CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA

Solução injetável

100 mcg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de dexmedetomidina
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Embalagem contendo 5 frascos-ampola de 2 mL de solução injetável.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL da solução contém:
cloridrato de dexmedetomidina .....118 mcg
(equivalente a 100 mcg de dexmedetomidina base)
Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis
Volume líquido por unidade: 2 mL
100 mcg/mL

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de dexmedetomidina é indicado para:

- Sedação de pacientes adultos inicialmente intubados e com ventilação mecânica durante o tratamento em terapia intensiva.
- Sedação de pacientes adultos não intubados antes e/ou durante procedimentos cirúrgicos e outros procedimentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos que avaliaram pacientes que necessitavam de cuidados de terapia intensiva, os pacientes que receberam dexmedetomidina alcançaram os níveis desejáveis de sedação, permanecendo menos ansiosos, com uma significativa redução da necessidade de analgesia. Por outro lado, os pacientes puderam ser facilmente despertados, demonstrando-se cooperativos e orientados, o que facilitou o manejo destes pacientes. Em um estudo com voluntários saudáveis, a frequência respiratória e a saturação de oxigênio mantiveram-se dentro dos limites normais e não houve evidência de depressão respiratória quando o cloridrato de dexmedetomidina foi administrado por infusão intravenosa da dose recomendada. Estes mesmos efeitos foram confirmados nos estudos de fase III, em pacientes sob terapia intensiva.[1,2]

Foram realizados dois estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, grupo-paralelo, placebo-controlado, em 754 pacientes internados em unidade de terapia intensiva cirúrgica. Todos os pacientes foram inicialmente intubados e receberam ventilação mecânica. Esses ensaios avaliaram as propriedades sedativas de cloridrato de dexmedetomidina comparando a quantidade de medicação de resgate (midazolam em um ensaio e propofol no segundo) necessária para atingir um nível especificado de sedação (usando a Escala de Sedação Padronizada de Ramsay) entre cloridrato de dexmedetomidina e placebo desde o início do tratamento à extubação ou a uma duração total do tratamento de 24 horas. O Nível de Sedação de Ramsay é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Nível de Sedação de Ramsay

Nível clínico	Nível de sedação alcançado
6	Adormecido, sem resposta
5	Resposta adormecida, lenta à pulsação glabelar leve ou estímulo auditivo alto
4	Adormecido, mas com resposta rápida à luz glabelar tap ou alto estímulo auditivo
3	O paciente responde aos comandos
2	Paciente cooperativo, orientado e tranquilo
1	Paciente ansioso, agitado ou inquieto

No primeiro estudo, 175 pacientes foram randomizados para receberem placebo e 178 para receberem cloridrato de dexmedetomidina por infusão intravenosa numa dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) após uma infusão de ataque inicial de 1 mcg/kg por via intravenosa durante 10 minutos. A taxa de infusão do fármaco do estudo foi ajustada para manter um nível de sedação de Ramsay ≥ 3. Os pacientes foram autorizados a receber "resgate" midazolam como necessário para aumentar a infusão do fármaco do estudo. Adicionalmente, foi administrado sulfato de morfina para dor quando necessário. Neste estudo o parâmetro principal de avaliação foi a quantidade total de midazolam necessário para manter a sedação, assim como especificado quando intubado. Os pacientes randomizados para placebo receberam significativamente mais midazolam do que os pacientes randomizados para cloridrato de dexmedetomidina (ver Tabela 2).

Uma segunda análise prospectiva primária avaliou os efeitos sedativos de cloridrato de dexmedetomidina comparando a porcentagem de pacientes que obtiveram nível de sedação de Ramsay ≥ 3 durante a intubação sem o uso de medicação de resgate adicional. Uma percentagem significativamente maior de pacientes no grupo de cloridrato de dexmedetomidina manteve um nível de sedação de Ramsay ≥ 3 sem receber qualquer resgate de midazolam em comparação com o grupo placebo (ver Tabela 2).

Tabela 2: Uso de midazolam como medicamento de resgate durante a intubação (ITT)
Estudo Um

	Placebo (N = 175)	**cloridrato de dexmedetomidina (N = 178)**	**Valor-p**
Dose média total (mg) de midazolam Desvio padrão	19 mg 53 mg	5 mg 19 mg	0,0011*
Uso categorizado de midazolam			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	< 0,001**
0 - 4 mg	34 (19%)	36 (20%)	
> 4 mg	98 (56%)	34 (19%)	

A população ITT (intenção de tratar) inclui todos os pacientes randomizados.
*Modelo ANOVA com centro de tratamento.
**Qui-quadrado.

Uma análise prospectiva secundária avaliou a dose de sulfato de morfina administrada a pacientes nos grupos cloridrato de dexmedetomidina e placebo. Em média, os pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina receberam menos sulfato de morfina para a dor do que os pacientes tratados com placebo (0,47 versus 0,83 mg/h). Além disso, 44% (79 de 178 pacientes) de pacientes com cloridrato de

dexmedetomidina não receberam sulfato de morfina para dor versus 19% (33 de 175 pacientes) no grupo placebo.

No segundo estudo 198 pacientes foram randomizados para receberem placebo e 203 para receberem cloridrato de dexmedetomidina por infusão intravenosa a dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) após uma infusão de ataque inicial de 1 mcg/kg intravenosa durante 10 minutos. A infusão do medicamento do estudo foi ajustada para manter nível de sedação de Ramsay ≥ 3. Os pacientes foram autorizados a receber "resgate" propofol conforme necessário para aumentar a infusão do fármaco no estudo. Adicionalmente, foi administrado sulfato de morfina conforme necessário para a dor. A medida de resultado primário para este estudo foi a quantidade total de medicação de resgate (propofol) necessária para manter a sedação conforme especificado enquanto intubado.

O propofol foi empregado como medicamento de suporte para manter a sedação, e o sulfato de morfina foi utilizado para proporcionar analgesia. Em ambos os estudos a dexmedetomidina foi administrada na dose inicial de 1 mcg/kg por via IV durante 10 minutos, seguida da dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) ou midazolam como medicação sedativa de suporte. Os resultados destes estudos dão suporte ao perfil de eficácia da dexmedetomidina.

Sedação: os pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina alcançaram os níveis clinicamente indicados de sedação, medidos pelo escore de sedação de Ramsay, e foram facilmente despertados e cooperativos. Os pacientes tratados com dexmedetomidina também necessitaram de menos medicação sedativa, de modo estatisticamente significativo, do que os pacientes tratados com placebo.

Os pacientes randomizados para placebo receberam significativamente mais propofol do que os pacientes randomizados para cloridrato de dexmedetomidina (ver Tabela 3).

Uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo cloridrato de dexmedetomidina em comparação com o grupo placebo manteve nível de sedação de Ramsay ≥ 3 sem receber qualquer resgate de propofol (ver Tabela 3).

Tabela 3: O uso do propofol como medicamento de resgate durante a intubação (ITT)
Estudo Dois

	Placebo (N = 198)	**cloridrato de dexmedetomidina (N = 203)**	**Valor-p**
Dose média total (mg) de propofol Desvio padrão	513 mg 782 mg	72 mg 249 mg	< 0,0001*
Uso categorizado de propofol			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	< 0,001**
0 - 50 mg	30 (15%)	43 (21%)	
> 50 mg	121 (61%)	38 (19%)	

*Modelo ANOVA com centro de tratamento.
**Qui-quadrado

Uma análise prospectiva secundária avaliou a dose de sulfato de morfina administrada a pacientes nos grupos de cloridrato de dexmedetomidina e placebo. Em média, os pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina receberam menos sulfato de morfina para a dor do que os pacientes tratados com placebo (0,43 versus 0,89 mg/h). Além disso, 41% (83 de 203 pacientes) de pacientes com cloridrato de

dexmedetomidina não receberam sulfato de morfina para dor versus 15% (30 de 198 pacientes) no grupo placebo.

Num estudo clínico controlado, cloridrato de dexmedetomidina foi comparado com midazolam para sedação em UTI superior a 24 horas de duração. O cloridrato de dexmedetomidina não mostrou ser superior ao midazolam para o desfecho de eficácia primário, a porcentagem de tempo em que os pacientes foram adequadamente sedados (81% versus 81%). Além disso, a administração de cloridrato de dexmedetomidina por mais de 24 horas foi associada com tolerância, taquifilaxia e um aumento relacionado com a dose em eventos adversos (vide item 9. Reações Adversas).

Analgesia: nas unidades de terapia intensiva, o grupo de pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina necessitou de menos tratamento analgésico (morfina), de modo estatisticamente significativo, do que os pacientes tratados com placebo. Além disso, nos dois estudos, 44% (79 de 178) e 41% (83 de 203) dos pacientes que estavam recebendo dexmedetomidina não necessitaram de sulfato de morfina para a dor, contra 19% (33 de 175) e 15% (30 de 198) dos pacientes no grupo que recebeu placebo.

Diminuição da ansiedade: os pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina demonstraram, de modo estatisticamente significativo, ter menos ansiedade do que os pacientes tratados com placebo. A porcentagem média das avaliações de Ramsay que representam 1 (paciente ansioso, agitado ou inquieto) para o grupo dexmedetomidina (4%) foi menor, de modo estatisticamente significativo (p menor que 0,0001), do que para o grupo placebo (7%).

Efeitos hemodinâmicos: os pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina apresentaram em média pressão arterial e frequência cardíaca mais baixas.

Estudo de Avaliação da Prática de Sedação em Terapia Intensiva (SPICE) III
Em um estudo controlado randomizado publicado [*Sedation Practice in Intensive Care Evaluation* (SPICE) III trial] de 3.904 pacientes adultos em UTI, a dexmedetomidina foi usada como sedativo primário e comparada com os cuidados usuais.

Não houve diferença significativa global no resultado primário de mortalidade em 90 dias entre o grupo de dexmedetomidina e tratamento usual (mortalidade 29,1% em ambos os grupos). Em análises exploratórias de subgrupos, a dexmedetomidina foi associada a uma diminuição da mortalidade em pacientes com idade superior à idade média de 63,7 anos (diferença de risco -4,4; intervalo de confiança de 95% -8,7 a -0,1) em comparação com os cuidados habituais. Por outro lado, a dexmedetomidina foi associada a um aumento da mortalidade em pacientes com idade menor ou igual à idade mediana de 63,7 anos (diferença de risco 4,4; intervalo de confiança de 95% 0,8 a 7,9) em comparação com os cuidados habituais.

No estudo publicado, a exposição à dexmedetomidina foi superior a 24 horas com duração mediana de tratamento de 2,56 dias (intervalo interquartil, 1,10 a 5,23). A administração de dexmedetomidina foi continuada conforme clinicamente necessário por até 28 dias após a randomização.

O significado desses achados é desconhecido, mas eles devem ser ponderados em relação ao benefício clínico esperado da dexmedetomidina em comparação com sedativos alternativos em pacientes com idade inferior ou igual a 63,7 anos.

População pediátrica
Três estudos pivotais sobre sedação na UTI não atingiram seu objetivo primário de eficácia e os dados de segurança foram insuficientes para caracterizar completamente o perfil de segurança de cloridrato de

dexmedetomidina. Um estudo aberto de sedação na UTI realizado em pacientes japoneses atendeu ao seu objetivo primário de eficácia (vide itens 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas).

Um estudo aberto realizado em pacientes pediátricos para sedação processual também não atingiu seu objetivo de eficácia (vide itens 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas).

Referências

1 - Grounds RM, Martin E, and Dexmedetomidine Study Group. A novel approach to managing postsurgical patients in intensive care: use of a highly specific alpha2-adrenoceptor agonist. (W97-245/246 manuscrito apresentado para publicação).
2 - Pandharipande, PP et al. Effects of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients. The MENDS randomized controlled Trial. JAMA 2007; 298(22):2644-53.
3 - Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009;301(5):489-99. [PUBMED: 19188334].
4 - Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. N Engl J Med. 2019;380(26):2506-17.
5 - Shehabi Y, Serpa Neto A, Howe BD, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. Intensive Care Med. 2021;47(4):455-66.
6 - Cao C, Lv M, Wei C, et al. Comparison of dexmedetomidine and meperidine for the prevention of shivering following coronary artery bypass graft: study protocol of a randomised controlled trial. BMJ Open. 2022;12(2):e053865.
7 - Qin C, Jiang Y, Lin C, et al. Perioperative dexmedetomidine administration to prevent delirium in adults after non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2021;73:110308.
8 - Santis C, Alegria L. Impact of dexmedetomidine on the time to extubation when used for the treatment of hyperactive delirium. Intensive Care Medicine Experimental. 31st European Society of Intensive Care Medicine Annual Congress, ESICM. Paris France. 2018:6:49.
9 - Molina T, Donahue K, Colavecchia A, et al. 148: Hemodynamic effects of dexmedetomidine in adults with reduced ejection fraction heart failure. Critical Care Medicine: 2018:46(1):57.
10 - Cheng H, Li Z, Young N, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Outcomes of Cardiac Surgery in Elderly Patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016;30(6):1502-8.
11 - Shin HJ, Soo Lyoen C, Hyo-Seok N. Prevalence of postoperative delirium according to the use of dexmedetomidine or propofol in elderly patients undergoing orthopaedic surgery: Retrospective study. Osteoporosis International. Conference: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, WCO-IOF-ESCEO 2016. Malaga Spain. 2016;27:S183.
12 - Su X, Meng Z.-T, Feng Y-Y. Prophylactic low-dose dexmedetomidine decreases the incidence of delirium in critically ill elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. Intensive Care Medicine. Conference: 27th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM. Barcelona Spain. 2014;40(1):S245.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

O cloridrato de dexmedetomidina é um agonista alfa2-adrenérgico relativamente seletivo com propriedades sedativas. A seletividade alfa-2 é demonstrada em animais após administração intravenosa lenta de doses baixas ou médias (10 - 300 mcg/kg). As atividades alfa-1 e alfa-2 são observadas após administração intravenosa lenta de doses altas (≥1000 mcg/kg) ou infusão intravenosa rápida.

Farmacodinâmica

Em um estudo em voluntários saudáveis (N = 10), a taxa respiratória e a saturação de oxigênio permaneceram dentro dos limites normais e não houve evidência de depressão respiratória quando o

cloridrato de dexmedetomidina foi administrado por infusão intravenosa em doses dentro da faixa de dose recomendada (0,2 - 0,7 mcg/kg/hr).

A dexmedetomidina promove sedação sem depressão respiratória. Durante esse estado os pacientes podem ser despertados e são cooperativos. As propriedades simpatolíticas adicionais incluem diminuição da ansiedade, estabilidade hemodinâmica, diminuição brusca da resposta hormonal ao estresse e redução da pressão intraocular. Acredita-se que as ações sedativas da dexmedetomidina sejam principalmente mediadas pelos adrenorreceptores alfa-2 pós-sinápticos, os quais, por sua vez, agem sobre a proteína G sensível a inibição da toxina *Pertussis*, aumentando a condutibilidade através dos canais de potássio. Tem sido atribuído ao *Locus coeruleus* o local dos efeitos sedativos da dexmedetomidina. Acredita-se que as ações analgésicas sejam mediadas por um mecanismo de ação similar no cérebro e na medula espinhal. A dexmedetomidina não tem afinidade pelos receptores beta-adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos ou serotoninérgicos.

A segurança e eficácia do cloridrato de dexmedetomidina foram avaliadas em quatro ensaios clínicos multicêntricos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em 1.185 pacientes adultos.

Farmacocinética

Após a administração intravenosa, a dexmedetomidina apresenta os seguintes parâmetros farmacocinéticos: rápida fase de distribuição, com meia-vida de distribuição ($t_{1/2}$) de aproximadamente 6 minutos; meia-vida de eliminação total ($t_{1/2}$) de aproximadamente 2 horas; e volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) de aproximadamente 118 litros. A depuração é estimada em aproximadamente 39 L/h. O peso corporal médio associado a esta estimativa de depuração foi de 72 kg.

A dexmedetomidina apresenta farmacocinética linear na faixa de dosagem de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hr quando administrado por infusão intravenosa por até 24 horas. A Tabela 4 mostra os principais parâmetros farmacocinéticos quando cloridrato de dexmedetomidina foi infundido (após doses de ataque adequadas) a taxas de infusão de manutenção de 0,17 mcg/kg/hr (concentração plasmática pretendida de 0,3 ng/mL) por 12 e 24 horas, 0,33 mcg/kg/hr (concentração plasmática pretendida de 0,6 ng/mL) por 24 horas e, 0,70 mcg/kg/hr (concentração plasmática pretendida de 1,25 ng/mL) por 24 horas.

Tabela 4: Parâmetros Farmacocinéticos Média ± DP

	Infusão de ataque (min) / Duração total da Infusão (hrs)			
	10 min/12 hrs	**10 min/24 hrs**	**10 min/24 hrs**	**35 min/24 hrs**
	Concentração de dexmedetomidina pretendida no plasma (ng/mL) e dose (mcg/kg/hr)			
Parâmetro	**0,3 / 0,17**	**0,3 / 0,17**	**0,6 / 0,33**	**1,25 / 0,70**
$t_{1/2}$*, hora	1,78 ± 0,30	2,22 ± 0,59	2,23 ± 0,21	2,50 ± 0,61
CL, litro/hora	46,3 ± 8,3	43,1 ± 6,5	35,3 ± 6,8	36,5 ± 7,5
V_{SS}, litro	88,7 ± 22,9	102,4 ± 20,3	93,6 ± 17,0	99,6 ± 17,8
Média C_{SS}#, ng/mL	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,67 ± 0,10	1,37 ± 0,20

Abreviações: $t_{1/2}$ = meia-vida, CL = depuração, V_{ss} = volume de distribuição no estado de equilíbrio.
*Apresentado como média harmônica e pseudo desvio padrão.
#Média C_{SS} = Concentração média de dexmedetomidina no estado de equilíbrio. A C_{SS} média foi calculada com base na amostragem pós-dose de amostras de 2,5 a 9 horas para 12 horas de infusão e amostragem pós-dose de 2,5 a 18 horas para 24 horas de infusões.

As doses de ataque para cada um dos grupos indicados acima foram 0,5; 0,5; 1 e 2,2 mcg/kg, respectivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos de dexmedetomidina após doses de manutenção de cloridrato de dexmedetomidina de 0,2 a 1,4 mcg/kg/h por > 24 horas foram semelhantes aos parâmetros de farmacocinética após a dose de manutenção de cloridrato de dexmedetomidina por < 24 horas em outros estudos. Os valores de depuração (CL), volume de distribuição (V) e t1/2 foram 39,4 L/h, 152 L e 2,67 horas, respectivamente.

Distribuição
O volume de distribuição no estado de equilíbrio (VSS) de dexmedetomidina foi de aproximadamente 118 litros.
A ligação de dexmedetomidina às proteínas plasmáticas foi avaliada no plasma de pacientes homens e mulheres normais e saudáveis. A ligação proteica média foi de 94% e manteve-se constante ao longo das diferentes concentrações plasmáticas avaliadas. A ligação proteica foi similar em homens e mulheres. A fração de cloridrato de dexmedetomidina que estava ligada às proteínas plasmáticas estava significativamente diminuída nos pacientes com insuficiência hepática, se comparada aos pacientes saudáveis.

O potencial de deslocamento da ligação proteica de dexmedetomidina por fentanila, cetorolaco, teofilina, digoxina e lidocaína foi explorado *in vitro* e foram observadas alterações insignificantes na ligação às proteínas plasmáticas de cloridrato de dexmedetomidina. O potencial de deslocamento da ligação proteica de fenitoína, varfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina e digoxina por cloridrato de dexmedetomidina foi explorado *in vitro* e nenhum destes compostos pareceu ser significantemente deslocado por cloridrato de dexmedetomidina.

Eliminação

Metabolismo
A dexmedetomidina sofre biotransformação quase completa com muito pouca excreção de dexmedetomidina sob a forma inalterada na urina e fezes. A biotransformação envolve tanto a glicuronidação direta quanto o metabolismo mediado pelo citocromo P450. As principais vias metabólicas da dexmedetomidina são: N-glicuronidação direta para metabólitos inativos, hidroxilação alifática (mediada principalmente pelo CYP2A6 com um papel menor de CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19) de dexmedetomidina para gerar 3-hidroxi-dexmedetomidina, o glicuronídeo da 3-hidroxi-dexmedetomidina e 3-carboxi-dexmedetomidina e N-metilação de dexmedetomidina para gerar 3-hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina e dexmedetomidina-N-metil-O-glicuronídeo.

Excreção
A meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) da dexmedetomidina é de aproximadamente 2 horas e a depuração é estimada em aproximadamente 39 L/h. Um estudo de balanço de massa demonstrou que, após nove dias, uma média de 95% de radioatividade, seguida de administração intravenosa de dexmedetomidina radiomarcada, foi recuperada na urina e 4% nas fezes. Não foi detectada dexmedetomidina inalterada na urina. Aproximadamente 85% da radioatividade recuperada na urina foram excretadas dentro de 24 horas após a infusão. O fracionamento da radioatividade excretada na urina mostrou que os produtos de N-glicuronidação representaram aproximadamente 34% de excreção urinária cumulativa. Além disso, a hidroxilação alifática do fármaco original para formar 3-hidroxi-dexmedetomidina, o glucuronido de 3 hidroxi-dexmedetomidina e 3-ácido carboxílico-dexmedetomidina, em conjunto, representavam

aproximadamente 14% da dose na urina. N-metilação de dexmedetomidina para formar 3-hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina e N-metil O-glucuronido dexmedetomidina representaram aproximadamente 18% da dose na urina. O próprio metabólito N-metil era um componente circulante menor e não foi detectado na urina. Aproximadamente 28% dos metabólitos urinários não foram identificados.

Populações Especiais

Pacientes masculinos e femininos
Não houve diferença observada na farmacocinética de cloridrato de dexmedetomidina devido ao sexo.

Idosos
O perfil farmacocinético de cloridrato de dexmedetomidina não foi alterado pela idade. Não houve diferenças na farmacocinética de cloridrato de dexmedetomidina em pacientes jovens (18-40 anos), de meia-idade (41-65 anos) e idosos (> 65 anos).

Pacientes com Disfunção Renal
A farmacocinética de dexmedetomidina ($C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$, CL e V_{SS}) não foi significantemente diferente em pacientes com insuficiência renal severa (depuração de creatinina: <30 mL/min) se comparada a pacientes saudáveis.

Pacientes com Disfunção Hepática
Em pacientes com graus variáveis de insuficiência hepática (Classe Child-Pugh A, B ou C), os valores de depuração para cloridrato de dexmedetomidina foram menores em relação aos pacientes saudáveis. Os valores médios de depuração para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e severa foram, respectivamente, 74%, 64% e 53% dos valores observados em pacientes normais e saudáveis. As depurações médias para o fármaco livre foram, respectivamente, 59%, 51% e 32% dos valores observados em pacientes normais e saudáveis.

Embora o cloridrato de dexmedetomidina seja dosado segundo o efeito desejado, talvez seja necessário considerar a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Interação Medicamentosa
Estudos *in vitro* não demonstraram evidências de interações medicamentosas clinicamente relevantes mediadas pelo citocromo P_{450}.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O medicamento é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à dexmedetomidina ou qualquer excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Administração do medicamento
O cloridrato de dexmedetomidina é apenas a uso hospitalar. O cloridrato de dexmedetomidina deve ser administrado apenas por pessoas qualificadas no manejo de pacientes em terapia intensiva ou sala de cirurgia. Devido aos efeitos farmacológicos conhecidos do cloridrato de dexmedetomidina, os pacientes devem ser continuamente monitorados (MAC: *Monitored Anesthesia Care*), quanto a sinais precoces de hipotensão, hipertensão, bradicardia, depressão respiratória, obstrução das vias aéreas, apneia, dispneia e/ou

dessaturação de oxigênio, enquanto estiverem recebendo cloridrato de dexmedetomidina. O oxigênio suplementar deve estar imediatamente disponível e fornecido quando indicado.

Hipotensão, bradicardia e parada sinusal
Episódios clinicamente significativos de bradicardia e parada sinusal foram reportados com a administração de cloridrato de dexmedetomidina em voluntários jovens, saudáveis e com tônus vagal elevado ou, pela administração por vias diferentes incluindo a administração intravenosa rápida ou em bolus.

Relatos de hipotensão e bradicardia foram associados com a infusão de cloridrato de dexmedetomidina. Alguns desses casos resultaram em fatalidades. Porque o cloridrato de dexmedetomidina tem o potencial para aumentar bradicardia induzida por estímulo vagal, os médicos devem estar preparados para intervir. Em ensaios clínicos, glicopirrolato ou atropina foram eficazes no tratamento da maioria dos episódios de bradicardia induzida por cloridrato de dexmedetomidina. No entanto, em alguns pacientes com disfunção cardiovascular significativa, foram necessárias medidas de ressuscitação mais avançadas.

Deve haver cautela quando administrar cloridrato de dexmedetomidina a pacientes com bloqueio cardíaco avançado e/ou disfunção ventricular grave. Uma vez que cloridrato de dexmedetomidina reduz as atividades do sistema nervoso simpático, hipotensão e/ou bradicardia podem ser esperadas por serem mais pronunciadas em pacientes com hipovolemia, diabetes *mellitus* ou hipertensão crônica e em pacientes idosos.

Em estudos clínicos onde outros vasodilatadores ou agentes cronotrópicos negativos foram coadministrados com cloridrato de dexmedetomidina, não foi observado um efeito farmacodinâmico aditivo. Ainda assim, deve-se ter cuidado quando tais agentes forem administrados concomitantemente com cloridrato de dexmedetomidina.

Se intervenção médica for necessária, o tratamento pode incluir a diminuição ou interrupção da infusão de cloridrato de dexmedetomidina, aumentando o índice de administração intravenosa de fluidos, elevação das extremidades inferiores e uso de agentes pressores. A administração de agentes anticolinérgicos (por exemplo, glicopirrolato, atropina) deve ser considerada para modificar o tônus vagal.

Eventos clínicos de bradicardia ou hipotensão podem ser potencializados quando a dexmedetomidina é usada simultaneamente ao propofol ou midazolam. Portanto, considerar redução de dose de propofol ou midazolam. Pacientes idosos acima de 65 anos de idade ou pacientes diabéticos tem maior tendência à hipotensão com a administração da dexmedetomidina. Todos os episódios reverteram espontaneamente ou foram tratados com a terapia padrão.

Hipertensão temporária
Hipertensão temporária foi observada principalmente durante dose de ataque, associada aos efeitos vasoconstritores periféricos iniciais de cloridrato de dexmedetomidina. O tratamento da hipertensão temporária geralmente não foi necessário, embora a redução da taxa de infusão de ataque seja desejável. Após a infusão inicial, os efeitos centrais da dexmedetomidina dominam e a pressão sanguínea geralmente diminui.

Excitabilidade
Observou-se que alguns pacientes recebendo cloridrato de dexmedetomidina podem ser despertados e ficar alertas quando estimulados. Este fato isolado não deve ser considerado como evidência de falta de eficácia na ausência de outros sinais e sintomas clínicos.

Abstinência

Sedação em unidade intensiva de tratamento
Com a administração até 7 dias, independente da dose, 12 (5%) dos pacientes adultos usando cloridrato de dexmedetomidina tiveram pelo menos 1 evento relacionado à abstinência dentro das primeiras 24 horas após a descontinuação do medicamento do estudo, e 7 (3%) dos pacientes adultos usando cloridrato de dexmedetomidina tiveram pelo menos 1 evento de 24 a 48 horas após o fim do medicamento do estudo. Os eventos mais comuns foram náusea, vômito e agitação.

Em pacientes adultos, taquicardia e hipertensão requerendo intervenção nas 48 horas seguintes à descontinuação do medicamento do estudo ocorreram a uma frequência de < 5%. Se taquicardia e/ou hipertensão ocorrerem após a descontinuação de cloridrato de dexmedetomidina, terapia de suporte é indicada.

Sedação Processual
Em pacientes adultos, não foram observados sintomas de abstinência após a descontinuação de infusões de curta duração de cloridrato de dexmedetomidina (< 6 horas).

Hipertermia
O cloridrato de dexmedetomidina pode induzir hipertermia que pode ser resistente aos métodos tradicionais de resfriamento. O cloridrato de dexmedetomidina deve ser descontinuado e a hipertermia deve ser tratada com medidas clínicas convencionais.

Disfunção hepática
Uma vez que a depuração de cloridrato de dexmedetomidina diminui com a gravidade da insuficiência hepática, reduções de dose devem ser consideradas em pacientes com insuficiência hepática.

Risco de mortalidade
O uso de cloridrato de dexmedetomidina por mais de 24 horas foi associado a um aumento da mortalidade em pacientes adultos de UTI com 63,7 anos de idade ou menos em comparação com os cuidados habituais (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Convulsões
A dexmedetomidina não tem a ação anticonvulsivante de alguns outros sedativos e, portanto, não suprime a atividade convulsiva subjacente.

Disfunção renal
Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes nefropatas.

Abuso e dependência
Dependência
O potencial de dependência de cloridrato de dexmedetomidina não foi estudado em humanos. Entretanto, uma vez que estudos em roedores e primatas demonstraram que cloridrato de dexmedetomidina exibe atividade farmacológica semelhante à da clonidina, é possível que cloridrato de dexmedetomidina possa produzir a síndrome de abstinência semelhante à da clonidina se houver descontinuação brusca.

Pacientes idosos
Uma redução de dose pode ser considerada em pacientes acima de 65 anos de idade (ver item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia de Modo de Usar).

Gravidez e Lactação

Uso durante a gravidez
Não existem estudos adequados e bem controlados sobre o uso de cloridrato de dexmedetomidina em mulheres grávidas. A dexmedetomidina demonstrou atravessar a barreira placentária em estudos publicados em animais e humanos.

A informação limitada disponível sobre o uso de cloridrato de dexmedetomidina durante a gravidez não é suficiente para informar algum risco associado ao medicamento a defeitos congênitos ou aborto espontâneo. O cloridrato de dexmedetomidina deve ser utilizado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Tem sido relatado que a exposição pré-natal à dexmedetomidina pode estar associada a algum grau de comprometimento funcional ao nascimento em alguns neonatos.

A administração perioperatória de dexmedetomidina em mulheres grávidas que receberam anestesia geral para cesariana eletiva foi associada a um maior tempo de recuperação clínica e extubação em comparação com outros agentes anestésicos.

Efeitos teratogênicos não foram observados em ratos após a administração subcutânea de dexmedetomidina durante o período fetal de organogênese (do 5º ao 16º dia de gestação) com doses até 200 mcg/kg (representando uma dose aproximadamente igual à dose intravenosa humana máxima recomendada com base na área de superfície corporal) ou em coelhos seguido de administração intravenosa de dexmedetomidina durante o período fetal de organogênese (do 6º ao 18º dia de gestação) com doses até 96 mcg/kg (representando uma dose aproximadamente metade da exposição humana à dose máxima recomendada com base na comparação da área sob a curva-tempo). Estas doses são aproximadas e, respectivamente, 11 e 5 vezes maiores do que a dose máxima recomendada para humanos, que é de 17,8 mcg/kg/dia. Entretanto, foi observada toxicidade fetal, conforme evidenciado pelo aumento das perdas pós-implantação e redução do número de filhotes vivos, em ratos com administração subcutânea na dose de 200 mcg/kg. A dose sem efeito em ratos foi de 20 mcg/kg (representando uma dose menor que a dose intravenosa máxima recomendada para humanos com base na área de superfície corporal). Em outro estudo de toxicidade reprodutiva quando a dexmedetomidina foi administrada por via subcutânea em ratas prenhas a 8 e 32 mcg/kg (representando uma dose menor que a dose intravenosa máxima recomendada para humanos com base na comparação da área de superfície corporal), a partir do dia de gestação 16 até o desmame, foram observadas reduções de peso nos filhotes. Além disso, quando foi permitido que os filhotes do grupo 32 mcg/kg acasalassem, foi observado elevada toxicidade fetal e embrionária e atraso no desenvolvimento motor dos filhotes da segunda geração.

Em um estudo em ratas prenhas, foi observada a transferência placentária de dexmedetomidina quando foi administrada a dexmedetomidina radiomarcada por via subcutânea.

O cloridrato de dexmedetomidina é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação
O cloridrato de dexmedetomidina é excretado no leite humano, mas não foram realizados estudos que avaliam os efeitos da dexmedetomidina em crianças amamentadas e na produção de leite.

Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e da saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de dexmedetomidina e quaisquer potenciais efeitos adversos da dexmedetomidina na criança amamentada.

Uma mulher que amamenta pode considerar interromper a amamentação, ordenhar e descartar o leite materno por 24 horas após receber a dexmedetomidina, a fim de minimizar a exposição potencial ao medicamento a um recém-nascido amamentado.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Trabalho de parto e parto
A segurança de cloridrato de dexmedetomidina durante o trabalho de parto e parto não foi estudada. Portanto, não é recomendada para uso obstétrico, incluindo partos por cirurgia cesariana.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Os pacientes devem ser informados de que o desempenho de atividades que requerem alerta mental, tais como dirigir um veículo motorizado ou máquinas perigosas, pode estar prejudicado por algum tempo após a sedação.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Carcinogênese
Estudos de carcinogenicidade em animais não foram realizados com a dexmedetomidina.

Mutagênese
A dexmedetomidina não se mostrou mutagênica *in vitro*, tanto no ensaio de mutação reversa em bactérias *(E. coli* e *Salmonella typhimurium*), quanto no ensaio de avanço da mutação em células de mamíferos (linfoma de camundongos). A dexmedetomidina foi clastogênica no teste *in vitro* de aberração cromossômica de linfócitos humanos com, mas não sem, ativação metabólica S9 em rato. Em contraste, a dexmedetomidina não foi clastogênica no teste *in vitro* de aberração cromossômica de linfócitos humanos com, mas não sem, ativação metabólica S9 humana. Embora a dexmedetomidina fosse clastogênica no teste *in vivo* de micronúcleo de camundongo em camundongos NMRI, não havia evidência de clastogenicidade em camundongos CD-1.

Distúrbio de Fertilidade
A fertilidade em ratos machos ou fêmeas não foi afetada após injeções subcutâneas diárias de dexmedetomidina em doses até 54 mcg/kg/dia (menos do que a dose intravenosa humana máxima recomendada na base mcg/m^2) administrada a partir de 10 semanas antes do acasalamento nos machos e, 3 semanas antes e durante o acasalamento nas fêmeas.

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal
Não houve diferenças na resposta do cortisol estimulado pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) em cães após uma dose única de dexmedetomidina em comparação com o controle da solução salina. No entanto, após infusões subcutâneas contínuas de dexmedetomidina a 3 mcg/kg/hr e 10 mcg/kg/hr durante uma semana em cães (exposições estimadas dentro do intervalo clínico), a resposta ao cortisol estimulada por ACTH diminuiu em aproximadamente 27% e 40%, respectivamente, em comparação com animais controle tratados com solução salina indicando uma supressão adrenal dependente da dose.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Este medicamento contém 3,541 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anestésicos, sedativos, hipnóticos e opioides

A coadministração de cloridrato de dexmedetomidina com anestésicos, sedativos, hipnóticos e opioides está suscetível ao aumento de efeitos. Estudos específicos confirmaram estes efeitos com sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanila e midazolam. Nenhuma interação farmacocinética foi evidenciada entre cloridrato de dexmedetomidina e isoflurano, propofol, alfentanila e midazolam. Entretanto, devido a possíveis interações farmacodinâmicas, quando coadministrado com cloridrato de dexmedetomidina, a redução na dose de cloridrato de dexmedetomidina ou do sedativo, hipnótico, opioide ou anestésico concomitante pode ser necessária.

Bloqueadores neuromusculares

Em um estudo de 10 voluntários sadios, a administração de cloridrato de dexmedetomidina por 45 minutos na concentração plasmática de 1 ng/mL não resultou em aumento clinicamente significativo da magnitude do bloqueio neuromuscular associado com a administração de rocurônio.

Medicamentos com Atividades Cardiovasculares

A possibilidade de efeitos hipotensores e bradicárdicos aumentados deve ser considerada em pacientes recebendo outros medicamentos que causem estes efeitos, por exemplo betabloqueadores, embora os efeitos adicionais em um estudo de interação com esmolol tenham sido modestos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cloridrato de dexmedetomidina deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 ºC) e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação. Não é necessário refrigeração.
Após a diluição do concentrado, o produto deve ser administrado imediatamente, e descartado decorridas 24 horas da diluição. Caso o produto não seja utilizado imediatamente após a diluição, recomenda-se o armazenamento refrigerado da solução de 2 °C a 8 ºC por não mais de 24 horas para reduzir o risco microbiológico.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: solução límpida e incolor.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O cloridrato de dexmedetomidina deve ser administrado apenas por profissional habilitado tecnicamente no manejo de pacientes sob tratamento intensivo. Devido aos efeitos farmacológicos conhecidos, os pacientes devem ser monitorados continuamente. A administração de injeções em bolus de cloridrato de dexmedetomidina não deve ser utilizada para minimizar os efeitos farmacológicos colaterais indesejáveis. Eventos clínicos como bradicardia e parada sinusal têm sido associados com a administração de cloridrato

de dexmedetomidina em alguns voluntários jovens saudáveis com tônus vagal alto ou nos quais a administração foi diferente da recomendada, como infusão intravenosa rápida ou administração em bolus.

Administração: deve ser utilizado um equipamento de infusão controlada para administrar o cloridrato de dexmedetomidina.

Preparo da Solução
Técnicas estritamente assépticas devem ser sempre mantidas durante o manuseio de dexmedetomidina.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente, quanto as partículas e alterações de cor, antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.
Cloridrato de dexmedetomidina, 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL)
Cloridrato de dexmedetomidina deve ser diluído com infusão de cloreto de sódio a 0,9% para atingir a concentração necessária (4 mcg/mL) antes da administração.
A preparação das soluções para infusão é a mesma, tanto para dose inicial como para a infusão de manutenção.

Para preparar a infusão, retire 2 mL de cloridrato de dexmedetomidina solução injetável concentrada para infusão e adicione 48 mL de cloreto de sódio a 0,9% para totalizar 50 mL. Para misturar de modo correto, agite suavemente. O cloridrato de dexmedetomidina deve ser administrado através de um sistema de infusão controlada. Após a diluição do concentrado, o produto deve ser administrado imediatamente, e descartado decorridas 24 horas da diluição. Caso o produto não seja utilizado imediatamente após a diluição, recomenda-se o armazenamento refrigerado da solução de 2 °C a 8 ºC por não mais de 24 horas para reduzir o risco microbiológico.

Cada ampola deve ser usada somente em um paciente.

O cloridrato de dexmedetomidina demonstrou ser compatível quando administrado com os seguintes medicamentos intravenosos: 0,9% de cloreto de sódio em água, 5% de dextrose em água, 20% de manitol, solução de ringer lactato, 100 mg/mL de solução de sulfato de magnésio, 0,3% de solução de cloreto de potássio, cloridrato de alfentanila, sulfato de amicacina, aminofilina, cloridrato de amiodarona, ampicilina sódica, ampicilina sódica + sulbactam sódica, azitromicina, aztreonam, tosilato de bretílio, bumetanida, tartarato de butorfanol, gluconato de cálcio, cefazolina sódica, cloridrato de cefipima, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetana sódica, cefoxitina sódica, ceftazidima, ceftizoxima sódica, ceftriaxona sódica, cefuroxima sódica, cloridrato de clorpromazina, cloridrato de cimetidina, ciprofloxacino, besilato de cisatracúrio, fosfato de clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, digoxina, cloridrato de diltiazem, cloridrato de difenidramina, cloridrato de dobutamina, mesilato de dolasetrona, cloridrato de dopamina, hiclato de doxiciclina, droperidol, enalapril, cloridrato de efedrina, cloridrato de epinefrina, lactobionato de eritromicina, esmolol, famotidina, mesilato de fenoldopam, fluconazol, furosemida, gatifloxacino, sulfato de gentamicina, cloridrato de granisetrona, lactato de haloperidol, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, cloridrato de hidromorfona, cloridrato de hidroxizina, lactato de inamrinona, cloridrato de isoproterenol, cetorolaco de trometamina, labetalol, levofloxacino, cloridrato de lidocaína, linezolida, lorazepam, cloridrato de meperidina, succinato sódico de metilprednisolona, cloridrato de metoclopramida, metronidazol, lactato de milrinona, cloridrato de nalbufina, nitroglicerina, bitartarato de norepinefrina, ofloxacino, cloridrato de ondansetrona, piperacilina sódica, piperacilina sódica + tazobactam sódico, cloridrato de procainamida, edisilato de proclorperazina, cloridrato de prometazina, propofol, cloridrato de ranitidina, brometo de rapacurônio, cloridrato de remifentanila, brometo de rocurônio, bicarbonato de sódio, nitroprusseto de sódio, citrato de sufentanila, sulfametoxazol, trimetoprima, teofilina, ticarcilina dissódica, ticarcilina dissódica + clavulanato de potássio, sulfato de tobramicina, cloridrato de vancomicina, cloridrato de verapamil, tiopental sódico, etomidato, brometo de vecurônio, brometo de pancurônio,

succinilcolina, besilato de atracúrio, cloreto de mivacúrio, brometo de glicopirrônio, cloridrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanila, além de substitutos do plasma.

Compatibilidade com borracha natural: estudos de compatibilidade demonstraram o potencial de absorção de cloridrato de dexmedetomidina em alguns tipos de borracha natural.

Incompatibilidades
Administração com outros medicamentos
O cloridrato de dexmedetomidina não deve ser coadministrado através do mesmo cateter intravenoso com sangue ou plasma porque a compatibilidade física não foi estabelecida.
O cloridrato de dexmedetomidina mostrou-se incompatível quando administrado com os seguintes medicamentos: anfotericina B e diazepam.

Posologia e modo de administração
Adultos: o cloridrato de dexmedetomidina deve ser individualizado e titulado segundo o efeito clínico desejado. Para pacientes adultos é recomendável iniciar dexmedetomidina com uma dose de 1,0 mcg/kg por dez minutos, seguida por uma infusão de manutenção que pode variar de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h. A taxa de infusão de manutenção pode ser ajustada para se obter o efeito clínico desejado. Em estudos clínicos com infusões por mais de 24 horas de duração, foram utilizadas doses baixas como 0,05 mcg/kg/h. A dexmedetomidina tem sido administrada tanto para pacientes que requerem ventilação mecânica quanto para aqueles com respiração espontânea após extubação. Foi observado que pacientes recebendo dexmedetomidina ficam despertáveis e alertas quando estimulados. Este é um componente esperado da sedação por dexmedetomidina e não deve ser considerado como evidência de falta de eficácia na ausência de outros sinais e sintomas clínicos. A dexmedetomidina foi continuamente infundida em pacientes ventilados mecanicamente antes da extubação, durante extubação e pós-extubação. Não é necessário descontinuar a dexmedetomidina antes da extubação.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia do cloridrato de dexmedetomidina em pacientes pediátricos menores de 18 anos não foram estudadas para sedação em procedimentos ou em UTI. Portanto, cloridrato de dexmedetomidina não é recomendado nesta população (vide itens 3. Características Farmacológicas e 9. Reações Adversas).

Disfunção hepática: pode ser necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

Disfunção renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes nefropatas.

Idosos: pode ser necessário ajuste de dose para pacientes idosos. Pacientes idosos (mais de 65 anos de idade) frequentemente requerem doses menores de cloridrato de dexmedetomidina.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os eventos adversos incluem dados de estudos clínicos de sedação na Unidade de Terapia Intensiva, nos quais 576 pacientes receberam cloridrato de dexmedetomidina, e de estudos de infusão contínua da dexmedetomidina para sedação em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, controlados com placebo, nos quais 387 pacientes receberam cloridrato de dexmedetomidina. Em geral, os eventos adversos mais frequentemente observados, emergentes do tratamento foram hipotensão, hipertensão, bradicardia, febre, vômitos, hipoxemia, taquicardia, anemia, boca seca e náusea.

Os eventos adversos mais frequentemente observados, emergentes do tratamento e relacionados ao medicamento estão incluídos na tabela abaixo.

Eventos adversos surgidos e relacionados# com o tratamento, com incidência maior que 1%, em todos os pacientes tratados com dexmedetomidina nos estudos fase II/III de infusão contínua			
Evento adverso	Pacientes tratados com dexmedetomidina (N = 576)	Pacientes randomizados com dexmedetomidina (N = 387)	Placebo (N = 379)
Hipotensão	121 (21%)	84 (22%)*	16 (4%)
Hipertensão	64 (11%)	47 (12%)*	24 (6%)
Bradicardia	35 (6%)	20 (5%)*	6 (2%)
Boca seca	26 (5%)	13 (3%)	4 (1%)
Náusea	24 (4%)	16 (4%)	20 (5%)
Sonolência	9 (2%)	3 (menor que 1%)	3 (menor que 1%)

* Diferença estatisticamente significativa entre grupo dexmedetomidina e placebo, (randomizado) $p \leq 0,05$.
# Eventos adversos relacionados com o tratamento: inclui todos os eventos considerados possíveis ou prováveis de estarem relacionados ao tratamento, como avaliado pelos investigadores, e aqueles eventos cuja causalidade ficou desconhecida ou inespecificada.

As tabelas a seguir listam as reações adversas a medicamentos (RAMs) por população de pacientes. As RAMs dentro de cada Classe de Sistema de Órgãos (SOC) padrão são listadas por ordem decrescente de gravidade médica.

As reações adversas a medicamentos na população adulta de sedação em UTI são apresentadas a seguir.

Tabela 5: Reações adversas a medicamentos (RAMs) por classe de sistemas de órgãos e categoria de frequência do Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC (dados integrados de sedação em UTI em adulto)

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito frequentes ≥ 1/10**	**Comum ≥1/100 a < 1/10**	**Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100**	**Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000**	**Muito Raros < 1/10,000**	**Frequência desconhecida (Não pode ser Estimado a partir do disponível dados)**
Infecções e infestações	--	--	--	--	--	--
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	--	Anemia	--	--	--	--
Distúrbios do sistema	--	--	--	--	--	--

imune						
Distúrbios endócrinos	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	--	Hipocalemia Hiperglicemia	Hipocalcemia	--	--	--
Distúrbios psiquiátricos	--	Agitação	--	--	--	--
Distúrbios do sistema nervoso	--	--	--	--	--	--
Distúrbios oculares	--	--	--	--	--	--
Afecções do ouvido e do labirinto	--	--	--	--	--	--
Cardiopatias	Bradicardia Taquicardia	Fibrilação atrial	Taquicardia sinusal	--	--	--
Distúrbios vasculares	Hipotensão	--	--	--	--	--
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	--	Derrame pleural	Edema pulmonar Chiado	--	--	--
Distúrbios gastrointestinais	--	--	Boca seca	--	--	--
Distúrbios hepatobiliares	--	--	--	--	--	--
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	--	--	--	--	--	--
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	--	--	--	--	--	--
Distúrbios renais e urinários	--	--	--	--	--	--
Gravidez, puerpério e condições perinatais	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do aparelho reprodutor e da mama	--	--	--	--	--	--
Distúrbios congênitos, familiares e genéticos	--	--	--	--	--	--
Distúrbios gerais e condições do local de administração	--	Edema periférico Febre	--	--	--	--

Investigações	--	Diminuição do débito urinário	--	--	--	--
Lesões, envenenamentos e complicações do procedimento	--	--	--	--	--	--
Procedimentos cirúrgicos e médicos	--	--	--	--	--	--
Circunstâncias sociais	--	--	--	--	--	--

As reações adversas a medicamentos na população adulta com sedação para procedimentos são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Reações adversas a medicamentos (RAMs) por classe de sistemas de órgãos e categoria de frequência do Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC (dados integrados de sedação para procedimentos em adulto)

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito frequentes ≥ 1/10**	**Comum ≥1/100 a < 1/10**	**Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100**	**Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000**	**Muito Raros < 1/10,000**	**Frequência desconhecida (Não pode ser Estimado a partir do disponível dados)**
Infecções e infestações	--	--	--	--	--	--
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do sistema imune	--	--	--	--	--	--
Distúrbios endócrinos	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	--	--	--	--	--	--
Distúrbios psiquiátricos	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do sistema nervoso	--	--	--	--	--	--
Distúrbios oculares	--	--	--	--	--	--
Afecções do ouvido e do labirinto	--	--	--	--	--	--
Cardiopatias	Bradicardia	--	--	--	--	--
Distúrbios vasculares	Hipotensão	--	--	--	--	--

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Depressão respiratória	--	--	--	--	--
Distúrbios gastrointestinais	--	Náusea Boca seca	--	--	--	--
Distúrbios hepatobiliares	--	--	--	--	--	--
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	--	--	--	--	--	--
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	--	--	--	--	--	--
Distúrbios renais e urinárias	--	--	--	--	--	--
Gravidez, puerpério e condições perinatais	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do aparelho reprodutor e da mama	--	--	--	--	--	--
Distúrbios congênitas, familiares e genéticas	--	--	--	--	--	--
Distúrbios gerais e condições do local de administração	--	--	--	--	--	--
Investigações	--	--	--	--	--	--
Lesões, envenenamentos e complicações do procedimento	--	--	--	--	--	--
Procedimentos cirúrgicos e médicos	--	--	--	--	--	--
Circunstâncias sociais	--	--	--	--	--	--

Relatos pós-comercialização

Além dos eventos relatados durante os estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso de cloridrato de dexmedetomidina.

Tabela 7: Reações adversas a medicamentos

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas a Medicamentos
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Acidose, hipoglicemia, hipernatremia
Distúrbios psiquiátricos	*Delirium,* alucinação
Distúrbios cardíacos	Arritmia, bloqueio atrioventricular, parada cardíaca, infarto do miocárdio
Distúrbios vasculares	Hipertensão

Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino	Apneia, hipóxia
Distúrbios gastrintestinais	Vômito
Distúrbios renal e urinário	Poliúria
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Sede

População pediátrica
O perfil de segurança do cloridrato de dexmedetomidina é geralmente semelhante ao dos adultos, embora tenham sido observadas frequências aumentadas de eventos adversos de bradicardia, hipotensão e depressão respiratória em um estudo de sedação na UTI no Japão (vide itens 8. Posologia e Modo de Usar e item 2. Resultados de Eficácia).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
A tolerabilidade de cloridrato de dexmedetomidina foi estudada em um estudo no qual os pacientes adultos saudáveis receberam doses iguais e acima da dose recomendada de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hora. A concentração plasmática máxima atingida no estudo foi de aproximadamente 13 vezes o limite superior do intervalo terapêutico. Os efeitos mais notáveis observados em dois pacientes que atingiram as doses mais elevadas foram bloqueio atrioventricular de primeiro grau e bloqueio cardíaco de segundo grau. Nenhum comprometimento hemodinâmico foi observado com o bloqueio atrioventricular e o bloqueio cardíaco resolveu-se espontaneamente no período de um minuto.

Cinco pacientes adultos receberam uma superdose de cloridrato de dexmedetomidina nos estudos de sedação na unidade intensiva de tratamento. Dois destes pacientes não tiveram sintomas reportados; um paciente recebeu 2 mcg/kg de dose de ataque durante 10 minutos (duas vezes a dose de ataque recomendada) e um paciente recebeu a infusão de manutenção de 0,8 mcg/kg/hora. Dois outros pacientes que receberam 2 mcg/kg de dose de ataque durante 10 minutos tiveram bradicardia e/ou hipotensão. Um paciente que recebeu dose de ataque em bolus de cloridrato de dexmedetomidina não diluído (19,4 mcg/kg) teve uma parada cardíaca da qual foi ressuscitado com sucesso.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0466

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/07/2024.

R_0466_04-1

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/10/2024	-----	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula do paciente: 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? III) DIZERES LEGAIS Bula do profissional da saúde: 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	5 frascos-ampola de 2 mL de solução injetável.

							9. Reações Adversas 10. Superdose III) DIZERES LEGAIS		
20/09/2023	1001866/23-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula do paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Bula do profissional de saúde: 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	5 frascos-ampola de 2 mL de solução injetável.
08/02/2023	0132746/23-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula profissional: 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções	VP/VPS	5 frascos-ampola de 2 mL de solução injetável.
01/06/2021	2111806/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	-----	-----	-----	-----	Retificação do arquivo anexado de bula, notificada em 30/03/2021, sob Expediente: 1217960/21-4	VPS	5 frascos-ampola de 2 mL de solução injetável.

		Bulário RDC 60/12							
30/03/2021	1217960/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Profissional: 9. Reações Adversas	VPS	5 frascos-ampola de 2 mL de solução injetável.
12/08/2020	2685867/20-3	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram adequados à Bula Padrão de Precedex (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 06/02/2020.	VP/VPS	5 frascos-ampola de 2 mL de solução injetável.