FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dobutamina Hikma 12,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 12,5 mg de dobutamina (como 14,01 mg hidrocloruro de dobutamina).
Cada vial de 20 ml contiene 250 mg de dobutamina (como 280,2 mg hidrocloruro de dobutamina).

Excipiente(s) con efecto conocido:
Metabisulfito de sodio (E223) – 0,24 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución transparente, de incolora a color pajizo pálido.
Rangos de pH entre 2,5 y 5,5

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dobutamina Hikma está indicada en adultos que requieren apoyo inotrópico en el tratamiento de insuficiencia cardíaca de bajo gasto normalmente asociada con infarto de miocardio, cirugía a corazón abierto, miocardiopatías, choque séptico y choque cardiogénico

La dobutamina Hikma también se puede utilizar para la prueba de esfuerzo cardíaco como una alternativa al ejercicio en pacientes para quienes el ejercicio de rutina no se puede realizar satisfactoriamente.

Población pediátrica
La dobutamina está indicada en todos los grupos de edad pediátrica (desde recién nacidos hasta los 18 años) como soporte inotrópico en estados de hipoperfusión de bajo gasto cardíaco resultantes de insuficiencia cardíaca descompensada, después de cirugía cardíaca, miocardiopatías y en shock cardiogénico o séptico.

4.2. Posología y forma de administración

Únicamente para vía intravenosa.

Posología
Adultos

Soporte inotrópico del miocardio:
La dosis habitual es de 2,5 a 10 microgramos/kg/minuto, ésta debe ajustarse de acuerdo con la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardiaco y el gasto urinario del paciente. La perfusión debe iniciarse a una velocidad de 2,5 microgramos/kg/min y la dosis puede aumentarse en intervalos de 10-30 minutos hasta que se logre la respuesta hemodinámica deseada o hasta que se logren efectos secundarios, como taquicardia excesiva, arritmia, dolor de cabeza o límite de temblor, un aumento adicional de la dosis. La dosis debe ajustarse individualmente según la frecuencia cardíaca y el ritmo, la presión arterial y el flujo urinario. Ocasionalmente, una dosis tan baja como 0,5 microgramos/kg/minuto producirá una respuesta. Es posible que se requieran hasta 40 microgramos/kg/minuto.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Durante la perfusión continua prolongada (48-72 horas), puede producirse una disminución de la respuesta hemodinámica, lo que hace necesario un aumento de la dosis.

Dosis para la prueba de esfuerzo cardíaco:
El uso de dobutamina en pruebas de esfuerzo cardíaco solo debe realizarse en unidades que ya realicen pruebas de esfuerzo con ejercicio y también se requieren todos los cuidados y precauciones normales requeridas para tales pruebas cuando se usa dobutamina para este propósito, incluida la disponibilidad de un desfibrilador y personal especialmente capacitado en resucitación están presentes.

La dosis recomendada es un aumento gradual de las velocidades de perfusión de 5 microgramos/kg/minuto a 10, 20, 30 y un máximo de 40 microgramos/kg/minuto, infundiéndose cada dosis durante 3 minutos. Además, se puede añadir atropina durante una nueva perfusión de la dosis máxima. Se requiere una monitorización continua del electrocardiograma (ECG) y la perfusión puede interrumpirse en caso de depresión del segmento ST de> 0,2 mV (2 mm) medida 80 ms después del punto J, una elevación del segmento ST de> 0,1 mV (1 mm) en pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio o arritmias cardíacas significativas.

La perfusión de dobutamina debe interrumpirse si la frecuencia cardíaca alcanza el 85% del máximo previsto para la edad, la presión arterial sistólica aumenta por encima de 220 mmHg o una disminución sintomática de la presión arterial sistólica >40 mmHg desde el inicio, nuevas anomalías en el movimiento de la pared cardíaca, tórax grave se produce dolor o cualquier efecto adverso no tolerable.

Pacientes de edad avanzada:
No se sugiere variación en la dosis. Se requiere una estrecha monitorización de la presión arterial, el flujo de orina y la perfusión de tejidos periféricos.

Prueba de esfuerzo cardíaco: cuando se utiliza como una alternativa al ejercicio para la prueba de esfuerzo cardíaco, la dosis recomendada debe comenzar con 5 microgramos/kg/minuto y la dosis debe aumentarse gradualmente en 5 microgramos/kg/minuto cada 8 minutos hasta una frecuencia máxima de 20 microgramos/kg/minuto. La monitorización continua del ECG es esencial y la perfusión se interrumpe en caso de depresión del segmento ST> 3 mm o cualquier arritmia ventricular. La perfusión también debe interrumpirse si la frecuencia cardíaca alcanza el máximo por edad/sexo, la presión arterial sistólica aumenta por encima de 220 mm Hg o si se presentan efectos secundarios.

Población pediátrica:
Para todos los grupos de edad pediátrica (recién nacidos hasta los 18 años) se recomienda una dosis inicial de 5 microgramos/kg/minuto, ajustada según la respuesta clínica a 2 - 20 microgramos/kg/minuto. Ocasionalmente, una dosis tan baja como 0,5-1,0 microgramos/kg/minuto producirá una respuesta.

Hay motivos para creer que la dosis mínima eficaz para los niños es más alta que para los adultos. Se debe tener precaución al aplicar dosis altas, porque también hay razones para creer que la dosis máxima tolerada para los niños es menor que la de los adultos. La mayoría de las reacciones adversas (taquicardia en particular) se observan cuando la dosis fue superior / igual a 7,5 microgramos/kg/minuto, pero todo lo que se requiere para la rápida reversión de las reacciones adversas es reducir o interrumpir la velocidad de perfusión de dobutamina.

Se ha observado una gran variabilidad entre pacientes pediátricos con respecto tanto a la concentración plasmática necesaria para iniciar una respuesta hemodinámica (umbral) como a la tasa de respuesta hemodinámica al aumento de las concentraciones plasmáticas, lo que demuestra que la dosis requerida para niños no puede determinarse a priori y debe titularse para permitir la supuesta "amplitud terapéutica" más pequeña en los niños.

Método de administración
Dobutamina Hikma debe diluirse antes de su uso y administrarse solo por perfusiónintravenosa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La concentración de la dobutamina administrada depende de la dosis y los requisitos de fluidos del paciente individual. Las concentraciones finales utilizadas generalmente para perfusión son 250 microgramos/ml, 500 microgramos/ml o 1000 microgramos/ml. Para las precauciones especiales de conservación de la perfusión diluida preparada, ver sección 6.4. Las altas concentraciones de dobutamina solo deben administrarse con una bomba de perfusión u otro aparato adecuado para garantizar una dosificación precisa. Debido a su corta vida media, la dobutamina debe administrarse como una perfusión intravenosa continua. La dobutamina debe administrarse por vía intravenosa a través de una aguja o catéter intravenoso. Las siguientes soluciones estériles para perfusión intravenosa se pueden utilizar para la dilución de dobutamina antes de su uso: dextrosa al 5% inyectable, dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,45% inyectable, dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% inyectable, inyección de dextrosa al 10%, electrolito con 5% de dextrosa inyectable, lactato de Ringer inyectable, 5% de dextrosa lactato de Ringer inyectable, 20% de manitol en agua para inyección, 0,9% de cloruro de sodio inyectable y lactato de sodio inyectable.

Dosis para sistemas de administración de perfusión:
Un vial de Dobutamina Hikma 12,5 mg/ml (250 mg/20 ml) diluido hasta un volumen de solución de 500 ml (concentración final 0,5 mg/ml) con cualquiera de los diluyentes aprobados (ver sección 6.6).

Rango de dosis		Especificaciones en ml/h* (gotas/min)		
		Peso del paciente		
		50 kg	70 kg	90 kg
Bajo 2,5 microgramos/kg/min	ml/h (gotas/min)	15 (5)	21 (7)	27 (9)
Medio 5 microgramos/kg/min	ml/h (gotas/min)	30 (10)	42 (14)	54 (18)
Alto 10 microgramos/kg/min	ml/h (gotas/min)	60 (20)	84 (28)	108 (36)

*Para doble concentración, p.e. 500 mg Dobutamina Hikma sobre 500 ml, o 250 mg sobre 250 ml de solución, las velocidades de perfusión deben reducirse a la mitad.

La dosis a administrar se puede calcular teniendo en cuenta la siguiente tabla.
Las velocidades de perfusión en mililitros/min se pueden obtener multiplicando las velocidades de perfusión para cada concentración (ml/kg/min) por el peso del paciente (kg).

	Un (1) vial 250 mg dobutamina en 1000 ml de solución para perfusión	Dos (2) viales 500 mg dobutamina en 1000 ml de solución para perfusión	Cuatro (4) viales 1000 mg dobutamina en 1000 ml de solución para perfusión
	250 microgramos/ml	500 microgramos/ml	1000 microgramos/ml
Dosis microgramos/kg/min	Tasa de perfusión ml/kg/min	Tasa de perfusión ml/kg/min	Tasa de perfusión 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosificación para bombas de jeringa:
Un vial de Dobutamina Hikma 12,5 mg/ml (250 mg / 20 ml) diluido hasta un volumen de solución de 50 ml (concentración final 5 mg / ml) con cualquiera de los diluyentes aprobados (ver sección 6.6).

Rango de dosis		Especificaciones en ml/h* (gotas/min)		
		Peso del paciente		
		50 kg	70 kg	90 kg
Bajo 2,5 microgramos/kg/min	ml/h (gotas/min)	1,5 (0,025)	2,1 (0,035)	2,7 (0,045)
Medio 5 microgramos/kg/min	ml/h (gotas/min)	3,0 (0,05)	4,2 (0,07)	5,4 (0,09)
Alto 10 microgramos/kg/min	ml/h (gotas/min)	6,0 (0,10)	8,4 (0,14)	10,8 (0,18)

Población pediátrica
Para la perfusión intravenosa continua con una bomba de perfusión, diluya a una concentración de 0,5 a 1 mg/ml (máximo 5 mg/ml si hay restricción de líquidos) con glucosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%. Infundir soluciones de mayor concentración a través del catéter venoso central únicamente. La perfusión intravenosa de dobutamina es incompatible con bicarbonato y otras soluciones alcalinas fuertes.

Cuidados intensivos neonatales
Diluir 30 mg/kg de peso corporal hasta un volumen final de 50 ml de líquido de perfusión. Una velocidad de perfusión intravenosa de 0,5 ml/hora proporciona una dosis de 5 microgramos/kg/minuto.

Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Dobutamina Hikma está contraindicada en las siguientes situaciones:
- Hipersensibilidad a dobutamina o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1, al metabisulfito sódico u otros sulfatos .
- Obstrucción mecánica conocida que afecte el llenado ventricular y/o el flujo de salida ventricular, como taponamiento cardíaco, estenosis aórtica valvular grave, pericarditis constrictiva, miocardiopatía hipertrófica obstructiva o estenosis subaórtica hipertrófica idiopática.
- Hipovolemia a menos que se haya corregido mediante reemplazo de volumen sanguíneo.
- Arritmias ventriculares graves no controladas.
- Además, para la prueba de esfuerzo cardíaco: infarto de miocardio reciente (en los últimos 30 días), disección aórtica, aneurisma aórtico, angina inestable, hipertensión no controlada, arritmias no controladas (incluida la fibrilación auricular no controlada), arritmias ventriculares graves conocidas, desequilibrio electrolítico y anemia grave.
- Feocromocitoma.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de aumento indebido de la frecuencia cardíaca o la presión arterial sistólica, o si se precipita una arritmia, se debe reducir la dosis de dobutamina o suspender temporalmente la administración del medicamento.

La dobutamina puede acelerar o exacerbar la actividad ectópica ventricular; en casos raros ha provocado taquicardia o fibrilación ventricular. La dobutamina aumenta la conducción atroventricular y los pacientes con aleteo auricular o fibrilación a menudo pueden desarrollar una respuesta ventricular rápida.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dobutamina puede causar una aceleración significativa de la frecuencia cardíaca o un aumento excesivo de la presión sanguínea, lo que puede acelerar la aparición de isquemia miocárdica, y causar dolor torácico y elevación del segmento ST. Por lo tanto, se requiere vigilancia ante cualquier signo de aparición de infarto de miocardio como resultado de estos efectos.

La dobutamina no mejora la hemodinámica en la mayoría de los pacientes con obstrucción mecánica que afecta el llenado y/o el flujo de salida ventricular (ver sección 4.3).

Se puede observar una respuesta inotrópica insuficiente en pacientes con distensibilidad ventricular notablemente reducida, p. ej. en caso de taponamiento cardíaco, estenosis valvular aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática (ver sección 4.3).

Mediante la inhibición competitiva del receptor, el efecto catecolaminérgico de la dobutamina puede reducirse con la administración simultánea de un agente bloqueador de los receptores beta. Además, los efectos alfa-adrenérgicos dominantes en ese momento pueden provocar una vasoconstricción periférica causando aumento en la presión arterial.

Administración

Antes de la administración de dobutamina, la hipovolemia debe corregirse con un sustituto plasmático adecuado (solución expansora plasmática, ver sección 4.3) para aumentar el volumen plasmático.
Al igual que otros medicamentos con actividad agonista beta-2, la dobutamina también puede producir ligeras reducciones en las concentraciones séricas de potasio y con relativa poca frecuencia provocar hipopotasemia. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles séricos de potasio durante el tratamiento con dobutamina.

Durante el tratamiento con dobutamina, deben controlarse estrechamente la frecuencia y el ritmo cardíacos, la presión arterial y la velocidad de perfusión. Al iniciar el tratamiento con dobutamina, se recomienda la monitorización electrocardiográfica hasta que se obtenga una respuesta estable.

Precaución

La dobutamina debe usarse con particular precaución en caso de hipotensión grave con shock cardiogénico (presión arterial media inferior a 70 mm Hg). Si se produce un descenso rápido de la presioón arterial, disminuir la dosis o detener la perfusión facilita un retorno a los valores iniciales de presión arterial. Solo en una ocasión un paciente requirió una intervención y la reversibilidad no fue inmediata.

Si la presión arterial permanece baja o si disminuye progresivamente durante la administración de dobutamina a pesar de la presión de llenado ventricular y el gasto cardíaco normales, se puede recomendar el uso de un agente vasoconstrictor periférico, como noradrenalina o dopamina.

El concentrado de dobutamina Hikma para solución para perfusión contiene metabisulfito de sodio en la formulación, lo cual raramente puede causar reacciones graves de hipersensibilidad y broncoespasmo que incluyen anafilaxia y ataques asmáticos potencialmente mortales o menos graves, particularmente en pacientes hipersensibles.

Se desconoce la prevalencia general de la hipersensibilidad al sulfito en la población general, pero probablemente sea baja; Sin embargo, tal hipersensibilidad parece ocurrir con más frecuencia en pacientes asmáticos (ver sección 4.3).

La dobutamina solo debe usarse bajo la supervisión directa de especialistas equipados con dispositivos de monitorización intensiva de los parámetros cardiovasculares y renales, en particular, el volumen sanguíneo, la contractilidad miocárdica, la electrocardiografía, la producción de orina, la presión arterial y el pulso y, si es posible, el gasto cardíaco y la presión pulmonar enclavada (PEP).

Tras el cese de una terapia a largo plazo (más de 7 días) con dobutamina, se observó una reducción del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

gasto cardíaco y un aumento de la PEP.

En pacientes con hipertonía preexistente, podría producirse un aumento de la presión arterial. Dado que se desconoce el efecto de la dobutamina en pacientes con insuficiencia renal y hepática, se recomienda una estrecha vigilancia del paciente.

La infusión intravenosa continua de dobutamina solo es relativamente eficaz, tiene un beneficio limitado e incluso puede ser perjudicial en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, tanto en términos de calidad de vida como de probabilidades de supervivencia.

La dobutamina puede modificar los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. Por lo tanto, en pacientes diabéticos, se debe controlar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina si es necesario.

No se recomienda el uso de dobutamina como alternativa a las pruebas de tolerancia al ejercicio en pacientes con angina inestable, bloqueo de rama o cardiopatías les impiden realizar pruebas de tolerancia al ejercicio.

Al igual que otras catecolaminas, la dobutamina puede provocar angina de pecho en pacientes con cardiopatía isquémica. Por lo tanto, los pacientes con anomalías cardíacas isquémicas serán objeto de estrecha vigilancia se si tratan con dobutamina.

Se debe tener especial precaución cuando se admninistra dobutamina a pacientes tratados con inhibidores de la monoamino xidasa (IMAO) o a pacientes con feocromocitoma o hipertiroidismo. En estos pacientes, los niveles elevados de catecolaminas o la hipersensibilidad pueden provocar un aumento significativo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, junto con un mayor riesgo de arritmia.

La rotura miocárdica es una posible complicación del infarto de miocardio. El riesgo de rotura miocárdiaca (tabique y pared libre del tabique) puede verse influido por numerosos factores, entre ellos el infarto previo y el momento en que se produce. Se han descrito casos muy raros de ruptura miocárdica aguda mortal durante pruebas de esfuerzo con dobutamina. Éstas se habían realizado en pacientes antes del alta hospitalaria tras un infarto de miocardio reciente (en los últimos 4 - 12 días).

En los casos reportados de rotura de la pared libre, el ecocardiograma mostró un adelgazamiento y discinesia de la pared inferior. Las pruebas de esfuerzo con dobutamina exponen a los pacientes a un riesgo de rotura miocárdica; este riesgo debe discutirse detalladamente con el paciente antes de realizar la prueba.

<u>Ecocardiografía de estrés con dobutamina</u>
Debido a posibles complicaciones potencialmente mortales, solo los especialistas con suficiente experiencia en ecocardiografía de esfuerzo deben realizar este tipo de prueba en el contexto de la isquemia y el diagnóstico.

La ecocardiografía de estrés con dobutamina en el contexto de isquemia y diagnóstico debe interrumpirse si se observa alguno de los siguientes criterios diagnósticos:
- alcanzar la frecuencia cardíaca máxima prevista para la edad [(220 años en años) x 0,85];
- disminución de la presión arterial sistólica >20 mmHg;
- aumento de la presión arterial >220/120 mmHg;
- síntomas progresivos (angina de pecho, disnea, mareos, ataxia);
- arritmia progresiva (por ejemplo, acoplamiento, fibrilación ventricular);
- alteraciones progresivas de la conducción;
- trastornos de motilidad de la pared de aparición reciente en >1 segmento de la pared (modelo de 16 segmentos);
- aumento del volumen endosistólico;
- desarrollo de anomalías en la repolarización (debido a isquemia horizontal o reducción de la depresión del segmento ST >0,2 mV durante un intervalo de 80 (60) ms después del punto J en relación con el valor re referencia, elevación progresiva o monofásica del segmento ST > 0,1 mV en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio;

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- se ha alcanzado la dosis máxima.

La miocardiopatía de estrés (síndrome de Takotsubo) es una posible complicación grave del uso de dobutamina durante la ecocardiografía de estrés (ver sección 4.8). La administración de dobutamina para la ecocardiografía de esfuerzo solo debe ser realizada por un médico con experiencia en el procedimiento. El médico debe estar atento durante la prueba y el período de recuperación y estar preparado para intervenir terapéuticamente de forma adecuada durante la prueba. En caso de miocardiopatía de estrés (síndrome de Takotsubo), se debe suspender inmediatamente la dobutamina.

En caso de complicaciones graves (ver sección 4.8), la ecocardiografía de estrés con dobutamina debe interrumpirse inmediatamente.

Después de la finalización de la perfusión, se debe controlar a los pacientes hasta que se estabilicen.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Población pediátrica:
Se ha administrado dobutamina a niños en estado de bajo gasto cardíaco asociado a hipoperfusión como resultado de insuficiencia cardíaca descompensada, tras cirugía cardíaca y en caso de shock cardiogénico o séptico.
Algunos de los efectos hemodinámicos del clorhidrato de dobutamina pueden ser cuantitativa o cualitativamente diferentes en los niños en comparación con los adultos.

Los aumentos de la frecuencia cardíaca y la presión arterial parecen ser más frecuentes e intensos en los niños. Es posible que la presión arterial pulmonar no disminuya en los niños, como lo hace en los adultos. Por el contrario, puede aumentar, especialmente en los lactantes menores de un año. Se ha observado que el sistema cardiovascular del recién nacido es menos sensible a la dobutamina y el efecto hipotensor parece observarse con más frecuencia en pacientes adultos que en niños pequeños.

Por estas razones, la administración de dobutamina en niños debe supervisarse de cerca, teniendo en cuenta estos datos farmacodinámicos específicos de la población pediátrica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes beta-bloqueantes
En animales, los efectos cardíacos de la dobutamina se contrarrestan con agentes beta-bloqueantes como el propanolol y metoprolol, lo que se evidencia por el predominio de sustancias bloqueadores alfa y el aumento de la resistencia periférica.

Por el contrario, el efecto alfa-bloqueante da lugar a la aparición de efectos beta 1 y beta 2 adrenérgicos, lo que induce taquicardia y vasodilatación.

La adición de dipiridamol a la dobutamina durante la ecocardiografía puede causar hipotensión potencialmente peligrosa. La combinación no debe usarse en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria.

Ecocardiografía de estrés con dobutamina
En caso de tratamiento antianginoso, concretamente con medicamentos que ralentizan la frecuencia cardíaca, como los betabloqueantes, la reacción isquémica al estrés será menos pronunciada o incluso inexistente. Por lo tanto, el tratamiento anti-anginoso debe suspenderse durante las 12 horas previas a la ecocardiografía de estrés con dobutamina.

Cuando se administra atropina con una dosis máxima de dobutamina, se observa lo siguiente:
- Tras una ecocardiografía de estrés prolongada, con una dosis total más alta de dobutamina y a la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administración concomitante de atropina, existe un mayor riesgo de reacciones adversas.

Anestésicos generales
Se han descrito casos de arritmia ventricular en animales que recibieron dosis habituales de dobutamina con anestesia con halotano o ciclopropano. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar dobutamina a pacientes que reciben estos anestésicos.

El uso simultáneo de dobutamina e IMAO puede provocar un aumento notable de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, junto con una mayor incidencia de arritmias. Esta combinación también puede dar lugar a situaciones potencialmente mortales, como crisis hipertensiva, colapso circulatorio, hemorragia intracraneal y arritmia.

El uso de premedicación o la administración concomitante de agentes bloqueadores ß puede causar una reducción de los efectos inotrópicos y cronotrópicos debido a la unión competitiva a los receptores ß-adrenérgicos y conducir al predominio de los efectos alfa-adrenérgicos, que se manifiestan por vasodilatación periférica.

Cuando se utilizan en combinación con dobutamina, los vasodilatadores periféricos (p. ej., nitratos, nitroprusiato de sodio) pueden provocar un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la resistencia periférica sistémica y la presión de llenado ventricular más que cualquier otro medicamento.

En un estudio clínico, la administración concomitante de teofilina provocó un aumento de la frecuencia cardíaca,.
La administración conjunta de dobutamina y dopamina provocó un aumento notable de la presión arterial sistémica e impidió el aumento de la presión de llenado ventricular, como se observó con la administración de dopamina sola.

La administración concomitante de dobutamina y vasoconstrictores periféricos como la noradrenalina produce un aumento más pronunciado de la presión arterial sistémica que el uso individual de estos medicamentos en monoterapia..

La administración concomitante de dobutamina e inhibidores de la ECA (p. ej., Captopril) puede provocar un aumento del gasto cardíaco acompañado de un aumento del consumo de oxígeno del miocardio. Se han notificado casos de dolor y arritmia con esta combinación.

Los efectos de la dobutamina pueden potenciarse pcon el uso simultáneo de entacapona.
Los agentes antipsicóticos pueden contrarrestar los efectos hipertensivos de la dobutamina.
La administración conjunta de dobutamina y doxapram aumenta el riesgo de hipertensión.
La administración conjunta de dobutamina con ergotamina y metisergida también se asocia con un mayor riesgo de intoxicación por ergotamina.

El uso concomitante de dobutamina y oxitocina puede causar hipertensión (debido al aumento de los efectos vasopresores).

La adición de sulfato de atropina refuerza el aumento de la frecuencia cardíaca inducido por la dobutamina y puede impedir la reducción de la frecuencia cardíaca, como se muestra en la ecocardiografía de estrés con dobutamina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos inequívocos sobre la seguridad de dobutamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la gestación, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal, pero se desconoce si la dobutamina atraviesa la barrera placentaria. El riesgo potencial en humanos se desconoce. La dobutamina no debe usarse durante el embarazo a menos que los posibles beneficios para la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

madre superen los riesgos para el feto.

Lactancia
Se desconoce si la dobutamina se excreta en la leche materna animal o humana. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con dobutamina teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con dobutamina para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es relevante en vista de las indicaciones terapéuticas y la corta vida media de la dobutamina. No hay datos que demuestren ningún efecto de la dobutamina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las perfusiones de hasta 72 horas no se asociaron con un mayor número de efectos adversos que las perfusiones de menor duración.
Se ha demostrado que las infusiones continuas de dobutamina durante más de 72 horas provocan el desarrollo de tolerancia parcial. En este caso, puede ser necesario administrar dosis más altas para lograr el mismo resultado.

Se usan los siguientes términos para clasificar las reacciones adversas:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10,000 a < 1/1000
Muy raras	< 1/10,000
No conocidas	No pueden calcularse a partir de los datos disponibles

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocidas: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuentes: reacciones de hipersibilidad que incluyen erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, broncoespasmo y miocarditis eosinofílica.
Poco frecuentes: El metabisulfito de sodio puede causar reacciones de tipo alérgico que incluyen anafilaxia y ataques de asma potencialmente mortales o menos graves (ver sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy raras: Al igual que con otras catecolaminas, se han producido disminuciones en las concentraciones séricas de potasio. Se debe considerar la monitorización del potasio sérico.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: cefalea
Muy raras: Se ha notificado mioclonía en pacientes con insuficiencia renal grave que reciben dobutamina

Trastornos cardíacos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy frecuentes: Incremento del ritmo cardiaco, palpitaciones, dolor de pecho severo, latidos irregulares, arritmia, taquicardia ventricular, espasmo de la arteria coronaria, segmento ST elevado en el electrocardiograma.
Poco frecuentes: Fibrilación auricular, fibrilación ventricular, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo
Muy raras: Isquemia de miocardio, infarto de miocardio, miocarditis eosinofílica, rotura cardíaca mortal durante la prueba de esfuerzo con dobutamina (ver sección 4.4).
No conocidas: Cardiomiopatía por estrés (síndrome de Takotsubo) (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipertensión. El marcado aumento de la presión arterial sistólica indica sobredosis (ver también sección 4.5).
Poco frecuentes: Hipotensión (ver secciones 4.4 y 4.5). Vasoconstricción leve, especialmente en pacientes con tratamiento previo con betabloqueantes.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Broncoespasmo, dificultad para respirar, asma (ver Trastornos del sistema inmunológico).

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náusea

Trastornos renales y urinarios
No conocida: incremento de la urgencia urinaria

Trastornos generales y del lugar de administración
Frecuentes: dolor no específico en el pecho
Raras: Ocasionalmente se ha notificado flebitis y se ha notificado inflamación local,después de una infiltración accidental.
Muy raras: necrosis cutánea.

Población pediátrica
Las reacciones adversas incluyen elevación de la presión arterial sistólica, hipertensión o hipotensión sistémica, taquicardia, dolor de cabeza y elevación de la presión de enclavamiento pulmonar que conduce a congestión y edema pulmonares y síntomas sintomáticos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Raramente se han notificado casos de sobredosis.

Síntomas
Los síntomas de la toxicidad incluyen anorexia, náuseas, vómitos, temblor, ansiedad, palpitaciones, dolor de cabeza, disnea, fatiga, dolor anginoso y dolor torácico inespecífico. Los efectos cardiacos inotrópico positivo y cronotrópico pueden causar hipertensión, taquiarritmias, isquemia miocárdica y fibrilación ventricular. La hipotensión puede ocurrir debido a vasodilatación periférica. La dobutamina tiene

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

generalmente una duración de acción relativamente corta (vida media: aproximadamente 2 minutos).

Tratamiento de la sobredosis
Debido a la corta vida media de la dobutamina, suele ser necesario reducir la velocidad de perfusión o un cese transitorio de la perfusión hasta la estabilización del paciente. Se debe vigilar estrechamente al paciente y, si es necesario, se deben tomar medidas de reanimación de inmediato.

No se ha demostrado el beneficio de la diuresis forzada, la diálisis peritoneal, la hemodiálisis o la hemoperfusión con carbón activado en el tratamiento de la sobredosis de dobutamina.

Con la administración oral, no se puede predecir la cantidad absorbida por la boca o el tracto gastrointestinal..

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Simpaticomimético, código ATC: C01CA07 dobutamina.

Mecanismo de acción
Dobutamina es una agonista beta-adrenérgico selectivo cuyo mecanismo de acción es complejo.

Se cree que los efectos β-adrenérgicos resultan de la estimulación de la actividad de la adenil ciclasa. En dosis terapéuticas, la dobutamina también tiene efectos agonistas leves de los receptores adrenérgicos β2 y α1, que están relativamente equilibrados y producen un efecto directo neto mínimo sobre la vasculatura sistémica. La dobutamina no produce la liberación de noradrenalina endógena. El principal efecto de las dosis terapéuticas de dobutamina es la estimulación cardíaca.

Si bien el efecto inotrópico positivo del fármaco sobre el miocardio parece estar mediado principalmente por la estimulación adrenérgica β1, la evidencia experimental sugiere que la estimulación adrenérgica α1 también puede estar involucrada y que la actividad adrenérgica α1 resulta principalmente del estereoisómero (-) - de la droga.

Los efectos β1-adrenérgicos de la dobutamina ejercen un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio y dan como resultado un aumento del gasto cardíaco debido al aumento de la contractilidad miocárdica y del volumen sistólico. El aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo disminuye en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En dosis terapéuticas, la dobutamina provoca una disminución de la resistencia periférica; sin embargo, la presión arterial sistólica y la presión del pulso pueden permanecer sin cambios o aumentar debido al aumento del gasto cardíaco. Con las dosis habituales, la frecuencia cardíaca generalmente no cambia sustancialmente. El flujo sanguíneo coronario y el consumo de oxígeno del miocardio suelen aumentar debido al aumento de la contractilidad del miocardio.

La dobutamina facilita la conducción auriculoventricular y acorta o no provoca cambios importantes en la conducción intraventricular. La tendencia de la dobutamina a inducir arritmias cardíacas puede ser ligeramente menor que la de la dopamina y considerablemente menor que la del isoproterenol u otras catecolaminas. La resistencia vascular pulmonar puede disminuir si está elevada inicialmente y la presión arterial pulmonar media puede disminuir o permanecer sin cambios. La dobutamina no parece afectar a los receptores dopaminérgicos y no causa vasodilatación renal o mesentérica; sin embargo, el flujo de orina puede aumentar debido al aumento del gasto cardíaco.

Población pediátrica
La dobutamina también presenta efectos inotrópicos en niños, pero la respuesta hemodinámica es algo diferente a la de los adultos. Aunque el gasto cardíaco aumenta en los niños, existe una tendencia a que la resistencia vascular sistémica y la presión de llenado ventricular disminuyan menos y que la frecuencia cardíaca y la presión arterial aumenten más en los niños que en los adultos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La presión de enclavamiento pulmonar puede aumentar durante la perfusión de dobutamina en niños de 12 meses o menos.

Los aumentos en el gasto cardíaco parecen comenzar con velocidades de perfusión IV tan bajas como 1,0 microgramos/kg/minuto, aumentos en la presión arterial sistólica a 2,5 microgramos/kg/minuto y cambios en la frecuencia cardíaca a 5,5 microgramos/kg/minuto.

El aumento de las velocidades de perfusión de dobutamina de 10 a 20 microgramos/kg/minuto generalmente da como resultado un aumento adicional del gasto cardíaco.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: La dobutamina administrada por vía oral se metaboliza rápidamente en el tracto GI. Tras la administración intravenosa, el inicio de la acción de la dobutamina se produce en 2 minutos. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco y los efectos máximos ocurren dentro de los 10 minutos posteriores al inicio de una perfusión intravenosa. Los efectos del fármaco cesan poco después de interrumpir una perfusión.

Distribución: No se sabe si la dobutamina atraviesa la placenta o se distribuye en la leche.

Eliminación: la vida media plasmática de la dobutamina es de aproximadamente 2 minutos. La dobutamina se metaboliza en el hígado y otros tejidos por la catecol-o-metiltransferasa a un compuesto inactivo, 3-O-methydobutamine y por conjugación con ácido glucurónico. Los conjugados de dobutamina y 3-O-metildobutamina se excretan principalmente en la orina y, en menor medida, en las heces.

Población pediátrica
En la mayoría de los pacientes pediátricos, existe una relación log-lineal entre la concentración plasmática de dobutamina y la respuesta hemodinámica que es consistente con un modelo de umbral.

El aclaramiento de dobutamina es consistente con la cinética de primer orden en el rango de dosis de 0.5 a 20 microgramos/kg/minuto. La concentración plasmática de dobutamina puede variar hasta dos veces entre pacientes pediátricos a la misma velocidad de perfusión y existe una amplia variabilidad tanto en la concentración plasmática de dobutamina necesaria para iniciar una respuesta hemodinámica como en la velocidad de respuesta hemodinámica al aumento de las concentraciones plasmáticas. Por tanto, en situaciones clínicas, las velocidades de perfusión de dobutamina deben ajustarse individualmente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico o carcinogénico de la dobutamina. Los estudios en ratas y conejos no revelaron evidencia de daño fetal o efecto teratogénico. No se observó influencia en la fertilidad en ratas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Metabisulfito sódico (E223)
Hidróxido sódico
Ácido clorhídrico
Agua para preparaciones inyectables

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No añada Dobutamina a una perfusión intravenosa de bicarbonato sódico al 5 % o a otras soluciones altamente alcalinas. Debido a posibles incompatibilidades físicas, se recomienda que el clorhidrato de dobutamina no se mezcle con otros medicamentos en la misma solución.

Las inyecciones de dobutamina Hikma no deben usarse con otros agentes o diluyentes que contengan metabisulfito de sodio y etanol.

6.3. Periodo de validez

2 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25ºC (temperatura ambiente).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederían las 24 horas entre 2 y 8ºC, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas..

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C

Para las condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dobutamina Hikma se presenta en viales de vidrio transparente de 20 ml con tapones de goma de bromobutilo, sellados con una cápsula de aluminio flip-off.

Envases de 10 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido del vial de 20 ml de Dobutamina Hikma debe ser diluido al menos con 50 ml, previamente a la administración en un container IV con alguna de las soluciones intravenosas listadas a continuación:

- solución 5% dextrosa
- solución 5% dextrosa y 0,45% cloruro sódico,
- solución 5% dextrosa y 0,9% cloruro sódico,
- solución 10% dextrosa,
- solución multi-electrolitica con 5% dextrosa;
- solución ringer lactato;
- solución 5% dextrosa en ringer lactato;
- solución 20% manitol en agua para preparaciones inyectables;
- solución 0,9% cloruro sódico,
- solución sodio lactato.

Por ejemplo, diluir a 250 ml o 500 ml proporcionará las siguientes concentraciones para la administración:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

250 ml contienen 1.000 microgramos/ml de dobutamina
500 ml contienen 500 microgramos/ml de dobutamina

La solución preparada debe usarse dentro de las 24 horas.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios