

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOBCARD 250 mg/20 ml I.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ml'de 12,5 mg dobutamine eşdeğer 14 mg dobutamin hidroklorür, her 20 ml'lik ampulde 250 mg dobutamine eşdeğer 280 mg dobutamin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum metabisülfid (E223).....4,8 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti içeren ampul

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde:

DOBCARD, kalp krizi, kardiyomiyopati, açık kalp ameliyatı, septik şok veya kardiyojenik şok ile ilişkili düşük kalp debisi durumunda inotropik destek tedavisi gerektiğinde endikedir.

DOBCARD ayrıca ekspirasyon sonu pozitif basınç ventilasyonunda kalp debisini korumak veya artırmak için kullanılabilir.

Dobutamin stres ekokardiyografi

DOBCARD ayrıca kardiyak stres testlerinde, rutin egzersizi tam olarak yapamayan hastalarda, alternatif olarak kullanılabilir. Dobutamin bu amaçla, normalde egzersiz stres testi yapan birimlerde kullanılmalı ve testler için gerekli önlemler alınmış olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Dobutamin tüm pediyatrik yaş gruplarında (yenidoğandan 18 yaşa kadar), kalp ameliyatı, kardiyojenik şok, kardiyomiyopatiler ve septik şok sonrası kalp dekompanzasyonu sonucunda ortaya çıkan düşük kardiyak debili hipoperfüzyon durumunda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Normal doz 2,5-10 mcg/kg/dk'dır. Bazen, 0,5 mcg/kg/dk kadar düşük dozlar cevap meydana getirebilir. Nadiren, 40 mcg/kg/dk'ya kadar bir doz gerekebilir.

Uygulama hızı ve tedavi süresi kalp atış hızı, kan basıncı, idrar çıkışı ve eğer mümkünse kardiyak çıkışın ölçümü ile belirlenen hasta yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Tedavinin aniden sonlandırılması yerine dobutamin dozlarının kademeli olarak azaltılması tavsiye edilmektedir.

DOBCARD 10 mcg/kg/dk'dan daha düşük hızlarda uygulandığı zaman, doz ilişkili yan etkiler sık değildir. 40 mcg/kg/dk kadar yüksek hızlarda bile bazen önemli yan etkiler olmaksızın kullanılmıştır.

Uygulanan son hacim hastanın sıvı gereksinimleri ile belirlenmelidir. Kısıtlı sıvı alımı olan hastalarda 5.000 mcg/ml'ye kadar yüksek dozlar kullanılmıştır. DOBCARD'ın yüksek konsantrasyonları, tam dozdan emin olmak için infüzyon pompasıyla verilmelidir.

Kardiyak stres testi: Kardiyak stres testi için egzersize alternatif olarak kullanıldığı zaman, tavsiye edilen doz, 5 mcg/kg/dk'dan 20 mcg/kg/dk'ya kadar, 5 mcg/kg/dk'lık ilave artışlardır. Her bir doz 8 dakika infüze edilir. Sürekli EKG izlemesi gereklidir ve infüzyon, > 3 mm ST segment depresyonu veya herhangi bir ventriküler aritmi durumunda sonlandırılmalıdır. Ayrıca infüzyon, kalp atımı yaş/cinsiyet maksimumuna ulaştığı zaman, sistolik kan basıncı 220 mmHg'nin üzerine çıktığında veya herhangi bir yan etki meydana geldiğinde sonlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece intravenöz kullanım içindir.

DOBCARD aşağıda listelenen intravenöz çözeltilerden birisiyle bir I.V. konteynırda uygulamadan önce en az 50 ml'ye seyreltilmelidir:

- Sodyum klorür intravenöz çözeltisi
- %5 dekstroz intravenöz çözeltisi
- %5 dekstroz + %0,9 sodyum klorür intravenöz çözeltisi
- Sodyum laktat intravenöz çözeltisi

Örneğin, 250 veya 500 ml'ye seyreltmek, uygulama için aşağıdaki konsantrasyonları sağlayacaktır:

250 ml 1.000 mcg/ml dobutamin içerir.

500 ml 500 mcg/ml dobutamin içerir.

Hazırlanan çözeltiler 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Kısa yarı ömründen dolayı DOBCARD sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Dilüsyondan sonra, akış hızını kontrol etmek için bir hava haznesi veya başka bir uygun ölçüm cihazı kullanılarak intravenöz iğne veya kateter yoluyla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Dobutaminin bozulmuş renal ve hepatic fonksiyondaki etkisi bilinmemektedir, yakın izlem tavsiye edilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Tüm pediyatrik hasta popülasyonlarında (yenidoğandan 18 yaşa kadar) başlangıç dozu 5 mcg/kg/dk'dır ve 2 – 20 mcg/kg/dk aralığındaki dozlara verilen klinik cevaba göre ayarlanması önerilir. Bazen 0,5 – 1 mcg/kg/dk aralığındaki düşük dozlar da klinik cevap oluşturabilir.

Çocuklar için minimum etkili dozun yetişkinlere göre daha yüksek olduğunu varsaymak için geçerli sebepler vardır. Yüksek doz uygulanırken dikkat edilmelidir, çünkü çocuklar için maksimum tolere edilen dozun yetişkinler için olandan daha düşük olduğunu varsaymak için de sebepler vardır. Advers reaksiyonların çoğu (özellikle taşikardi), dozun 7,5 mcg/kg/dk'ya eşit veya daha yüksek olduğu durumlarda gözlenir, ancak istenmeyen etkilerin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi için dobutamin infüzyon hızının azaltılması veya sonlandırılması yeterlidir.

Pediyatrik hastalarda hemodinamik yanıtı başlatmak için gerekli plazma konsantrasyonu (eşik değeri) ve artan plazma konsantrasyonlarına hemodinamik cevap oranı, çocuklar için gereken

dozun önceden belirlenemeyeceğini ve dozun daha küçük “terapötik pencere” sağlamak için titre edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Uygulama şekli:

İnfüzyon pompası ile devamlı infüzyon için 0,5 – 1 mg/ml (sıvı alımı kısıtlandı ise en fazla 5 mg/ml) konsantrasyona %5 dekstroz ve %0,9 sodyum klorür ile seyreltilmelidir. Daha yüksek konsantrasyonlarda infüzyon için santral venöz kateter kullanılmalıdır. Bikarbonatlar ve diğer güçlü alkalın çözeltilerle geçimsizdir.

Yenidoğan yoğun bakım: 30 mg/kg vücut ağırlığına seyreltilmeli ve 50 ml’ye infüzyon çözeltisi ile tamamlanır. İntravenöz infüzyon hızı 0,5 ml/saat olduğunda 5 mcg/kg/dk doz sağlar.

Geriyatrik popülasyon:

Yetişkinlerdekiyle aynı uygulamalar geçerlidir.

4.3. Kontrendikasyonları

Dobutamin aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Dobutamine veya DOBCARD’ın içeriğindeki maddelerden herhangi birisine (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Feokromositoma hastalarında,
- Perikardiyal tamponad, konstriktif perikardit, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, şiddetli aort stenozu gibi ventriküler dolumun ve/veya çıkışın mekanik obstrüksiyonunda,
- Hipovolemik koşullarda.

Dobutamin stres kardiyografi

Aşağıdaki durumlarda, miyokardiyal iskemi ve canlı miyokardın tespiti için dobutamin kullanılmamalıdır:

- Yakın zamanda (son 30 gün içinde) oluşmuş miyokardiyal infarktüs
- Kararsız anjina pektoris
- Sol ana koroner arter stenozu
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati dahil hemodinamik olarak anlamlı sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu
- Hemodinamik olarak anlamlı kalp kapak defekti

- Ciddi kalp yetmezliği (NYHA III veya IV)
- Hastanın tıbbi öyküsünde klinik olarak anlamlı aritmi veya kronik aritmi olması özellikle tekrarlayan inatçı ventriküler taşikardi ya da bu durumlara yatkınlık bulunması
- İletimde anlamlı bozukluk
- Akut perikardit, miyokardit veya endokardit
- Aort diseksiyonu
- Aort anevrizması
- Kötü ultrasonografik görüntüleme koşulları
- Yetersiz tedavi/kontrol altına alınmış arteriyel hipertansiyon
- Ventriküler dolum obstrüksiyonu (konstrüktif perikardit, perikardiyal tamponad)
- Hipovolemi
- Geçmişte dobutamine karşı aşırı duyarlılık öyküsü

Not: Atropin uygulanıyorsa, ilgili kontrendikasyonlara uyulmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yetişkinlerde

Dobutamin, sülfite karşı aşırı duyarlılığı olan bronşiyal astımlı hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır.

Eğer, kalp atım hızında veya sistolik kan basıncında bir artış meydana gelirse veya aritmi hızlanırsa, dobutamin dozu azaltılmalıdır veya ilaç geçici olarak kesilmelidir.

Dobutamin, ventriküler ektopik aktiviteyi hızlandırabilir veya şiddetlendirebilir, bu durum nadiren ventriküler taşikardiye veya fibrilasyona neden olur. Dobutamin, AV iletimi kolaylaştırdığından, atriyal flutterı veya fibrilasyonu olan hastalar hızlı ventriküler cevaplar verebilirler.

Akut miyokardiyal infarktüsü olan hastalara dobutamin uygulanacağı zaman, özel dikkat gerekmektedir. Çünkü kalp atışında herhangi bir önemli artış veya arteriyel basınçta aşırı artışlar iskemiye şiddetlendirebilir ve anjinal ağrı ve ST segment elevasyonuna neden olabilir.

Dobutaminin de dahil olduğu inotropik ajanlar, ventriküler dolumu veya çıkışı veya her ikisini birden etkileyen mekanik obstrüksiyonu bulunan hastalarda hemodinamiyi düzeltmez.

İnotropik yanıt, önemli derecede azalmış ventriküler uyum olan hastalarda yetersiz olabilir. Böyle koşullar, kardiyak tamponad, valvüler aortik stenoz ve idyopatik hipertrofik subaortik stenoz durumlarında mevcuttur.

Dobutamin tedavisi ile koroner kan akımında miyokardiyal oksijen ihtiyacı üzerinde etkisi olabilecek lokal bir artış veya azalma gözlenmiştir. Şiddetli koroner kalp hastalığı olan hastaların klinik özellikleri, özellikle dobutamin tedavisine kalp hızında ve/veya kan basıncında önemli bir artış eşlik ediyorsa bozulabilir. Bu nedenle, tüm pozitif inotropalarda olduğu gibi, kardiyak iskemili hastaları tedavi etmek için dobutamin kullanma kararı her hasta için ayrı ayrı verilmelidir.

Aritmi riski ve miyokard disfonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkileri hakkındaki belirsizlik nedeniyle, dobutamin gibi inotropik ajanlar akut kalp yetmezliği tedavisinde dikkatli kullanılmalıdır.

Yakın zamanda bir β blokör ilaçla tedavi edilen hastalarda dikkat çekici şekilde olmak üzere, bazı durumlarda, minimum vazokonstriksiyon gözlemlenmiştir. Dobutaminin inotropik etkisi kardiyak β_1 reseptörlerinin stimülasyonundan meydana gelir ve bu etki β blokör ilaçlarla engellenir. Ama dobutaminin β blokör ilaçların kardiyodepresif etkisini yok ettiği gösterilmiştir. Öte yandan, adrenerjik blokaj, β_1 ve β_2 etkilerini görünür yapabilir, bu da taşikardi ve vazodilatasyon ile sonuçlanır.

Serum potasyum seviyesinde değişiklikler meydana gelebileceğinden potasyum seviyesi izlenmelidir.

Dobutamin 72 saatten fazla sürekli olarak uygulanırsa, doz artışı gerektiren tolerans fenomeni (taşifilaksi) meydana gelebilir.

Dobutamin, kloramfenikolün HPLC ile tayinine etki edebilir.

Dobutamin stres ekokardiyografi

Yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonların oluşma ihtimali nedeniyle, stres ekokardiyografi için dobutamin uygulaması, sadece bu endikasyon için dobutamin uygulanmasında yeterli deneyime sahip bir hekim tarafından yapılmalıdır.

Kardiyak stres testi için egzersize alternatif olarak DOBCARD kullanımı, kararsız anjinası, dal bloğu, valvüler kalp hastalığı, aortik çıkış tıkanıklığı veya egzersiz stres testini uygunsuz hale getirebilecek herhangi bir kardiyak durumu olan hastalar için tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Kardiyak rüptür, miyokardiyal infarktüsün muhtemel bir komplikasyonudur. Kardiyak rüptür riski (septal ve serbest duvar) infarktüs zamanından ve yerinin de dahil olduğu değişik faktörlerden etkilenebilir. Çok nadir olarak dobutamin stres testi sırasında fatal akut kardiyak rüptür raporları vardır. Bu olaylar yakın tarihli (4-12 gün içinde) miyokardiyal infarktüslü hastaneye yatırılmış hastalarda taburculuk öncesi muayene sırasında meydana gelmiştir. Serbest duvar (free wall) rüptürü bildirilen vakalarda, dinlenme ekokardiyogramları diskinetik ve incelmış inferiyor duvarı göstermiştir. Dobutamin testi sırasında kardiyak rüptür riski olduğu düşünülen hastalar, bundan dolayı test öncesi dikkatlice değerlendirilmelidir.

Aşağıdaki belirtiler meydana gelirse dobutamin stres ekokardiyografi durdurulmalıdır:

- Yaş – tahmini maksimal kalp atım hızı sınırına erişildiyse [$(220 - \text{yaş}) \times 0,85$]
- Sistolik kan basıncı 20 mmHg'dan daha fazla düştüyse
- Kan basıncı 220/120 mmHg'nın üstüne çıktıysa
- Progresif semptomlar (anjina pektoris, dispne, baş dönmesi, ataksi) varsa
- Progresif aritmi (ör. ventriküler couplet, ventriküler salvo) varsa
- Progresif iletim bozuklukları varsa
- Birden fazla duvar segmentinde yeni gelişen duvar hareket bozuklukları (16-segment modeli) varsa
- Endsistolik hacim artışı varsa
- Repolarizasyon anomalisi gelişimi durumunda (iskemi nedeniyle, miyokard infarktüsü olmayan başlangıç, gittikçe artan ya da monofazik ST segment elevasyonu 0,1 mV'nin üstünde olan hastalarda, yatay ya da aşağı eğimli 80 (60) ms aralıklarla 0,2 mV'den fazla ST segment depresyonu)
- En yüksek doza ulaşıldıysa

Ciddi komplikasyonların oluşması durumunda, dobutamin stres ekokardiyografi hemen durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

DOBCARD uygulanması sırasında, herhangi bir parenteral katekolaminle olduğu gibi, kalp atımı ve ritmi, arteriyel kan basıncı ve infüzyon oranı yakından izlenmelidir. Tedavi

başlatılacağı zaman, stabil bir cevaba ulaşıncaya kadar, elektrokardiyografik izlem tavsiye edilmektedir.

Bazen, dobutamin tedavisiyle ilişkili olarak kan basıncında hızlı düşmeler tanımlanmıştır. Doz azaltılması veya infüzyon tedavisinin kesilmesi, genellikle kan basıncının ana çizgi değerlerine hızla dönmesiyle sonuçlanır, ama nadiren müdahale gerekebilir ve geri dönüş hızlı olmayabilir.

DOBCARD ciddi hipotansiyon ile komplike hale gelen kardiyojenik şok durumunda (ortalama arteryel basınç 70 mmHg'den daha düşük) dikkatli kullanılmalıdır.

Gerekli olduğu zaman, dobutamin uygulamadan önce tam kan veya plazma ile hipovolemi düzeltilmelidir.

Yeterli ventriküler dolum basıncı ve kardiyak çıkışa rağmen dobutamin uygulaması sırasında arteriyel kan basıncı düşük kalıyorsa veya progresif olarak azalıyorsa, dopamin veya noradrenalin gibi bir periferik vazokonstriktör ajanın eş zamanlı kullanımı düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Dekompanze kalp yetmezliği, kardiyak operasyon, kardiyojenik ve septik şoktan kaynaklanan düşük-debili hipoperfüzyon durumundaki çocuklara dobutamin uygulanmıştır. Çocuklarda dobutamin hidroklorürün hemodinamik etkileri, yetişkinlerle karşılaştırıldığında nicel veya nitel olarak farklı olabilir. Kalp atım hızı ve kan basıncındaki artışlar çocuklarda daha sık ve yoğun gözlenebilir. Çocuklarda pulmoner oklüzyon basıncı, yetişkinlerde olduğu gibi azalmayabilir veya özellikle bir yaşın altındaki yenidoğanlarda artabilir. Yenidoğan kardiyovasküler sisteminin dobutamine daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir ve hipotansif etkinin küçük çocuklara göre yetişkin hastalarda daha sık gözlendiği görülmüştür.

Dolayısıyla, bu farmakodinamik özellikler göz önünde bulundurularak çocuklarda dobutamin kullanımı yakından izlenmelidir.

DOBCARD sodyum metabisülfid içerir. Bu nedenle, nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında “sodyum içermez”.

İnfüzyon sonlandırıldıktan sonra hastalar stabilize olana kadar izlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta-adrenerjik bloke edici ajanlar

Yarışmalı reseptör inhibisyonu yoluyla, dobutaminin sempatomimetik etkisi, bir β reseptör blokörünün eş zamanlı uygulanmasıyla azaltılabilir. Ek olarak, α agonistik etkiler kan basıncında bir artışla birlikte periferik vazokonstriksiyona neden olabilir.

Dobutaminin inotropik etkisi, kardiyak β_1 reseptörlerinin uyarılmasından kaynaklanır, bu etki, β blokörlerin birlikte uygulanmasıyla tersine çevrilir. Dobutaminin β bloke edici ilaçların etkisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Terapötik dozlarda dobutamin, az miktarda α_1 - ve β_2 -agonist özelliklere sahiptir. Propranolol gibi seçici olmayan bir β blokörün eş zamanlı uygulanması, α aracılı vazokonstriksiyon ve refleks bradikardi nedeniyle kan basıncının yükselmesine neden olabilir. Karvedilol gibi α bloke edici etkileri de olan β blokörler, dobutamin ile birlikte kullanıldığında β_2 baskınlığının neden olduğu vazodilatasyon nedeniyle hipotansiyona neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Buna karşılık, α -adrenerjik blokaj β_1 ve β_2 etkilerini belirgin hale getirerek taşikardi ve vazodilatasyona neden olabilir.

Ekokardiyografi için dobutamine dipiridamol eklenmesi potansiyel olarak tehlikeli hipotansiyona neden olabilir. Kombinasyon, koroner kalp hastalığından şüphelenilen hastalarda kullanılmamalıdır.

Genel anestezikler

Halotan veya siklopropan anestezi sırasında normal dozlarda dobutamin alan hayvanlarda ventriküler aritmiler bildirilmiştir; bu nedenle, dobutamin inhale anesteziklerle birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü birlikte kullanım miyokardın uyarılmasını ve ventriküler ekstrasistol riskini artırabilir.

Dobutamin ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin birlikte kullanılması kan basıncı ve kalp atım hızında belirgin artışlara ve aritmi insidansında artışa neden olabilir. Hipertansif kriz, kardiyovasküler kollaps, intrakraniyal kanama ve aritmiler gibi hayatı tehdit eden olaylar bile ortaya çıkabilir.

β -reseptör bloke edici ilaçların ön tedavisi ya da birlikte uygulanması, β reseptöre yarışmalı bağlanma ve periferik vazodilatasyon ile sonuçlanan α -aracılı etkilerin baskın olması nedeniyle inotropik ve kronotropik etkilerde azalmaya neden olabilir.

Diyabetik hastalara dobutamin uygulanması insülin talebinin artmasına neden olabilir. Diyabetik hastalarda dobutamin tedavisine başlarken, infüzyon hızını değiştirirken ve infüzyonu kesilirken insülin seviyeleri kontrol edilmelidir. Gerekirse insülin dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

Sodyum metabisülfid çok reaktif bir bileşiktir. Bu nedenle, preparat ile birlikte uygulanan tiaminin (B1 vitamini) katabolize olduğu varsayılmalıdır.

Dobutamin ile kombinasyon halinde periferik vazodilatörler (ör. nitratlar, sodyum nitroprussid) kardiyak debiyi önemli ölçüde arttırabilir ve sistemik periferik direnci ve ventriküler dolum basıncını her iki ilacın tek başına kullanımına göre daha fazla azaltabilir.

Dobutamin ile birlikte teofilin kullanımı, bir klinik çalışmada kalp hızında artışa neden olmuştur.

Dobutamin ve dopaminin birlikte kullanımı, dopamin dozuna bağlı olarak ve tek başına dobutamin uygulamasının aksine, sistemik arter basıncının belirgin şekilde artmasına ve ventriküler dolum basıncının azalmasına veya hiç değişmemesine neden olur.

Dobutamin ve noradrenalin gibi periferik vazokonstriktör ajanların birlikte kullanımı, sistemik arteriyel kan basıncını her iki ilacın tek başına kullanımına göre daha belirgin bir şekilde arttırmaktadır.

Dobutamin ve ACE inhibitörlerinin (ör. kaptopril) birlikte uygulanması, artmış miyokardiyal oksijen tüketiminin eşlik ettiği kardiyak debide artışa neden olabilir. Bu kombinasyonla göğüs ağrısı ve aritmilerin meydana geldiği bildirilmiştir.

Dobutamin etkileri, entakapon ile birlikte kullanımı ile arttırılabilir. Dobutaminin hipertansif etkileri antipsikotiklerle antagonize edilebilir.

Dobutamin, doksapram ile birlikte verildiğinde hipertansiyon riski, ergotamin ve metiserjid ile beraber verildiğinde ise ergotizm riski artmaktadır.

Dobutamin ve oksitosinin birlikte kullanımı hipertansiyona neden olabilir (artmış vazopresör etkilerinden dolayı).

Atropin sülfat ilavesi, dobutamin tarafından indüklenen kalp atış hızındaki artışları çoğaltmaktadır ve dobutamin kardiyak stres testinde zaman zaman gözlenen kalp hızındaki yavaşlamaya karşı koyabilir.

Dobutamin stres ekokardiyografi

Anti-anjinal terapi, özellikle β -blokörler gibi kalp atım hızını düşürücü ajanlar söz konusu olduğunda, strese karşı iskemik reaksiyon daha az belirgindir veya tamamen mevcut olmayabilir. Bu nedenle, antianjinal tedavinin dobutamin stres ekokardiyografisinden 12 saat önce kesilmesi gerekebilir.

Dobutaminin en yüksek titrasyon seviyesinde atropin eklenirken, aşağıdakiler gözlemlenebilir:

Stres ekokardiyografi protokolünün uzun sürmesi, dobutaminin daha yüksek dozu ve aynı anda atropin uygulaması nedeniyle, advers reaksiyon riski artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DOBCARD'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ve doğum kontrolü üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur. DOBCARD kullanılırken herhangi bir doğum kontrol yönteminin kullanılmasının gerekli olup olmadığına ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

Gebelik dönemi

DOBCARD için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak dobutaminin doğrudan ya da zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

Gebelerde kullanım için güvenliliği kanıtlanmamıştır. İnsan fetüsüne dobutaminin etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle DOBCARD ancak sağlayacağı klinik avantajların fetüste doğuracağı muhtemel risklerden daha fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Dobutaminin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Dobutaminin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da DOBCARD tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve DOBCARD tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar ve tavşanlardaki reproduksiyon çalışmaları, dobutaminden dolayı fertilitenin bozulduğuna, fetüse zarar verdiğine veya teratojenik etkinin oluştuğuna dair bir bulgu ortaya çıkarmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kullanım endikasyonları ve çok kısa yarı ömrü nedeniyle bu bölüm geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

72 saate kadar olan infüzyonlarda kısa süreli infüzyonlarla görülen advers etkiler dışında advers etki meydana gelmemiştir. 72 saat veya daha uzun süreli sürekli dobutamin infüzyonuna karşı kısmi tolerans geliştiğine dair bulgular vardır, bu yüzden aynı etkileri elde etmek için daha yüksek dozlara gerek olabilir.

Advers etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklık derecelerine göre yapılmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Eozinofili, trombosit agregasyonunun inhibisyonu (sadece günlerce devam eden infüzyonda).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntü, ateş, eozinofili ve bronkospazmı içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonlar ve hayatı tehdit eden astım epizotları sülfid duyarlılığından dolayı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Huzursuzluk, sıcak basması ve anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Parestezi, tremor, miyoklonik spazm. Ciddi böbrek yetmezliği olan ve dobutamin alan hastalarda miyoklonus rapor edilmiştir.

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: ≥ 30 atım/dk artmış kalp atım hızı

Yaygın: Kan basıncında düşüş, ventriküler disritmi, doza bağlı ventriküler ekstrasistoller, palpasyon. Atrial fibrilasyonu olan hastalarda ventriküler frekans artışı. Bu hastalar dobutamin infüzyonundan önce gözlenmelidir.

Yaygın olmayan: Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon.

Çok seyrek: Bradikardi, miyokardiyal iskemi, miyokardiyal infarktüs, kardiyak arrest.

Bilinmiyor: Transplantasyon öncesi dobutamin veya diğer inotropik ajanlarla çoklu tedavi ile tedavi alan hastaların eksplante kalplerinde eozinofilik miyokardit görülmüştür.

Elektrokardiyogram ST segment elevasyonu.

Çocuklarda: Kalp atımında ve/veya kan basıncında belirgin artışın yanı sıra yetişkinlere göre pulmoner kapiller basınçta daha düşük bir azalma. 1 yaşın altındaki çocuklarda pulmoner kapiller basınç artışı.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: ≥ 50 mmHg kan basıncı artışı, anjinal ağrı. Arteriyel hipertansiyon şikayeti olan hastaların daha yüksek kan basıncı artışına sahip olma olasılığı daha yüksektir. Özellikle daha önceden β blokörleri ile tedavi edilmiş hastalarda vazokonstriksiyon.

Bilinmiyor: Pulmoner kapiller basınçta azalma.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar sıkışması

Dobutamin stres ekokardiyografi

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: > 6 /dk sıklığında ventiküler ekstrasistol

Yaygın: Supraventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi

Yaygın olmayan: Ventriküler fibrilasyon, miyokardiyal infarktüs

Çok seyrek: İkinci derece AV blok oluşumu, koroner vazospazm

Bilinmiyor: Stres kardiyomiopatisi, fatal kalp rüptürü

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Pektoral anjina

Çok seyrek: Hipertansif/hipotansif kan basıncı dekompanzasyonu, intrakaviter basınç gradiyenti oluşumu

Bilinmiyor: Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Bronkospazm, nefes darlığı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Egzantem

Çok seyrek: Peteşiyel kanama

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Göğüs ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Yüksek doz infüzyonda artan idrar sıkışması

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş, enjeksiyon bölgesinde flebit. Kazara paravenöz sızıntı durumunda lokal inflamasyon gelişebilir.

Çok seyrek: Cilt nekrozu

Pediyatrik popülasyon

Sistolik kan basıncı artışı, sistemik hipertansiyon ya da hipotansiyon, taşikardi, baş ağrısı, pulmoner konjesyon ve ödeme yol açan pulmoner oklüzyon basıncında artış ve semptomatik şikayetleri içeren yan etkiler gözlenebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı seyrek olarak bildirilmiştir. Toksikite semptomları; anoreksia, bulantı, kusma, tremor, anksiyete, palpasyon, baş ağrısı, nefes darlığı, anjinal ve nonspesifik göğüs ağrısını içerir. Dobutaminin pozitif inotropik ve kronotropik etkileri hipertansiyon, taşiaritmi, miyokardiyal iskemi ve ventriküler fibrilasyona neden olabilir. Vazodilatasyondan dolayı hipotansiyon meydana gelebilir.

Dobutamin hidroklorürün etki süresi genellikle kısadır (yarı ömrü yaklaşık 2 dk).

Doz aşımı durumunda dobutamin uygulaması kesilmelidir. Gerekirse derhal resüsitasyon prosedürleri yapılmalıdır. Yoğun bakım koşullarında hayati parametreler izlenmeli ve gerekirse düzeltilmelidir. Kan gazı ve serum elektrolit seviyelerinin dengesi korunmalıdır.

Şiddetli ventriküler aritmiler lidokain veya bir β blokör (ör. propranolol) uygulamasıyla tedavi edilebilir.

Anjina pectoris, sublingual uygulanan bir nitrat veya mümkünse kısa etkili bir I.V. β blokör (ör. esmolol) ile tedavi edilmelidir.

Hipertansif reaksiyon durumunda, dozun azaltılması veya infüzyonun sonlandırılması genellikle yeterlidir.

Oral uygulama ile ağızdan veya gastrointestinal sistemden emilen miktar tahmin edilemez. Kazara oral uygulama durumunda, emetiklerin uygulanmasından veya gastrik lavajın yapılmasından genellikle daha etkili olan aktif kömür uygulamasıyla emilim azaltılabilir.

Zorlu diürez, peritonal diyaliz, hemodiyaliz veya kömür hemoperfüzyonu faydalı olarak belirlenmemiştir.

Yutulduğu takdirde, ağız ve gastrointestinal kanaldan beklenmedik şekilde emilim oluşabilir.

Dobutamin stres ekokardiyografi

Yaygın doz uygulamaları uygulandığında, kümülatif halde dahi toksik dozlara ulaşılmaz. Dobutaminin tanı amaçlı uygulanması sırasında ciddi komplikasyonlar olması durumunda, infüzyon derhal sonlandırılmalı ve yeterli oksijen temini ve ventilasyon sağlanmalıdır. Anjina pectoris tedavisi, kısa etkili bir intravenöz β blokör ile yapılmalıdır. Anjina pectoris, gerekirse dilaltı uygulanan nitrat ile de tedavi edilebilir. Sınıf I ve III antiaritmikler uygulanmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenerjik ve dopaminerjik ilaçlar

ATC kodu: C01CA07

Dobutamin doğrudan β adrenerjik reseptörleri stimüle eder ve genellikle selektif bir β_1 -adrenerjik agonisti olduğu düşünülmektedir. İlacın etki mekanizması karışıktır. β -adrenerjik etkilerinin, adenilat siklaz aktivitesinin stimülasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Terapötik dozlarda, dobutaminin hafif β_2 - ve α_1 -adrenerjik reseptör agonist etkileri vardır, bunlar göreceli olarak dengelidir ve sistematik vaskülatür üzerinde minimum net direkt etki ile sonuçlanır. Dopaminin aksine, dobutamin endojen norepinefrinin serbest bırakılmasına

neden olmaz. Dobutaminin terapötik dozlarının ana etkisi kardiyak stimülasyondur. Miyokardiyum üzerinde ilacın pozitif inotropik etkisi, temel olarak β_1 -adrenerjik stimülasyon yoluyla belirmektedirken, deneysel bulgular α_1 -adrenerjik stimülasyonun da dahil olabileceğini ve α_1 -adrenerjik aktivitenin temel olarak ilacın (-) stereoizomerinden kaynaklandığını ortaya koymaktadır.

Dobutaminin β_1 -adrenerjik etkileri miyokardiyumda pozitif inotropik etki ortaya koyar ve artmış miyokardiyal kontraktilite ve sağlıklı bireyler ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kalp atım hacminden dolayı kardiyak çıkışta bir artışla sonuçlanır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda artan sol ventrikül dolum basıncı azalır. Terapötik dozlarda, dobutamin periferik dirençte bir azalmaya neden olur, ama sistolik kan basıncı ve nabız basıncı değişmeden kalabilir veya artmış kardiyak çıkıştan dolayı artabilir. Normal dozlarla, kalp atımı genellikle önemli miktarda değişmez. Koroner kan akışı ve miyokardiyal oksijen tüketimi genellikle, artmış miyokardiyal kontraktiliteden dolayı artar.

Elektrofizyolojik çalışmalar, dobutaminin AV iletimi kolaylaştırdığını ve intraventriküler iletimi kısalttığını veya önemli bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir. Kardiyak aritmileri indüklemeye dobutaminin eğilimi dopaminden daha az olabilir ve izoproterenol veya diğer katekolaminlerden oldukça düşüktür. Eğer, başlangıçta yükseliyorsa, pulmoner vasküler direnç azalabilir ve ortalama pulmoner arter basıncı azalabilir veya değişmeden kalabilir. Dopaminin aksine, dobutamin dopaminerjik reseptörleri etkilememektedir ve renal veya mezenterik vazodilatasyona neden olmamaktadır, ama artmış kardiyak çıkıştan dolayı idrar çıkışı artabilir.

Pediyatrik popülasyon

Dobutamin ayrıca çocuklarda inotropik etkiler sergiler, ancak hemodinamik yanıt yetişkinlerden biraz farklıdır. Çocuklarda kalp debisi artmasına rağmen, sistemik vasküler direnç ve ventriküler dolum basıncının yetişkinlere kıyasla daha az azalma, kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncının daha fazla artma eğilimi vardır. 12 aylık veya daha küçük çocuklarda dobutamin infüzyonu sırasında pulmoner oklüzyon basıncı artabilir.

Kalp debisindeki artışlar 1 mcg/kg/dk kadar düşük infüzyon hızlarında başlamakta olup, 2,5 mcg/kg/dk'lık sistolik kan basıncında ve 5,5 mcg/kg/dk'lık kalp hızı değişimlerinde artış göstermektedir.

Dobutamin infüzyon hızlarının 10 ila 20 mcg/kg/dk arasında artışı genellikle kalp debisinde daha fazla artışa neden olur.

Dobutamin stres ekokardiyografi

İskemik tanı: Pozitif inotropik test ve özellikle dobutamin stresi altındaki pozitif kronotropik etkiler nedeniyle miyokardiyal oksijen (ve substrat) ihtiyacı artar. Önceden var olan bir koroner arter stenozu ile, koroner kan akışının yetersiz artışı, ilgili segmentte yeni gelişen bir miyokardiyal duvar motilite bozukluğu şeklinde ekokardiyogramda gösterilebilen lokal hipoperfüzyona yol açabilir.

Viyabilite tanısı: Ekokardiyogramda hipokinetik veya akinetik (sersemletme, hibernasyon nedeniyle) olan canlı miyokard, fonksiyonel kasılma rezervine sahiptir. Bu kontraktıl fonksiyonel rezerv, özellikle daha düşük dozlarda (5-20 mcg/kg/dk) dobutamin stres testi sırasında pozitif inotropik etkiler tarafından uyarılır. Sistolik kontraktilitede bir gelişme, yani ilgili segmentte duvar motilitesindeki artış ekokardiyogramda gösterilebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral olarak uygulanan dobutamin, gastrointestinal yolda hızla metabolize olmaktadır. İ.V. uygulamayı takiben, etkisinin başlaması 2 dakika içindedir. Doruk plazma konsantrasyonu ve en yüksek etkilerine 10 dakika içinde ulaşır. İlacın etkisi infüzyonun kesilmesinden kısa süre sonra durur.

Dağılım:

Dağılım hacmi 0,2 L/kg'dır. Anne sütüne ve plasentaya geçip geçmediği bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Karaciğer ve diğer dokularda katekol-o-metil transferaz tarafından inaktif bileşiklerine (3-O-metil dobutamin ve dobutamin konjugatlarına) metabolize olur. Bu bileşikler glukuronik asit ile konjugasyona uğrarlar.

Eliminasyon:

Dobutaminin plazma yarı ömrü 2-3 dakikadır. Plazma klirensi kardiyak debiye bağlı değildir ve 2,4 L/dk/m² dir. 3-O-metil dobutamin (farmakolojik olarak inaktif) ve dobutamin

konjugatlarının büyük kısmı idrar ile çok az bir kısmı da dışkı ile atılır. Metabolitler esas olarak (dozun 2/3'ünden fazlası) idrarla ve daha az oranda safrayla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kan düzeyleri ile infüzyon oranları arasında lineer bir bağlantı vardır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastaların çoğunda, plazma dobutamin konsantrasyonu ile eşik modeliyle tutarlı olan hemodinamik cevap arasında log-lineer bir ilişki vardır.

Dobutamin klirensi, 0,5 ila 20 mcg/kg/dk doz aralığında birinci dereceden kinetik ile uyumludur. Plazma dobutamin konsantrasyonu, aynı infüzyon hızındaki pediyatrik hastalar arasında iki kat kadar değişebilir ve hem hemodinamik cevabı başlatmak için gerekli olan plazma dobutamin konsantrasyonunda, hem de artan plazma konsantrasyonuna hemodinamik cevap oranında geniş bir değişkenlik vardır. Bu nedenle, klinik durumlarda dobutamin infüzyon hızları ayrı ayrı titre edilmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisine ve tekrarlanan doz toksisitesine ilişkin geleneksel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Dobutaminin mutajenik ve karsinojenik potansiyeli ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Hayati endikasyonlar ve kısa tedavi süresi göz önüne alındığında, bu çalışmaların önemsiz olduğu görülmektedir. Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan çalışmalar, teratojenik bir etkiye dair hiçbir kanıt ortaya koymamıştır. Sıçanlarda anneler için toksik dozlarda implantasyonda bozulma ve doğum öncesi ve sonrası büyüme geriliği gözlenmiştir. Sıçanlarda doğurganlık üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum metabisülfid (E 223)

Sodyum hidroksit

Hidroklorik ait

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

DOBCARD'ı %5 sodyum bikarbonat intravenöz infüzyonla veya diğeri güçlü alkalin çözeltilerle karıştırmayınız.

DOBCARD, hem sodyum metabisülfid hem de etanol içeren seyrelticiler veya diğeri ajanlarla kullanılmamalıdır.

Dobutamin çözeltilerinin aşağıdakilerle geçimsiz olduğu kanıtlanmıştır:

- Alkali çözeltiler (ör. sodyum hidrojen karbonat)
- Hem sodyum metabisülfid hem de etanol içeren çözeltiler
- Asiklovir
- Alteplaz
- Aminofilin
- Bretilyum
- Kalsiyum klorür
- Kalsiyum glukonat
- Sefamandol formiat
- Sefalotin sodyum
- Sefazolin sodyum
- Diazepam
- Digoksin
- Etakrinik asit (sodyum tuzu)
- Furosemid
- Heparin sodyum
- Hidrojen kortizon sodyum süksinat
- İnsülin
- Potasyum klorür
- Magnezyum sülfat
- Penisilin
- Fenitoin
- Streptokinaz
- Verapamil

Ayrıca sodyum metabisülfid aşağıdakilerle geçimsizdir:

- Kloramfenikol
- Sisplatin.

Muhtemel fiziksel geçimsizliklerden dolayı, dobutamin hidroklorürün diğer ilaçlarla aynı çözelti içerisinde karıştırılması tavsiye edilmemektedir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, karton kutusunda saklanmalıdır.

Ayrıca ürün açıldıktan sonra %0,9 NaCl, %5 dekstroz, %0,9 NaCl + %5 dekstroz ve sodyum laktat çözeltileri ile seyreltildiğinde 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat stabildir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml çözelti içeren, 20 ml kapasiteli, 10 adet, renksiz, tip I cam ampul içeren kutularda kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tek kullanımlıdır. Kullanılmayan içeriği atınız.

Herhangi bir renk değişikliği var ise kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

216/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ