

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dobutrexviatris 250 mg/20 ml concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

250 mg dobutamine per 20 ml oplossing (als 280 mg dobutaminehydrochloride)

Hulpstof(fen) met bekend effect: natriummetabisulfiet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Dobutrexviatris is aangewezen wanneer een inotrope ondersteuning nodig is bij de behandeling van patiënten waarvan het hartdebiet onvoldoende is om aan de circulatoire noden te voldoen.

Dobutrexviatris is aangewezen wanneer een inotrope ondersteuning noodzakelijk is voor de behandeling van patiënten bij wie er wegens abnormaal hoge ventrikelvullingsdrukken een risico op longstuwing of oedeem is.

De omstandigheden die tot dergelijke situaties kunnen leiden, omvatten met name de volgende toestanden van hypoperfusie, ongeacht of ze al dan niet van primair cardiale oorsprong zijn:

- acute hartdecompensatie, zoals bijv. in geval van acuut myocardinfarct, in geval van cardiogene shock, na een hartoperatie of in geval van verminderde hartcontractiliteit van medicamenteuze oorsprong, met name in geval van overdosering van bètareceptor blokkers;
- acute decompensatie in geval van chronisch congestief hartfalen;
- tijdelijke noodzaak tot een therapeutisch adjuvans bij een klassieke behandeling met orale inotrope middelen, systemische vasodilatoren en diuretica bij patiënten met gevorderd chronisch congestief hartfalen;
- situatie van acute hypoperfusie, ten gevolge van een trauma, een chirurgische ingreep, septische shock of hypovolemie, wanneer de gemiddelde arteriële druk hoger is dan 70 mmHg en de pulmonale capillaire druk gelijk is aan, of hoger dan 18 mmHg, in geval van onvoldoende antwoord op volumevulling en in geval van verhoogde diastolische intraventriculaire druk;
- laag hartdebiet, als gevolg van geassisteerde ventilatie met positieve eind-expiratoire druk (PEEP).

Ten slotte kan Dobutrexviatris gebruikt worden als stress-test bij het onderzoek naar coronaire aandoeningen. In dat geval moet de patiënt, evenals bij een inspanningsproef, worden ingelicht over het potentiële risico van dit onderzoek. Nauwgezette bewaking van de patiënt dient op dezelfde wijze als bij een inspanningsproef te gebeuren en omvat een continue electrocardiografische bewaking.

#### *Pediatrische patiënten*

Dobutamine is geïndiceerd in alle pediatrie leeftijds groepen (van pasgeborenen tot 18 jaar) als inotrope ondersteuning bij toestanden van hypoperfusie met een laag hartdebiet als gevolg van gedecompenseerd hartfalen na hartchirurgie, cardiomyopathie en bij cardiogene of septische shock.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De infusiesnelheid die nodig is om het hartdebiet te verhogen, bedraagt bij de meeste patiënten 2,5 tot 10 microgram/kg/min. Vaak zijn doseringen tot 20 microgram/kg/min noodzakelijk om een adequate hemodynamische verbetering te geven. In enkele zeer zeldzame gevallen werden doseringen tot 40 microgram/kg/min toegepast.

Bij cardiovasculaire functionele exploratie gebruikt de triggeringstest voor myocardischemie supra-therapeutische doses (bereikt in fases van 10 µg/kg/min om de 2 minuten en niet hoger dan 40 µg/kg/min), met of zonder atropine, met bewaking van hartslag, bloeddruk, ECG met alle afleidingen en echocardiogram met geschikte apparatuur. Deze kan ook worden gecombineerd met myocardiale tomoscintigrafie. De instelling waarin dit wordt uitgevoerd, moet beschikken over een intensieve care afdeling en reanimatieapparatuur.

De infusiesnelheid en de behandelingsduur moeten worden aangepast aan de respons van de patiënt, gemeten aan de hand van de volgende klinische indicatoren: hemodynamische parameters (hartfrequentie en -ritme, arteriële bloeddruk en, zo mogelijk, hartdebiet en meting van de ventrikelvullingsdrukken: centrale veneuze druk, pulmonale capillaire druk en linker atriumdruk) en tekenen van longstuwning en van orgaanperfusie (urinedebiet, huidtemperatuur, mentale toestand).

Eerder dan de behandeling plots te staken is het vaak geraadzaam de dosering geleidelijk te verminderen.

In de meeste klinische proeven werd de dosering uitgedrukt in functie van het lichaamsgewicht, hetzij bijv. in microgram/kg/min. Deze houding is nuttig om de dosis, die bij zuigelingen en kinderen wordt gebruikt, te vergelijken met degene die bij volwassenen wordt gebruikt.

De dosis zou het best worden geïndividualiseerd. Vermits het lichaamsgewicht bij volwassenen echter weinig invloed heeft op het effect van Dobutrexviatris, kan de dosering worden uitgedrukt in microgram/min. De behandeling wordt gestart met een dosis van 100 tot 200 microgram/min; deze dosis wordt vervolgens progressief verhoogd naar 1000 tot 2000 microgram/min of meer, in functie van het klinische en hemodynamische antwoord van de patiënt.

#### *Pediatrie patiënten*

Voor alle pediatrie leeftijds groepen (pasgeborenen tot 18 jaar) wordt een startdosis van 5 microgram/kg/minuut aanbevolen, volgens de klinische respons aan te passen tot 2-20 microgram/kg/minuut. Soms zal een dosis van slechts 0,5-1,0 microgram/kg/minuut al een respons geven.

Er zijn redenen om aan te nemen dat de minimale efficiënte dosering bij kinderen hoger is dan bij volwassenen. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van hoge doses omdat er ook redenen zijn om aan te nemen dat de maximale getolereerde dosering bij kinderen lager is dan bij volwassenen. De meeste bijwerkingen (vooral tachycardie) worden waargenomen als de dosering hoger is dan of gelijk aan 7,5 microgram/kg/minuut, maar het volstaat om de infuussnelheid van dobutamine te verlagen of het infuus stop te zetten om de bijwerkingen snel te doen verdwijnen.

De plasmaconcentratie nodig om een hemodynamische respons op te wekken (drempel) en de mate van de hemodynamische respons bij verhoging van de plasmaconcentraties blijken sterk te variëren bij pediatrie patiënten. Dat toont aan dat de dosering die vereist is bij kinderen, niet op voorhand kan worden bepaald en dat de dosering voorzichtig moet worden verhoogd, gezien de vermoedelijk smallere "therapeutische marge" bij kinderen.

### Wijze van toediening

Wegens zijn korte halfwaardetijd moet dobutamine hydrochloride door middel van een continue i.v. infusie worden toegediend.

Na het starten van een infusie met constant debiet of na verandering van dit debiet bereiken de plasmaconcentraties van dobutamine binnen 10 minuten hun steady state-waarde. Bijgevolg zijn een aanvangsdosis of bolus-injectie niet noodzakelijk noch aanbevolen.

Met deze elementen rekening houdend en gezien de dosering wordt dobutamine het best toegediend met behulp van infusiepompen (of equivalente middelen).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Voor een continu intraveneus infuus met een infuuspomp, verdun tot een concentratie van 0,5 tot 1 mg/ml (max. 5 mg/ml indien vochtrestrictie). Dien oplossingen die sterker geconcentreerd zijn dan 5 mg/ml alleen toe via een centrale veneuze katheter.

Neonatale intensive care: verdun 30 mg/kg lichaamsgewicht tot een eindvolume van 50 ml infuusvloeistof. Een infuussnelheid van 0,5 ml/uur intraveneus geeft een dosis van 5 microgram/kg/minuut.

### **4.3 Contra-indicaties**

Dobutrexviatris is gecontraïndiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor natriummetabisulfiet of andere sulfaten.
- bij patiënten met een bekende mechanische obstructie m.b.t. ventriculaire vulling of outflow, of beide, zoals cardiale tamponade, ernstige valvulaire stenose van de aorta, constrictieve pericarditis, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie of idiopathische hypertrofische subaorta stenosis.
- bij patiënten met hypovolemie tenzij het gecorrigeerd is door het volume aan te vullen.
- bij niet behandelde ernstige ventriculaire aritmie.
- als aanvulling voor hart-stresstesten: recent myocardinfarct (in de afgelopen 30 dagen), aorta-dissectie, aorta aneurisma, instabiele angina, onbehandelde hypertensie, onbehandelde aritmieën (inclusief onbehandelde arteriële fibrillatie), bekende ernstige ventriculaire aritmieën, instabiele elektrolyt-huishoudingen en ernstige anemie.
- bij pheochromocytoma.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Wanneer een ongewenste toename van de hartslag of systolische bloeddruk optreedt of als een aritmie ontstaat, moet de dosis dobutamine verlaagd worden of moet het toedienen van dobutamine tijdelijk onderbroken worden.

Dobutamine kan ventriculaire ectopische activiteit versnellen of verergeren, zelden veroorzaakt het ventriculaire tachycardie of fibrillatie. Dobutamine verhoogt de atrioventriculaire geleiding, patiënten met atriale flutter of fibrillatie ontwikkelen vaak een snelle ventriculaire respons.

Er is een mogelijkheid dat dobutamine een significante toename van de hartslag of een excessieve toename van de arteriële bloeddruk kan veroorzaken wat het ontstaan van een myocardiale ischemie kan intensiveren, en pijn op de borst en verhoging van het ST segment kan veroorzaken, daarom moet men oppassen voor een hierop volgend myocardiale infarct.

Dobutamine verbetert niet de hemodynamiek bij de meeste patiënten met een mechanische obstructie die de ventriculaire vulling of outflow, of beide, beïnvloedt (zie rubriek 4.3).

Inotrope respons kan ontoereikend zijn bij patiënten met duidelijke gereduceerde ventriculaire werking, bijv. cardiale tamponade, valvulaire aortic stenosis en idiopathische hypertrofische subaortic stenosis (zie rubriek 4.3).

Via competitieve receptor inhibitie kan het catecholamine effect van dobutamine gereduceerd worden door het gelijktijdig toedienen van een bètareceptorblokker. Daarnaast kunnen de alfa effecten die op dat ogenblik overheersen een perifere vasoconstrictie geven met als gevolg een toename van de bloeddruk.

### *Toediening*

Voordat dobutamine gegeven wordt, moet hypovolemie gecorrigeerd worden met een gepaste plasmavervanger (expander, zie rubriek 4.3) om het volume aan te vullen. Evenals andere geneesmiddelen met bèta-2-agonisten activiteit, kan ook dobutamine lichte dalingen van de kaliumconcentraties in het serum geven en kan sporadisch hypokaliëmie ontstaan. Het is raadzaam de serum kaliumspiegel tijdens de dobutamine therapie te controleren.

Gedurende de toediening van dobutamine, moeten hartslag en hartritme, arteriële bloeddruk, en infusiesnelheid nauwgezet gecontroleerd worden. Wanneer de therapie met dobutamine gestart wordt, is ECG monitoring aan te bevelen, totdat een stabiele response is bereikt.

### *Waarschuwing*

Dobutamine moet met extra aandacht gebruikt worden bij een ernstige hypotensie met cardiogene shock (arteriële druk lager dan 70 mmHg). Wanneer de bloeddruk snel daalt, zal een dosisverlaging of het stoppen van het infuus tot gevolg hebben dat de basis bloeddrukwaarden weer bereikt worden. Een enkele keer is interventie noodzakelijk en treedt niet direct herstel op.

Wanneer de arteriële bloeddruk laag blijft of progressief daalt tijdens het toedienen van dobutamine ondanks adequate ventriculaire druk en cardiale output, is het mogelijk aan te bevelen om een perifere vasoconstrictor te gebruiken, zoals noradrenaline of dopamine.

Dobutrexviatris bevat natriummetabisulfiet.

Dit kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken, inclusief anafylaxie en levensbedreigende of minder ernstige astmatische aanvallen, vooral bij overgevoelige patiënten.

De prevalentie van sulfiet overgevoeligheid in de algemene populatie is onbekend, maar waarschijnlijk laag; deze vorm van overgevoeligheid schijnt meer frequent voor te komen bij astmatische patiënten (zie rubriek 4.3).

Dobutamine mag alleen gebruikt worden onder direct toezicht van specialisten voor wie apparatuur voor intensieve monitoring van cardiovasculaire en renale parameters, vooral bloedvolume, myocardiale contractiliteit, ECG, urine productie en bloed- en polsdruk, en indien mogelijk cardiale output en pulmonary wedge pressure (PWP) beschikbaar zijn.

Na het beëindigen van een langdurige behandeling (meer dan 7 dagen) met dobutamine is een daling van de cardiale output en toename van PWP waargenomen.

Bij patiënten met een reeds bestaande hypertonie kan een toename van de bloeddruk optreden.

Omdat het effect van dobutamine bij patiënten met een verlaagde nier- en leverfunctie niet bekend is, is nauwkeurige observatie aan te bevelen.

Een continu intraveneus infuus van dobutamine is maar betrekkelijk doeltreffend en kan eigenlijk schadelijk zijn voor patiënten met vergevorderd hartfalen, met respect voor de kwaliteit van leven en overlevingskansen.

Dobutamine kan de insuline en glucose plasmaspiegels wijzigen. Bij diabetische patiënten zal dus de glucosespiegel gecontroleerd moeten worden en de insuline dosering moet zo nodig bijgesteld worden.

Het gebruik van dobutamine als een alternatief voor hart stresstesten is niet aan te bevelen voor patiënten met een instabiele angina, een bundeltakblok, of een cardiale conditie die hem ongeschikt maakt voor stresstesten.

Net als andere catecholamines, kan dobutamine het begin van angina induceren bij patiënten met ischemische hartziekten en daarom moet dus speciale zorg besteed worden aan patiënten met ischemische hartafwijkingen als zij dobutamine toegediend krijgen.

Speciale aandacht moet gegeven worden wanneer dobutamine wordt toegepast bij patiënten die behandeld worden met monoamineoxydase remmers (MAO's) en bij patiënten met pheochromocytoma of met hyperthyroïdie vanwege de verhoogde catecholamine spiegels of overgevoeligheid, wat kan resulteren in een duidelijke toename van de bloeddruk, hartslag en hoger risico op aritmieën.

Hartruptuur is een potentiële complicatie van een myocardiaal infarct. Het risico van een hartruptuur (septaal en vrije wand) kan beïnvloed zijn door tal van factoren inclusief plaats van – en hoe lang geleden men een infarct heeft gehad.

Er zijn zeer zelden rapportages geweest van fataal aflopende, acute hartrupturen tijdens dobutamine stresstesten.

Deze hebben plaats gevonden tijdens onderzoek voor ontslag uit het ziekenhuis bij patiënten met een recent (binnen 4 – 12 dagen) myocardiaal infarct.

In de gerapporteerde cases van vrije wandrupturen toont het echocardiogram een diskinetische en verdunde inferieure wand.

Patiënten lopen een risico van een hartruptuur door dobutamine stresstesten en deze moeten daarom zorgvuldig besproken worden voor de testen.

### Dobutamine stress echocardiografie

Vanwege de mogelijke levensbedreigende complicaties is gebruik binnen de ischemie en diagnostiek alleen toegestaan door een specialist met voldoende ervaring met stress echocardiografie.

Dobutamine stress echocardiografie bij ischemie en diagnose moet gestopt worden wanneer een van de volgende diagnostische eindpunten ontstaan:

- de leeftijd gerelateerde maximale hartslag wordt bereikt  
[(220 - leeftijd in jaren) x 0,85]
- systolische bloeddruk daling > 20 mmHg
- bloeddruk stijging > 220/120 mmHg
- progressieve symptomen (angina pectoris, dyspneu, duizeligheid, ataxie)
- progressieve aritmie (bijv. koppeling, ventriculaire aanvallen)
- progressieve geleidingsstoornissen
- recent ontwikkelde motiliteitsstoornissen in de hartwand in > 1 wandsegment (16 segmentenmodel)
- toename eindsystolisch volume
- ontwikkeling van een afwijking in de repolarisatie (als gevolg van horizontale ischemie of dalende ST segment depressie > 0,2 mV op een interval van 80 (60) ms. na het J punt vergeleken met de baseline, progressieve of monofase ST segment verhoging > 0,1 mV bij patiënten met een voormalig myocardiaal infarct)
- wanneer de piekdosis bereikt is

Stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) is een mogelijke ernstige bijwerking bij het gebruik van dobutamine tijdens stressechocardiografie (zie rubriek 4.8). Dobutamine voor stressechocardiografie mag alleen worden toegediend door een arts die ervaring heeft met de procedure. De arts moet waakzaam zijn tijdens het onderzoek en de herstelperiode en moet voorbereid zijn om de benodigde behandelingsinterventie uit te voeren tijdens het onderzoek. In geval van stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) moet dobutamine onmiddellijk worden gestopt.

In geval van ernstige complicaties (zie rubriek 4.8) moet een dobutamine stress echocardiografie onmiddellijk gestopt worden.

Na stoppen van de infuus moeten patiënten gemonitord worden tot ze stabiel zijn.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Pediatrische patiënten

Dobutamine werd toegediend aan kinderen met een toestand van hypoperfusie met laag hartdebiet als gevolg van gedecompenseerd hartfalen, hartchirurgie en bij cardiogene en septische shock. Sommige hemodynamische effecten van dobutaminehydrochloride kunnen bij kinderen kwantitatief of kwalitatief verschillen van die bij volwassenen. De hartfrequentie en de bloeddruk blijken vaker en sterker te stijgen bij kinderen. Het kan gebeuren dat de pulmonale wiggendruk bij kinderen niet daalt zoals bij volwassenen en zelfs stijgt, vooral bij zuigelingen jonger dan één jaar. Het cardiovasculaire systeem van pasgeborenen blijkt minder gevoelig te zijn voor dobutamine en er wordt vaker een bloeddrukverlagend effect waargenomen bij volwassen patiënten dan bij kleine kinderen.

Om die redenen moet de toediening van Dobutrexviatris bij kinderen nauwlettend worden gecontroleerd; daarbij wordt rekening gehouden met deze farmacodynamische gegevens die specifiek zijn voor het kind.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Bèta-adrenerge blokkerende middelen

Bij dieren worden de cardiale effecten van dobutamine tegengewerkt door bèta-adrenerge blokkerende middelen, zoals propranolol en metoprolol wat resulteert in overheersing van de alfa-adrenerge blokkerende stoffen en een toename van de perifere weerstand geeft.

Tegengesteld, alfa-adrenerge blokkade maken dat bèta-1 en bèta-2 effecten optreden, met als resultaat tachycardie en vasodilatatie.

Toevoegen van dipyridamol aan dobutamine voor echocardiografie kan potentieel gevaarlijke hypotensie geven. De combinatie moet niet gebruikt worden bij patiënten waarbij men coronaire hartafwijkingen vermoedt.

### Dobutamine stress echocardiografie

In het geval van anti-anginale therapie, met name hartslagverlagende middelen zoals bètablokkers, zal de ischemische reactie op stress minder duidelijk zijn of misschien helemaal niet aanwezig.

Daarom moet een anti-anginale therapie gestopt worden 12 uur voor de dobutamine stress echocardiografie.

Wanneer atropine bij de hoogste titratieniveau van dobutamine gegeven wordt, kan men het volgende waarnemen:

Als gevolg van het verlengen van de stress echocardiografie, de hogere totale dosis van dobutamine en het gelijktijdig toedienen van atropine, is er een verhoogd risico van ongunstige reacties.

### Algemene anesthetica

Ventriculaire aritmieën zijn waargenomen bij dieren die de gebruikelijke doses dobutamine kregen bij halothaan of cyclopropan anesthesie, men dient dus voorzichtig te zijn wanneer dobutamine toegediend wordt bij patiënten die deze anesthetica krijgen.

Gelijktijdig gebruik van dobutamine en MAO remmers kan resulteren in een duidelijke toename van de bloeddruk en hartslag en een verhoogde incidentie van aritmieën. Zelfs levensbedreigende situaties zoals hypertensieve crisis, cardiovasculaire collaps, intracraniale hemorragie en aritmieën kunnen het gevolg zijn.

Pre-medicatie of gelijktijdig toedienen van bètablokkers kan leiden tot afname van inotrope en chronotrope effecten als gevolg van de competitieve binding aan de bètareceptoren en tot overheersen van de alfa-effecten met als gevolg perifere vasodilatatie.

Perifere vasodilatoren (nitraten, natriumnitroprusside) in combinatie met dobutamine kunnen meer dan enig ander middel een toename van de cardiac output geven en een daling van de systemische perifere weerstand en ventriculaire vullingdruk.

In een klinische studie is bij samenvallend gebruik van theofylline een stijging van de hartslag waargenomen.

Gelijktijdig gebruik van dobutamine en dopamine doet de systemische arteriële druk aantoonbaar stijgen en voorkomt de toename van ventriculaire vullingdruk zoals aangetoond bij dopamine alleen.

Gelijktijdige toediening van dobutamine en perifere vasoconstrictieve middelen zoals noradrenaline verhoogt de systemische arteriële bloeddruk sterker dan ieder middel afzonderlijk.

Gelijktijdige toediening van dobutamine en ACE remmers (zoals captopril) kan resulteren in een toename van de cardiale output samen met een toename van het myocardiale zuurstofgebruik. Het optreden van pijn op de borst en aritmie is gemeld bij deze combinatie.

De effecten van dobutamine worden mogelijk versterkt bij gelijktijdig gebruik van entacapon. Antipsychotica werken mogelijk antagonistisch op de hypertensieve effecten van dobutamine.

Er is een verhoogd risico van hypertensie wanneer dobutamine gegeven wordt met doxapram.

Er is tevens een verhoogd risico van ergotisme wanneer dobutamine gegeven wordt met ergotamine en methysergide.

Gelijktijdig gebruik van dobutamine en oxytocine kan hypertensie veroorzaken (door de verhoogde vasopressieve effecten).

Toevoegen van atropinesulfaat verhoogt de door dobutamine geïnduceerde toename van de hartslag en kan de afname van hartslag tegenwerken zoals soms werd waargenomen bij dobutamine hart-stresstesten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen duidelijke gegevens bekend over de veiligheid van dobutamine bij zwangerschap in de mens. Dierstudies geven geen indicaties over direct of indirect ernstige effecten i.v.m. zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte en postnatale ontwikkeling, maar het is niet bekend of dobutamine de placenta passeert. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Dobutamine moet niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de potentiële voordelen voor de vrouw opwegen tegen de risico's voor de foetus.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of dobutamine terecht komt in de moedermelk van dier of mens. Een overweging om tot een continue of discontinue borstvoeding of een continue of discontinue therapie met dobutamine te komen, moet afgezet worden tegen het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de dobutamine therapie voor de moeder.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet relevant gezien de indicaties voor gebruik en de korte halfwaardetijd van dobutamine. Er zijn geen gegevens beschikbaar die een invloed van dobutamine aantonen op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Infusies van meer dan 72 uur hebben niet meer bijwerkingen laten zien dan de bijwerkingen die gezien werden bij kortere infusies. Er is bewijs dat zich partiële tolerantie ontwikkelt bij continue infusies van Dobutrexviatris langer dan 72 uur, daarom kunnen hogere doseringen nodig zijn om hetzelfde resultaat te bereiken.

De volgende terminologie is gebruikt om het optreden van ongewenste effecten te classificeren: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10000$ ); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de ongewenste effecten gemeld in afnemende mate van ernst.

<b><u>Systeem/ Orgaan- klasse</u></b>	<b>Ze er v a a k</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>V a a k</b> ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	<b>S o m s</b> ( $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$ )	<b>Z e l d e n</b> ( $\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$ )	<b>Z e e r z e l d e n</b> ( $< 1/10000$ )	<b>N i e t b e k e n d</b>
<b><u>Bloed- en lymfestel- selaandoe- ningen</u></b>						Thrombo- cytopenie
<b><u>Immuun- systeem- aandoe- ningen</u></b>		Overge- voeligheids- reacties inclusief uitslag, koorts, eosinofilie, broncho- spasmen en eosinofiele myocarditis zijn gemeld.	Natrium- metabisulfiet kan allergische reacties veroorzaken inclusief anafylaxie, levens- bedreigende of minder ernstige astmatische aanvallen (zie rubriek 4.4).			
<b><u>Voedings- en stofwisse- lings- stoornissen</u></b>					Zoals met andere catechola- mines kan er een daling van de kalium- concentratie in het serum optreden. Overwogen moet worden om de kalium- concentratie in het serum te monitoren.	

Samenvatting van de productkenmerken

<b><u>Systeem/ Orgaan- klasse</u></b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10000 tot < 1/1000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10000)	<b>Niet bekend</b>
<b><u>Zenuw- stelselaan- doeningen</u></b>		Hoofdpijn			Myoclonie is gemeld bij patiënten met ernstig nierfalen die dobutamine kregen.	
<b><u>Hartaan- doeningen</u></b>	Verhoogde hartslag, palpitaties, hevige pijn op de borst, onregelmatige hartslag, arritmie, ventriculaire tachycardie, coronaire arterie spasmen, ECG ST segment verhoging		Atrium fibrillatie, ventrikel fibrillatie, linker ventriculaire outflow problemen		Myocardiale ischemie, myocardiaal infarct, eosinofiele myocarditis, fatale cardiale ruptuur tijdens dobutamine stresstesten (zie rubriek 4.4)	Stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubo-cardiomyopathie) (zie rubriek 4.4)
<b><u>Bloedvat- aandoe- ningen</u></b>		Hypertensie. Duidelijke stijging van de systolische bloeddruk is een indicatie voor overdosering (zie rubriek 4.5).	Hypotensie (zie rubriek 4.4 en 4.5). Lichte vasoconstrictie vooral bij patiënten die eerder behandeld zijn met bètablokkers			
<b><u>Adem- halings- stelsel-, borstkas- en medias- tinumaan- doeningen</u></b>		Kortademigheid, bronchospasmen, astma (zie <i>immuunsysteem-aandoeningen</i> )				
<b><u>Maagdarm- stelsel- aandoe- ningen</u></b>		Misselijkheid				

<b><u>Systeem/ Orgaan- klasse</u></b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10000 tot < 1/1000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10000)	<b>Niet bekend</b>
<b><u>Nier- en urine- aandoe- ningen</u></b>						Verhoogde urine- aandrang
<b><u>Algemene aandoe- ningen en toedienings plaats- stoornissen</u></b>		Niet specifieke pijn op de borst		Flebitis is af en toe gemeld en lokale ontstekingen zijn gemeld na onbedoelde infiltratie	Huid- necroses	

#### Pediatrische patiënten

De bijwerkingen kunnen omvatten: een stijging van de systolische bloeddruk, systemische hypertensie of hypotensie, tachycardie, hoofdpijn en stijging van de pulmonale wiggendruk leidend tot longstuwing en -oedeem en symptomatische klachten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Overdosering is zelden gerapporteerd.

#### Symptomen

De symptomen van toxiciteit kunnen anorexia, misselijkheid, braken, tremoren, angst, hartkloppingen, hoofdpijn, benauwdheid, vermoeidheid en anginale of niet specifieke pijn op de borst zijn. De positieve inotrope en chronotrope effecten van dobutamine kunnen hypertensie, tachyarritmieën, myocardiale ischemie en ventriculaire fibrillatie geven. Wegens de perifere vasodilatatie kan ook hypotensie optreden.

De duur van de werking van dobutamine is algemeen vrij kort (halfwaardetijd ongeveer 2 minuten)

#### Behandeling van overdosering

Door de korte halfwaardetijd van dobutamine is over het algemeen een vermindering van de infusiesnelheid of tijdelijk stopzetten van het infuus nodig tot de patiënt weer stabiel is.

De patiënt moet gemonitord worden en indien nodig moet direct met reanimatie gestart worden.

Het nut van een geforceerde diurese, peritoneale dialyse, hemodialyse of hemoperfusie met actieve kool is bij overdosering van dobutamine niet aangetoond.

Bij orale toediening is de hoeveelheid die via de mond of het maagdarmkanaal wordt opgenomen onvoorspelbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: sympathicomimetica en dopaminergica, ATC-code: C01CA07

Dobutamine hydrochloride is een synthetisch catecholamine met alfa-1-, bèta-1-, en bèta-2-mimetische activiteit.

Dobutamine hydrochloride heeft een rechtstreeks inotrop effect; zijn werking berust vooral op een stimulering van de adrenerge receptoren van het hart. De chronotrope, bloeddrukverhogende, aritmogene en vaatverwijdende effecten zijn in verhouding minder belangrijk.

In tegenstelling tot dopamine zet dobutamine hydrochloride geen endogeen noradrenaline vrij. Daardoor is de activiteit van dobutamine onafhankelijk van de noradrenaline reserves van het hart.

Voor eenzelfde inotrop effect bij het dier stijgt de hartfrequentie minder en daalt de perifere vaatweerstand minder met dobutamine hydrochloride dan met isoprenaline.

Bij de mens verhoogt dobutamine hydrochloride het slagvolume en het hartdebiet en vermindert het de diastolische druk in het ventrikel, de totale systemische weerstand en de pulmonale vaatweerstand. De contractiliteitsverbetering van het myocard weerspiegelt zich in een verplaatsing van de ventrikelfunctiecurve naar boven en naar links.

Toediening van therapeutische doses dobutamine hydrochloride doet de hartfrequentie niet significant stijgen. Doses van meer dan 10 microgram/kg/min kunnen evenwel tachycardie veroorzaken.

Aangezien de stijging van het hartdebiet wordt gecompenseerd door een gelijktijdige daling van de perifere vaatweerstand, heeft dobutamine hydrochloride in het algemeen geen significante invloed op de arteriële bloeddruk. De bloeddruk kan soms stijgen, soms dalen. Bij patiënten met hypertensie of patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie lijkt de kans op veranderingen van de arteriële bloeddruk groter.

Bij dieren vermindert dobutamine hydrochloride de pulmonale vasoconstrictie op hypoxie, hetgeen de doorbloeding van de hypogeventileerde gebieden kan verbeteren. Daardoor kan de arteriële zuurstofsaturatie bij sommige patiënten dalen, echter minder dan bij toediening van dopamine of isoprenaline. Doorgaans verhoogt dobutamine hydrochloride bij deze patiënten het zuurstoftransport door een toename van het hartdebiet. Dobutamine hydrochloride kan de daling van het hartdebiet bij patiënten onder kunstmatige ventilatie met een positieve eind expiratoire druk (PEEP) voorkomen of ten dele corrigeren.

Dobutamine hydrochloride werkt niet in op de dopaminerge receptoren en geeft dus geen selectieve vaatverwijding in de nieren en de ingewanden. Daarentegen verhoogt dobutamine hydrochloride wel de doorbloeding van de nieren, de glomerulaire filtratiesnelheid, de urineproductie en de natriuresis door verhoging van het hartdebiet en door een niet-selectieve vasodilatatie.

Elektrofysiologisch onderzoek bij de mens en bij patiënten met voorkamerfibrillatie toont aan dat dobutamine hydrochloride de atrioventriculaire geleiding versnelt.

Zoals alle inotrope middelen verhoogt dobutamine hydrochloride het zuurstofverbruik van het myocard. Het verhoogt ook de coronaire doorbloedingen en de zuurstoftoevoer naar het myocard.

Veranderingen van de zuurstofbehoefte hangen af van meerdere factoren, onder meer: (a) veranderingen van de ventrikeldiameter, die op zijn beurt de wandspanning van het myocard controleert, die nodig is voor het genereren van de intraventriculaire druk tijdens de systole; (b) veranderingen van de nabelasting, doorgaans in verhouding tot de veranderingen van de systolische bloeddruk; en (c) veranderingen van de hartfrequentie.

Wanneer toediening van een inotrope stof de ventrikeldiameter verkleint bij patiënten met congestief hartfalen, stijgen de zuurstofbehoefte maar weinig of helemaal niet, zolang de hartfrequentie niet duidelijk toeneemt. In het algemeen, en dit zowel bij dieren als bij hartpatiënten, veroorzaakt dobutamine hydrochloride geen onevenwicht tussen het zuurstofverbruik en de zuurstofaanvoer. Tijdens infusie met dobutamine hydrochloride stijgt de zuurstofaanvoer vaak meer dan de zuurstofbehoefte, zodat de zuurstofsaturatie in de sinus coronarius stijgt. Tijdens toediening van dobutamine hydrochloride blijft de verhouding tussen de arteriële en veneuze melkzuurconcentraties doorgaans gelijk; dit is een onrechtstreeks bewijs dat het aërobe metabolisme niet wordt verstoord. Soms is de melkzuurextractie in het myocard verminderd.

Bij enkele patiënten werd een verhoogde lactaatproductie vastgesteld, vooral wanneer de hartfrequentie en/of de arteriële bloeddruk tijdens de infusie van dobutamine hydrochloride te sterk waren gestegen of wanneer de ventrikelfunctie voor toediening van dobutamine hydrochloride niet gestoord was.

Bij patiënten met angina pectoris zonder tekenen van hartinsufficiëntie imiteert een infusie met dobutamine hydrochloride de effecten van lichamelijke inspanning: de zuurstofbehoefte van het myocard stijgen meer dan de coronaire zuurstoftoevoer, hetgeen leidt tot reversibele klinische tekenen van myocardische ischemie. Deze klinische tekenen kunnen omvatten: angineuze pijn, ST-segmentdepressie, een perfusiedefect bij thalliumscintigrafie en nieuwe afwijkingen van de bewegingen van de hartwanden.

In vergelijking met onbehandelde patiënten met een gelijkaardige pathologie nemen de grootte van het myocardinfarct alsook de incidentie en de ernst van de ventrikularitmieën niet toe bij patiënten met een acuut myocardinfarct, die een 24 uur-behandeling met dobutamine hydrochloride krijgen.

Toediening van dobutamine hydrochloride bij dieren, zeer vroeg na een ligatuur van de coronaire arteriën, vermindert de grootte van het infarct, in vergelijking met een groep controledieren met fysiologisch serum of dopamine behandeld.

In een ander onderzoek kregen dieren, bij dewelke experimenteel een myocardinfarct werd verwekt, dobutamine hydrochloride in doses die zowel de hartfrequentie als de myocardcontractiliteit verhogen. Bij deze dieren werden electrocardiografische tekenen van toenemende ischemie vastgesteld. Recente onderzoeken bij dieren laten vermoeden dat de

verslechtering van de functie en het risico op uitbreiding van experimentele myocardletsels tijdens toediening van inotrope geneesmiddelen, waaronder dobutamine hydrochloride, meer verband houden met hun chronotroop effect dan met hun positief inotroop effect. Wanneer dobutamine hydrochloride werd toegediend in doses, die een significant inotroop effect gaven en de hartfrequentie slechts miniem verhoogden, werd geen verergering van de myocardletsels vastgesteld.

Het mechanisme van duurzame verbetering van de ventrikelfunctie na langdurige of intermitterende infusie van dobutamine hydrochloride is nog niet bekend. Tijdens klinische proeven bij de mens, waarbij gedurende lange tijd dobutamine hydrochloride werd toegediend, werden evenwel wijzigingen van de ultrastructuur van de mitochondriën en biochemische veranderingen waargenomen, die wellicht aan de basis van deze langdurige verbetering liggen.

De combinatie van Dobutrexviatris en:

- dopamine;
- vasodilatoren;
- bètareceptorblokkers;

worden beschreven in het hoofdstuk "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie".

#### Pediatrische patiënten

Dobutamine heeft ook inotrope effecten bij kinderen, maar de hemodynamische respons verschilt soms wat van die bij volwassenen. Hoewel het hartdebiet bij kinderen stijgt, zullen de systemische vaatweerstand en de ventrikelvullingsdruk minder dalen en zullen de hartfrequentie en de arteriële bloeddruk meer stijgen bij kinderen dan bij volwassenen. De pulmonale wiggendruk kan stijgen tijdens een infuus van dobutamine bij kinderen van 12 maanden of jonger.

Het hartdebiet begint al te stijgen bij een i.v. infuussnelheid van slechts 1,0 microgram/kg/minuut, de systolische bloeddruk begint al te stijgen bij 2,5 microgram/kg/minuut en de hartfrequentie verandert bij 5,5 microgram/kg/minuut.

Een verhoging van de infuussnelheid van dobutamine van 10 tot 20 microgram/kg/minuut resulteert gewoonlijk in een verdere toename van het hartdebiet.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij I.V. infusie manifesteert de activiteit van dobutamine hydrochloride zich na 1 tot 2 minuten. Ongeacht de infusiesnelheid wordt de maximale activiteit slechts gezien na een tiental minuten, als de plasmaconcentraties een evenwicht hebben bereikt. De steady state plasmaconcentratie is een lineaire functie van de infusiesnelheid. Bij patiënten met congestief hartfalen geeft een infusie van 5 microgram/kg/min. dobutamine hydrochloride een gemiddelde plasmaconcentratie van ongeveer 100 ng/ml.

De plasmaklaring bedraagt 2,4 l/min/m<sup>2</sup> en het distributievolume ongeveer 20% van het lichaamsgewicht. De plasma-eliminatie-halfwaardetijd is minder dan 3 minuten. Dobutamine hydrochloride wordt overwegend volgens twee wegen gemetaboliseerd, enerzijds door methylering van het catechol en anderzijds door conjugatie. De metabolieten worden via de urine en de gal uitgescheiden. De excretie in de urine bij de mens gebeurt overwegend in de vorm van conjugaten van dobutamine en van 3-O-methyldobutamine; dit laatste derivaat is inactief.

Bij langdurige continue infusie treedt een partiële tolerantie voor dobutamine hydrochloride op. Deze tolerantie wordt statistisch significant na 72 uur. Bij patiënten met congestief hartfalen is het hartdebiet bij continue infusie van dobutamine hydrochloride na 72 uur hoger

dan 70% van de waarde, die na 2 uur wordt gemeten. Dit verschijnsel is waarschijnlijk te wijten aan een vermindering van het aantal bèta-adrenerge receptoren.

#### Pediatrische patiënten

Bij de meeste pediatrie patiënten is er een log-lineaire relatie tussen de plasmaconcentratie van dobutamine en de hemodynamische respons, die consistent is met een drempelmodel.

De klaring van dobutamine volgt een eersteordekinetiek bij doseringen van 0,5 tot 20 microgram/kg/minuut. Bij eenzelfde infuussnelheid kan de plasmaconcentratie van dobutamine tot een factor twee verschillen tussen pediatrie patiënten en er is een brede variatie in de plasmaconcentratie van dobutamine die nodig is om een hemodynamische respons op te wekken, en de mate van hemodynamische respons op verhoging van de plasmaconcentraties. In klinische situaties moet de dobutamine-infuussnelheid dan ook bij elke patiënt afzonderlijk worden aangepast.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen gegevens beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriummetabisulfit (E223)  
Zoutzuur (voor pH instelling)  
Natriumhydroxide (voor pH instelling)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

- Dobutrexviatris niet oplossen in een oplossing van natriumbicarbonaat noch in andere alkalische oplossingen.
- Dobutrexviatris mag niet samen met andere stoffen of verdunningsmiddelen, die **terzelfdertijd** natriumbisulfit en ethanol bevatten, worden gebruikt.
- Geen andere geneesmiddelen toevoegen aan de Dobutrexviatris-infusie.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

Dobutrexviatris moet vóór gebruik worden verdund (zie rubriek 6.6), en de verkregen oplossing voor I.V. infusie moet binnen 24 uur na bereiding worden gebruikt.

Door oxidatie kan een lichtroze verkleuring optreden, die met verloop van tijd nog intenser kan worden, evenwel zonder dat de activiteit van de oplossing gevoelig verandert. Dit geldt uiteraard slechts voor de bovenvermelde houdbaarheidsduur.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Te verdunnen oplossing voor intraveneuze infusie - 1, 3, 5, 10, 15 of 20 ampullen met 250 mg/20 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Het verdunnen:

Dobutrexviatris moet vóór toediening nog worden aangelengd tot een volume van minstens 50 ml om tot een concentratie te komen van maximum 5 mg/ml. Daartoe wordt één van de volgende oplossingen gebruikt: glucose 5%, glucose 5% + 0,45% natriumchloride, glucose 5% + 0,9% natriumchloride, glucose 10%, Ringer-lactaat, glucose 5% in een Ringerlactaatoplossing, natriumlactaatoplossing, 0,9% natriumchloride oplossing.

Dobutrexviatris niet aanlengen in een oplossing van natriumbicarbonaat 5% noch in andere meer alkalische oplossingen. Dobutrexviatris mag niet gebruikt worden samen met andere stoffen of verdunningsmiddelen, die **tegelijktijd** natriumbisulfiet en ethanol bevatten.

De I.V. oplossingen moeten binnen 24 uur na bereiding worden gebruikt.

Voor de toediening dient de oplossing steeds visueel geïnspecteerd te worden op de aanwezigheid van partikeltjes of een verkleuring. Bij aanwezigheid van partikeltjes of verkleuring, mag de oplossing niet toegediend worden.

De **infusiesnelheid** die nodig is om een specifieke dosering toe te dienen, hangt af van de concentratie van Dobutrexviatris in die oplossing. Onderstaande tabel geeft de vereiste infusiesnelheden (ml/kg/min) aan voor drie frequent gebruikte concentraties van Dobutrexviatris (250 - 500 - 1000 microgram/ml), wanneer men de in de linkerkolom vermelde doseringen (microgram/kg/min) wenst toe te dienen.

INFUSIESNELHEID VOOR DRIE VERSCHILLENDE CONCENTRATIES(\*) VAN DOBUTREXVIATRIS WAARMEE DE VEREISTE DOSERING TOEGEDIEND KAN WORDEN

---

VEREISTE DOSERING      TOEDIENINGSSNELHEID (ml/kg/min) VOOR VERSCHILLENDE  
CONCENTRATIES VAN DOBUTAMINE

---

microgram/kg/min microgram/ml***	250 microgram/ml*	500 microgram/ml**	1000
0,5 0,0005	0,002	0,001	
1,0 0,001	0,004	0,002	
2,0 0,002	0,008	0,004	

## Samenvatting van de productkenmerken

4,0 0,004	0,016	0,008
6,0 0,006	0,024	0,012
8,0 0,008	0,032	0,016
10,0 0,01	0,04	0,02
12,0 0,012	0,048	0,024
14,0 0,014	0,056	0,028

---

Concentraties hoger dan 1000 microgram/ml kunnen worden toegepast bij patiënten, die een vochtbeperking dienen na te leven. Concentraties gaande tot 5000 microgram/ml werden toegediend.

\* Eén ampul (250 mg) toe te voegen aan 1 liter verdunningsmiddel.

\*\* Twee ampullen (500 mg) toe te voegen aan 1 liter verdunningsmiddel of één ampul (250 mg) toe te voegen aan 500 ml verdunningsmiddel.

\*\*\* Vier ampullen (1000 mg) toe te voegen aan 1 liter verdunningsmiddel of één ampul (250 mg) toe te voegen aan 250 ml verdunningsmiddel.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix GX  
Terhulpseseesteeweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE143613

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juli 1988  
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2005

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025  
Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2025