

## 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 hidrocloreto de dobutamina).

Cada vial de 20 ml contiene 250 mg de dobutamina (como 280,2 mg hidrocloreto 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 cardíaco 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.

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 perfusión intravenosa.

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

#### 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

Hipersensibilidad a dobutamina o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

- Pacientes con obstrucción mecánica marcada que afecte el llenado o el flujo de salida ventricular, o ambos, como taponamiento cardíaco, estenosis aórtica valvular grave, pericarditis constrictiva, miocardiopatía hipertrófica obstructiva o estenosis subaórtica hipertrófica idiopática.
- Pacientes con hipovolemia a menos que se haya corregido mediante reemplazo de volumen.
- Arritmias ventriculares graves no controladas.
- Además, para la prueba de esfuerzo cardíaco: infarto de miocardio reciente (dentro de los 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

Si se produce un 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 el medicamento.

La dobutamina puede precipitar o exacerbar la actividad ectópica ventricular; rara vez ha provocado taquicardia ventricular o fibrilación. La dobutamina aumenta la conducción atroventricular, los pacientes con aleteo auricular o fibrilación pueden desarrollar respuestas ventriculares rápidas.

Existe la posibilidad de que la dobutamina pueda causar un aumento significativo de la frecuencia

cardíaca o aumentos excesivos de la presión arterial que pueden intensificar o extender la isquemia miocárdica, causar dolor anginoso y elevación del segmento ST, por lo tanto, se debe tener cuidado después de un infarto de miocardio (ver sección 4.3).

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

La respuesta inotrópica puede ser inadecuada en pacientes con distensibilidad ventricular notablemente reducida, p. ej. 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 bloqueador de los receptores beta. Además, los efectos alfa predominantes en ese momento pueden provocar una vasoconstricción periférica con el consiguiente aumento de la presión arterial.

### Administración

Antes de la administración de dobutamina, la hipovolemia debe corregirse con un expansor del volumen plasmático adecuado (ver sección 4.3). Al igual que otros fármacos con actividad agonista beta-2, la dobutamina puede producir ligeras reducciones en las concentraciones séricas de potasio y ocasionalmente puede producirse hipopotasemia. Se debe considerar la monitorización del potasio sérico durante el tratamiento con dobutamina.

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

### Precaución

La dobutamina debe usarse con precaución en la hipotensión grave que complica el shock cardiogénico (presión arterial media inferior a 70 mm Hg). Si la presión arterial desciende rápidamente, disminuir la dosis o detener la perfusión generalmente da como resultado un retorno a los valores iniciales de presión arterial. En ocasiones, puede ser necesaria una intervención y la reversibilidad puede no ser inmediata.

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

El concentrado de dobutamina Hikma para solución para perfusión contiene metabisulfito de sodio en la formulación. Esto puede causar reacciones de tipo alérgico que incluyen anafilaxia y episodios asmáticos potencialmente mortales o menos graves, en ciertos individuos susceptibles. Se desconoce la prevalencia general de la sensibilidad al sulfito en la población general, pero probablemente sea baja; tal sensibilidad parece ocurrir con más frecuencia en pacientes asmáticos (ver sección 4.3).

La dobutamina solo debe usarse bajo la supervisión directa de médicos a quienes se les facilite la monitorización regular e intensiva de los parámetros cardiovasculares y renales, en particular, el volumen sanguíneo, la contractilidad miocárdica, la electrocardiografía, el flujo de orina y la presión arterial y del pulso y, si es posible, el gasto cardíaco y la presión de enclavamiento pulmonar (PEP) están disponibles.

Tras el cese de una terapia a largo plazo (más de 7 días) con dobutamina, se observó una disminución del gasto cardíaco y un aumento de la PEP.

En pacientes con hipertensión preexistente, podría producirse un aumento de la presión arterial.

Dado que se desconoce el efecto de la dobutamina sobre la insuficiencia renal y hepática, se recomienda una estrecha vigilancia.

La dobutamina continua intravenosa tiene un beneficio limitado y, de hecho, puede ser perjudicial para los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, con respecto a la calidad de vida y las tasas de supervivencia.

La dobutamina puede alterar los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. En consecuencia, en pacientes diabéticos, se debe controlar la concentración de glucosa y ajustar la dosis de insulina si es necesario.

No se recomienda el uso de dobutamina como alternativa al ejercicio para las pruebas de esfuerzo cardíaco en pacientes con angina inestable, bloqueo de rama o cualquier afección cardíaca que pudiera hacerlos inadecuados para la prueba de esfuerzo.

Al igual que con otras catecolaminas, la dobutamina puede desencadenar la aparición de angina en pacientes con cardiopatía isquémica y, en consecuencia se debe tener especial cuidado cuando se administre dobutamina a pacientes con cardiopatía isquémica.

Se debe tener especial precaución cuando se use dobutamina en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) y en pacientes con feocromocitoma o con hipertiroidismo debido al aumento de los niveles de catecolaminas o de la sensibilidad, lo que podría resultar en un marcado aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y más incidencia de arritmias.

La rotura cardíaca es una posible complicación del infarto de miocardio. El riesgo de rotura cardíaca (tabique y pared libre) puede verse influido por una variedad de factores, incluido el lugar del infarto y el tiempo transcurrido desde él. Ha habido informes muy raros y fatales de ruptura cardíaca aguda durante la prueba de esfuerzo con dobutamina. Estos eventos se han producido durante el examen previo al alta en pacientes hospitalizados con infarto de miocardio reciente (entre 4 y 12 días). En los casos reportados de rotura de la pared libre, el ecocardiograma en reposo mostró una pared inferior discinética y adelgazada. Por lo tanto, los pacientes considerados en riesgo de ruptura cardíaca durante la prueba de dobutamina deben ser evaluados cuidadosamente antes de la prueba.

La cardiomiopatía por estrés (síndrome de Takotsubo) es una posible complicación grave derivada del uso de dobutamina durante el ecocardiograma de esfuerzo (ver sección 4.8). La administración de dobutamina para el ecocardiograma de esfuerzo solo debe realizarla un médico que tenga experiencia en el procedimiento. El médico debe estar alerta durante la prueba y el periodo de recuperación, y debe estar preparado para una intervención terapéutica adecuada durante la prueba. Si se produce cardiomiopatía por estrés (síndrome de Takotsubo), debe detenerse la administración de dobutamina inmediatamente.

#### Ecocardiografía de estrés con dobutamina

Debido a posibles complicaciones potencialmente mortales, el uso dentro del alcance de la isquemia y el diagnóstico vital solo está permitido por un médico con suficiente experiencia personal en ecocardiografía de estrés.

La ecocardiografía de estrés con dobutamina dentro del alcance de los diagnósticos de isquemia y vitalidad debe interrumpirse si se produce uno de los siguientes criterios de valoración de diagnóstico:

- 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, salvas ventriculares);
- alteraciones progresivas de la conducción;
- trastornos de la motilidad de la pared recientemente desarrollados 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 depresión del segmento ST con pendiente descendente >0,2 mV en un intervalo de 80 (60) ms después del punto J en comparación con el valor basal, elevación progresiva o monofásica del segmento ST > 0,1 mV en pacientes sin un infarto de miocardio;

- alcanzar la dosis máxima.

Además, 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.

#### Población pediátrica:

Se ha administrado dobutamina a niños con estados de hipoperfusión de bajo gasto como resultado de insuficiencia cardíaca descompensada, cirugía cardíaca y shock cardiogénico y 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. La presión de enclavamiento pulmonar puede no disminuir en los niños, como lo hace en los adultos, o puede aumentar, especialmente en los bebés menores de un año. Se ha informado 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.

En consecuencia, se debe controlar de cerca el uso de dobutamina en niños, teniendo en cuenta estas características farmacodinámicas.

Este medicamento contiene metabisulfito de sodio (E-223): Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

Este medicamento contiene sodio: Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mililitro; esto es, es esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Agentes bloqueantes beta-adrenérgicos

En animales, los efectos cardíacos de la dobutamina son antagonizados por agentes bloqueadores beta adrenérgicos como el propanolol y metoprolol, lo que da como resultado un predominio de agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos y un aumento de la resistencia periférica.

Por el contrario, el bloqueo alfa-adrenérgico puede hacer evidentes los efectos beta 1 y beta 2, lo que resulta en taquicardia y vasodilatación.

La adición de dipiridamol a la dobutamina para 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, especialmente con agentes que disminuyen el ritmo cardíaco la reacción isquémica al estrés es menos pronunciada o puede ser inexistente. Por lo tanto, puede ser necesario suspender el tratamiento anti-anginoso durante 12 horas antes de la ecocardiografía de estrés con dobutamina.

Al añadir la atropina en el nivel más alto de titulación de dobutamina, lo siguiente puede ser observado: debido a la prolongada duración del protocolo de ecocardiografía de estrés, a la mayor dosis total de dobutamina y a la administración simultánea de atropina, existe un mayor riesgo de reacciones adversas.

### Anestésicos generales

Se han notificado arritmias ventriculares en animales que recibieron dosis habituales de dobutamina durante la anestesia con halotano o ciclopropano; por lo tanto, se debe tener precaución al administrar dobutamina a pacientes que reciben estos anestésicos.

El uso concomitante de dobutamina e IMAO puede resultar en aumentos marcados de la presión arterial y frecuencia cardíaca y en una mayor incidencia de arritmias. Incluso pueden producirse acontecimientos potencialmente mortales como crisis hipertensiva, colapso cardiovascular, hemorragia intracraneal y arritmias.

El pretratamiento o la administración concomitante de fármacos bloqueadores del  $\beta$ -receptor puede dar lugar a una disminución de los efectos inotrópicos y cronotrópicos debido a la unión competitiva al  $\beta$ -receptor y al predominio de los efectos mediados por alfa1 que dan como resultado vasodilatación periférica.

Los vasodilatadores periféricos (p. ej., nitratos, nitroprusiato de sodio) en combinación con dobutamina pueden aumentar el gasto cardíaco y disminuir la resistencia periférica sistémica y la presión de llenado ventricular más que cualquier fármaco solo.

El uso concomitante de teofilina con dobutamina resultó en un aumento en la frecuencia cardíaca, en un estudio clínico.

El uso simultáneo de dobutamina y dopamina aumenta la presión arterial sistémica de manera notable y previene el aumento de la presión de llenado ventricular que se observa con la dopamina sola.

El uso concomitante de dobutamina y agentes vasoconstrictores periféricos como la noradrenalina aumenta la presión arterial sistémica de manera más marcada que cualquiera de los fármacos por separado.

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 ha informado la aparición de dolor en el pecho y arritmias con esta combinación.

Los efectos de la dobutamina pueden verse potenciados por el uso concomitante con entacapona. Los efectos hipertensivos de la dobutamina pueden ser antagonizados por los antipsicóticos.

Existe un mayor riesgo de hipertensión cuando se administra dobutamina con doxapram.  
Existe un mayor riesgo de ergotismo cuando se administra dobutamina con ergotamina y metisergida.

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

La adición de sulfato de atropina aumenta los aumentos de la frecuencia cardíaca inducidos por la dobutamina y puede contrarrestar la desaceleración de la frecuencia cardíaca que se observa ocasionalmente en las pruebas de esfuerzo cardíaco con dobutamina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de datos adecuados de la seguridad de dobutamina en embarazo humano. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal, pero se desconoce si la dobutamina pasa a la placenta (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos se desconoce. La dobutamina no debe usarse durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si la dobutamina pasa a la leche materna animal o humana. La decisión sobre si continuar o interrumpir la lactancia o continuar o interrumpir el tratamiento con dobutamina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio 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 de uso y la corta vida media del fármaco.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las perfusiones de hasta 72 horas no han revelado efectos adversos distintos de los observados con perfusiones más cortas. Existe evidencia de que se desarrolla tolerancia parcial con perfusiones continuas de dobutamina durante 72 horas o más; por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más altas para mantener los mismos efectos.

Se usan los siguientes términos para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$

Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ;

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocidas (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de “Dobutamina Hospira 12,5 mg/ml” son:

Sistema Órgano Clase	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
<b>Trastornos del sistema inmune</b>		Reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y Se han notificado casos de broncoespasmo.		El metabisulfito de sodio puede causar reacciones de tipo alérgico que incluyen anafilaxia y episodios asmáticos potencialmente mortales o menos graves (ver sección 4.4).		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					Al igual que con otras minas de catecol, se han producido disminuciones en las concentraciones séricas de potasio. Se debe considerar la monitorización del potasio	

					sérico.	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		cefalea			Se ha notificado mioclonía en pacientes con insuficiencia renal grave que reciben dobutamina.	
<b>Desordenes cardiacos</b>	Incremento del ritmo cardiaco, palpitaciones, dolor de pecho severo, latidos irregulares, arritmia, taquicardia ventricular, espasmo de la arteria coronaria, segmento ST elevado electrocardiograma.		Fibrilación auricular, fibrilación ventricular, tracto de salida del ventrículo izquierdo obstrucción.		Isquemia de miocardio, infarto de miocardio, miocarditis eosinofílica, rotura cardíaca mortal durante la prueba de esfuerzo con dobutamina (ver sección 4.4).	Cardiomiopatía por estrés (síndrome de Takotsubo) (ver sección 4.4).
<b>Desordenes Vasculares</b>		Hipertensión. El marcado aumento de la presión arterial sistólica indica sobredosis (ver también sección 4.5).	Hipotensión (ver secciones 4.4 y 4.5). Vasoconstricción leve, especialmente en pacientes con tratamiento previo con betabloqueantes.			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Broncoespasmo, dificultad para respirar, asma (ver Trastornos del sistema inmunológico)				
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>		Nausea				
<b>Desórdenes urinarios y renales</b>						Urgencia urinaria
<b>Desordenes</b>		Dolor no		Ocasionalmente se	Necrosis	

<b>generales y condiciones administrativas del sitio</b>		específico en el pecho		ha informado flebitis y se han producido cambios inflamatorios locales. se ha descrito después de una infiltración inadvertida.	cutánea	
--	--	------------------------	--	---	---------	--

#### Población pediátrica

Los efectos indeseables 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

#### Síntomas

Los síntomas de la toxicidad pueden incluir anorexia, náuseas, vómitos, temblor, ansiedad, palpitaciones, dolor de cabeza, falta de aliento, 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.

#### Tratamiento

La dobutamina y tiene una corta duración del efecto, normalmente, sólo es necesaria una reducción de la velocidad de perfusión o un cese transitorio de la perfusión hasta la estabilización del paciente.

La perfusión de dobutamina Hikma debe suspenderse temporalmente hasta que la condición del paciente se estabilice. Se debe vigilar al paciente e iniciar de inmediato todas las medidas de reanimación adecuadas.

No se ha establecido que la diuresis forzada, la diálisis peritoneal, la hemodiálisis o la hemo perfusión con carbón sean beneficiosas.

Si se ingiere el producto, puede ocurrir una absorción impredecible en la boca y 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  $\beta$ -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  $\beta_2$  y

$\alpha_1$ , 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  $\beta_1$ , la evidencia experimental sugiere que la estimulación adrenérgica  $\alpha_1$  también puede estar involucrada y que la actividad adrenérgica  $\alpha_1$  resulta principalmente del estereoisómero (-) - de la droga.

Los efectos  $\beta_1$ -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.

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

### **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 25°C (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 8°C, 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-electrolítica 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:

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, n°8, 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

Febrero 2022