▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Dobutamin „ERWO“ 12,5 mg/ml-Konzentrat zur Infusionsbereitung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle zu 20 ml enthält 280 mg Dobutaminhydrochlorid entsprechend 250 mg Dobutamin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 mg Natrium bzw. 4 mg Natriummetabisulfit pro Ampulle zu 20 ml;

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Klares, farbloses Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung pH-Wert: 2,5 - 5,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- akute oder akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz (besonders bei organischen Herzerkrankungen, nach Herzoperationen),
- Kreislaufversagen primär nicht kardialer Genese, das einer inotropen Therapie bedarf (z.B. erhöhter Ventrikelfüllungsdruck bei infektiös-toxischem Schock, mechanische Beatmung mit positiv endexspiratorischem Druck).
- Stresstestung im Rahmen von Diagnoseverfahren der ischämischen Herzmuskelerkrankung (z.B. Radionuklidventrikulographie, Thalliumszintigraphie), wenn ein Ergometerbelastungstest nicht möglich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dobutamin „ERWO“ 12,5 mg/g Konzentrat zur Infusionsbereitung ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt.

Der Infusionslösung dürfen keine anderen Arzneimittel zugesetzt werden.

Sollen gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden, so sollte dies über einen getrennten venösen Zugang erfolgen. Ist dies nicht möglich, muss die Kompatibilität im Bypass vorher überprüft werden.

Bezüglich gesicherter Inkompatibilitäten mit anderen Lösungen siehe Abschnitt 6.2.

Therapeutische Dosierung:

Während der Anwendung von Dobutamin sollen Herzfrequenz, -rhythmus, Blutdruck, Harnfluss und Infusionsgeschwindigkeit engmaschig überwacht werden. Wenn möglich sollen im Verlauf der Anwendung Herzminutenvolumen, zentraler Venendruck und pulmonalkapillarer Verschlussdruck (PCWP= Pulmonary Capillary Wedge Pressure) kontrolliert werden.

Dobutamin muss individuell dosiert werden.

Erwachsene:

Die Dosis soll entsprechend der hämodynamischen Antwort beginnend mit 2,5 µg/kg/min titriert werden. Die meisten Patienten sprechen auf Infusionsraten zwischen 2,5 und 10 µg/kg/min an.

In Einzelfällen wurden Infusionsraten bis zu 40 µg/kg/min angewendet.

Die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie und allfällig auftretenden Nebenwirkungen. Die Dauer der Infusionsbehandlung ist abhängig von den klinischen Erfordernissen.

Bei kontinuierlicher Anwendung über 72 Stunden hinaus muss mit einer Toleranzentwicklung gerechnet werden, die eine Dosissteigerung erforderlich macht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen, bei Ende der Therapie die Infusionsrate allmählich zu reduzieren, um ein Reboundphänomen zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche:

Über die Anwendung und Dosierung bei Kindern liegen nur limitierte Untersuchungen vor. Dosierungen zwischen 1 und 15 µg/kg/min wurden angewendet. Es gibt Hinweise, dass bei Kindern die minimal effektive Dosis höher und die maximal tolerierte Dosis niedriger liegt als bei Erwachsenen.

Bei Dosierungen ≥7,5 µg/kg KG/min wurden die meisten Nebenwirkungen (insbesondere Tachykardien) beobachtet. Die erforderliche Dosis bei Kindern sollte vorsichtig titriert werden, um der vermutlich geringeren „therapeutischen Breite“ im Kindesalter Rechnung zu tragen.

Die Verabreichung bis zum ersten Lebensjahr ist besonders streng zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Diagnostische Dosierung

Die bei Ergometerbelastung üblichen Bedingungen wie kontinuierliche EKG- und Blutdrucküberwachung sowie die Möglichkeit zur kardiopulmonalen Reanimation sind einzuhalten.

Folgende Dosierungsrichtlinie wird im Allgemeinen empfohlen:

Die Dosis wird beginnend mit 5 µg/kg/min in Abhängigkeit von der Verträglichkeit in 8-minütigen Intervallen um jeweils 5 µg/kg/min bis zu einer max. Infusionsrate von 20 µg/kg/min gesteigert.

Bei Erreichen des alters- bzw. geschlechtsspezifischen Maximums der Herzfrequenz sowie bei Auftreten von klinisch relevanten Nebenwirkungen oder Arrhythmien ist die Infusion abzusetzen.

In der folgenden Tabelle sind für verschiedene Dosierungen die Infusionsraten bei unterschiedlichen Aus-

gangskonzentrationen angegeben.

Dosierung für Infusionspumpen

1 Ampulle (20 ml) zu 250 mg Dobutamin auf 50 ml Lösungsvolumen gebracht, ergibt eine Konzentration von 5000 µg/ml (= 5 mg/ml).

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 (0,1)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Dosierung für Dauerinfusionsgeräte

1 Ampulle (20 ml) zu 250 mg Dobutamin auf 500 ml Lösungsvolumen* gebracht, ergibt eine Konzentration von 500 µg/ml (= 0,5 mg/ml).

Dosierungsbereich		***Angaben in ml/Std. * (Tropfen/min = 20 Tropfen/ml) ****		
		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	Tropfen/Std. (ml/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)
* Bei doppelter Konzentration, d.h. bei 2x250 mg Dobutamin auf 500 ml bzw. 250 mg				

Dobutamin auf 250 ml Lösungsvolumen sind die Infusionsraten zu halbieren.

Das endgültige Lösungsvolumen, das dem Patient verabreicht werden soll, richtet sich nach dem Flüssigkeitsbedarf des Patienten.

Art der Anwendung:

Nur nach Verdünnung mit geeigneten Trägerlösungen zur intravenösen Infusion (siehe Abschnitt 6.6).

Höhere Konzentrationen sollen nur mittels geeigneter automatischer Infusionspumpen angewendet werden, um eine exakte Dosierung zu gewährleisten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Sulfitüberempfindlichkeit bei Asthmatikern (wegen des enthaltenden Metabisulfits)
- Mechanische Behinderung der Ventrikelfüllung und/oder des Ventrikelausflusses (z.B. Herzbeuteltamponade, schwere Aortenstenose, konstriktive Perikarditis, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie)
- Nicht korrigierbare Tachyarrhythmien
- Phäochromozytom
- Stresstestung in allen jenen Fällen, in denen eine Ergometerbelastung kontraindiziert ist:
  - frischer Myokardinfarkt
  - instabile Angina pectoris
  - Hauptstammstenose der linken Koronararterie
  - hämodynamisch signifikante Ausflussbehinderung des linken Ventrikels
  - hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
  - hämodynamisch signifikanter Herzklappenfehler
  - dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV)
  - Prädisposition für oder dokumentierte klinisch signifikante oder chronische Arrhythmien insbesondere rekurrente/persistierende Kammertachykardie
  - signifikante Erregungsleitungsstörung
  - akute Peri-, Myo-, Endokarditis
  - Aortendissektion
  - Aortenaneurysma
  - unzureichend eingestellte arterielle Hypertonie
  - Behinderung der ventrikulären Füllung (Pericarditis constrictiva, Perikardtamponade)
  - Hypovolämie
  - anamnestische Dobutamin-Überempfindlichkeit
  - gleichzeitige Gabe von MAO (Mono-Amino-Oxidase)-Hemmstoffen

Allgemeine Gegenanzeigen einer Infusionstherapie, wie dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungen- und Hirnödem, Nierenfunktionsstörungen (Oligurie, Anurie) und Hyperhydratation sind zu beachten bzw. ist das Infusionsvolumen entsprechend anzupassen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dobutamin "ERWO" 12,5 mg/ml-Konzentrat zur Infusionsbereitung darf nur von kardiologisch erfahrenen Ärzten unter engmaschiger Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus mittels EKG-Monitor, Infusionsgeschwindigkeit, Harnausscheidung und wenn möglich, Herzauswurfleistung und Lungenkapillardruck angewendet werden.

Ein eventuell bestehender Volumenmangel muss vor einer Behandlung mit Dobutamin behoben werden.

Bei Vorhofflattern oder -flimmern ist eine Auslösung von supraventrikulären Tachy- arrhythmien möglich. Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern und schneller Überleitung sollen vor der Anwendung von Dobutamin digitalisiert werden.

Bei vorbestehenden ventrikulären Extrasystolen kann es zu einer Exazerbation kommen.

Im Falle eines unerwünschten Anstiegs der Herzfrequenz oder des systolischen Blutdrucks oder falls eine Arrhythmie ausgelöst oder verstärkt wurde, ist eine Dosisreduzierung oder ein vorübergehendes Absetzen von Dobutamin indiziert.

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 daher im Einzelfall abzuwägen.

Vor allem im Rahmen der Dobutamin-Stress-Echokardiographie wurden Angina pectoris, Tachy- und Bradykardie, Arrhythmien sowie Hyper- und Hypotonie beobachtet; in seltenen Fällen kann es zu schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Erscheinungen einschließlich transmuraler Ischämie, Myokardinfarkt und Herzstillstand kommen.

Bei vorbestehender Hypertonie kann es zu einem gesteigerten Blutdruckanstieg kommen. Bei Hyperthyreose ist eine erhöhte Katecholamin-Sensibilität zu beachten.

Wenn der arterielle Blutdruck bei zufriedenstellendem ventrikulären Fülldruck und Herzleistung niedrig bleibt oder absinkt, soll die gleichzeitige Gabe eines peripheren Vasokonstriktors wie Dopamin oder Noradrenalin in Erwägung gezogen werden.

Wie bei Gabe anderer Katecholamine kann es zu einer Reduktion der Serum-Kaliumspiegel kommen. Deshalb werden Kontrollen der Serum-Kaliumspiegel empfohlen.

Bei kontinuierlicher Anwendung über 72 Stunden hinaus muss mit einer Toleranzentwicklung gerechnet werden, die eine Dosissteigerung erforderlich machen kann.

Nach Beendigung einer Dobutamin-Langzeittherapie über 7 Tage wurde ein Abfall des Herzzeitvolumens und ein Anstieg des Pulmonalkapillardruckes beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern und Dobutamin ist unbedingt zu vermeiden, da schwere sympathomimetische Nebenwirkungen (hypertensive Reaktionen, Herzrhythmusstörungen) möglich sind (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Auf Grund des Gehaltes an Sulfit (Natriumbisulfit) kann es im Einzelfall, insbesondere bei Asthmatikern, zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Brechreiz, Durchfall, Giemen, Bronchospasmen, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können. Diese Reaktionen können individuell sehr unterschiedlich verlaufen und auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombination von Dobutamin mit folgenden Substanzen können folgende Wechselwirkungen beobachtet werden:

Kombination mit	***mögliche Wechselwirkungen***
Inhalationsanästhetika (besonders Cyclopropan, Halothan)	erhöhte Gefahr von ventrikulären Arrhythmien
Betarezeptorenblockern	Verminderung der positiv inotropen Wirkung von Dobutamin, periphere Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg (durch Überwiegen der α-mimetischen Effekte)
Alpharezeptorenblockern	Verstärkung von Tachykardie und Vasodilatation (durch den dominierenden β-mimetischen Effekt)
MAO-Hemmern Guanethidin Rauwolfia-Alkaloiden	Verstärkung der sympathomimetischen Wirkung. Die gleichzeitige Anwendung von MAO- Hemmern ist wegen möglicher lebensbedrohlicher Nebenwirkungen wie hypertensiven Krisen, Kreislaufversagen, Arrhythmien und intrakraniellen Blutungen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Vasodilatatoren (z.B. Nitrate, Nitroprussid)	höherer Anstieg der kardialen Auswurfleistung, stärkerer Abfall des peripheren Gefäßwiderstands und des Ventrikelfüllungsdrucks als bei Anwendung

	der jeweiligen Einzelsubstanz.
ACE-Hemmern (z.B. Captopril)	Anstieg der kardialen Auswurfleistung einhergehend mit einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs; über das Auftreten von Thoraxschmerzen und Rhythmusstörungen wurde bei höheren Dobutamindosen (ab 10 µg/kg/min) in diesem Zusammenhang berichtet)
Dopamin	Deutlicherer Anstieg des systemischen arteriellen Blutdruckes, der Ventrikelfüllungsdruck bleibt gleich oder sinkt ab
Insulin	Insulinbedarf bei insulinpflichtigen Diabetikern kann erhöht sein. Deshalb sollte der Blutzuckerspiegel zu Beginn der Dobutamintherapie, bei jeder Änderung der Infusionsrate und nach Beendigung der Dobutamin-Infusion bestimmt werden, und ggf. die erforderliche Insulindosis angepasst werden.

Chemisch-physikalische Wechselwirkungen siehe unter Abschnitt 6.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität, Beeinträchtigung der Fertilität oder Schädigung des Föten. Auf Grund mangelnder Erfahrung soll Dobutamin jedoch während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation eingesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dobutamin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb soll bei Anwendung während der Stillzeit sicherheitshalber abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die angeführten Nebenwirkungen entstammen klinischen Studien und spontanen Berichten von Ereignissen, die seit der Markteinführung aufgetreten sind, und werden wie folgt nach Häufigkeit eingestuft:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1000, <1/100)
Selten (≥1/10000, <1/1000)
Sehr selten (<1/10000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Dobutamin kann in vivo und in vitro Thrombozytenfunktionen inhibieren. Eine Plättchenaggregationshemmung ist vorübergehend und klinisch nur bei längerer, kontinuierlicher Infusion (über Tage) relevant;

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Fieber, Eosinophilie, Bronchospasmus

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Nicht bekannt: Parästhesien, Tremor

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Herzfrequenz (normalerweise um 5 – 15 Schläge/min; bei etwa 10% der Patienten ≥30 Schläge/min)

Häufig: ventrikuläre Extrasystolen, pektanginöse Beschwerden (besonders bei älteren Patienten und bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit), Palpitationen

Selten: ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Bradykardie

Sehr selten: Im Rahmen von Stress-Echokardiographien kann es zum Auftreten von AV-Block II, Myokardruptur mit evtl. tödlichem Ausgang, koronaren Vasospasmen kommen.

Nicht bekannt: Myokardischämie (ST-Hebung), Myokardinfarkt, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien (Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern steigt, ob der durch Dobutamin verkürzten Überleitungszeit, das Risiko einer erhöhten Kammerfrequenz.)

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Blutdrucksanstieg (normalerweise 10 – 20 mmHg; bei etwa 7,5% der Patienten ≥50 mmHg; Bei Hypertonikern ist mit einem stärkeren Blutdruckanstieg zu rechnen)

Nicht bekannt: plötzlicher und ausgeprägter Blutdruckabfall (vor allem bei diagnostischer Anwendung), milde Vasokonstriktion (vorwiegend bei mit β-Blockern vorbehandelten Patienten)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: unspezifische Brustschmerzen, Kurzatmigkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: petechiale Blutungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: leichte Beinkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: vermehrter Harndrang
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Phlebitis an der Infusionsstelle
Selten: Fieber, Schüttelfrost
Sehr selten: dermale Nekrosen (nach Extravasation)
Untersuchungen
Nicht bekannt: erniedrigte Serum-Natriumspiegel, Hypokaliämie
Kinder und Jugendliche (1 – 17 Jahre):
Bei Kindern kann der Anstieg von Herzfrequenz und/oder Blutdruck ausgeprägter sowie die Abnahme des pulmonalen Kapillardruckes geringer sein als bei Erwachsenen.
Kinder unter einem Jahr:
Insbesondere bei Kindern unter einem Jahr wurden auch Anstiege des pulmonalen Kapillardruckes beobachtet.
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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Aufgrund exzessiver β-Rezeptor-Stimulation: Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Zittern, Angstzustände, Palpitationen, Kopfschmerzen, Angina pectoris oder unspezifische Brustschmerzen.
Aufgrund des positiv inotropen und chronotropen Effekts: Blutdruckanstieg, Tachyarrhythmien (supraventrikulär oder ventrikulär), myokardiale Ischämie, Kammerflimmern.
Aufgrund einer peripheren Gefäßerweiterung ist auch ein Blutdruckabfall möglich.
Therapie einer Überdosierung
Wegen der kurzen Wirkungsdauer (Halbwertszeit von 2 – 3 Minuten) ist außer dem vorübergehenden Absetzen der Infusion in der Regel keine spezielle Behandlung erforderlich.
Gegebenenfalls muss aber sofort mit Reanimationsmaßnahmen begonnen werden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen hat eine Überwachung und Korrektur der Vitalparameter zu erfolgen, für ausgeglichene Blutgase und Serumelektrolyte ist zu sorgen.
Schwere ventrikuläre Herzrhythmusstörungen lassen sich durch die Gabe von Lidocain oder eines Beta-Rezeptoren-Blockers (z.B. Propranolol) behandeln.
Bei hypertensiver Blutdruckreaktion ist gewöhnlich eine Reduktion der Dosis oder Absetzen der Infusion ausreichend.
Die Resorption aus Mund oder Gastrointestinaltrakt nach versehentlicher oraler Aufnahme kann nicht abgeschätzt werden. Sollte versehentlich eine perorale Aufnahme erfolgt sein, kann möglicherweise durch die Gabe von Aktivkohle, die häufig wirkungsvoller ist als die Gabe von Emetika oder Magenspülungen, die Resorption vermindert werden.
Forcierte Diurese, Hämo- oder Peritonealdialyse sowie Hämoperfusion mit Aktivkohle haben sich bei Dobutamin-Überdosierungen nicht als nützlich erwiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardiostimulanzien, adrenerge und dopaminerge Mittel;
ATC-Code: C01C A07
Dobutamin ist ein synthetisches, sympathomimetisches Amin, strukturell dem Isoproterenol und Dopamin verwandt, und wird als Racemat verabreicht. Dobutamin wird generell als relativ selektiver β_1-Agonist gesehen. Der Haupteffekt von therapeutischen Dobutamin-Dosen ist kardiale Stimulation.
Die positiv inotrope Wirkung erklärt sich überwiegend durch die agonistische Wirkung auf kardiale β_1-, aber auch α_1-Rezeptoren; es kommt zur Kontraktilitätssteigerung mit Anstieg des Schlagvolumens und des

Herzminutenvolumens. Gleichzeitig steigen der koronare Blutfluss und der myokardiale Sauerstoffverbrauch. Weiters beschleunigt Dobutamin die atrioventrikuläre Überleitung (positiv dromotroper Effekt), während eine positiv chronotrope Wirkung im Allgemeinen erst im oberen Dosisbereich zu erwarten ist.
Im Vergleich zu Dopamin kommt es bei Dobutamin zu keiner endogenen Noradrenalinfreisetzung.
In der Peripherie besitzt Dobutamin auch eine agonistische Wirkung auf β_2- [(+) Enantiomer] und in geringerem Maße α_2-Rezeptoren [(-) Enantiomer]. Der α-mediierten Vasokonstriktion werden die β_2-Wirkungen entgegengesetzt, was im Endeffekt zu einer Abnahme des peripheren Widerstands führt. Dennoch können der systolische Blutdruck und der Pulsdruck ob der Erhöhung der Herzauswurfleistung eventuell ansteigen.
Die renale Durchblutung und die Harnproduktion können in Folge der verbesserten Herzauswurfleistung ansteigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Wirkung setzt innerhalb von 2 Minuten nach Infusionsbeginn ein. Maximale Plasmaspiegel sowie maximale Effekte treten innerhalb von 10 Minuten auf. Nach Absetzen der Infusion hält die Wirkung nur wenige Minuten an.

Verteilung

Es ist nicht bekannt, ob Dobutamin die Plazenta passiert oder in die Muttermilch übertritt. Biotransformation
Dobutamin wird in der Leber und in anderen Geweben via Catechol-o-methyltransferase zum inaktiven Metaboliten 3-O-Methyldobutamin umgewandelt und durch Glucuronsäure konjugiert.

Elimination

Dobutamin hat eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit (2 – 3 Minuten) und wird in Form von Dobutaminkonjugaten und 3-O-Methyldobutamin hauptsächlich mit dem Urin sowie zu einem geringeren Anteil durch die Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Soweit verfügbar, ergeben die präklinischen Daten von Dobutamin, basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität keinen Hinweis auf ein besonderes Risiko beim Menschen.
Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit (an der Injektionsstelle) von Dobutamin an Kaninchen zeigten nach unverdünnter intravenöser Gabe in der für den Menschen empfohlenen Höchstdosierung keine Unverträglichkeitsreaktionen. Bei intraarterieller und paravenöser Anwendung zeigte sich eine milde und vorübergehende lokale Irritation.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

4,0 mg Natriummetabisulfit (0,135 mg/ml SO_2)
konzentrierte Salzsäure
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dobutamin "ERWO" 12,5 mg/ml-Konzentrat zur Infusionsbereitung ist chemisch-physikalisch nicht verträglich mit:
stark alkalischen Lösungen (z.B. 5%ige Natriumhydrogencarbonatlösung);
Lösungen, die sowohl Natriummetabisulfit als auch Äthanol enthalten,
Furosemid,
Etacrynsäure (und Na-Salz),
Hydrocortisonnatriumsuccinat,
Cefazolin-Na,
Cefamandol-Na,
Cefalotin-Na,
Penicillin G,
Heparin (und Salze),
Phenytoin-Na,
Huminsulin Normal,
Diazepam,
Aminophyllin.
Prinzipiell dürfen keine anderen als die unter Abschnitt 6.6 genannten Substanzen mit Dobutamin gemischt werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel im Bypass muss die Kompatibilität überprüft werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist innerhalb von 24 Stunden aufzubrauchen bzw. danach zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 20 ml, 5 x 20 ml, 10 x 20 ml in OPC Glasampullen, Typ I

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Verdünnung wird der Ampulleninhalt unter aseptischen Bedingungen einer sterilen Trägerlösung zugesetzt.
Es wird empfohlen, die Verdünnung unmittelbar vor dem Gebrauch durchzuführen. Dobutamin "ERWO" 12,5 mg/ml-Konzentrat zur Infusionsbereitung muss auf mindestens 50 ml (entsprechend 5 mg Dobutamin/ml) verdünnt werden.
Als Trägerlösungen können verwendet werden:

- 5%ige Glucoselösung,
- 0,9%ige Kochsalzlösung oder
- Ringer-Laktat.

Die hergestellte Infusionslösung ist innerhalb von 24 Stunden aufzubrauchen bzw. danach zu verwerfen.
Die Lösung muss vor direkter Lichteinwirkung und UV-Strahlung geschützt werden. Es dürfen grundsätzlich nur klare und farblose Lösungen angewendet werden.
Eine allfällige rosa Verfärbung jedoch beruht auf einer leichten Oxidation des Wirkstoffes und führt im allgemeinen bei Einhaltung der empfohlenen Aufbewahrungshinweise zu keinem relevanten Aktivitätsverlust.
Sulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Der Infusionslösung dürfen keine anderen Arzneimittel zugesetzt werden.
Sollten gleichzeitig andere Arzneimittel verabreicht werden, so sollte dies über einen getrennten venösen Zugang erfolgen. Ist dies nicht möglich, muss vorher die Kompatibilität im Bypass gesichert werden.
Durch Natriummetabisulfit ist ein Abbau von Thiamin (Vitamin B1) möglich.

7. Inhaber der Zulassung

ERWO Pharma GmbH,
Europaring F-08/101,
A-2345 Brunn am Gebirge.

8. Zulassungsnummer

1–21457

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. Mai 1996 / 11. Oktober 2013

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.