

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dobutamina Hikma 12,5 mg/ml Concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 12,5 mg de dobutamina (equivalente a 14,01 mg de cloridrato de dobutamina). Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 250 mg de dobutamina (equivalente a 280,2 mg de cloridrato de dobutamina).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Metabissulfito de sódio (E223) – 0,24 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.
Solução límpida, incolor ou amarelo pálido.
O pH varia entre 2,5 e 5,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dobutamina Hikma está indicado em adultos que necessitem de suporte inotrópico no tratamento da insuficiência cardíaca de baixo débito, normalmente associada a enfarte do miocárdio, cirurgias de coração aberto, cardiomiopatias, choque séptico e choque cardiogénico.

Dobutamina Hikma pode também ser utilizado em testes de stress cardíaco, como alternativa ao exercício, em doentes para os quais o exercício de rotina não pode ser realizado satisfatoriamente.

População pediátrica

A dobutamina está indicada em todos os grupos em idade pediátrica (desde recém-nascidos até aos 18 anos de idade) como suporte inotrópico em estados de hipoperfusão com baixo débito cardíaco resultantes de insuficiência cardíaca descompensada, após cirurgia cardíaca, cardiomiopatias e em choque cardiogénico ou séptico.

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas para uso por via intravenosa.

Posologia

Adultos

Suporte inotrópico do miocárdio:

A dose habitual é de 2,5 a 10 microgramas/kg/minuto, que deve ser ajustada de acordo com a frequência cardíaca do doente, pressão arterial, débito cardíaco e débito urinário. A perfusão deve ser iniciada a uma taxa de 2,5 microgramas/kg/min, e a dose pode ser aumentada em intervalos de 10-30 minutos, até ser alcançada a resposta hemodinâmica desejada ou até que os efeitos indesejáveis, tais como taquicardia excessiva, arritmia, dor de cabeça ou tremor, limitem um aumento adicional da dose. A dose deve ser ajustada individualmente de acordo com o ritmo e frequência cardíaca, pressão arterial e fluxo urinário. Ocasionalmente, uma dose tão baixa quanto 0,5 microgramas/kg/minuto originará uma resposta. Doses até 40 microgramas/kg/minuto podem ser necessárias.

Durante a perfusão contínua prolongada (48-72 horas), pode ocorrer uma diminuição da resposta hemodinâmica, o que torna necessário um aumento da dose.

Doses para testes de stress cardíaco:

O uso da dobutamina no teste de stress cardíaco deve ser realizado apenas em unidades que já realizem provas de esforço, tendo em conta que todos os cuidados e precauções normais necessários nesses testes são também necessários quando a dobutamina é utilizada para esse efeito, incluindo a disponibilidade de um desfibrilador e de pessoal especialmente formado em reanimação.

A dose recomendada é de um aumento gradual na taxa de perfusão de 5 microgramas/kg/minuto para 10, 20, 30 até, no máximo, 40 microgramas/kg/minuto. Cada dose deve ser perfundida durante 3 minutos. Além disso, pode ser adicionada atropina durante a perfusão adicional da dose máxima. É necessária a monitorização contínua do eletrocardiograma (ECG), podendo a administração ser suspensa no caso de uma depressão do segmento ST de > 0,2 mV (2 mm), medido 80 ms após o ponto J, uma elevação do segmento ST de >0,1 mV (1 mm) em doentes sem histórico de enfarte do miocárdio ou quaisquer arritmias cardíacas significativas.

A perfusão de dobutamina deve ser suspensa se a frequência cardíaca atingir 85% do máximo previsto para a idade, se a pressão arterial sistólica ultrapassar 220 mmHg ou se ocorrer uma redução sintomática da pressão arterial sistólica >40 mmHg da linha de base, se ocorrerem novas anomalias do movimento da parede cardíaca, dor torácica intensa ou qualquer efeito adverso não tolerável.

Idosos

Não é sugerida nenhuma alteração da dose. É necessária uma monitorização rigorosa da pressão arterial, débito urinário e perfusão nos tecidos periféricos.

Testes de stress cardíaco: quando utilizado como alternativa ao exercício em testes de stress cardíaco, a dose recomendada deve começar em 5 microgramas/kg/minuto, devendo a dose ser gradualmente aumentada em 5 microgramas/kg/minuto a cada 8 minutos, até uma taxa máxima de 20 microgramas/kg/minuto. A monitorização contínua do ECG é essencial e a administração termina em caso de depressão do segmento ST >3 mm ou qualquer arritmia ventricular. A administração deve ser também suspensa se a frequência cardíaca atingir o máximo para a idade/sexo, a pressão arterial sistólica se elevar acima dos 220 mmHg ou se ocorrerem quaisquer efeitos indesejáveis.

População pediátrica

Para todos os grupos em idade pediátrica (recém-nascidos até 18 anos de idade) é recomendada uma dose inicial de 5 microgramas/kg/minuto, ajustada de acordo com a resposta clínica a 2-

20 microgramas/kg/minuto. Ocasionalmente, uma dose tão baixa quanto 0,5-1,0 microgramas/kg/minuto produzirá uma resposta.

Há razões para acreditar que a dose mínima efetiva para crianças é superior à dos adultos. Deve ter-se precaução quando se administram doses elevadas, porque também há razões para crer que a dose máxima tolerada pelas crianças é menor do que a dos adultos. A maior parte das reações adversas (em particular a taquicardia) foi observada aquando da administração de doses iguais ou superiores a 7,5 microgramas/kg/minuto, mas a redução ou suspensão da taxa de perfusão da dobutamina é suficiente para a reversão rápida dos efeitos indesejáveis.

Foi observada uma grande variabilidade entre os doentes pediátricos em relação à concentração plasmática necessária para iniciar uma resposta hemodinâmica (limiar) e à taxa da resposta hemodinâmica ao aumento das concentrações plasmáticas, o que demonstra que a dose necessária para crianças não pode ser determinada *a priori* e deve ser titulada de forma a permitir uma "margem terapêutica" mais estreita em crianças.

Modo de administração

Dobutamina Hikma deve ser diluído antes de ser utilizado e administrado unicamente por perfusão intravenosa.

A concentração de dobutamina administrada depende da dosagem e da necessidade de líquidos do doente. As concentrações finais geralmente utilizadas para perfusão são de 250 microgramas/ml, 500 microgramas/ml ou 1000 microgramas/ml. Para precauções especiais de conservação da solução diluída preparada ver a secção 6.4. Concentrações elevadas de dobutamina devem ser administradas apenas com uma bomba de perfusão ou outros aparelhos adequados para garantir a dosagem exata. Devido à sua curta semivida, a dobutamina deve ser administrada por perfusão intravenosa contínua. A dobutamina deve ser administrada por via intravenosa através de uma agulha ou cateter intravenoso. As seguintes soluções estéreis para perfusão IV podem ser usadas para a diluição da dobutamina antes da sua utilização: solução injetável de Dextrose a 5%, solução injetável de Dextrose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,45%, solução injetável de Dextrose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,9%, solução injetável de Dextrose a 10%, solução injetável de múltiplos eletrólitos e Dextrose a 5%, solução injetável de Lactato de Ringer, Dextrose a 5% em solução injetável de Lactato de Ringer, Manitol a 20% em Água para Preparações Injetáveis, solução injetável de Cloreto de Sódio a 0,9% e solução injetável de Lactato de Sódio.

Doses para sistemas de administração por perfusão:

Um frasco para injetáveis de Dobutamina Hikma 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) diluído para um volume de solução de 500 ml (concentração final de 0,5 mg/ml) com qualquer um dos solventes aprovados (ver secção 6.6).

Intervalo posológico		Especificações em ml/h*		
		(gotas/min)		
		Peso do doente		
		50 kg	70 kg	90 kg
Baixo 2,5 microgramas/kg/min	ml/h (gotas/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Médio 5 microgramas/kg/min	ml/h (gotas/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Elevado 10 microgramas/kg/min	ml/h (gotas/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

* Para duplicar a concentração, isto é, 500 mg de Dobutamina Hikma adicionados a 500 ml, ou 250 mg adicionados a 250 ml de solução, as taxas de perfusão devem ser reduzidas para metade.

A dose a ser administrada pode ser calculada tendo em conta a tabela abaixo.

As taxas de perfusão em ml/min podem ser obtidas por multiplicação das taxas de perfusão para cada concentração (ml/kg/min) pelo peso (kg) do doente.

	Um (1) frasco 250 mg de dobutamina em 1000 ml de solução para perfusão	Dois (2) frascos 500 mg de dobutamina em 1000 ml de solução para perfusão	Quatro (4) frascos 1000 mg de dobutamina em 1000 ml de solução para perfusão
	250 microgramas/ml	500 microgramas/ml	1000 microgramas/ml
Dose microgramas/kg/min	Taxa de perfusão ml/kg/min	Taxa de perfusão ml/kg/min	Taxa de perfusão ml/kg/min
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125
15	0,06	0,03	0,015

Doses para bombas perfusoras de seringa:

Um frasco para injetáveis de Dobutamina Hikma 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) diluído para um volume de solução de 50 ml (concentração final de 5 mg/ml) com qualquer um dos solventes aprovados (ver secção 6.6).

Intervalo posológico		Especificações em ml/h*		
		(gotas/min)		
		Peso do doente		
		50 kg	70 kg	90 kg
Baixo 2,5 microgramas/kg/min	ml/h (ml/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Médio	ml/h (ml/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)

5 microgramas/kg/min				
Elevado 10 microgramas/kg/min	ml/h (ml/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

População pediátrica

Para perfusão intravenosa contínua utilizando uma bomba de perfusão, diluir para uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml (máximo de 5 mg/ml em caso de restrição de fluidos) com Glucose a 5% ou Cloreto de Sódio a 0,9%. As soluções de maior concentração devem ser administradas apenas através de um cateter venoso central. A perfusão intravenosa de dobutamina é incompatível com o bicarbonato e outras soluções alcalinas fortes.

Cuidados intensivos neonatais

Diluir 30 mg/kg de peso corporal para um volume final de 50 ml de fluido para perfusão. Uma taxa de perfusão intravenosa de 0,5 ml/hora proporciona uma dose de 5 microgramas/kg/minuto.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Dobutamina Hikma é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou ao metabissulfito de sódio ou outros sulfatos.
- obstrução mecânica conhecida do enchimento ventricular e/ou ejeção ventricular, tais como tamponamento cardíaco, estenose grave da válvula aórtica, pericardite constrictiva, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou estenose subaórtica hipertrófica idiopática.
- Condições hipovolémicas, exceto se corrigidas por expansão do volume sanguíneo.
- Arritmia ventricular grave não tratada.
- Além de um teste de tolerância ao exercício: Enfarte do miocárdio recente (nos últimos 30 dias), dissecção aórtica, aneurisma aórtico, angina de peito instável, hipertensão não tratada, arritmia não tratada (incluindo fibrilação auricular não tratada), arritmia ventricular graves conhecida, alterações eletrolíticas e anemia grave.
- Feocromocitoma.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na eventualidade de aumento indesejado na frequência cardíaca ou na pressão arterial sistólica, ou se ocorrer uma arritmia, a dose de dobutamina deverá ser reduzida ou a administração do fármaco temporariamente suspensa.

A dobutamina pode acelerar ou exacerbar a atividade ectópica ventricular; em casos raros pode causar taquicardia ou fibrilação ventricular. A dobutamina aumenta a condução auriculoventricular, e os doentes com “flutter” ou fibrilação auricular frequentemente desenvolvem uma rápida resposta ventricular.

A dobutamina pode potencialmente produzir uma aceleração significativa na frequência cardíaca ou um aumento excessivo da pressão arterial, que pode acelerar o início da isquemia miocárdica e causar dor torácica e elevação do segmento ST. É necessária, portanto, vigilância de quaisquer sinais de início de enfarte do miocárdio resultante desses efeitos.

A dobutamina não melhora a hemodinâmica na maioria dos doentes com obstrução mecânica a afetar o enchimento e/ou ejeção débito ventricular (ver secção 4.3).

Pode ser observada uma resposta inotrópica insuficiente em doentes com função ventricular marcadamente reduzida, por exemplo, na eventualidade de, por ex., tamponamento cardíaco, estenose da válvula aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática (ver secção 4.3).

Através da inibição competitiva dos receptores, o efeito catecolaminérgico da dobutamina pode ser reduzido pela administração simultânea de um agente bloqueador beta. Além disso, os efeitos alfa-adrenérgicos dominantes naquele tempo podem causar uma vasoconstrição periférica com consequente aumento da pressão arterial.

Administração

Antes da administração de dobutamina, a hipovolemia deve ser corrigida com um substituto plasmático adequado (solução expansora do plasma, ver secção 4.3) de modo a aumentar o volume plasmático.

A semelhança de outros medicamentos com atividade agonista beta-2, a dobutamina pode também reduzir ligeiramente as concentrações séricas de potássio e pode causar, pouco frequentemente, hipocaliemia. É, portanto, recomendada a monitorização dos níveis de potássio sérico durante a terapêutica com dobutamina.

Durante o tratamento com dobutamina deve monitorizar-se cuidadosamente a frequência e ritmo cardíaco, a pressão arterial e a taxa de perfusão. Ao iniciar a terapêutica com dobutamina, recomenda-se a monitorização eletrocardiográfica até se obter uma resposta estável.

Advertências

A dobutamina destina-se a ser utilizada com especial cuidado na eventualidade de hipotensão grave com choque cardiogénico (pressão arterial inferior a 70 mm Hg). Se existir uma queda rápida na pressão arterial, reduzir a dose ou interromper a perfusão permite que os valores da pressão arterial basais sejam restaurados. Em apenas um caso, um doente necessitou de intervenção e a correção não foi imediatamente obtida.

Se a pressão arterial permanecer baixa ou se diminuir gradualmente durante a administração da dobutamina, apesar da pressão de enchimento ventricular e débito cardíaco normais, pode ser recomendada a utilização de um vasoconstritor periférico, como a noradrenalina ou a dopamina.

Dobutamina Hikma concentrado para solução para perfusão contém metabissulfito de sódio na formulação., que pode causar, raramente, reações de hipersensibilidade graves e broncospasmo, incluindo anafilaxia e ataques de asma, possivelmente potencialmente fatais ou de natureza menos grave, particularmente em doentes hipersensíveis.

Desconhece-se a prevalência da hipersensibilidade ao sulfito na população em geral, mas provavelmente é baixa. No entanto, este tipo de hipersensibilidade parece ser mais frequente em doentes asmáticos (ver secção 4.3).

A dobutamina deve ser utilizada apenas sob a supervisão direta de especialistas equipados com dispositivos de monitorização intensiva de parâmetros cardiovasculares e renais, em particular o

volume sanguíneo, a contractilidade miocárdica, eletrocardiografia, produção de urina, pressão arterial e pulso e, se possível, débito cardíaco e pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP).

Após a descontinuação do tratamento prolongado (superior a 7 dias) com dobutamina, foram observados uma diminuição do débito cardíaco e um aumento da PECP.

Em doentes com hipertonia pré-existente, pode ocorrer um aumento da pressão arterial. Como o efeito da dobutamina em doentes com função renal e hepática comprometida é desconhecido, recomenda-se uma monitorização cuidadosa do doente.

A perfusão intravenosa contínua de dobutamina é apenas relativamente eficaz e pode até ser prejudicial em doentes com insuficiência cardíaca avançada, tanto em termos de qualidade de vida como de probabilidades de sobrevivência.

A dobutamina pode modificar os níveis plasmáticos de insulina e glucose. Assim, em doentes diabéticos, a glicemia deve ser monitorizada e a dose de insulina ajustada, se necessário.

A utilização de dobutamina como alternativa aos testes de tolerância ao exercício não é recomendada em doentes com angina de peito instável, bloqueio de ramo ou doença cardíaca que os torna inadequados para testes de tolerância ao exercício.

Tal como outras catecolaminas, a dobutamina pode causar angina de peito em doentes com doença cardíaca isquémica. Os doentes com anomalias cardíacas isquémicas serão, portanto, cuidadosamente monitorizados se forem tratados com dobutamina.

Deve ter-se especial precaução quando a dobutamina é administrada a doentes tratados com inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) ou doentes com feocromocitoma ou hipertiroidismo. Nestes doentes, os níveis elevados de catecolaminas ou a hipersensibilidade podem causar um aumento significativo na pressão arterial e no ritmo cardíaco, em conjunto com um aumento do risco de arritmia.

A rutura miocárdica é uma complicação potencial do enfarte do miocárdio. O risco de rutura miocárdica (parede livre septal e septo) pode ser influenciado por inúmeros fatores, incluindo o enfarte anterior e o tempo da ocorrência. Foram notificados casos muito raros de rutura miocárdica aguda fatal durante os testes de stress com dobutamina.

Estes tinham sido realizados antes da alta em doentes internados com enfarte do miocárdio recente (nos últimos 4-12 dias).

Nos casos notificados de rutura da parede livre, o ecocardiograma mostrou uma parede inferior discinética e fina. Os testes de *stress* com dobutamina expõem os doentes ao risco de rutura miocárdica; esse risco deve ser discutido detalhadamente com o doente antes da realização do teste..

Ecocardiografia de *stress* com dobutamina

Tendo em conta as complicações potencialmente fatais, apenas especialistas com experiência suficiente em ecocardiografia de *stress* devem realizar este tipo de teste no contexto de isquemia e diagnóstico.

A ecocardiografia de *stress* com dobutamina no contexto de isquemia e diagnóstico deve ser interrompida se se observar um dos seguintes critérios de diagnóstico:

- frequência cardíaca máxima [(220 – idade em anos) x 0,85];
- diminuição da pressão arterial sistólica > 20 mmHg;
- aumento da pressão arterial > 220/120 mmHg;

- sintomas progressivos (angina de peito, dispneia, tonturas, ataxia);
- arritmia progressiva (por ex., acoplamento, fibrilhação ventricular);
- distúrbios progressivos da condução;
- distúrbios da motilidade da parede do coração recentemente desenvolvidos em > um segmento de parede (modelo de segmento – 16);
- aumento do volume sistólico final;
- desenvolvimento de anomalia na repolarização (devido a redução da isquemia horizontal na depressão do segmento ST > 0,2 mV durante um intervalo de 80 (60) ms após o ponto J relativamente ao valor basal, elevação progressiva ou monofásica do segmento ST > 0,1 mV em doentes sem antecedentes de enfarte do miocárdio;
- dose máxima atingida.

O stress cardiomiopático (síndrome de Takotsubo) é uma possível complicaçāo grave derivada da utilizāo de dobutamina no ecocardiograma de *stress* (ver secção 4.8). A administraçāo de dobutamina para a realizāo de um ecocardiograma de *stress* deve ser efetuada apenas por um mēdico com experiença no procedimento. O mēdico deverá estar atento durante o teste e o período de recuperaçāo e deverá estar preparado para uma intervenção terapêutica adequada durante o teste. Em caso de *stress* cardiomiopático (síndrome de Takotsubo), a administraçāo de dobutamina deverá ser imediatamente interrompida.

Na eventualidade de complicações graves (ver secção 4.8), a ecocardiografia de *stress* com dobutamina deve ser imediatamente interrompida.

Após o término da perfusão, os doentes devem ser monitorizados até estabilizarem. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

População pediátrica

A dobutamina tem sido administrada a crianças num estado de baixo débito cardíaco associado a hipoperfusão resultante de insuficiência cardíaca descompensada, após cirurgia cardíaca e na eventualidade de choque cardioléptico ou séptico.

Alguns dos efeitos hemodinâmicos do cloridrato de dobutamina podem ser quantitativamente ou qualitativamente diferentes em crianças, quando comparados aos dos adultos.

Aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial parecem ser mais frequentes e intensos em crianças. A pressão de encravamento da arterial pulmonar pode não diminuir nas crianças, como ocorre nos adultos. Pelo contrário, pode aumentar, especialmente em crianças com menos de um ano de idade. O sistema cardiovascular dos recém-nascidos tem sido reportado como menos sensível à dobutamina e o efeito hipotensivo parece ter sido observado mais vezes em doentes adultos do que em crianças pequenas.

Por esta razão, a administração de dobutamina em crianças deve ser cuidadosamente monitorizada, tendo em consideração estes dados farmacodinâmicos específicos da população pediátrica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Agentes bloqueadores beta

Nos animais, os efeitos cardíacos da dobutamina são antagonizados pelos agentes bloqueadores beta como o propranolol e o metoprolol, o que é evidente pela predominância de substâncias bloqueadores alfa e aumento da resistência periférica.

Por outro lado, o efeito alfa bloqueador pode dar origem ao início de efeitos adrenérgicos beta 1 e beta 2, incluindo taquicardia e vasodilatação.

A adição de dipiridamol à dobutamina durante a ecocardiografia pode causar hipotensão potencialmente perigosa. Esta associação não deve ser utilizada em doentes que se pensa apresentarem anomalias cardíacas que afetam a artéria coronária.

Ecocardiografia de stress com dobutamina

No caso de terapêutica anti-anginosa, em particular com medicamentos que reduzem a frequência cardíaca como os bloqueadores beta, a reação isquémica ao *stress* será menos pronunciada ou pode mesmo ser inexistente.

Portanto, a terapêutica anti-anginosa deve ser interrompida 12 horas antes da ecocardiografia de *stress* com dobutamina.

Quando se administra atropina com uma dose máxima de dobutamina, observa-se o seguinte:

- Após uma ecocardiografia de stress prolongada, com uma dose total mais elevada de dobutamina e com administração simultânea de atropina, existe um risco aumentado de reações adversas.

Anestésicos gerais

Foi notificada arritmia ventricular em animais que receberam doses normais de dobutamina durante a anestesia com halotano ou ciclopropano. Deste modo, recomenda-se precaução ao administrar dobutamina a doentes a receber estes anestésicos.

O uso concomitante de dobutamina e IMAOs pode resultar num aumento significativo da pressão arterial e frequência cardíaca assim como uma maior incidência de arritmias. Esta associação pode também dar origem a situações potencialmente fatais, tais como crise hipertensiva, colapso cardiovascular, hemorragia intracraniana e arritmia.

A utilização de pré-medicação ou a administração concomitante de agentes bloqueadores β pode causar uma diminuição dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos, como resultado da ligação competitiva aos receptores β adrenérgicos e levar ao domínio dos efeitos alfa-adrenérgicos, demonstrado pela vasodilatação periférica.

Os vasodilatadores periféricos (por ex., nitratos, nitroprussiato de sódio), quando utilizados em associação com a dobutamina, podem causar um aumento no débito cardíaco e uma diminuição na resistência periférica sistémica e na pressão de enchimento ventricular, mais do que qualquer outro medicamento.

Num estudo clínico, a administração concomitante de teofilina causou num aumento da frequência cardíaca.

A administração concomitante de dobutamina e dopamina causou um aumento acentuado na pressão arterial sistémica e impede o aumento da pressão de enchimento ventricular, como observado com a administração apenas de dopamina.

A administração concomitante de dobutamina e vasoconstritores periféricos, como a norepinefrina, produz um aumento mais acentuada da pressão arterial sistémica que a utilização destes medicamentos em monoterapia.

A administração concomitante de dobutamina e inibidores da ECA (por ex., captopril) pode resultar num aumento do débito cardíaco associado, acompanhado de um consumo aumentado de oxigénio pelo miocárdio. Foram notificadas ocorrências de dor no peito e arritmia com esta associação.

Os efeitos da dobutamina podem ser potenciados pelo uso concomitante de entacapona. Os agentes antipsicóticos podem neutralizar os efeitos hipertensivos da dobutamina.

A administração concomitante de dobutamina e doxapram causa um aumento do risco de hipertensão.

A administração concomitante de dobutamina com ergotamina e metisergida também está associada a um aumento do risco de intoxicação por ergotamina.

O uso concomitante de dobutamina e oxitocina pode induzir hipertensão (devido aos efeitos vasopressores aumentados).

A adição de sulfato de atropina reforça o aumento da frequência cardíaca induzido pela dobutamina e pode impedir a redução da frequência cardíaca, conforme demonstrado na ecocardiografia de stress com dobutamina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados inequívocos sobre a segurança da dobutamina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gestação, desenvolvimento embriofetal, parto e desenvolvimento pós-natal, mas não se sabe se a dobutamina atravessa a barreira placentária. O risco potencial para o Homem é desconhecido. A dobutamina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que os benefícios potenciais para a mãe superem quaisquer riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a dobutamina é excretada no leite materno animal ou humano. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com dobutamina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não é relevante, tendo em conta as indicações terapêuticas e a semivida curta da dobutamina. Não há dados que comprovem qualquer efeito da dobutamina na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Perfusões até 72 horas não foram associadas a um número aumentado de efeitos indesejáveis em comparação com perfusões mais curtas. Foi demonstrado que perfusões contínuas de dobutamina durante mais de 72 horas causam o desenvolvimento de tolerância parcial. Neste caso, pode ser necessária a administração de doses mais elevadas para obter o mesmo resultado.

A seguinte terminologia é utilizada para classificar os efeitos indesejáveis:

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raros	$\geq 1/10\,000, < 1/1000$
Muito raros	$< 1/10\,000$
Desconhecida	A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, febre, eosinofilia, broncoespasmo e miocardite eosinofílica.

Pouco frequentes: O metabissulfito de sódio pode causar reações alérgicas, incluindo anafilaxia e ataques de asma, de natureza potencialmente fatal ou menos grave (ver secção 4.4).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raros: Tal como com outras catecolaminas, pode ocorrer uma diminuição nos níveis séricos de potássio. Deve ser considerada a monitorização dos níveis de potássio sérico.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleia

Muito raros: Tem sido notificada mioclonia em doentes com compromisso renal grave tratados com dobutamina.

Cardiopatias

Muito frequentes: aceleração da frequência cardíaca, palpitações, dor torácica intensa, batimentos cardíacos irregulares, arritmia, taquicardia ventricular, espasmo da artéria coronária, eletrocardiograma com elevação do segmento ST

Pouco frequentes: fibrilhação auricular, fibrilhação ventricular, ejeção do ventrículo esquerdo obstruída.

Muito raros: isquemia miocárdica, enfarte do miocárdio, miocardite eosinofílica, rutura miocárdica fatal durante testes de *stress* com dobutamina (ver secção 4.4)

Desconhecida: *stress* cardiomiopático (síndrome de Takotsubo) (ver secção 4.4)

Vasculopatias

Frequentes: Hipertensão. Um aumento acentuado da pressão arterial sistólica é uma indicação de sobredosagem (ver secção 4.5).

Pouco frequentes: Hipotensão (ver secções 4.4 e 4.5). Vasoconstrição ligeira, especialmente em doentes que foram anteriormente tratados com agentes bloqueadores beta.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: broncoespasmo, falta de ar, asma (ver Doenças do sistema imunitário)

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas

Doenças renais e urinárias

Desconhecida: urgência urinária aumentada

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: dor torácica não específica

Raros: Têm sido ocasionalmente relatados casos de flebite e foi descrita inflamação local após infiltração accidental.

Muito raros: necrose cutânea

População pediátrica

Os efeitos indesejáveis incluem aumento da pressão arterial sistólica, hipertensão ou hipotensão sistémica, taquicardia, cefaleias e aumento da pressão de encravamento da artéria pulmonar, conduzindo a congestão e edema pulmonar, e queixas sintomáticas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel.: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos raros de sobredosagem.

Sintomas

Os sintomas de toxicidade incluem: anorexia, náuseas, vômitos, tremores, ansiedade, palpitações, cefaleias, dispneia, fadiga, dor anginosa e dor torácica não específica. Os efeitos inotrópico e cronotrópico positivos da dobutamina podem causar hipertensão, taquiarritmia, isquemia miocárdica e fibrilação ventricular. Pode ocorrer hipotensão devido a vasodilatação periférica. A dobutamina geralmente tem uma duração de ação relativamente curta (semivida: aproximadamente 2 minutos).

Tratamento da sobredosagem

Devido à curta semivida da dobutamina, normalmente é necessário reduzir a taxa de perfusão ou interromper temporariamente a perfusão até estabilização do doente.

O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e devem ser iniciadas imediatamente medidas de reanimação, se necessárias.

O benefício da diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão com carvão ativado não foi demonstrado no tratamento da sobredosagem de dobutamina.

Com a administração oral, não é possível prever a quantidade absorvida pela boca ou pelo trato gastrointestinal..

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.3 Simpaticomiméticos, código ATC: C01CA07 dobutamina.

Mecanismo de ação

A dobutamina é um agonista seletivo dos receptores beta-adrenérgicos cujo mecanismo de ação é complexo.

Acredita-se que os efeitos beta-adrenérgicos resultam da estimulação da atividade da adenilciclase. Em doses terapêuticas, a dobutamina também tem ligeiros efeitos agonistas dos receptores adrenérgicos β -2 e α -1, que são relativamente equilibrados e resultam num efeito direto mínimo na vasculatura sistémica. A dobutamina não causa a liberação de noradrenalina endógena. O principal efeito de doses terapêuticas de dobutamina é a estimulação cardíaca.

Embora o efeito inotrópico positivo do medicamento no miocárdio pareça ser mediado principalmente pela estimulação dos receptores adrenérgicos β -1, há evidências experimentais que sugerem que a estimulação dos receptores adrenérgicos α -1 também pode estar envolvida e que a atividade adrenérgica α -1 resulta sobretudo do estereoisómero (-) do fármaco.

Os efeitos adrenérgicos β -1 da dobutamina exercem um efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio que resulta num aumento do débito cardíaco devido ao aumento da contractilidade do miocárdio e volume sistólico. A pressão de enchimento aumentada do ventrículo esquerdo diminui em doentes com insuficiência cardíaca congestiva. Em doses terapêuticas, a dobutamina provoca uma diminuição da resistência periférica, no entanto, a pressão arterial sistólica e a pressão de pulso podem permanecer inalteradas ou ser aumentadas devido ao débito cardíaco aumentado. Com doses habituais, a frequência cardíaca não é geralmente alterada de forma significativa. O fluxo sanguíneo das coronárias e o consumo de oxigénio pelo miocárdio são normalmente aumentados pelo aumento da contractilidade do miocárdio.

A dobutamina facilita a condução auriculoventricular e reduz ou não produz qualquer alteração importante na condução intraventricular. A tendência da dobutamina para induzir arritmias cardíacas pode ser menor do que a da dopamina e é consideravelmente menor do que a do isoproterenol ou outras catecolaminas. A resistência vascular pulmonar pode diminuir se for elevada inicialmente e a pressão média da artéria pulmonar pode diminuir ou permanecer inalterada. A dobutamina parece não afetar os receptores dopaminérgicos e não causa vasodilatação renal ou mesentérica, porém, o fluxo urinário pode aumentar devido ao aumento do débito cardíaco.

População pediátrica

A dobutamina também produz efeitos inotrópicos em crianças, mas a resposta hemodinâmica é um pouco diferente da dos adultos. Embora o débito cardíaco aumente nas crianças, há uma tendência para que a resistência vascular sistémica e a pressão de enchimento ventricular diminuam menos e para que a frequência cardíaca e a pressão arterial aumentem mais nas crianças do que nos adultos. A pressão de encravamento pulmonar pode aumentar durante a perfusão de dobutamina em crianças com idade igual ou inferior a 12 meses.

Aumentos do débito cardíaco parecem ocorrer com taxas de perfusão IV tão baixas quanto 1,0 microgramas/kg/minuto, aumentos da pressão arterial sistólica com taxas de 2,5 microgramas/kg/minuto e alterações na frequência cardíaca com taxas de 5,5 microgramas/kg/minuto.

O aumento das taxas de perfusão da dobutamina de 10 para 20 microgramas/kg/minuto geralmente resulta em aumentos adicionais do débito cardíaco.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A dobutamina administrada por via oral é rapidamente metabolizada no trato gastrointestinal. Após administração IV, o início de ação da dobutamina ocorre em 2 minutos. O pico das concentrações plasmáticas do fármaco e os efeitos máximos ocorrem no espaço de 10 minutos após o início da perfusão IV. Os efeitos do fármaco cessam logo após a interrupção da perfusão.

Distribuição: Não se sabe se a dobutamina atravessa a placenta e se é distribuída no leite.

Eliminação: A semivida plasmática da dobutamina é de cerca de 2 minutos. A dobutamina é metabolizada no fígado e outros tecidos pela catecol-O-metiltransferase para um composto inativo, a 3-O-metil dobutamina, e pela conjugação com ácido glucurônico. Os conjugados da dobutamina e a 3-O-metil dobutamina são excretados principalmente na urina e em menor grau nas fezes.

População pediátrica

Na maioria dos doentes pediátricos, existe uma relação log-linear entre a concentração plasmática de dobutamina e a resposta hemodinâmica, que é consistente com um modelo de limiar.

A depuração da dobutamina é consistente com a cinética de primeira ordem no intervalo posológico de 0,5 a 20 microgramas/kg/minuto. A concentração plasmática de dobutamina pode variar até duas vezes entre os doentes pediátricos, à mesma taxa de perfusão, e há uma grande variabilidade na concentração plasmática de dobutamina necessária para desencadear uma resposta hemodinâmica e na taxa da resposta hemodinâmica ao aumento das concentrações plasmáticas. Portanto, em situações clínicas, as taxas de perfusão da dobutamina devem ser tituladas individualmente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida. Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico ou carcinogénico da dobutamina. Estudos em ratos e coelhos não revelaram qualquer evidência de lesão fetal ou efeitos teratogénicos. Não foi observada nenhuma influência sobre a fertilidade em ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Metabissulfito de sódio (E223)

Hidróxido de sódio

Ácido clorídrico

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não adicionar Dobutamina Hikma à perfusão intravenosa de Bicarbonato de Sódio a 5% ou a quaisquer outras soluções fortemente alcalinas. Devido a potenciais incompatibilidades físicas, recomenda-se que o cloridrato de dobutamina não seja misturado com outros medicamentos na mesma solução.

As injeções de Dobutamina Hikma não devem ser utilizadas com medicamentos ou solventes contendo metabissulfito de sódio e etanol.

6.3 Prazo de validade

2 anos

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas a 25 °C (temperatura ambiente).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante o uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dobutamina Hikma é acondicionado em frascos para injetáveis de vidro transparente de 20 ml, fechados com rolhas de borracha de bromobutilo e selados com cápsulas *flip-off* de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo do frasco para injetáveis de 20 ml de Dobutamina Hikma deve ser diluído num volume de pelo menos 50 ml, antes da administração num recipiente para administração intravenosa, com uma das soluções intravenosas listadas abaixo:

- Solução injetável de Dextrose a 5%,
- Solução injetável de Dextrose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,45%,
- Solução injetável de Dextrose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,9%,
- Solução injetável de Dextrose a 10%,
- Solução injetável de múltiplos eletrólitos com Dextrose a 5%,
- Solução injetável de Lactato de Ringer,
- Dextrose a 5% em solução injetável de Lactato de Ringer,
- Manitol a 20% em Água para Preparações Injetáveis,
- Solução injetável de Cloreto de Sódio a 0,9%,
- Solução injetável de Lactato de Sódio.

Por exemplo, a diluição para 250 ml ou 500 ml proporcionará as seguintes concentrações para administração:

250 ml contêm 1000 microgramas/ml de dobutamina

500 ml contêm 500 microgramas/ml de dobutamina

A solução preparada deve ser usada no espaço de 24 horas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A, 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5758123

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de setembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2025