

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PRECEDEX™

cloridrato de dexmedetomidina

APRESENTAÇÕES

PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina): embalagem contendo 5 ou 25 frascos-ampola flip-top de 2 mL de solução injetável concentrada para infusão (Lista n° 1126).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução contém:

Cloridrato de dexmedetomidina (equivalente a 100 mcg de dexmedetomidina base).....118 mcg

Excipiente: cloreto de sódio

Volume líquido por unidade: 2 mL

100 mg/mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) é um sedativo agonista alfa-2 adrenérgico com propriedades analgésicas indicado para uso em pacientes (com e sem ventilação mecânica) que necessitam de tratamento intensivo (na Unidade de Terapia Intensiva, salas de cirurgia ou para procedimentos diagnósticos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de eficácia estão disponíveis em referências bibliográficas.

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. Foram realizados dois estudos clínicos randomizados, multicêntricos, duplo cegos, em 754 pacientes internados em unidade de terapia intensiva cirúrgica,

comparando os efeitos do cloridrato de dexmedetomidina com placebo. No primeiro estudo, 175 pacientes foram randomizados para receberem placebo e 178 para receberem dexmedetomidina. Neste estudo o parâmetro principal de avaliação foi a quantidade total de midazolam utilizado como medicamento de suporte, necessário para manter a sedação; além disso o sulfato de morfina foi administrado para tratamento da dor conforme necessário. No segundo estudo 198 pacientes foram randomizados para receberem placebo e 203 para receberem dexmedetomidina, e 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, seguida da dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) durante 10 minutos ou midazolam como medicação sedativa de suporte. Os resultados destes estudos dão suporte ao perfil excepcional 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. Nos estudos, o cloridrato de dexmedetomidina foi titulado de acordo com o nível desejado de sedação usando uma dose inicial de 1,0 mcg/kg durante dez minutos, seguida por uma infusão de manutenção de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h. Doses baixas como 0,05 mcg/kg/h foram usadas com infusões de até 24 horas.

No estudo SEDCOM a dexmedetomidina foi administrada a pacientes adultos em doses de 0,2 – 1,4 mcg/kg/h (n=244) ou midazolam [0,02 – 0,1 mg/kg/h (n=122)]. Este estudo confirma que as doses de dexmedetomidina de até 1,4 mcg/kg/h por mais de 24 horas fornecem uma sedação semelhante à obtida com midazolam, são seguras e estão associadas com os melhores resultados clínicos, no presente estudo ambos os tratamentos foram eficazes em alcançar metas de sedação desejadas com escores RASS entre -2 e +1, porém os pacientes tratados com dexmedetomidina estiveram menos tempo na ventilação mecânica, desenvolveram menos delírios, apresentaram menos infecções e menos taquicardia e hipertensão que os pacientes tratados com midazolam.

Além disso, pelo menos 60% dos pacientes tratados com dexmedetomidina não necessitaram de midazolam ou propofol para atingir os níveis adequados de sedação, em comparação com os pacientes tratados com placebo, dos quais aproximadamente 60% requereram mais de 4 mg de midazolam ou mais de 50 mg de propofol. Mais de 21% dos pacientes recebendo dexmedetomidina necessitaram apenas de níveis subterapêuticos de sedativo (de 0 a 4 mg de midazolam ou de 0 a 50 mg de propofol). Nenhuma diferença significativa foi observada na frequência respiratória, nem tampouco nos eventos adversos respiratórios, entre os dois grupos de pacientes. 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% (83 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.

Em estudos experimentais realizados em coelhos foi demonstrada redução da pressão intra-ocular, sendo que o uso tópico unilateral da dexmedetomidina produziu diminuição dose-relacionada da pressão intraocular bilateral em coelhos.

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor Hospira através do telefone 0800 7733133.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de dexmedetomidina é descrito quimicamente como monocloridrato de (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. Tem o peso molecular de 236,7 e sua fórmula empírica é C₁₃H₁₆N₂.HCl. Seu coeficiente de partição em octanol/água em pH 7,4 é 2,89. A solução é livre de conservantes e não contém aditivos ou estabilizantes químicos. PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) é uma solução estéril e apirogênica indicada para infusão intravenosa após diluição.

Farmacodinâmica

A dexmedetomidina é um agonista adrenérgico de receptores alfa-2 potente e altamente seletivo, com uma gama variada de propriedades farmacológicas. A dexmedetomidina promove sedação e analgesia sem depressão respiratória. Durante esse estado os pacientes podem ser despertados e são cooperativos. As propriedades simpatolíticas adicionais incluem diminuição da ansiedade, estabilidade hemodinâmica, busca diminuição 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 seletividade alfa-2 é demonstrada em animais após administração endovenosa lenta de doses baixas ou médias (10 – 300 mcg/kg). As atividades alfa-2 e alfa-1 são observadas após administração endovenosa rápida ou de doses altas (1000 mcg/kg). A dexmedetomidina não tem afinidade pelos receptores beta-adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos ou serotoninérgicos.

Farmacocinética

Após a administração, PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) apresenta as seguintes características farmacocinéticas: Distribuição: rápida fase de distribuição, com uma meia-vida de distribuição (t_{1/2D}) de aproximadamente seis minutos; meia-vida de eliminação total (t_{1/2}) de aproximadamente duas horas; volume de distribuição estável (Vd) de aproximadamente 118 L. Sua depuração tem valor estimado em 39 L/h, associado a um peso corporal médio de 72 kg. A dexmedetomidina é eliminada quase que exclusivamente através de metabólitos, sendo que 95% dos compostos radio-marcados são excretados pela urina e 4% pelas fezes. A maioria dos metabólitos excretados são glicuronídeos. A ligação do cloridrato de dexmedetomidina às proteínas plasmáticas foi avaliada em homens e mulheres normais e saudáveis: a ligação protéica média foi de 94% e manteve-se constante ao longo das diferentes concentrações avaliadas. A ligação protéica foi similar em homens e mulheres. A fração de cloridrato de dexmedetomidina que se liga às proteínas plasmáticas foi estatística e significativamente diminuída nos indivíduos com insuficiência hepática,

se comparada aos indivíduos saudáveis. A possibilidade de deslocamento do cloridrato de dexmedetomidina da ligação protéica plasmática por fentanila, cеторолако, теофилина, дигоксина e lidocaína foi explorada *in vitro* e demonstrou alteração insignificante na ligação às proteínas plasmáticas do cloridrato de dexmedetomidina. A possibilidade de deslocamento da ligação protéica de fenitoína, varfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina e digoxina pelo cloridrato de dexmedetomidina foi avaliada *in vitro* e nenhum destes compostos pareceu ser deslocado de modo significativo. O cloridrato de dexmedetomidina parece não causar mudanças clinicamente significativas na ligação a proteínas plasmáticas destes medicamentos.

Metabolismo: a dexmedetomidina sofre biotransformação quase completa com muito pouca excreção 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 são: N-glicuronidação direta para metabólitos inativos, hidroxilação alifática mediada principalmente pelo CYP2A6 (gerando 3-hidroxidexmedetomidina, o glucoronídeo da 3-hidroxidexmedetomidina e 3-carboximedetomidina) e a N-metilação (gerando 3-hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina e N-metil O-glucoronídeo da dexmedetomidina).

Eliminação: A dexmedetomidina é eliminada quase que exclusivamente através de metabólitos, sendo que 95% dos compostos radio-marcados são excretados pela urina e 4% pelas fezes. Aproximadamente 85% da radioatividade recuperada na urina foi excretada dentro de 24 horas após a infusão. O fracionamento da radioatividade excretada na urina mostrou que aproximadamente 34% é decorrente de N-glicuronidação, 14% é de hidroxilação alifática e 18% é de N-metilação; aproximadamente 18% dos metabólitos urinários não foi identificado.

Populações especiais:

Disfunção hepática: em indivíduos com graus variáveis de insuficiência hepática (Classe *Child-Pugh A, B ou C*) os valores da depuração foram menores do que em indivíduos saudáveis. Os valores médios da depuração para indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave foram respectivamente 74%, 64% e 53%, dos valores observados em indivíduos normais e saudáveis. As depurações médias para fármaco livre foram respectivamente 59%, 51% e 32%, dos valores observados em indivíduos normais e saudáveis. Embora o cloridrato de dexmedetomidina seja dosado segundo o efeito desejado, talvez seja necessário considerar redução da dose, dependendo do grau de disfunção hepática do paciente (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, disfunção hepática e POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Disfunção renal: a farmacocinética do cloridrato de dexmedetomidina (C_{max} , T_{max} , AUC, t, CL, e Vd) não foi diferente em indivíduos com dano renal sério (depuração de creatinina menor do que 30 mL/min) se comparada aos indivíduos sadios. Entretanto, a farmacocinética dos metabólitos da dexmedetomidina não foi avaliada em indivíduos com alterações da função renal. Uma vez que a maioria dos metabólitos é excretada pela urina, é possível que os metabólitos possam se acumular em infusões prolongadas em pacientes com alterações da função renal (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Sexo: nenhuma diferença na farmacocinética do cloridrato de dexmedetomidina foi observada entre homens e mulheres.

Crianças: o perfil farmacocinético do cloridrato de dexmedetomidina não foi estabelecido em crianças.

Idosos: o perfil farmacocinético do cloridrato de dexmedetomidina não foi alterado pela idade. Não houve diferenças na farmacocinética da dexmedetomidina em indivíduos jovens (18 – 40 anos), meia-idade (41-65 anos) e idosos (>65 anos). Entretanto, assim como com outros medicamentos, o idoso pode ser mais sensível aos efeitos da dexmedetomidina. Em estudos clínicos, houve uma incidência maior de bradicardia e hipotensão em pacientes idosos (acima de 65 anos de idade).

4. CONTRAINDICAÇÕES

PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à dexmedetomidina ou qualquer excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) deve apenas ser administrado por profissionais treinados no manejo de pacientes que necessitam de tratamento intensivo. Devido aos conhecidos efeitos de PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina), os pacientes devem ser monitorados continuamente durante a infusão. Episódios clinicamente significativos de bradicardia e parada sinusal foram associados com a administração de PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) em voluntários sadios jovens com tônus vagal elevado ou pela administração por vias diferentes da infusão lenta, incluindo a administração intravenosa rápida ou em bolus.

Observou-se que alguns pacientes podem ser despertados e ficarem alertas quando estimulados. Este fato isoladamente não deve ser considerado como evidência de falta de eficácia na ausência de outros sintomas e sinais. Relatos de hipotensão e bradicardia foram associados com a infusão de PRECEDEX® (cloridrato de dexmedetomidina).

Deve haver cautela quando administrar PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) em pacientes com bloqueio cardíaco avançado ou disfunção ventricular grave (ex: fração de ejeção menor que 30%), incluindo insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência cardíaca em que o tônus simpático é crítico para a manutenção do equilíbrio hemodinâmico. Menor pressão sanguínea e/ou frequência cardíaca podem ocorrer com a administração de dexmedetomidina. A dexmedetomidina diminui a atividade nervosa simpática e, portanto, estes efeitos poderão ser mais pronunciados nos pacientes com controle menos sensível do sistema nervoso autônomo (ou seja, idade avançada, diabetes, hipertensão crônica, doença cardíaca grave). A prevenção da hipotensão e da bradicardia deve levar em consideração a estabilidade hemodinâmica do paciente e a normovolemia antes da administração de dexmedetomidina. Pacientes que estejam hipovolêmicos podem tornar-se hipotensos na terapia com dexmedetomidina. Assim, a suplementação com fluidos deve ser feita antes e durante a administração de dexmedetomidina. Adicionalmente, em situações onde outros vasodilatadores ou agentes cronotrópicos negativos sejam administrados, a coadministração de dexmedetomidina pode ter um efeito farmacodinâmico aditivo devendo ser administrada com cautela e titulação cuidadosa. Monitoramento contínuo do eletrocardiograma (ECG), pressão sanguínea e saturação de oxigênio são recomendados durante a infusão de dexmedetomidina.

Com base na experiência clínica com a dexmedetomidina, se intervenção médica for necessária, o tratamento pode incluir a diminuição ou interrupção da infusão de dexmedetomidina, aumentando o índice de administração intravenosa de fluidos, elevação das extremidades inferiores e uso de agentes pressores. Considerando que PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) apresenta o potencial de aumentar a bradicardia induzida pelo estímulo vagal, os médicos devem estar preparados para intervir. A administração de agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina) deve ser considerada para modificar o tônus vagal. Em estudos clínicos, a atropina ou glicopirrolato foram eficazes no tratamento da maioria dos episódios de bradicardia induzida por PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina). Entretanto, em alguns pacientes com disfunção cardiovascular significativa, foram requeridas medidas de ressuscitação mais avançadas.

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 foi observada principalmente durante a infusão inicial, associada a efeitos vasoconstritores periféricos iniciais da dexmedetomidina e concentrações plasmáticas relativamente mais altas alcançadas durante a infusão inicial. O tratamento da hipertensão temporária em geral não foi necessário, embora a redução do índice da infusão inicial possa ser considerada. Após a infusão inicial, os efeitos centrais da dexmedetomidina dominam e a pressão sanguínea geralmente diminui. Os eventos clínicos da bradicardia e parada sinusal foram associados à administração de dexmedetomidina em voluntários saudáveis jovens com tônus vagal alto ou por diferentes vias de administração, incluindo a administração intravenosa rápida ou em bolus da dexmedetomidina. PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) não deve ser misturado com outros produtos ou diluentes, exceto: solução de ringer lactato, dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, manitol a 20%, 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.

Abstinência: embora não tenha sido estudado especificamente, se PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) for administrado cronicamente e interrompido bruscamente, podem ocorrer sintomas de abstinência semelhantes àqueles relatados para outro agente alfa-2-adrenérgico, a clonidina. Estes sintomas incluem nervosismo, agitação e cefaleia, acompanhados ou seguidos por rápido aumento da pressão sanguínea e concentrações plasmáticas elevadas de catecolamina.

Insuficiência adrenal: a dexmedetomidina não apresentou efeitos sobre a liberação de cortisol estimulado pelo ACTH em cães após dose única; após infusão subcutânea de dexmedetomidina durante uma semana, a resposta do cortisol ao ACTH foi reduzida em aproximadamente 40%.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade: estudos de carcinogenicidade em animais não foram realizados com a dexmedetomidina. Não se mostrou mutagênica *in vitro*, com ou sem ativação metabólica, tanto no estudo de mutação reversa em bactérias (*E. coli* e *Salmonella* sp) quanto no estudo do avanço da mutação em células de mamíferos (linfoma de camundongos). Não houve evidência de clastogenicidade nos testes citogenéticos *in vitro* (linfócitos humanos), sem ativação metabólica, mas foi observada nos estudos com ativação metabólica. A dexmedetomidina não afetou a

capacidade reprodutiva ou a fertilidade dos roedores machos e fêmeas avaliados, após administração subcutânea diária de doses altas como 54 mcg/kg/dia, por mais de 70 ou mais de 14 dias, respectivamente, o que corresponde aproximadamente a três vezes à dose humana máxima recomendada, que é de 17,8 mcg/kg/dia. A dexmedetomidina foi administrada desde 10 semanas antes do acasalamento nos machos e 3 semanas antes do acasalamento nas fêmeas.

Disfunção hepática: reduções de dose podem ser necessárias para os pacientes com disfunção hepática, pois a dexmedetomidina é metabolizada principalmente no fígado.

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

Idosos: a dexmedetomidina deve ser titulada de acordo com a resposta do paciente. Pacientes idosos (mais de 65 anos de idade) frequentemente requerem doses menores de dexmedetomidina.

Crianças: a segurança e a eficácia do cloridrato de dexmedetomidina em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estudadas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso durante a gravidez: Efeitos teratogênicos não foram observados após a administração de cloridrato de dexmedetomidina em duas populações distintas: em ratos com 5 a 16 dias de gestação que receberam doses subcutâneas altas como 200 mcg/kg/dia e em coelhos com 6 a 18 dias de gestação que receberam doses intravenosas altas como 96 mcg/kg/dia. Estas doses estão aproximadas e respectivamente 11 e 5 vezes maiores do que a dose máxima recomendada para humanos, que é de 17,8 mcg/kg/dia. A exposição em coelhos é aproximadamente a mesma daquela observada em humanos na dose intravenosa máxima recomendada com base nos valores da área sob a curva tempo-concentração. Entretanto, foi observada toxicidade fetal evidenciada pelas perdas pós-implantação e redução do número de filhos vivos, em ratos com administração subcutânea de 200 mcg/kg. A dose sem efeito foi de 20 mcg/kg (menos do que a dose intravenosa máxima recomendada para humanos na base de mcg/m²). Em outro estudo de reprodução quando a dexmedetomidina foi administrada por via subcutânea em ratas prenhas desde o 16º dia de gestação até o aleitamento, ela causou redução do peso dos filhotes entre a dose de 8 mcg/kg e 32 mcg/kg, e produziu toxicidade embriocida dos filhotes da segunda geração com a dose de 32 mcg/kg (menos do que a dose intravenosa máxima recomendada para humanos na base de mcg/m²). A dexmedetomidina também produziu atraso no desenvolvimento motor nos filhotes com a dose de 32 mcg/kg (menos do que a dose intravenosa máxima recomendada para humanos na base de mcg/m²). Nenhum dos efeitos descritos acima foi observado com a dose de 2 mcg/kg (menos do que a dose intravenosa máxima recomendada para humanos na base de mcg/m²). Dexmedetomidina radio-marcada foi administrada subcutaneamente em fêmeas de rato com idade gestacional de 18 dias e o medicamento atravessou a barreira placentária para o tecido fetal. Não existem estudos adequados e bem monitorados em mulheres grávidas. O cloridrato de dexmedetomidina deverá ser utilizado durante a gravidez humana somente se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. **A segurança da dexmedetomidina no trabalho de parto e nascimento não foi estudada e, portanto, não é recomendada para uso obstétrico, incluindo partos por cirurgia cesariana.**

Uso durante a amamentação: é desconhecido se a dexmedetomidina é excretada no leite humano. Em virtude de muitas drogas serem excretadas no leite materno, deve haver precaução na administração de cloridrato de dexmedetomidina em gestantes. A dexmedetomidina radio-marcada administrada subcutaneamente em ratas que aleitavam foi distribuída no leite, porém não se acumulou no mesmo.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia do cloridrato de dexmedetomidina em pacientes menores de 18 anos não foram estudadas.

Pacientes idosos: os estudos clínicos incluíram ao todo 531 pacientes com idade \geq 65 anos, sendo que 129 apresentavam idade \geq 75 anos. Nos pacientes acima de 65 anos de idade, uma maior incidência de bradicardia e hipotensão foi observada após a administração de dexmedetomidina. Portanto, uma redução de dose pode ser considerada em pacientes acima de 65 anos de idade (ver item POSOLOGIA E MODO DE USAR). Além disso, a dexmedetomidina é sabidamente excretada pelos rins e o risco de reações adversas pode ser maior em pacientes com disfunção renal. Considerando que pacientes idosos são mais propensos a apresentar diminuição da função renal, recomenda-se cautela na escolha da dose de dexmedetomidina em idosos, nos quais o monitoramento da função renal pode ser útil.

Disfunção hepática: Em indivíduos com graus variáveis de insuficiência hepática (Classe *Child-Pugh* - A, B ou C) os valores da depuração foram menores do que em indivíduos saudáveis. Os valores médios da depuração para indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave foram respectivamente 74%, 64% e 53%, dos valores observados em indivíduos normais e saudáveis. As depurações médias para fármaco livre foram respectivamente 59%, 51% e 32%, dos valores observados em indivíduos normais e saudáveis. Embora o cloridrato de dexmedetomidina seja dosado segundo o efeito desejado, talvez seja necessário considerar redução da dose, dependendo do grau de disfunção hepática do paciente.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do farmacêutico, médico ou cirurgião dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Geral: estudos *in vitro* não evidenciaram interações medicamentosas clinicamente relevantes, mediadas através do citocromo P₄₅₀, anestésicos, sedativos, hipnóticos e opióides: a coadministração de cloridrato de dexmedetomidina com medicamentos anestésicos, sedativos, hipnóticos e opióides tendem a aumentar o seu efeito. Estudos específicos confirmam estes efeitos com sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanila e midazolam. Nenhuma interação farmacocinética foi evidenciada entre dexmedetomidina e isoflurano, propofol, alfentanila e midazolam. Entretanto, devido aos efeitos farmacodinâmicos, quando se administra dexmedetomidina com estes agentes, a redução da dose pode se fazer necessária.

Bloqueadores neuromusculares: Em um estudo de 10 voluntários saudáveis, a administração de PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) durante 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (15-30°C). 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 entre 2 a 8°C por não mais de 24 horas para reduzir o risco microbiológico.

O prazo de validade é de 24 meses.

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 entre 2 a 8°C por até 24 horas.

O cloridrato de dexmedetomidina é um pó branco (ou esbranquiçado), facilmente solúvel em água e seu pKa é 7,1.

PRECEDEX® (cloridrato de dexmedetomidina) é fornecido como uma solução isotônica límpida e incolor, com pH de 4,5 a 7,0.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PRECEDEX™ (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. Técnicas estritamente assépticas devem ser sempre mantidas durante o manuseio da infusão de dexmedetomidina. A preparação das soluções para infusão é a mesma, tanto para dose inicial como para dose de manutenção. Para preparar a infusão, retire 2 mL de PRECEDEX™ (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 entre 2 a 8°C por não mais de 24 horas para reduzir o risco microbiológico. Produtos de uso intravenoso devem ser inspecionados visualmente, em relação a partículas e alterações de cor, antes de serem administrados ao paciente. Cada ampola deve ser usada somente em um paciente.

Compatibilidade: foi demonstrado que o cloridrato de dexmedetomidina é compatível com a coadministração das seguintes preparações e medicamentos intravenosos: solução de ringer lactato, dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, manitol a 20%, 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, hclato de doxicicilina, 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, ceterolaco de trometamina, labetalol, levofloxacino, cloridrato de lidocaína, linezolida, lorazepam, sulfato de magnésio, 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, cloreto de potássio, cloridrato de procainamida, edisilato de procorperazina, 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.

Incompatibilidade: PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) não deve ser misturado com outros produtos ou diluentes, exceto aqueles mencionados acima. Foi demonstrada incompatibilidade com anfotericina B e diazepam.

Posologia

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.

PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) não deve ser misturado com outros produtos ou diluentes, exceto: solução de ringer lactato, dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, manitol a 20%, 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, e demais substâncias mencionadas no item - Compatibilidade.

Para pacientes com insuficiência hepática e/ou renal, pode ser requerido ajuste de dose (ver itens CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética, Populações especiais e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, disfunção hepática).

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia do cloridrato de dexmedetomidina em pacientes menores de 18 anos não foram estudadas.

Disfunção hepática: reduções de dose podem ser necessárias para os pacientes com disfunção hepática, pois a dexmedetomidina é metabolizada principalmente no fígado (ver itens CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

Idosos: a dexmedetomidina deve ser titulada de acordo com a resposta do paciente. Pacientes idosos (mais de 65 anos de idade) frequentemente requerem doses menores 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 PRECEDEX™ (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 inespecífica.

Os seguintes eventos adversos (incidência $\leq 1\%$) foram emergentes do tratamento dos estudos contínuos de Infusão em Unidade de Terapia Intensiva de Fases II/III, envolvendo todos os pacientes tratados com dexmedetomidina (N=576). Embora os eventos relatados tenham ocorrido durante o tratamento com dexmedetomidina, eles não foram necessariamente produzidos por ela.

Corpo como um todo: reação alérgica, ascites, dor lombar, dor torácica, edema, edema periférico, leve anestesia, síncope, síndrome de abstinência.

Distúrbios cardiovasculares gerais: flutuação na pressão sanguínea, insuficiência circulatória, cianose, anormalidade de ECG, distúrbios cardíacos, agravamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, hipotensão postural.

Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: tontura, cefaleia, neuralgia, neurite, neuropatia, parestesia, parálisia, paresia, distúrbios da fala.

Distúrbios de sistema gastrointestinal: dor abdominal, diarreia, eructação, ulceração das mucosas.

Distúrbios de frequência e ritmo cardíaco: arritmia, arritmia atrial, arritmia ventricular, bloqueio AV, bloqueio de ramo, parada cardíaca, extrassístoles, bloqueio cardíaco, inversão da onda T, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular.

Distúrbios do sistema hepático e biliar: maior proporção AG, anormalidade da função hepática, aumento de GGT, aumento de SGOT, aumento de SGPT, icterícia.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: acidose, acidose láctica, acidose respiratória, diabetes mellitus, hiperglicemia, hipercalemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoproteinemia, aumento de fosfatase alcalina, aumento de ureia sanguínea, aumento de nitrogênio não protéico.

Distúrbios do sistema musculoesquelético: fraqueza muscular.

Distúrbios miopericárdico, endopericárdico e de válvulas: *angina pectoris*, infarto do miocárdio, isquemia do miocárdio.

Distúrbios de plaquetas, sangramento e coagulação: distúrbios de coagulação, coagulação intravascular disseminada, hematoma, plaquetas anormais, menor protrombina, trombocitopenia.

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, confusão, delírios, depressão, alucinação, ilusão, nervosismo.

Distúrbios de mecanismo de resistência: infecção, infecção fúngica, sepse.

Sistema respiratório: síndrome da angústia respiratória adulta, apneia, obstrução brônquica, broncoespasmo, tosse, dispneia, enfisema, hemoptise, hemotórax, hipercapnia, hipoventilação, faringite, pleurisia, pneumonia, pneumotórax, congestão pulmonar, edema pulmonar, depressão respiratória, distúrbios respiratórios, insuficiência respiratória, aumento de esputo, estridor.

Distúrbios de pele e anexos: erupções cutâneas eritematosas, aumento de sudorese.

Distúrbios do sistema urinário: hematúria, insuficiência renal aguda, anormalidade da função renal, retenção urinária.

Distúrbios vasculares (extracardíacos): hemorragia cerebral, isquemia periférica, distúrbios vasculares, vasodilatação.

Distúrbios da visão: diplopia, fotopsia, visão anormal.

Distúrbios de leucócitos: leucocitose.

Abuso e dependência: O potencial de dependência da dexmedetomidina não foi estudado em humanos. Entretanto, uma vez que estudos em roedores e primatas demonstraram que a dexmedetomidina apresenta atividade farmacológica semelhante à da clonidina, é possível que PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina) possa produzir a síndrome de abstinência semelhante à da clonidina se houver descontinuação brusca na administração crônica (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, abstinência).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal, ou para o SAC da Hospira 0800 8919320.

10. SUPERDOSE

A tolerabilidade ao cloridrato de dexmedetomidina foi verificada em indivíduos saudáveis em um único estudo, no qual a concentração plasmática alcançou de 1,8 a 13 vezes o limite superior da variação de dose terapêutica de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hora. Os efeitos observados mais notáveis ocorreram nos dois pacientes que atingiram as concentrações plasmáticas mais altas: 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. Dos cinco pacientes registrados com casos de superdose de dexmedetomidina, nos estudos fase II/III de sedação em unidades de terapia intensiva, dois não relataram sintomas [um tratado com dose inicial de 2 mcg/kg/durante 10 minutos (o dobro da dose inicial recomendada) e outro tratado com dose de manutenção de 0,8 mcg/kg/hora]; dois outros tratados com dose inicial de 2 mcg/kg/durante 10 minutos tiveram bradicardia com ou sem hipotensão, e um que recebeu 20 vezes o limite superior da variação de dose terapêutica (dose inicial em bolo de 19,4 mcg/kg), teve uma parada cardíaca da qual foi ressuscitado com sucesso. Em razão do cloridrato de dexmedetomidina ter potencial para aumentar a bradicardia induzida por estímulo vagal, os médicos devem estar preparados para uma intervenção clínica. Nos estudos clínicos, a atropina e glicopirrolato foram efetivos no tratamento da bradicardia induzida por PRECEDEX™ (cloridrato de dexmedetomidina).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 7733133.

DIZERES LEGAIS:

MS: 1.6250.0001

Farm. Resp.: Alba Santos – CRF/SP: 51.258

Fabricado por:

Hospira Inc.

Rocky Mount, North Carolina, EUA

Importado e distribuído por:

Hospira Produtos Hospitalares Ltda.

Av. Eng. Luis Carlos Berrini, 901 - 1º andar

Cidade Monções, São Paulo – SP

C.N.P.J.: 06.283.144/0001-89

SAC HOSPIRA - 0800 8919320

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção de receita.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).

