

**DEX Bolsa**  
**(cloridrato de dexmedetomidina)**

**Solução para infusão**  
**4 mcg/mL**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE**

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**DEX Bolsa**

**cloridrato de dexmedetomidina**

### APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 5 bolsas de 100 mL de solução para infusão com 4 mcg/mL.

### INFUSÃO CONTÍNUA INTRAVENOSA

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução contém:

cloridrato de dexmedetomidina ..... 4,7282 mcg  
(equivalente a 4 mcg de dexmedetomidina base)

Excipientes: cloreto de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, hidróxido de sódio e/ou ácido acético para correção de pH e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico dos excipientes: Sódio (Na<sup>+</sup>) 158 mEq/L, Cloreto (Cl<sup>-</sup>) 154 mEq/L e Acetato (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>) 5 mEq/L.

Osmolaridade: 317 mOsmol/L.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DEX Bolsa** (cloridrato de dexmedetomidina) é um agonista alfa-2 adrenérgico relativamente seletivo indicado para sedação em pacientes (com e sem ventilação mecânica) durante o tratamento intensivo (na Unidade de Terapia Intensiva, salas de cirurgia ou para procedimentos diagnósticos).

### 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.<sup>1,2</sup>

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 de tratamento de 24 horas. O Nível de Sedação de Ramsay é apresentado na Tabela 1.<sup>1</sup>

**Tabela 1: Nível de Sedação de Ramsay**

| Nível clínico | Nível de sedação alcançado                                                        |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 6             | Adormecido, sem resposta                                                          |
| 5             | Resposta adormecida, lenta à pulsação glabellar leve ou estímulo auditivo alto    |
| 4             | Adormecido, mas com resposta rápida à luz glabellar 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 carga 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  $\geq 3$ . 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 à 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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<br>(N = 175) | cloridrato de<br>dexmedetomidina<br>(N = 178) | Valor-p   |
|-----------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|-----------|
| <b>Dose média total (mg)<br/>de midazolam</b> | 19 mg                | 5 mg                                          | 0,0011*   |
| Desvio padrão                                 | 53 mg                | 19 mg                                         |           |
| <b>Uso categorizado de midazolam</b>          |                      |                                               |           |
| 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 carga inicial de 1 mcg/kg intravenosa durante 10 minutos. A infusão do medicamento do estudo foi ajustada para manter nível de sedação de Ramsay  $\geq 3$ . 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 à 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  $\geq 3$  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**

|                                              | <b>Placebo<br/>(N = 198)</b> | <b>cloridrato de<br/>dexmedetomidina<br/>(N = 203)</b> | <b>Valor-p</b> |
|----------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Dose média total (mg)<br/>de propofol</b> | 513 mg                       | 72 mg                                                  | < 0,0001*      |
| Desvio padrão                                | 782 mg                       | 249 mg                                                 |                |
| <b>Uso categorizado de propofol</b>          |                              |                                                        |                |
| 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 baixa.

#### 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]

### 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 ( $\geq 1000$  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 simpáticas 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 adrenoceptores alfa-2 pós-sinápticos, os quais, por sua vez, agem sobre a proteína G sensível à 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.

#### Farmacocinética

Após a administração intravenosa, a dexmedetomidina exibe 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 demonstra 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: Média  $\pm$  DP Parâmetros Farmacocinéticos**

| parâmetro                 | 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) |               |               |               |
|                           | 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   |
| Avg $C_{ss}^{\#}$ , ng/mL | 0,27 ± 0,05                                                                     | 0,27 ± 0,05   | 0,67 ± 0,10   | 1,37 ± 0,20   |

\* 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  $t_{1/2}$  foram 39,4 L/h, 152 L e 2,67 horas, respectivamente.

### Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio ( $V_{ss}$ ) de dexmedetomidina foi de aproximadamente 118 litros.

A ligação de dexmedetomidina às proteínas plasmáticas foi avaliada no plasma de indivíduos 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 indivíduos com insuficiência hepática, se comparada aos indivíduos saudáveis.

O potencial de deslocamento da ligação proteica de dexmedetomidina por fentanila, ceterolaco, 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 significativamente deslocado por cloridrato de dexmedetomidina.

### Metabolismo

A dexmedetomidina sofre biotransformação quase completa com muita 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.

### Eliminação

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 foi excretada dentro de 24 horas após a infusão. O fracionamento da radioatividade excretada na urina mostrou que os produtos de N-glucoronidação 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.

#### **Sexo**

Não houve diferença observada na farmacocinética de cloridrato de dexmedetomidina devido ao sexo.

#### **Geriatrics**

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

#### **Disfunção Hepática**

Em indivíduos 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 indivíduos saudáveis. Os valores médios de depuração para pacientes 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 a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar).

#### **Disfunção renal**

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

#### **Interação Medicamentosa**

**Estudos *in vitro*:** estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos não demonstraram evidências de interações medicamentosas mediadas através do citocromo P450 que pareceram ser clinicamente relevantes.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

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

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

**Este medicamento contém 3,622 mg/mL de sódio, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Administração do medicamento**

O cloridrato de dexmedetomidina deve ser administrado apenas por profissionais treinados no manejo de pacientes em tratamento intensivo ou em sala de operação. Devido aos conhecidos efeitos farmacológicos de cloridrato de dexmedetomidina, os pacientes devem ser monitorados continuamente enquanto estiverem recebendo cloridrato de dexmedetomidina.

#### **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. Uma vez que cloridrato de dexmedetomidina tem o potencial para aumentar bradicardia induzida por estímulo vagal, os médicos devem estar preparados para intervir.

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. Em estudos clínicos, o glicopirrolato ou a atropina foram eficazes no tratamento da maioria dos episódios de bradicardia induzida por 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**

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 indivíduos 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 indivíduos 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.

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.

#### **Farmacologia e/ou Toxicologia em 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 infusão subcutânea contínua de dexmedetomidina a 3 mcg/kg/hr e 10 mcg/kg/h 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.

#### **Hipertermia**

Cloridrato de dexmedetomidina pode induzir hipertermia que pode ser resistente aos métodos tradicionais de resfriamento. 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.

#### **Disfunção renal**

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes nefropatas.

#### **Uso Pediátrico**

A eficácia, segurança e farmacocinética de cloridrato de dexmedetomidina em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estudadas. Portanto, cloridrato de dexmedetomidina não deve ser utilizado nesta população.

Os 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. Um estudo aberto realizado em pacientes pediátricos para sedação processual também não atingiu seu objetivo de eficácia. O perfil de segurança de cloridrato de dexmedetomidina nesses estudos foi geralmente semelhante ao dos adultos, embora tenham sido observadas frequências aumentadas de eventos adversos de bradicardia, hipotensão e depressão respiratória no estudo de sedação na UTI do Japão.

#### **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 (a partir do dia de gestação 5 ao 16) 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 (a partir do dia de gestação 6 ao 18) 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 grávidas 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. Portanto, 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 desenvolvimento e da saúde da amamentação 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, ordenhare 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.

#### **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 ou assinar documentos legais, pode estar prejudicado por algum tempo após a sedação.

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

#### **Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade**

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

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. 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<sup>2</sup>) administrada a partir de 10 semanas antes do acasalamento nos machos e, 3 semanas antes e durante o acasalamento nas fêmeas.

## **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 saudáveis, 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.

### **Citocromo P450**

Estudos *in vitro* sugerem que cloridrato de dexmedetomidina é metabolizado por várias enzimas do citocromo P450, CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19 sem via aparentemente predominante. O cloridrato de dexmedetomidina mostrou fortes propriedades para inibição de CYP2D6, CYP3A4 e CYP2B6. Cautela deve ser utilizada durante a administração concomitante de cloridrato de dexmedetomidina com outros medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP2D6, CYP3A4 e CYP2B6.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O cloridrato de dexmedetomidina deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação. Não é necessário refrigeração.

Não contém conservantes. Não reutilizar as embalagens ou sobras da solução. Produto para uso único.

**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 incolor ou quase 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. Técnicas estritamente assépticas devem ser sempre mantidas durante o manuseio da infusão de dexmedetomidina.

Não contém conservantes. Destinado a aplicação única. Qualquer solução restante de uma embalagem já aberta deve ser descartada. Apresentações estéreis até a abertura da embalagem.

### **Modo de usar**

#### **PARA ABRIR**

Não retire a bolsa do invólucro até que esteja pronta para uso. Não utilize o produto caso o invólucro esteja danificado ou aberto. O invólucro é uma barreira contra a umidade. A embalagem interna mantém a esterilidade da solução. Não adicione nenhuma medicação à solução de **DEX Bolsa**. Rasgue o invólucro onde sinalizado e remova a bolsa com a solução de **DEX Bolsa**. Alguma opacidade do plástico pode ser observada e é devido à absorção de umidade durante o processo de esterilização. Tal ocorrência é normal e não altera a qualidade ou a segurança da solução. A opacidade vai diminuir aos poucos. Verifique se há vazamentos apertando a bolsa interna com firmeza. Se algum vazamento for encontrado, descarte a solução, uma vez que a esterilidade pode estar prejudicada. Não utilizar se a solução não estiver de límpida, incolor ou quase incolor e se o selo não estiver intacto.

## **PREPARAÇÃO PARA INFUSÃO CONTÍNUA INTRAVENOSA**

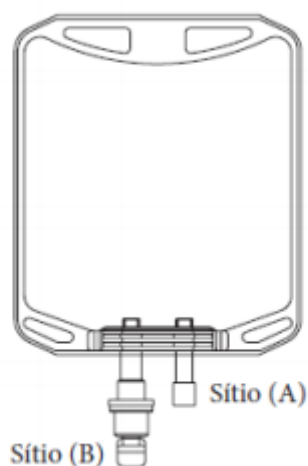
**(Use técnica asséptica)**

1. Pendurar a bolsa pela argola de apoio
2. Remover o protetor de plástico da “porta de saída” da medicação
3. Colocar o equipo para administração, seguindo as instruções que o acompanham.

### **Para abrir a embalagem:**

1. Rasgue o envoltório externo no picote e remova a bolsa com a solução.
2. Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.
3. Não use se a solução estiver turva ou se houver algum precipitado.
4. Use equipo estéril.

**ADVERTÊNCIA:** Não use as bolsas flexíveis em conexões em série. Esse tipo de uso pode resultar em embolia gasosa devido ao fato de que ar residual pode ser aspirado da embalagem primária antes que o líquido da embalagem secundária tenha terminado.



**Modo de uso:**

- 1 - Essa linha possui dois sítios diferentes e independentes: um sítio (A) que não pode ser utilizado para aditivação de medicamento e um sítio (B) para conexão do equipo;
- 2 - Há um lacre de segurança que protege o sítio conexão do equipo (B) e outro lacre que protege o sítio de aditivação (A) que precisam ser removidos somente no momento do uso. Eles são independentes, portanto, o lacre do sítio de aditivação não precisa ser retirado;
- 3 - Colocar a bolsa sobre a bancada;
- 4 - Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;
- 5 - Romper o lacre de segurança;
- 6 - Mesmo após a remoção do lacre, há um disco de elastômero protetor que sela o contato da solução com o ambiente externo;
- 7 - Introduzir o equipo (consultar as instruções de uso do equipo com o fabricante) no elastômero até conectá-lo totalmente ou até o seu segundo degrau. A conexão resultante deve ser firme e segura;
- 8 - Durante a introdução do equipo, a pinça rolete e a entrada de ar com filtro, se houver, devem estar fechadas;
- 9 - Ajustar o nível da solução na câmara gotejadora e realizar o preenchimento do equipo de modo a retirar todo o ar do sistema antes de conectar ao paciente;
- 10 - Administrar a solução por gotejamento conforme prescrição médica.

**Compatibilidade em infusão com equipo em Y:** foi demonstrado que cloridrato de dexmedetomidina é compatível com a coadministração em Y das seguintes preparações intravenosas: cloreto de sódio 0,9%, dextrose 5%, manitol 20%, solução de Ringer lactato, solução de sulfato de magnésio 100 mg/mL e solução de cloreto de potássio 0,3%.

**Compatibilidade com borracha natural:** Estudos de compatibilidade demonstraram o potencial de absorção de cloridrato de dexmedetomidina em alguns tipos de borracha natural. Embora cloridrato de dexmedetomidina seja administrado, é aconselhável usar componentes de administração feitos com juntas de borracha sintética ou borracha natural revestida.

**Incompatibilidade:** foi demonstrada incompatibilidade com: anfotericina B e diazepam.

O cloridrato de dexmedetomidina não deve ser coadministrado através do mesmo cateter intravenoso com sangue ou plasma porque a compatibilidade física não foi estabelecida.

**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.

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

**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

### Experiência de Estudos Clínicos

#### Sedação na Unidade de Terapia Intensiva

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 (> 2%), emergentes do tratamento foram hipotensão, hipertensão, bradicardia, febre, vômitos, hipoxemia, taquicardia, anemia, boca seca e náusea, e estão incluídos na tabela abaixo.

| Eventos adversos surgidos e relacionados <sup>#</sup> 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 ≤ 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. |                                                  |                                                      |                   |

Os efeitos adversos são relatados em ordem decrescente de frequência dentro de cada classe de sistema de órgão (SOC).

### Reações adversas com incidência >2% - população de sedação na UTI

#### Distúrbios do sistema linfático e sangue

Anemia

#### Distúrbios do metabolismo e nutrição

Hipovolemia, hiperglicemia, hipocalcemia, acidose

**Distúrbios psiquiátricos**

Agitação

**Distúrbios cardíacos**

Bradicardia, fibrilação atrial, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia ventricular

**Distúrbios vasculares**

Hipotensão, hipertensão

**Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino**

Atelectasia, derrame pleural, hipóxia, edema pulmonar, sibilância

**Distúrbios gastrintestinais**

Náusea, boca seca, vômito

**Distúrbios gerais e condições no local da administração**

Pirexia, hipertermia, calafrio, edema periférico

**Investigações**

Produção urinária reduzida

**Ferimento, envenenamento e complicações do procedimento**

Hemorragia pós-procedimento

**Reações adversas com incidência >2% - população de sedação de procedimento**

**Distúrbios cardíacos**

Bradicardia, taquicardia

**Distúrbios vasculares**

Hipotensão, hipertensão

**Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino**

Depressão respiratória, hipóxia, bradipneia

**Distúrbios gastrintestinais**

Náusea, boca seca

**Relatos pós-comercialização**

Além dos eventos relatados durante os estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso de cloridrato de dexmedetomidina após a aprovação. Porque essas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à droga.

**Distúrbios do sistema linfático e sangue**

Anemia

**Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Acidose, acidose respiratória, hipercalemia, aumento da fosfatase alcalina, sede, hipoglicemia, hipernatremia

**Distúrbios psiquiátricos**

Agitação, confusão, *delirium*, alucinação, ilusão

**Distúrbios do sistema nervoso**

Tontura, cefaleia, neuralgia, neurite, distúrbio da fala, convulsão

**Distúrbios oculares**

Fotopsia, visão anormal

**Distúrbios cardíacos**

Arritmia, arritmia ventricular, bradicardia, bloqueio atrioventricular, parada cardíaca, extra-sístoles, fibrilação atrial, bloqueio cardíaco, inversão de ondas t, taquicardia, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, distúrbio cardíaco, infarto do miocárdio

**Distúrbios vasculares**

Hemorragia, flutuação da pressão sanguínea, hipertensão, hipotensão

**Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino**

Apneia, broncoespasmo, dispneia, hipercapnia, hipoventilação, hipóxia, congestão pulmonar

**Distúrbios gastrintestinais**

Dor abdominal, diarreia, vômito, náusea

**Distúrbios hepatobiliares**

Aumento da gama-glutamil transpeptidase, função hepática anormal, hiperbilirrubinemia, aumento da alanina transaminase, aumento da aspartato aminotransferase

**Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

Aumento da sudorese

**Distúrbios renal e urinário**

Aumento da ureia nitrogenada no sangue, oligúria, poliúria

**Distúrbios gerais e condições no local da administração**

Pirexia, hiperpirexia, hipovolemia, anestesia leve, dor, rigidez.

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

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

A tolerabilidade de cloridrato de dexmedetomidina foi estudada em um estudo no qual os indivíduos 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 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:º 1.0298. 0558**

**Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446**

**Registrado por:**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

**Produzido por:**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

Avenida das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre / MG

CNPJ 44.734.671/0025-29

Indústria Brasileira

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

**USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/05/2021.**



**RM\_0558-01-01**

**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            | Nº Expediente | Assunto                                                                                                                        | Data do Expediente                             | Nº Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                               | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas                                                              |
| 15/12/2025                    | -----         | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12 | -----                                          | -----         | -----   | -----             | Adequações para<br>atendimento a RDC 768/22 | VP / VPS           | Embalagem contendo<br>5 bolsas de 100 mL<br>de solução para<br>infusão com 4<br>mcg/mL. |

|            |              |                                                                                                                                |            |              |                                                                                              |            |                                                                                                                                                               |              |                                                                                         |
|------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 15/12/2023 | 1429718/23-4 | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12 | 13/09/2022 | 4681021/22-8 | 11107 - RDC<br>73/2016 -<br>NOVO -<br>Ampliação do<br>prazo de<br>validade do<br>medicamento | 12/06/2023 | Bula do Paciente:<br>5. ONDE, COMO E POR<br>QUANTO TEMPO POSSO<br>GUARDAR ESTE<br>MEDICAMENTO?<br><br>Bula do Profissional<br>7. CUIDADOS DE<br>ARMAZENAMENTO | VP / VPS     | Embalagem contendo<br>5 bolsas de 100 mL<br>de solução para<br>infusão com 4<br>mcg/mL. |
| 04/08/2021 | 3042035/21-2 | 10457 – SIMILAR<br>– Inclusão Inicial<br>de Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12                           | -----      | -----        | -----                                                                                        | -----      | Inclusão inicial de texto de<br>bula                                                                                                                          | (VP /<br>VPS | Embalagem contendo 5<br>bolsas de 100 mL de<br>solução para infusão com<br>4 mcg/mL.    |