

**DOBUTREX®**  
**cloridrato de dobutamina**



**Antibióticos do Brasil Ltda**  
**Solução Injetável**  
**250 mg/20 mL**

**DOBUTREX®**  
**cloridrato de dobutamina**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**DOBUTREX®**

Nome genérico: cloridrato de dobutamina

**APRESENTAÇÕES**

**DOBUTREX® 250 mg/20 mL:** cada ampola contém cloridrato de dobutamina equivalente a 250 mg de dobutamina na forma de solução injetável. Embalagem com 1 ampola de 20 mL.

**VIA INTRAVENOSA**, exclusivamente por **INFUSÃO INTRAVENOSA**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

**DOBUTREX® 250 mg/20 mL:** cada 1 mL de solução contém 14,1 mg de cloridrato de dobutamina equivalente a 12,5 mg de dobutamina.

- Excipientes: bissulfito de sódio e água para injetáveis.

Obs: pode ser utilizado ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio durante a fabricação para ajustar o pH.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**DOBUTREX®** é indicado quando é necessário o suporte inotrópico para o tratamento de pacientes com estados de hipoperfusão nos quais o débito cardíaco é insuficiente para suportar as demandas circulatórias. É indicado também quando é necessário o suporte inotrópico para o tratamento de pacientes nos quais a pressão de enchimento ventricular anormalmente aumentada pode levar a um risco de congestão pulmonar e edema.

**DOBUTREX®** é usado para aumentar a contratilidade cardíaca no tratamento de insuficiência cardíaca aguda resultante tanto de doença cardíaca orgânica como de procedimentos cirúrgicos cardíacos.

É utilizado também no tratamento a curto prazo para aumentar a contratilidade cardíaca na descompensação cardíaca da insuficiência cardíaca congestiva ou na contratilidade deprimida devido a uma cirurgia cardíaca ou a uma cirurgia vascular de grande porte. A experiência com dobutamina intravenosa em ensaios controlados não se estende além de 48 horas de administração.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A dobutamina é um derivado de dopamina com propriedades inotrópicas pronunciadas e efeitos cronotrópicos e arritmogênicos menos pronunciados que o isoproterenol. A dobutamina foi avaliada em duas doses, 5 mcg/kg/min e 10 mcg/kg/min, em dois grupos de 10 pacientes cada, durante emergência de bypass cardiopulmonar. Um terceiro grupo com 5 pacientes foi estudado com isoproterenol na dose de 0,02 mcg/kg/min. A dobutamina aumentou o índice cardíaco em 16% com dose de 5 mcg/kg/min e em 28% com dose de 10 mcg/kg/min e o isoproterenol aumentou o índice cardíaco em 9%.

Em contraste, a dobutamina aumentou a frequência cardíaca em 6 % e 15% com as doses 5 mcg/kg/min e 10 mcg/kg/min, respectivamente (não significante) e o isoproterenol aumentou a frequência em 44% (significante).<sup>(5)</sup>

Baixas doses de dobutamina melhoraram a função sistólica e o relaxamento ventricular esquerdo em pacientes com movimentação normal da parede até mesmo em dosagens em que a frequência cardíaca geralmente não aumenta, enquanto não há efeito no índice de pressão de enchimento ventricular esquerdo.<sup>(6)</sup>

Em um estudo em que a dobutamina foi administrada por infusão intravenosa em 22 pacientes após cirurgia cardíaca aberta, pode-se concluir que a dobutamina é um potente agente inotrópico que aumenta o débito cardíaco sem causar taquicardia ou arritmia significante, podendo ser utilizada no tratamento de pacientes após cirurgia cardíaca aberta. Com a dobutamina foi possível obter um efeito no índice cardíaco comparável ao do isoproterenol, com menor alteração na frequência cardíaca.<sup>(7)</sup>

Os efeitos hemodinâmicos da infusão de dobutamina foram estudados nas dosagens de 2,5; 5 e 10 mcg/kg/min em 12 pacientes com doença arterial coronariana. A dobutamina possui um potente efeito inotrópico positivo que não é acompanhado de aumento da frequência cardíaca, exceto em altas doses. Na menor dose, 2,5mcg/kg/min, a infusão de dobutamina aumentou significativamente o débito cardíaco; aumentos maiores ocorreram com as doses de 5 e 10 mcg/kg/min.<sup>(8)</sup>

Um estudo com 18 pacientes com doença arterial coronariana e 7 pacientes com cardiomiopatia avaliou a infusão de dobutamina em doses de 2,5 a 15mcg/kg/min. A dobutamina produziu efeitos favoráveis na hemodinâmica, no volume sistólico e nas anormalidades de motilidade segmentar na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sem efeito deletério no metabolismo do miocárdio.<sup>(9)</sup>

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a administração a curto prazo de dobutamina por 72 horas melhora a função endotelial vascular por pelo menos duas semanas.<sup>(10)</sup>

A dobutamina é um agente inotrópico positivo efetivo em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave. Devido ao pequeno efeito na frequência cardíaca e na pressão aórtica (principais determinantes do consumo de oxigênio pelo miocárdio) pode ser utilizada na síndrome do débito cardíaco diminuído associada à

doença cardíaca coronariana. Em um estudo com 12 pacientes recebendo dobutamina e 10 pacientes recebendo dopamina, a dobutamina apresentou aumento no índice cardíaco maior que a dopamina.<sup>(11)</sup>

Um estudo com 13 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave comparou os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da dobutamina e da dopamina. Os resultados demonstraram que a dobutamina (2,5 – 10 mcg/kg/min) aumenta progressivamente e previsivelmente o débito cardíaco através do aumento do volume sistólico, enquanto diminui simultaneamente a resistência vascular sistêmica e pulmonar e a pressão propulsora pulmonar. Não houve alteração na frequência cardíaca ou contrações ventriculares prematuras por minuto (PVCs/min) com estas doses. A dopamina (2-8 mcg/kg/min) aumentou o volume sistólico e o débito cardíaco com doses de 4 mcg/kg/min. A dopamina em dose maior que 4 mcg/kg/min promoveu pequeno aumento adicional no débito cardíaco e na pressão propulsora pulmonar e no número de PVCs/min. Doses de dopamina maiores que 6 mcg/kg/min aumentaram a frequência cardíaca. Durante a infusão da dose de manutenção por 24 horas, apenas a dobutamina manteve um aumento significativo no volume sistólico, no débito cardíaco, no fluxo urinário, na concentração de sódio urinário, no *clearance* de creatinina e no fluxo sanguíneo periférico.<sup>(12)</sup>

No período pós-operatório recente, pacientes com doença cardíaca isquêmica apresentam distúrbios na performance do ventrículo esquerdo. A dobutamina melhora estes distúrbios sem provocar efeitos deletérios na excitabilidade. Os efeitos hemodinâmicos estão relacionados à dose. Com baixas doses, de 2,5 mcg/kg por minuto, a dobutamina reduz a resistência vascular sistêmica e a pressão de enchimento. Com doses entre 5 e 7,5 mcg/kg por minuto a redução da resistência vascular sistêmica é mantida e aumenta, enquanto as pressões de enchimento retornam a níveis normais. Adicionalmente, o índice sistólico aumenta. Nas dosagens mais altas, de 10 a 15 mcg/kg por minuto a dobutamina produz um aumento significativo na frequência cardíaca podendo contribuir para o aumento do índice cardíaco.<sup>(13)</sup>

Em um estudo comparativo de dobutamina com dopamina, ambas melhoraram o débito cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca crônica por baixo débito. Entretanto, a dopamina tem maior probabilidade de causar elevação persistente da resistência vascular, de aumentar a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e de causar congestão pulmonar e edema. Por isso, deve-se ter preferência pela dobutamina para aumentar o débito cardíaco nestes pacientes.<sup>(14)</sup>

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Descrição:** a dobutamina é uma catecolamina sintética, de nome químico cloridrato de 1, 2-benzenodiol, 4-[2-[[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino]etyl]-, ( $\pm$ ). Possui fórmula molecular C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> e peso molecular 301,39.

#### Farmacologia Clínica:

A dobutamina é um agente inotrópico de ação direta. Sua atividade primária resulta da estimulação dos receptores beta 1 do coração; tem poucos efeitos em receptores alfa 1 (vasoconstritor) e beta 2 (vasodilatador). A ação da dobutamina, ao contrário da dopamina, não depende da liberação de norepinefrina endógena e, portanto não depende das reservas cardíacas desse mediador.

A dobutamina produz um menor aumento da frequência cardíaca e um a menor diminuição da resistência vascular periférica do que o isoproterenol. Em pacientes com depressão da função cardíaca, a dobutamina e o isoproterenol aumentam o débito cardíaco até níveis semelhantes.

A fraca elevação da pressão arterial se explica pela compensação do aumento do débito cardíaco concomitante com a diminuição da resistência vascular periférica. A dobutamina aumenta o volume sistólico e o débito cardíaco. Diminui a pressão ventricular de enchimento (reduz a pré-carga) e as resistências vascular pulmonar e sistêmica total.

Como a dobutamina não age sobre receptores dopaminérgicos, não dilata seletivamente os vasos renais ou esplâncnicos; assim, a dobutamina pode melhorar o débito sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular, o débito urinário e a excreção de sódio.

Experimentos clínicos mostraram que a dobutamina não aumenta ou aumenta pouco o consumo de oxigênio pelo miocárdio, salvo nos casos onde a frequência cardíaca ou a pressão arterial, ou ambos, aumentou.

A dobutamina demonstrou facilitar a condução átrio-ventricular em estudos eletrofisiológicos no homem e em casos de pacientes com fibrilação ou flutter atrial. A alteração da concentração sináptica de catecolaminas, tanto com a reserpina quanto com antidepressivos tricíclicos, não altera as ações da dobutamina em animais, indicando que as ações da dobutamina não dependem de mecanismos pré-sinápticos.

A velocidade de infusão efetiva de dobutamina varia amplamente de paciente para paciente, e a titulação é sempre necessária.

#### Farmacocinética:

O início da ação da dobutamina ocorre 1 a 2 minutos após o início da infusão, entretanto, podem ser necessários até 10 minutos quando a velocidade de infusão é baixa. As concentrações plasmáticas de dobutamina atingem o estado de equilíbrio aproximadamente 10 minutos após o início da infusão.

A meia-vida plasmática da dobutamina em humanos é de 2 minutos. A meia-vida de eliminação é de cerca de 9 minutos. A duração da ação é de menos de 5 minutos. A metabolização ocorre no fígado, gerando produtos inativos. As principais rotas de metabolismo da dobutamina são a metilação do grupo catecol e conjugação. Conjugados de dobutamina e o seu principal metabólito, o 3-O-metildobutamina, são eliminados principalmente na urina e uma pequena parte nas fezes.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**DOBUTREX®** é contraindicado nos seguintes casos:

- estenose subaórtica hipertrófica idiopática (cardiompatia hipertrófica obstrutiva), pois a obstrução pode aumentar;
- feocromocitoma, pois pode ocorrer hipertensão grave;
- taquiarritmias ou fibrilação ventricular, pois pode ocorrer exacerbação da arritmia;
- pacientes com hipersensibilidade à dobutamina.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Gerais:** durante a administração de dobutamina, como qualquer catecolamina parenteral, a pressão arterial, a frequência cardíaca e a taxa de infusão devem ser monitoradas. Quando a terapia é iniciada, é aconselhável a monitoração eletrocardiográfica antes que uma resposta estável seja alcançada (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Cuidados de monitoração**).

**Hipotensão:** quedas repentinas na pressão arterial são descritas em associação com uma terapia de dobutamina. A diminuição da dose ou a interrupção da infusão geralmente resulta num rápido retorno da pressão arterial a níveis basais, entretanto raramente a intervenção é necessária e a reversibilidade pode não ser imediata. Em geral, quando a pressão arterial é menor que 70 mmHg, na ausência de um aumento da pressão de enchimento ventricular, a hipovolemia pode estar presente e pode ser necessário tratamento com soluções repositoras de volume antes de a dobutamina ser administrada.

**Aumento na frequência cardíaca ou na pressão arterial:** a dobutamina pode causar um aumento pronunciado na frequência cardíaca ou na pressão arterial, especialmente na pressão sistólica. Aproximadamente 10% dos pacientes, em estudos clínicos, tiveram aumento da frequência cardíaca de 30 batimentos por minuto, ou mais, e cerca de 7,5% tiveram aumento igual ou maior que 50 mmHg na pressão sistólica. Geralmente a redução da dose reverte prontamente esses efeitos.

Como a dobutamina facilita a condução átrio-ventricular, pacientes com fibrilação atrial têm risco de desenvolver resposta ventricular rápida. Pacientes com hipertensão pré-existente parecem ter um risco aumentado de desenvolver uma resposta pressora exagerada.

**Atividade ectópica:** a dobutamina pode precipitar ou exacerbar atividade ectópica ventricular, mas isso raramente tem causado taquicardia ventricular.

**Enchimento ventricular prejudicado e obstrução do esvaziamento ventricular:** nenhuma melhora pode ser obtida na presença de obstrução mecânica importante. Os agentes inotrópicos, incluindo a dobutamina, não melhoram a hemodinâmica na maioria dos pacientes com obstrução mecânica importante que prejudica o enchimento ventricular ou o esvaziamento ventricular, ou ambos. A resposta inotrópica pode ser inadequada em pacientes com distensibilidade ventricular reduzida.

Estas condições estão presentes no tamponamento cardíaco, estenose da válvula aórtica e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Efeitos inotrópicos benéficos podem ser vistos em alguns pacientes se o coração é dilatado ou sob efeitos excessivos de antagonistas de receptores beta-adrenérgicos.

**Uso após infarto agudo do miocárdio:** a experiência clínica com a dobutamina após infarto do miocárdio é insuficiente para estabelecer a segurança do medicamento para este uso. Há consenso que qualquer agente que aumente a força contrátil e a frequência cardíaca pode aumentar a área de infarto por intensificação da isquemia, mas não é conhecido se a dobutamina exerce tal efeito.

**Ruptura cardíaca como complicaçāo do infarto do miocárdio:** a ruptura cardíaca é uma complicaçāo potencial do infarto do miocárdio. O risco da ruptura cardíaca pode ser influenciado por diversos fatores, incluindo localização, momento e duração do infarto. Foram raramente reportados casos de ruptura cardíaca durante o teste de estresse com dobutamina.

Estes eventos ocorreram durante a exameinação de pré-descarga em pacientes hospitalizados com infarto do miocárdio recente (entre 4 e 12 dias). Pacientes que possuem risco de apresentar uma ruptura cardíaca durante o teste com dobutamina devem ser cuidadosamente avaliados.

**Reações de hipersensibilidade:** podem ocasionalmente incluir erupção cutânea, coceira no couro cabeludo, eosinofilia, febre e broncoespasmo.

**Sensibilidade ao sulfato:** DOBUTREX® contém bisulfato de sódio, um sulfato que pode causar reações do tipo alérgicas, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos graves ou com risco de morte em indivíduos sensíveis. A prevalência total de hipersensibilidade ao sulfato na população geral é desconhecida e é provavelmente baixa. A sensibilidade ao sulfato tem sido observada mais frequentemente em pessoas asmáticas do que em não asmáticas.

**Redução nas concentrações de potássio:** a dobutamina, assim como outras drogas beta-agonistas, pode produzir leve redução nas concentrações séricas de potássio, raramente atingindo níveis de hipocalêmia. Deve-se considerar a monitoração do potássio sérico durante o tratamento com dobutamina.

**Carcinogēnese, mutagēnese, diminuição da fertilidade:** não foram realizados estudos com dobutamina para avaliar o potencial carcinogênico, mutagênico ou de afetar a fertilidade.

**Trabalho de Parto:** o efeito da dobutamina no trabalho de parto é desconhecido.

**Uso na gravidez – categoria de risco B.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Estudos de reprodução realizados em ratos com dose até a dose normal em humanos (10 mcg/kg/min em 24 horas, dose total de 14,4 mg/kg), e em coelhos com doses até o dobro da dose normal em humanos, não revelaram qualquer evidência de dano fetal provocado pela dobutamina. Não há, entretanto, qualquer estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas.

Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta em humanos, este medicamento não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que seja evidentemente necessário.

**Uso na lactação:** não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno humano. Por precaução recomenda-se que o aleitamento seja interrompido enquanto durar o tratamento.

**Uso em crianças:** a dobutamina aumenta o débito cardíaco e a pressão sistêmica em pacientes pediátricos de todas as idades.

Em neonatos prematuros, a dobutamina é menos efetiva que a dopamina em aumentar a pressão arterial sistêmica sem causar taquicardia, e não oferece nenhum benefício adicional quando administrada a estes pacientes que já estão recebendo infusões de dopamina.

**Uso em idosos:** dos 1893 pacientes em estudos clínicos que foram tratados com cloridrato de dobutamina, 930 (49,1%) tinham 65 anos ou mais. No geral, não houve diferenças na segurança e na eficácia entre indivíduos idosos e indivíduos mais jovens. Em outra experiência clínica relatada, não foram identificadas diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens, mas uma maior sensibilidade entre os indivíduos idosos não pode ser descartada.

Em geral, a escolha da dose nos pacientes idosos deve ser cautelosa, geralmente começando com a dose mais baixa da faixa terapêutica, devido a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e pelas terapias e doenças concomitantes.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A dobutamina pode:

- aumentar os efeitos pressores dos vasoconstritores (ex.: epinefrina, norepinefrina, levonordefrina). Pode também aumentar a vasoconstrição com: ergotamina; ergonovina; metilergonovina; metisergida; oxitocina.
- aumentar os riscos de arritmias cardíacas e de hipertensão arterial grave com: antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina, nortriptilina); maprotilina.
- ter sua ação inibida ou inibir a ação de betabloqueadores (ex.: propranolol, metoprolol). Durante o tratamento com betabloqueadores, baixas doses de dobutamina poderão manifestar graus variados de atividade alfa adrenérgica, como vasoconstrição.
- sofrer ou provocar aumento de reações adversas graves com: cocaína; IMAO\* (inibidores da monoamina-oxidase), incluindo furazolidona, procarbazina e selegilina.

\*Pacientes que receberam IMAO até 3 semanas antes podem exigir doses de simpatomiméticos muito menores que as habituais (chegando mesmo a um décimo da dose usual), para tentar evitar reações adversas graves.

- aumentar os riscos de arritmias cardíacas com digitálicos (ex.: digoxina).
- aumentar a ação ou ter sua ação aumentada por doxapram.

O uso concomitante de dobutamina e nitroprussiato resulta no aumento do débito cardíaco e, geralmente em uma menor pressão pulmonar de oclusão do que quando estes medicamentos são utilizados sozinhos.

Anestésicos hidrocarbonetos halogenados (ex.: halotano, isoflurano) podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos da dobutamina; há risco de ocorrer arritmia grave.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**DOBUTREX®** deve ser armazenado em sua embalagem original até o momento da utilização, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da luz. Este produto tem validade de 18 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 24 horas (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).**

**Características físicas e organolépticas**

**Aspecto da solução concentrada:** incolor a amarelo claro. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**Aspecto da solução após diluição:** incolor (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Soluções contendo dobutamina podem apresentar uma cor rósea, o que indica leve oxidação da formulação, mas sem perda da potência desde que os parâmetros de estabilidade sejam respeitados.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Posologia**

**ATENÇÃO:** as doses são dadas em termos de dobutamina.

**Doses e velocidades de infusão**

Para aumentar o débito cardíaco geralmente se emprega uma dose de 2,5 a 10 mcg/kg/min. Recomenda-se iniciar com a dose menor (2,5 mcg/kg/min). As doses devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica individual. Alguns pacientes podem necessitar de doses mais elevadas que as usuais.

A experiência com dobutamina intravenosa em ensaios controlados não se estende além de 48 horas de administração.

**Adultos**

A infusão de dobutamina deve ser iniciada com a dose mais baixa (2,5 mcg/kg/min) e titulada a intervalos de alguns minutos, guiada pela resposta do paciente. As doses geralmente se situam entre 2,5 a 10 mcg/kg/min na maioria dos pacientes.

Frequentemente doses até 20 mcg/kg/min são necessárias para melhora adequada da hemodinâmica. Em raras ocasiões doses de até 40 mcg/kg/min foram reportadas.

Na **TABELA 1** são fornecidas as velocidades de infusão, em função das concentrações e das doses desejadas de dobutamina.

#### Crianças

Doses geralmente de 5 a 20 mcg/kg/min, mas considerando as particularidades da resposta clínica.

Na **TABELA 1** são fornecidas as velocidades de infusão, em função das concentrações e das doses desejadas de dobutamina.

**TABELA 1 -** Velocidade de infusão em função da concentração e da dose desejada de dobutamina

| DOBUTREX®<br>DOSE DESEJADA<br>(dobutamina)<br>mcg/kg/min | CONCENTRAÇÃO DA SOLUÇÃO             |            |             |
|--|-------------------------------------|------------|-------------|
|  | 250 mcg/mL                          | 500 mcg/mL | 1000 mcg/mL |
|  | VELOCIDADE DE INFUSÃO (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       |

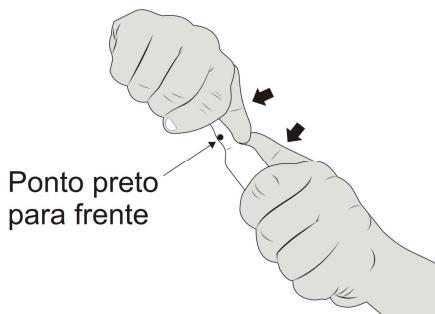
(\*\*) É a velocidade (em mL/kg/min) necessária para proporcionar a dose desejada de dobutamina referida na coluna da esquerda. Observar que são fornecidos números (mL/kg/min) para cálculo das velocidades para as três principais diluições utilizadas de dobutamina (250 mcg/mL; 500 mcg/mL e 1000 mcg/mL).

#### Modo de usar

A solução deve ser diluída antes da administração.

Deve ser administrada por via intravenosa, exclusivamente por infusão intravenosa

#### ABERTURA DA AMPOLA COM SISTEMA OPC (ONE POINT CUT)



1. Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45° .

2. Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.

**ATENÇÃO:** o ponto de tinta deve estar voltado para frente, do lado oposto aos polegares.

3. Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.

#### DILUIÇÃO

**Diluente:** Glicose 5%; Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 5% em Cloreto de Sódio 0,45%; Glicose 5% em Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 10%; Ringer Lactato; Glicose 5% em Ringer Lactato ou Lactato de Sódio.

As diluições devem ser feitas considerando as necessidades de fluidos do paciente.

#### Concentrações das soluções

A ampola de **DOBUTREX®** contém uma solução com 250 mg de dobutamina em 20 mL.

**Diluído para 1000 mL obtém-se a concentração 250 mcg/mL.**

**Diluído para 500 mL obtém-se a concentração 500 mcg/mL.**

**Diluído para 250 mL obtém-se a concentração 1000 mcg/mL.**

**ATENÇÃO:** a concentração de dobutamina não deve ultrapassar 5000 mcg/mL (250 mg de dobutamina diluídos para 50 mL).

#### Aparência da solução diluída: incolor.

Soluções contendo dobutamina podem apresentar uma cor rósea, o que indica leve oxidação da formulação, sem perda da potência desde que os parâmetros de estabilidade sejam respeitados.

#### Estabilidade após diluição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

O medicamento não deve ser congelado devido à possibilidade de cristalização.

Medicamentos intravenosos devem ser inspecionados visualmente e não devem ser usados se houver presença de material particulado.

**Incompatibilidades** - a dobutamina é incompatível com soluções alcalinas, portanto, não misturar com bicarbonato de sódio a 5% ou outras soluções alcalinas.

Não usar a dobutamina em conjunto com outros medicamentos ou diluentes contendo bissulfito de sódio e etanol.

A dobutamina é também incompatível com: succinato sódico de hidrocortisona; cefazolina; cefamandol; cefalotina neutra; penicilina; ácido etacrínico e heparina sódica.

**Compatibilidades** - quando administrada por tubos tipo Y, a dobutamina é compatível com dopamina, lidocaína, verapamil, cloreto de potássio.

**ATENÇÃO:** antes de instituir a medicação, observe os **Cuidados de Administração e Cuidados de Monitoração** do paciente.

#### **Cuidados de Administração**

A dobutamina não é substituta da reposição de sangue, plasma, fluidos ou eletrólitos.

Antes da administração da dobutamina, a hipovolemia deve ser corrigida, se possível com sangue total ou com um expansor do volume plasmático.

A dobutamina deve ser administrada por infusão intravenosa através de bomba de infusão ou outro aparelho capaz de controlar a velocidade de infusão, para evitar a administração de doses maciças.

As doses devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica individual. Alguns pacientes podem necessitar de doses mais elevadas que as usuais.

Administrar a dobutamina em veia de grosso calibre ou diretamente na circulação central.

Ao interromper a medicação, as doses devem ser reduzidas gradualmente (a interrupção rápida pode causar hipotensão). Se necessário, para evitar hipotensão, deve-se repor fluido intravascular.

Cuidado para evitar extravasamento, que pode danificar os tecidos atingidos.

**Conduta em casos de extravasamento** (isquemia por extravasamento): para prevenir a necrose em áreas onde o extravasamento ocorreu, o local deve ser infiltrado prontamente com 10 a 15 mL de cloreto de sódio 0,9% para injeção com 5 a 10 mg de fentolamina. Deve ser utilizada uma seringa com agulha hipodérmica fina e a solução deve ser infiltrada por toda a área afetada. Se a área é infiltrada dentro de 12 horas, o bloqueio simpático com fentolamina produz imediatas e visíveis mudanças locais hiperêmicas. Este tratamento deve ser proporcionalmente reduzido para pacientes pediátricos.

#### **Cuidados de Monitoração**

Pacientes recebendo simpatomiméticos necessitam ser monitorados cuidadosamente. Recomendam-se as seguintes medidas:

- monitorar continuamente a pressão arterial, o eletrocardiograma (ECG) e o fluxo urinário do paciente.

Adicionalmente, monitorar também:

- débito cardíaco

- pressão venosa central

- pressão capilar pulmonar de oclusão

- potássio sérico

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **CARDIOVASCULARES**

**Reações comuns (> 1% e < 10%):**

**Aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e atividade ectópica ventricular** - um aumento da pressão sistólica de 10 a 20 mmHg e um aumento da frequência cardíaca de 5 a 15 batimentos/minuto foram observados na maioria dos pacientes. Aproximadamente 5% dos pacientes adultos tiveram aumento de batimentos ventriculares prematuros durante as infusões. Estes efeitos são relacionados às doses.

Outras reações adversas cardiovasculares incluem: hipertensão, hipotensão (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) intensificação da isquemia, taquicardia, palpitações, extra sístole ventricular, taquicardia ventricular. Foram relatados raros casos de ruptura cardíaca fatal durante o teste de estresse com dobutamina.

### **REAÇÕES NO LOCAL DA INFUSÃO INTRAVENOSA**

Ocasionalmente pode ocorrer flebite. Alterações inflamatórias locais foram descritas após infiltração inadvertida. Casos isolados de necrose cutânea foram relatados.

**Obs.:** se ocorrer extravasamento, ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Cuidados de Administração**.

### **OUTROS EFEITOS**

**Reações comuns (> 1% e < 10%):** as seguintes reações adversas foram relatadas em 1% a 3% dos pacientes adultos: náusea, cefaleia, dor anginosa, dor torácica inespecífica, palpitações e respiração curta.

Pode ocorrer também erupção cutânea. Casos isolados de trombocitopenia foram relatados. A administração de dobutamina, como a de qualquer outra catecolamina, pode produzir leve redução das concentrações séricas de potássio, raramente a nível hipocalêmico.

**Segurança da administração a longo prazo** – infusões de até 72 horas não levaram a efeitos adversos diferentes dos observados com infusões a curto prazo.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Superdoses de dobutamina foram raramente relatadas. As seguintes medidas são apontadas para servir de guia caso uma superdose ocorra:

**Sinais e Sintomas** - A toxicidade da dobutamina deve-se geralmente à excessiva estimulação dos receptores beta. A duração de ação da dobutamina é geralmente curta (T1/2 = 2 minutos) Os sintomas de toxicidade podem incluir anorexia, náusea, vômitos, tremor, ansiedade, palpitações, cefaleia, respiração curta e dor torácica tipo angina ou inespecífica. Os efeitos inotrópicos e cronotrópicos da dobutamina sobre o miocárdio podem causar hipertensão, taquiarritmias, isquemia miocárdica e fibrilação ventricular. A hipotensão pode resultar da vasodilatação.

**Tratamento** - em caso de superdosagem deve-se considerar a possibilidade de superdosagem de diversos medicamentos, interação entre medicamentos, e uma cinética não usual do medicamento no paciente.

As ações iniciais a serem tomadas no caso de uma superdosagem são: interrupção da administração, estabelecer um acesso às vias respiratórias e garantir a oxigenação e a ventilação. Medidas de ressuscitamento devem ser iniciadas imediatamente.

Taquicardias ventriculares graves podem ser tratadas com sucesso com propranolol ou lidocaína. A hipertensão geralmente responde à redução da dose ou interrupção do tratamento.

Se necessário, monitore meticulosamente e mantenha, dentro de limites aceitáveis, os sinais vitais, gases sanguíneos, eletrólitos.

Se o produto for ingerido accidentalmente, pode haver uma absorção imprevisível pela boca e trato gastrintestinal. A absorção do medicamento pelo trato gastrintestinal pode ser diminuída pela administração de carvão ativado, que em muitos casos é mais efetiva que a emese ou lavagem; deve-se considerar a administração de carvão ativado ao invés ou associada ao esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão podem acelerar a eliminação de algum medicamento que foi ingerido.

Proteja as vias aéreas do paciente quando estiver usando o carvão.

A diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão de carvão não foram estabelecidas como benéficas para uma superdosagem de dobutamina.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800-722-6001 se você precisar de mais orientações.**

## **Referências Bibliográficas**

1. Drug Information for the Health Care Professional - USP DI, 27th Edition, 2007, Thomson - Micromedex.
2. Handbook on Injectable Drugs - Lawrence A. Trissel, 15th edition, 2009, American Society of Health-System Pharmacists.
3. Drug Information, American Society of Health-System Pharmacists, 2010.
4. Martindale – The Complete Drug Reference, 36th Edition, 2009.
5. Tinker JH, Tarhan S, White R, Pluth J, Barnhorst DA. Dobutamine for inotropic during emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1976 Apr;44(4): 281-286.
6. Görgülü S, Eren M, Uzunlar B, Uyarel H, Tezel T. Assessing the effect of low dose dobutamine on various diastolic function indexes. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2004 Sep; 4(3): 227-30.
7. Sakamoto T, Yamada T. Hemodynamic effects of dobutamine in patients following open heart surgery. *Circulation*. 1977 Mar; 55(3): 525-533.
8. Magnani B, Ambrosioni E, Branzi A, Picchio F, Capitanucci P. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with coronary artery disease. *J Int Med Res*. 1977; 5: 10-17.
9. Pozen RG, DiBianco R, Katz RJ, Bortz R, Myerburg RJ, Fletcher RD. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dobutamine in heart failure complicating coronary artery disease. *Circulation*. 1981 Jun; 63(6): 1279-1285.
10. Patel MB, Kaplan IV, Patni RN, Levy D, Strom JA, Shirani J, LeJemtel TH. Sustained improvement in flow-mediated vasodilation after short-term administration of dobutamine in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*. 1999 Jan; 99(1): 60-64.
11. Stoner III JD, Bolen JL, Harrison DC. Comparison of dobutamine and dopamine in treatment of severe heart failure. *British Heart Journal*. 1977; 39: 536-539.
12. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation*. 1978 Sep; 58(3): 466-475.
13. Pinaud M, Desjars P, Nicolas F. dobutamine in the treatment of depressed cardiac function. *Intens. Care Med*. 1978; 4: 105-110.
14. Loeb HS, Bredakis J, Gunnar RM. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation*. 1977 Feb; 55(2): 375-381.

**III) DIZERES LEGAIS**

Registro MS nº 1.5562.0008

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior – CRF-SP nº 63.058

**Fabricado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.

Avenida Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555 – Guarulhos –SP

Indústria Brasileira

Ou

Eurofarma Laboratórios S.A

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 35,6, nº 3565

Bairro: Itaqui – Itapevi - São Paulo

Indústria Brasileira

**Registrado por:**

Antibióticos do Brasil Ltda.

Rod. Professor Zeferino Vaz SP-332, Km 135

Cosmópolis-SP

C.N.P.J. 05.439.635/0001-03

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

E-MAIL: SAC@ABLBRASIL.COM.BR

**Anexo B**  
**Histórico de alteração da Bula**

| Dados da Submissão eletrônica |                |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                   |               |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |                                   |
|-------------------------------|----------------|---|--|-------------------|---------------|-------------------|---|------------------|-----------------------------------|
| Data do expediente            | No. Expediente | Assunto   | Data do expediente                           | No. do expediente | Assunto       | Data de aprovação | Itens de Bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas        |
| 06/11/2014                    |                | 10451–<br>MEDICAMENTO<br>NOVO – Notificação de<br>Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável                                | Não Aplicável     | Não Aplicável | Não Aplicável     | Dizeres Legais  | VPS              | Solução injetável<br>250 mg/20 mL |
| 24/06/2014                    | 0501721/14-1   | 10458 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO – Inclusão Inicial<br>de Texto de Bula – RDC<br>60/12        | Não Aplicável                                | Não Aplicável     | Não Aplicável | Não Aplicável     | Atualização de texto<br>de bula para adequação à RDC 47/09.<br><br>Submissão eletrônica para<br>disponibilização do texto de bula no<br>Bulário eletrônico da ANVISA. | VPS              | Solução injetável<br>250 mg/20 mL |