvolumen 0,2 l/kg KG, die 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.

Kinder und Jugendliche

Bei den meisten pädiatrischen Patienten gibt es eine logarithmische Beziehung zwischen der Dobutaminkonzentration des Plasmas und der hämodynamischen Antwort, die mit einem Schwellenmodell konsistent ist.

Die Dobutaminausscheidung ist konsistent mit einer Kinetik erster Ordnung für die Dosierung von 0,5 bis 20 Mikrogramm/kg/Minute. Die Plasmakonzentration von Dobutamin kann zwischen einzelnen pädiatrischen Patienten bei der gleichen Infusionsrate bis zu zweifach variieren. Es besteht eine große Variabilität sowohl bei der Plasmakonzentration von Dobutamin, die erforderlich ist, um eine hämodynamische Antwort zu erzeugen, als auch der Geschwindigkeit der hämodynamischen Antwort auf steigende Plasmakonzentrationen. Deshalb muss in klinischen Situationen die Infusionsgeschwindigkeit von Dobutamin individuell bestimmt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**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 4-mal täglich bzw. 50 µg/kg/min als Dauerinfusion beim Hund als verträgliche Dosen bestimmt. Kardiotoxische Effekte beim Hund waren mit frühzeitigen EKG-Veränderungen assoziiert.

Studien über 30 Tage mit intravenöser Verabreichung von Dosen bis zu 24 mg/kg täglich beim Hund und 80 mg/kg täglich bei der Ratte ergaben bei beiden Tierarten eine dosisabhängige Hypertrophie der azinären Zellen der Parotis sowie 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 (Ratte) bzw. 1,4 mg/kg (Hund) traten keine toxischen Effekte auf.

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

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 der 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

Bei intravenösen Einzel- und Mehrfachinjektionen sowie Dauerinfusion über mehrere Tage bei Hunden, Ratten und 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:**

Natriumchlorid, Ascorbinsäure, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

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
- Cephalotin-Natrium
- Cephazolin-Natrium
- Diazepam
- Digoxin
- Etacrynsäure (Na-Salz)
- Furosemid
- Heparin-Natrium
- Hydrogencortisonnatriumsuccinat
- Insulin
- Kaliumchlorid
- Magnesiumsulfat
- Penicillin
- Phenytoin
- Streptokinase
- Verapamil

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 22 °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.

Nicht zur Mehrfachentnahme bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Durchstechflaschen mit 50 ml Infusionslösung.

Packungen mit 1 × 50 ml und 10 × 50 ml Infusionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D-61346 Bad Homburg

Tel.: + 49 6172 686 8200

Fax: + 49 6172 686 8239

E-Mail: kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

32903.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.04.1996/16.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt