

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dobutamina Generis 12,5 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa (por frasco):

Cloridrato de dobutamina,

Equivalente em dobutamina 250 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A dobutamina é um agente simpaticomimético, com efeitos diretos nos recetores beta-adrenérgicos, o que lhe confere uma proeminente ação inotrópica no coração. A dobutamina é utilizada na forma de cloridrato como suporte inotrópico em tratamentos de curta duração:

- Síndromas de baixo débito, de etiologias seguintes, entre outras:
 - . baixo débito durante ou após cirurgia cardíaca;
 - . estados de choque de origem toxi-infecciosa, quando a pressão de enchimento está aumentada;
 - . enfarte do miocárdio em estados de baixo débito;
 - . embolias pulmonares graves;
 - . valvulopatias e cardiomiopatias não obstrutivas em descompensação crescente;
 - . modificação da pré-carga associada a altos níveis de pressão tele-expiratória;
 - . alterações resultantes de condução sanguínea elevada;

- Utilizável em exploração funcional cardiovascular, quando a prova de esforço não é realizável ou é insuficiente.

4.2 Posologia e modo de administração

A dobutamina é administrada por perfusão intravenosa contínua, de preferência com uma bomba de débito constante, para assegurar uma administração estável e regular do medicamento. A taxa de perfusão normalmente utilizada é de 2,5 a 10 µg/kg/min, de acordo com o ritmo cardíaco do doente, pressão sanguínea, débito cardíaco e débito urinário.

Em casos de perfusão contínua por 72 horas ou mais, pode surgir tolerância; aqui a dose pode ser aumentada para os 0,5 e 40 µg/kg/min.

Recomenda-se que o tratamento com dobutamina seja descontinuado gradualmente e não interrompido gradualmente.

Escolha do ritmo de perfusão:

Dose ($\mu\text{g/kg/min}$)	Ritmo de administração		
	250 $\mu\text{g/ml}$ (ml/kg/min)	500 $\mu\text{g/ml}$ (ml/kg/min)	1000 $\mu\text{g/ml}$ (ml/kg/min)
2,5	0,01	0,005	0,0025
5,0	0,02	0,010	0,0050
7,5	0,03	0,015	0,0075
10,0	0,04	0,020	0,0100
12,5	0,05	0,025	0,0125
15,0	0,06	0,030	0,0150

Preparação: Diluição em glucose 5%, glucose 5% com cloreto de sódio 0,45% ou 0,9%, cloreto de sódio 0,9%, lactato de sódio 1,85%, de modo a obter um volume final de, pelo menos, 50 ml.

A dobutamina também é utilizada como alternativa ao exercício em testes de stress cardíaco. Neste caso, a taxa de perfusão aconselhada é de 5 $\mu\text{g/kg/min}$, durante períodos de 8 minutos; a dose pode ser aumentada em intervalos de 5 $\mu\text{g/kg/min}$ até um máximo de 20 $\mu\text{g/kg/min}$, em perfusões com 8 minutos de duração. As soluções diluídas devem ser usadas em 24 horas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à dobutamina ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A administração de dobutamina está contraindicada em casos de obstrução mecânica do enchimento ou ejeção, nomeadamente cardiomiopatia obstrutiva, valvulopatia aórtica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A dobutamina deve ser evitada ou utilizada com precaução em doentes com marcada obstrução da ejeção cardíaca, nomeadamente no caso de estenose sub-aórtica hipertrófica idiopática. A dobutamina pode acentuar situações já existentes, tais como taquicardia e hipertensão. No caso de doentes com fibrilhação auricular deve ser administrado um digitálico antes de dar início ao tratamento com dobutamina, de modo a reduzir o risco de condução aurículo-ventricular, que pode levar a fibrilhação ventricular.

A dobutamina pode agravar ou causar uma atividade ventricular ectópica ou, mais raramente, conduzir a uma taquicardia ou fibrilhação ventricular.

Este composto contém sulfitos, que podem causar ou agravar reações do tipo anafilático.

Deve-se corrigir a hipovolemia, acidose ou hipóxia antes do tratamento com dobutamina.

A dobutamina, tal como outros beta agonistas, pode originar uma redução da concentração sérica de potássio. Assim, devem-se monitorizar os valores de potássio sérico.

Apesar de ser pouco provável que a dobutamina origine arritmias ventriculares, deve ser utilizada com extrema precaução durante anestesia com ciclopropano, halotano ou outros anestésicos halogenados. Os efeitos inotrópicos da dobutamina são

revertidos pela administração concomitante de bloqueadores beta. A dobutamina pode ser ineficaz ou ter um efeito levemente vasoconstritor em doentes a quem tenham sido administrados recentemente bloqueadores beta.

Casos particulares:

- insuficiência cardíaca após a fase aguda do enfarte do miocárdio: o tratamento da insuficiência cardíaca e a redução do diâmetro do coração diminuem o consumo de oxigênio. Contudo, tem de se manter presente o risco de aumentar o consumo de oxigênio e do tamanho do enfarte, devido a uma isquemia provocada pela utilização do agente inotrópico. No entanto, os resultados clínicos e experimentais com a dobutamina após a fase aguda do enfarte de miocárdio sugerem que não se obtém estes efeitos indesejáveis sobre o miocárdio desde que se utilizem doses que não aumentem a frequência cardíaca nem a pressão arterial. Assim, a posologia deve ser adaptada de modo a prevenir uma aceleração do ritmo cardíaco e uma elevação da pressão arterial sistólica.

- hipotensão: no caso de estados de choque, após a correção da hipovolémia, a pressão capilar pulmonar ou a pressão venosa central são elevadas; a dobutamina pode melhorar o débito e contribuir para o restabelecimento da pressão. De um modo geral, quando a pressão arterial média é inferior a 70 mmHg e na ausência de aumento da pressão de enchimento do ventrículo, pode-se suspeitar da hipovolémia; neste caso, deve-se corrigir a volémia antes de administrar a dobutamina. Quando a pressão arterial é baixa ou diminui progressivamente apesar da administração de dobutamina e de pressão de enchimento ventricular e débito cardíaco satisfatórios, pode-se pensar na associação de um vasoconstritor periférico.

- pediatria: a dobutamina foi administrada a crianças em estado de baixo débito resultante de uma insuficiência cardíaca descompensada, de uma cirurgia cardíaca e de um choque cardiogénico ou séptico. Quaisquer efeitos que a dobutamina possa ter na hemodinâmica serão, quantitativa e qualitativamente, diferentes na criança e no adulto. O aumento do ritmo cardíaco e da pressão arterial é mais frequente e mais intenso nas crianças.

Contrariamente ao que acontece no adulto, a pressão capilar pulmonar pode não baixar; de facto, ela aumenta na criança de menos de um ano. Deste modo, a administração de dobutamina nas crianças deve ser feita sob vigilância (monitorização), tendo em conta estas características farmacodinâmicas.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos clínicos realizados não demonstraram evidência de interações medicamentosas entre a dobutamina e derivados nitrados, digitálicos, heparina, protamina, furosemida, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isossorbido, acetaminofeno, lidocaína, espirolactona, morfina, atropina, cloreto de potássio, ácido fólico e paracetamol.

Beta-bloqueadores: uma vez que a dobutamina é um agonista beta-adrenérgico, os seus efeitos podem ser antagonizados de um modo competitivo e reversível por beta-bloqueadores. Após um tratamento com bloqueadores beta, pequenas doses de dobutamina exercem diferentes graus de atividade alfa adrenérgica; poderá ser necessário aumentar as doses.

Dobutamina: em geral, a associação entre a dopamina e a dobutamina não aumenta o débito cardíaco; no entanto, pode originar:

- aumento do fluxo sanguíneo renal, do débito urinário e da excreção de sódio;
- aumento da pressão arterial sistêmica;
- oposição ao aumento de pressão de enchimento ventricular, que surge quando se administra a dopamina isolada, diminuindo assim o risco de congestão pulmonar e de edema, particularmente nos doentes que tenham a função ventricular direita comprometida.

Vasodilatadores, tais como nitroglicerina: a sua associação com a dobutamina potencia:

- o aumento do débito cardíaco;
- a diminuição de resistências vasculares sistêmicas, assim como da pressão de enchimento ventricular.

Associações desaconselhadas: ciclofosfamida; mercaptopurina; vacinas vivas atenuadas.

4.6 Gravidez e aleitamento

A dobutamina deve ser administrada com precaução a mulheres grávidas, apesar dos estudos realizados em diversas espécies de animais não terem demonstrado efeitos teratogénicos o médico deve sempre avaliar a relação entre os possíveis riscos e os benefícios antes de instituir a terapêutica com este medicamento.

Desconhece-se se a dobutamina é excretada no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

A dobutamina atua preferencialmente nos recetores beta1, podendo originar hipertensão, taquicardia e batimentos cardíacos ectópicos.

A dobutamina apresenta uma incidência baixa de arritmias, comparativamente a outras aminas simpaticomiméticas.

Nos pacientes com doenças obstrutivas na artéria coronária podem ocorrer casos de indução ou agravamento de isquemia.

A dobutamina pode causar um aumento marcado nas taxas cardíacas ou na pressão sanguínea sistólica. Cerca de 10% dos pacientes dos estudos clínicos apresentaram aumentos de 30 batimentos por minuto ou mais; cerca de 7,5% apresentaram um aumento da pressão sistólica de 50 mmHg ou mais. Normalmente estes efeitos são reversíveis com a redução da dose.

Uma vez que a dobutamina facilita a condução aurículo-ventricular, os doentes com fibrilhação auricular correm o risco de desenvolverem uma resposta ventricular demasiado rápida.

Outros efeitos indesejáveis descritos em 3% dos doentes incluem náuseas, cefaleias, dores anginosas, dor torácica não específica, palpitações e falta de ar.

Foram registados casos em que surgiu flebite no local da perfusão intravenosa. Não se verificaram alterações nos valores laboratoriais durante a administração de dobutamina.

Perfusões com duração de 72 horas não apresentaram efeitos secundários diferentes daqueles que surgem quando o tempo de perfusão é menor.

Podem surgir casos de hipersensibilidade ligados à administração de dobutamina, do tipo rash cutâneo, febre, eosinofilia e broncoespasmo.

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 INFARMED, I.P.:

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

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

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

Os casos registados de sobredosagem com dobutamina são raros. Há registo de um caso de sobredosagem accidental com a dobutamina em que o doente recebeu por perfusão intravenosa uma dose cerca de três vezes superior ao máximo recomendado. Surgiram efeitos secundários tais como, aumento excessivo da pressão arterial, atividade ventricular ectópica, emese, palpitações, dores no peito, anorexia, dispneia e parestesia, acompanhados por incontinência urinária que normalmente não está associada à dobutamina.

Como a semi-vida da dobutamina é de cerca de 2 minutos, a maioria dos efeitos indesejáveis desaparece com a redução da taxa de perfusão ou suspensão temporária do tratamento.

No caso de sobredosagem deve-se interromper o tratamento, desobstruir as vias respiratórias e proceder a oxigenação e ventilação adequadas. Devem-se monitorizar os sinais vitais, gases sanguíneos e eletrólitos séricos. Se ocorrer ingestão do medicamento deve-se usar inicialmente carvão ativado, que é mais eficaz e mais tarde se necessário o esvaziamento gástrico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutica: 3.3 Simpaticomiméticos

Código ATC: C01CA07 DOBUTAMINE

A dobutamina é um agente inotrópico, a sua atividade primária resulta de uma estimulação dos recetores adrenérgicos cardíacos. Os efeitos na frequência cardíaca, na condução intracárdica e na pressão arterial são moderadas e inferiores aos observados após uma dose equipotente de isoprenalina. A fraca incidência de aumento da pressão arterial está ligada à compensação do aumento do débito cardíaco pela baixa concomitante das resistências vasculares periféricas. A ação da

dobutamina não está ligada à liberação endógena de noradrenalina, nem depende das reservas cardíacas deste mediador.

A dobutamina aumenta o volume de ejeção e o débito cardíaco, diminuindo as pressões de enchimento assim como as resistências vasculares sistêmicas e pulmonares. A curva da função ventricular apresenta-se desviada para cima e para a direita, o que reflete um aumento da contractilidade do miocárdio.

A dobutamina pode melhorar o débito sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular, o débito urinário e a excreção de sódio, através do aumento de débito cardíaco e da vasodilatação não seletiva.

Observa-se uma facilitação da condução aurículo-ventricular após a administração de dobutamina.

No decorrer de estudos experimentais e clínicos, a administração de dobutamina não fez aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio, exceto nos casos em que a frequência cardíaca ou a pressão arterial ou ambos se encontravam aumentadas.

A dobutamina não induz vasodilatação mesentérica renal, no entanto, tem algumas propriedades alfa e beta agonistas. Não se conhecem efeitos simpaticomiméticos indiretos. Tal como a dopamina, a ação inotrópica da dobutamina no coração está associada a um efeito de aceleração cardíaca menor do que quando se utiliza a isoprenalina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A dobutamina é inativa quando administrada por via oral.

Apesar do início de ação da dobutamina demorar 1 a 2 minutos, o pico da concentração plasmática só se atinge passados 10 minutos.

As concentrações plasmáticas estão relacionadas com a velocidade de perfusão. Com uma taxa de perfusão de 5 µg/kg/min, a concentração plasmática média é de 100 ng/ml, nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva.

A clearance plasmática da dobutamina é de 2,4 l/min/m², o volume de distribuição é de aproximadamente 20% do peso do corpo e a semi-vida de eliminação plasmática é inferior a 3 minutos.

As principais vias metabólicas são metilação do catecol, seguido de conjugação. Os metabolitos são eliminados pelas vias urinária e biliar, dois terços da dose administrada é eliminada na urina em 48 horas. Os principais produtos de eliminação urinária são os conjugados gluconados da dobutamina e o 3-O-metil que é inativo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos realizados em animais demonstraram que a capacidade da dobutamina para estimular recetores alfa1 e beta2 adrenérgicos é semelhante às suas propriedades beta1 estimulantes, tendo sido proposto que a sua ação inotrópica seja o resultado da combinação da atividade alfa estimulante nos recetores alfa do miocárdio [propriedade do enantiómero (-)] com a estimulação beta 1 [enantiómero (+)]. Perifericamente, a vasoconstrição resultante da estimulação dos recetores alfa deve ser antagonizada pelas propriedades beta2 agonistas do enantiómero(+), cujo resultado deve ser uma ação inotrópica com um ligeiro efeito na pressão sanguínea, graças à mistura racémica utilizada na prática clínica.

Ao utilizar comparativamente a dobutamina e o isoproterenol, verificou-se que a primeira produz um menor aumento dos batimentos cardíacos e uma diminuição menor na resistência vascular periférica.

Nos animais, a alteração das concentrações sinápticas de catecolaminas por ação da reserpina ou antidepressivos tricíclicos não vai modificar os efeitos da dobutamina, o

que é indicativo de que a ação da dobutamina é independente dos mecanismos pré-sinápticos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Metabissulfito de sódio, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Não se deve diluir a solução de dobutamina em soluções alcalinas nem em soluções que contenham bissulfito de sódio ou etanol, uma vez que a dobutamina é inativada.

6.3 Prazo de validade

24 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem

Após diluição, a solução obtida deve ser utilizada dentro de 36 horas. As soluções que contêm dobutamina podem ficar rosa, sobretudo após um período longo de armazenagem. Esta variação de cor, que se acentua com o passar do tempo, é devida a uma ligeira oxidação do medicamento, mas não implica uma diminuição significativa de atividade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro âmbar tipo I

Rolha de borracha clorobutílica

Selo flip-off

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica, S.A.

Rua João de Deus, 19

2700-487 Amadora

Portugal

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

4779781 – 1 frasco – 20 ml

4779880 – 10 frascos – 20 ml

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

Data da primeira autorização: 16 de maio de 2000

Data da última renovação: 07 de julho de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO