

cloridrato de dexmedetomidina
solução injetável
100 mcg/mL

Dexmedetomidina

Solução Injetável, USP

DESTAQUES DAS INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO

Esses destaques não incluem todas as informações necessárias para usar a SOLUÇÃO INJETÁVEL DE DEXMEDETOMIDINA com segurança e eficácia. Veja as informações de prescrição completas para a SOLUÇÃO INJETÁVEL DE DEXMEDETOMIDINA.

DEXMEDETOMIDINA solução injetável para administração intravenosa
Aprovação inicial nos EUA: 1999

INDICAÇÕES E USO

A solução injetável de dexmedetomidina é um agonista alfa₂-adrenérgico relativamente seletivo, indicado para:

- Sedação de pacientes inicialmente intubados e ventilados mecanicamente durante o tratamento em terapia intensiva. Administrar a solução injetável de dexmedetomidina por infusão contínua sem exceder 24 horas. (1.1)
- Sedação de pacientes não entubados antes e/ou durante procedimentos cirúrgicos e outros. (1.2)

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

- Individualizar e titular a dose injetável de dexmedetomidina para o efeito clínico desejado. (2.1)
- Administrar a solução injetável de dexmedetomidina utilizando um dispositivo de infusão controlada. (2.1)
- Diluir o conteúdo do frasco de 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) em solução de cloreto de sódio a 0,9% para atingir a concentração necessária (4 mcg/mL) antes da administração. (2.4)

Para Sedação em Adultos em Unidade de Terapia Intensiva: geralmente inicie com um mcg/kg por 10 minutos, seguido por uma infusão de manutenção de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hora. (2.2)

Para Sedação Processual em Adultos: Geralmente inicie com um mcg/kg durante 10 minutos, seguido por uma infusão de manutenção iniciada com 0,6 mcg/kg/hora e titulada para atingir o efeito clínico desejado com doses variando de 0,2 a 1 mcg/kg/hora. (2.2)

Doses Alternativas: recomendadas para pacientes com mais de 65 anos de idade e pacientes acordados com intubação por fibra óptica. (2.2)

FORMAS FARMACÊUTICAS E CONCENTRAÇÕES

Solução injetável de dexmedetomidina, 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) em um frasco de vidro. Para ser usado após diluição. (3)

CONTRAINDICAÇÕES

Nenhuma (4)

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Monitoramento:** monitore continuamente os pacientes enquanto recebem a solução injetável de dexmedetomidina. (5.1)
- **Bradicardia e parada sinusal:** ocorreram em voluntários jovens e saudáveis com tônus vagal elevado ou pela administração por vias diferentes, por exemplo, administração intravenosa rápida ou em bolus. (5.2)
- **Hipotensão e Bradicardia:** intervenção médica pode ser necessária. Pode ser mais pronunciado em pacientes com hipovolemia, diabetes mellitus ou hipertensão crônica e em idosos. Use com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco avançado ou disfunção ventricular grave. (5.2)
- **Coadministração com outros vasodilatadores ou agentes cronotrópicos negativos:** use com cautela devido aos efeitos farmacodinâmicos aditivos. (5.2)
- **Hipertensão temporária:** observada principalmente durante a dose de ataque. Considere a redução na taxa de infusão de ataque. (5.3)
- **Excitabilidade:** os pacientes podem ficar excitados/alertas com a estimulação; isto por si só não deve ser considerado falta de eficácia. (5.4)
- **Tolerância e Taquifilaxia:** a exposição prolongada à dexmedetomidina além de 24 horas pode estar associada à tolerância e taquifilaxia e um aumento relacionado à dose em eventos adversos. (5.6)

REAÇÕES ADVERSAS

- As reações adversas mais comuns (incidência > 2%) são hipotensão, bradicardia e boca seca. (6.1)
- As reações adversas associadas às infusões > 24 horas de duração incluem SDRA, insuficiência respiratória e agitação. (6.1)

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Anestésicos, sedativos, hipnóticos, opioides: aumento dos efeitos farmacodinâmicos. Pode ser necessário reduzir a dosagem da solução injetável de dexmedetomidina ou da medicação concomitante. (7.1)

USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

- **Gravidez:** com base em dados de animais, pode causar danos fetais. (8.1)
- **Mães lactantes:** deve ser administrado com cuidado em mulheres em período de amamentação. (8.3)
- **Pacientes geriátricos:** a redução da dose deve ser considerada. (2.2, 2.3, 5.2, 8.5)
- **Insuficiência hepática:** a redução da dose deve ser considerada. (2.2, 2.3, 5.7, 8.6)

Veja 17 para INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE.

Revisão: 3/2020

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO INTEGRAIS: ÍNDICE*

1 INDICAÇÕES E USO

- 1.1 Sedação em Unidade de Terapia Intensiva
- 1.2 Sedação Processual

2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

- 2.1 Orientações posológicas
- 2.2 Informações sobre posologia
- 2.3 Ajuste de dosagem
- 2.4 Preparação da solução
- 2.5 Administração com outros fluidos
- 2.6 Compatibilidade com a borracha natural

3 FORMAS FARMACÊUTICAS E CONCENTRAÇÕES

4 CONTRAINDICAÇÕES

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- 5.1 Administração do Medicamento
- 5.2 Hipotensão, Bradicardia e Parada sinusal
- 5.3 Hipertensão Temporária
- 5.4 Excitabilidade
- 5.5 Abstinência
- 5.6 Tolerância e Taquifilaxia
- 5.7 Disfunção hepática

6 REAÇÕES ADVERSAS

- 6.1 Experiência dos ensaios clínicos
- 6.2 Experiência pós-comercialização

7 INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

- 7.1 Anestésicos, Sedativos, Hipnóticos, Opioides
- 7.2 Bloqueadores Neuromusculares

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

- 8.1 Gravidez
- 8.2 Trabalho de parto e parto
- 8.3 Mães lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Disfunção hepática

9 ABUSO E DEPENDÊNCIA DA DROGA

- 9.1 Substância controlada
- 9.3 Dependência

10 SUPERDOSE

11 DESCRIÇÃO

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de ação

12.2 Farmacodinâmica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

13.2 Toxicologia e/ou farmacologia animal

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.1 Sedação em Unidade de Terapia Intensiva

14.2 Sedação Processual

16 FORNECIMENTO/ARMAZENAGEM E MANIPULAÇÃO

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

*As seções ou subseções omitidas nas informações de prescrição integrais não estão listadas.

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO INTEGRAIS

1 INDICAÇÕES E USO

1.1 Sedação em Unidade de Terapia Intensiva

A solução injetável de dexmedetomidina é indicada para sedação de pacientes inicialmente intubados e ventilados mecanicamente durante o tratamento em terapia intensiva. A solução injetável de dexmedetomidina deve ser administrada por infusão contínua sem exceder 24 horas.

A solução injetável de dexmedetomidina tem sido infundida continuamente em pacientes ventilados mecanicamente antes da extubação, durante a extubação e pós-extubação. Não é necessário descontinuar a solução injetável de dexmedetomidina antes da extubação.

1.2 Sedação Processual

A solução injetável de dexmedetomidina é indicada para sedação de pacientes não intubados antes e / ou durante procedimentos cirúrgicos e outros procedimentos.

2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

2.1 Orientações posológicas

- A dosagem da solução injetável de dexmedetomidina deve ser individualizada e titulada para a resposta clínica desejada.
- A solução injetável de dexmedetomidina não é indicada para infusões com duração superior a 24 horas.

- A solução injetável de dexmedetomidina deve ser administrada usando um dispositivo de infusão controlada.

2.2 Informações de dosagem

Tabela 1: informações de dosagem

INDICAÇÃO	DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO
Início da Sedação em Unidade de Terapia Intensiva	<p>Para pacientes adultos: uma infusão de ataque de um mcg/kg durante 10 minutos.</p> <p>Para pacientes adultos em transição para a terapia sedativa alternativa: uma dose de ataque pode não ser necessária.</p> <p>Para pacientes com mais de 65 anos de idade: uma redução da dose deve ser considerada [ver Uso em Populações Específicas (8.5)].</p> <p>Para pacientes adultos com função hepática comprometida: uma redução da dose deve ser considerada [ver Uso em Populações Específicas (8.6), Farmacologia Clínica (12.3)].</p>
Manutenção da Sedação em Unidade de Terapia Intensiva	<p>Para pacientes adultos: uma infusão de manutenção de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hora. A taxa de infusão de manutenção deve ser ajustada para atingir o nível de sedação desejado.</p> <p>Para pacientes com mais de 65 anos de idade: uma redução da dose deve ser considerada [ver Uso em Populações Específicas (8.5)].</p> <p>Para pacientes adultos com função hepática comprometida: uma redução da dose deve ser considerada [ver Uso em Populações Específicas (8.6), Farmacologia Clínica (12.3)].</p>
Início da Sedação Processual	<p>Para pacientes adultos: uma infusão de ataque de um mcg/kg durante 10 minutos. Para procedimentos menos invasivos, como cirurgia oftalmológica, uma infusão inicial de 0,5 mcg/kg administrada durante 10 minutos pode ser adequada.</p> <p>Para intubação acordada com fibra óptica em pacientes adultos: uma infusão de ataque de um mcg/kg em 10 minutos.</p> <p>Para pacientes com mais de 65 anos de idade: uma infusão de ataque de 0,5 mcg/kg durante 10 minutos [ver Uso em Populações Específicas (8.5)].</p> <p>Para pacientes adultos com função hepática comprometida: uma redução da dose deve ser considerada [ver Uso em Populações Específicas (8.6), Farmacologia Clínica (12.3)].</p>
Manutenção da sedação processual	<p>Para pacientes adultos: a infusão de manutenção é geralmente iniciada a 0,6 mcg/kg/hora e titulada para atingir o efeito clínico desejado com doses variando de 0,2 a 1 mcg/kg/hora. A taxa de infusão de manutenção deve ser ajustada para atingir o nível de sedação desejado.</p> <p>Para intubação com fibra óptica em pacientes adultos acordados: uma infusão de manutenção de 0,7 mcg/kg/hora é recomendada até que o tubo endotraqueal seja fixado.</p> <p>Para pacientes com mais de 65 anos de idade: uma redução da dose deve ser considerada [ver Uso em Populações Específicas (8.5)].</p> <p>Para pacientes adultos com disfunção hepática: uma redução da dose deve ser considerada [ver Uso em Populações Específicas (8.6), Farmacologia Clínica (12.3)].</p>

2.3 Ajuste de dosagem

Devido a possíveis interações farmacodinâmicas, pode ser necessária uma redução na dosagem da solução injetável de dexmedetomidina ou outros anestésicos, sedativos, hipnóticos ou opioides concomitantes quando coadministrados [ver Interações Medicamentosas (7.1)].

Pode ser necessário considerar reduções de dosagem para pacientes adultos com insuficiência hepática e pacientes geriátricos [ver Advertências e Precauções (5.7), Uso em Populações Específicas (8.6), Farmacologia Clínica (12.3)].

2.4 Preparação da solução

Uma técnica asséptica estrita deve sempre ser mantida durante o manuseio da solução injetável de dexmedetomidina.

Os medicamentos destinados a serem administrados por via parenteral devem ser inspecionados visualmente para a detecção de partículas ou descoloração, antes da administração, sempre que a solução ou o recipiente o permitirem.

Solução injetável de dexmedetomidina, 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL): a solução injetável de dexmedetomidina deve ser diluída com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% para atingir a concentração necessária (4 mcg/mL) antes da administração. O preparo das soluções é o mesmo, seja para a dose de ataque ou para a infusão de manutenção.

Para preparar a infusão, retire 2 mL da solução injetável de dexmedetomidina e adicione até 48 mL da solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% para um total de 50 mL. Agitar suavemente para misturar bem.

Descartar a porção não utilizada.

2.5 Administração com outros fluidos

A infusão por solução injetável de dexmedetomidina não deve ser coadministrada através do mesmo cateter intravenoso com sangue ou plasma, porque a compatibilidade física não foi estabelecida.

A solução injetável de dexmedetomidina demonstrou ser incompatível quando administrada com os seguintes medicamentos: anfotericina B, diazepam.

A solução injetável de dexmedetomidina demonstrou ser compatível quando administrada com os seguintes fluidos intravenosos:

- Cloreto de sódio a 0,9% em água
- dextrose a 5% em água
- manitol a 20%
- Solução de Ringer com lactato
- Solução de 100 mg/mL de sulfato de magnésio
- Solução de cloreto de potássio a 0,3%

2.6 Compatibilidade com a borracha natural

Estudos de compatibilidade demonstraram o potencial de absorção do cloridrato de dexmedetomidina por alguns tipos de borracha natural. Embora a solução injetável de dexmedetomidina seja dosada de modo a

produzir efeitos, é aconselhável usar componentes de administração feitos com juntas de borracha natural revestida ou sintética.

3 FORMAS FARMACÊUTICAS E CONCENTRAÇÕES

Solução injetável de dexmedetomidina USP, 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) em um frasco de vidro. Para ser usado após diluição.

4 CONTRAINDICAÇÕES

Nenhuma.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Administração do Medicamento

A solução injetável de dexmedetomidina deve ser administrada apenas por pessoas com experiência no tratamento de pacientes em terapia intensiva ou em sala de cirurgia. Devido aos efeitos farmacológicos conhecidos da solução injetável de dexmedetomidina, os pacientes devem ser monitorados continuamente enquanto recebem a solução injetável de dexmedetomidina.

5.2 Hipotensão, bradicardia, e parada sinusal

Episódios clinicamente significativos de bradicardia e parada sinusal foram relatados com a administração de solução injetável de dexmedetomidina em voluntários adultos jovens e saudáveis com tônus vagal elevado ou com diferentes vias de administração, incluindo administração intravenosa rápida ou em bolus.

Relatos de hipotensão e bradicardia foram associados à infusão de solução injetável de dexmedetomidina. Alguns desses casos resultaram em fatalidades. Se intervenção médica for necessária, o tratamento pode incluir diminuição ou interrupção da infusão da solução injetável de dexmedetomidina, aumentando o índice de administração intravenosa de fluidos, elevação das extremidades inferiores e uso de agentes pressores. Como a solução injetável de dexmedetomidina tem potencial para aumentar a bradicardia induzida por estímulos vagais, os médicos devem estar preparados para intervir. A administração intravenosa de agentes anticolinérgicos (por exemplo, glicopirrolato, atropina) deve ser considerada para modificar o tônus vagal. Em ensaios clínicos, o glicopirrolato ou a atropina foram eficazes no tratamento da maioria dos episódios de bradicardia induzida pelo cloridrato de dexmedetomidina. No entanto, em alguns pacientes com disfunção cardiovascular significativa, medidas de ressuscitação mais avançadas foram necessárias. Deve-se ter cautela ao administrar a solução injetável de dexmedetomidina em pacientes com bloqueio cardíaco avançado e/ou disfunção ventricular grave. Uma vez que a solução injetável de dexmedetomidina reduz a atividade do sistema nervoso simpático, pode-se esperar que hipotensão e/ou bradicardia sejam mais pronunciadas em pacientes com hipovolemia, diabetes mellitus ou hipertensão crônica e em pacientes idosos.

Em ensaios clínicos em que outros vasodilatadores ou agentes cronotrópicos negativos foram coadministrados com a solução injetável de dexmedetomidina, não foi observado um efeito farmacodinâmico aditivo. No entanto, deve-se ter cuidado quando esses agentes são administrados concomitantemente com a solução injetável de dexmedetomidina.

5.3 Hipertensão Temporária

Hipertensão temporária foi observada principalmente durante a dose de ataque em associação com os efeitos vasoconstritores periféricos iniciais da solução injetável de dexmedetomidina. O tratamento de hipertensão temporária geralmente não tem sido necessário, embora a redução da taxa de infusão de ataque seja desejável.

5.4 Excitabilidade

Observou-se que alguns pacientes que receberam solução injetável de dexmedetomidina ficam despertos e alertas quando estimulados. Este fato isolado não deve ser considerado como evidência de falta de eficácia na ausência de outros sinais e sintomas clínicos.

5.5 Abstinência

Sedação em unidade de terapia intensiva: com administração de até 7 dias, independentemente da dose, 12 (5%) indivíduos adultos usando a solução injetável de dexmedetomidina experimentaram pelo menos 1 evento relacionado à abstinência nas primeiras 24 horas após a descontinuação do medicamento do estudo e 7 (3%) solução injetável de dexmedetomidina indivíduos adultos experimentaram pelo menos 1 evento de 24 a 48 horas após o final do medicamento do estudo. Os eventos mais comuns foram náuseas, vômitos e agitação.

Em indivíduos adultos, a taquicardia e a hipertensão que requerem intervenção nas 48 horas após a descontinuação do medicamento do estudo ocorreram em frequências <5%. Se ocorrer taquicardia e/ou hipertensão após a descontinuação da solução injetável de dexmedetomidina, a terapia de suporte é indicada.

Sedação processual: em indivíduos adultos, os sintomas de abstinência não foram observados após a interrupção das infusões de curto prazo da solução injetável de dexmedetomidina (<6 horas).

5.6 Tolerância e Taquifilaxia

O uso de dexmedetomidina além de 24 horas tem sido associado à tolerância e taquifilaxia e um aumento relacionado à dose em reações adversas [ver Reações adversas (6.1)].

5.7 Disfunção hepática

Uma vez que a depuração da dexmedetomidina diminui com a gravidade do comprometimento hepático, a redução da dose deve ser considerada em pacientes com comprometimento da função hepática [ver Posologia e Administração (2.2, 2.3)].

6 REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas clinicamente significativas são descritas em outras partes da bula:

- Hipotensão, bradicardia e parada sinusal [ver Advertências e Precauções (5.2)]
- Hipertensão temporária [ver Advertências e precauções (5.3)]

6.1 Experiência dos ensaios clínicos

Uma vez que os ensaios clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

As reações adversas mais comuns decorrentes do tratamento, ocorrendo em mais de 2% dos pacientes tanto na Unidade de Terapia Intensiva quanto nos estudos de sedação processual, incluem hipotensão, bradicardia e boca seca.

Sedação em Unidade de Terapia Intensiva: as informações sobre reações adversas são derivadas de testes de infusão contínua de solução injetável de dexmedetomidina para sedação em internados em unidade de terapia intensiva em que 1.007 pacientes adultos receberam solução injetável de dexmedetomidina. A dose média total foi de 7,4 mcg/kg (intervalo: 0,8 a 84,1), a dose média por hora foi de 0,5 mcg/kg/h (intervalo: 0,1 a 6,0) e a duração média da infusão de 15,9 horas (intervalo: 0,2 a 157,2). A população tinha entre 17 e 88 anos de idade, 43% tinham 65 anos de idade, 77% homens e 93% caucasianos. As reações adversas emergentes do tratamento que ocorrem com uma incidência de > 2% são apresentadas na Tabela 2. As reações adversas mais frequentes foram hipotensão, bradicardia e boca seca [ver Advertências e Precauções (5.2)].

Tabela 2: Reações adversas com uma incidência > 2% - População de sedação em adultos em unidade de terapia intensiva < 24 horas*

Evento Adverso	Todas as soluções injetáveis de dexmedetomidina (N = 1007) (%)	Solução injetável de dexmedetomidina randomizada (N = 798) (%)	Placebo (N = 400) (%)	Propofol (N = 188) (%)
Hipotensão	25%	24%	12%	13%
Hipertensão	12%	13%	19%	4%
Náusea	9%	9%	9%	11%
Bradicardia	5%	5%	3%	0
Fibrilação auricular	4%	5%	3%	7%
Pirexia	4%	4%	4%	4%
Boca Seca	4%	3%	1%	1%
Vômito	3%	3%	5%	3%
Hipovolemia	3%	3%	2%	5%
Atelectasia	3%	3%	3%	6%
Derrame Pleural	2%	2%	1%	6%
Agitação	2%	2%	3%	1%
Taquicardia	2%	2%	4%	1%
Anemia	2%	2%	2%	2%
Hipertermia	2%	2%	3%	0
Calafrio	2%	2%	3%	2%
Hiperglicemia	2%	2%	2%	3%
Hipoxia	2%	2%	2%	3%
Hemorragia pós-procedimento	2%	2%	3%	4%
Edema Pulmonar	1%	1%	1%	3%
Hipocalcemia	1%	1%		2%
Acidose	1%	1%	1%	2%

Diminuição da produção de urina	1%	1%		2%
Taquicardia sinusal	1%	1%	1%	2%
Taquicardia ventricular	< 1%	1%	1%	5%
Sibilância	< 1%	1%		2%
Edema periférico	< 1%		1%	2%

*26 indivíduos no grupo de todas as soluções injetáveis de dexmedetomidina e 10 indivíduos no grupo de solução injetável de dexmedetomidina randomizada foram expostos por mais de 24 horas

As informações de reações adversas também foram derivadas dos ensaios de infusão contínua controlada por placebo de solução injetável de dexmedetomidina para sedação na unidade de terapia intensiva cirúrgica em que 387 pacientes adultos receberam solução injetável de dexmedetomidina por menos de 24 horas. Os eventos adversos decorrentes do tratamento mais frequentemente observados incluíram hipotensão, hipertensão, náusea, bradicardia, febre, vômito, hipóxia, taquicardia e anemia (ver Tabela 3).

Tabela 3: eventos adversos emergentes do tratamento que ocorrem em > 1% de todos os pacientes adultos tratados com dexmedetomidina nos estudos de infusão contínua controlada por placebo e randomizados < 24 horas em estudos de sedação na UTI

Evento Adverso	Dexmedetomidina randomizada (N = 387)	Placebo (N = 379)
Hipotensão	28%	13%
Hipertensão	16%	18%
Náusea	11%	9%
Bradicardia	7%	3%
Febre	5%	4%
Vômito	4%	6%
Fibrilação auricular	4%	3%
Hipoxia	4%	4%
Taquicardia	3%	5%
Hemorragia	3%	4%
Anemia	3%	2%
Boca Seca	3%	1%
Rigidez	2%	3%
Agitação	2%	3%
Hiperpirexia	2%	3%
Dor	2%	2%
Hiperglicemia	2%	2%
Acidose	2%	2%
Derrame Pleural	2%	1%
Oligúria	2%	< 1%
Sede	2%	< 1%

Em um ensaio clínico controlado, a solução injetável de dexmedetomidina foi comparada ao midazolam para sedação na UTI com duração superior a 24 horas em pacientes adultos. Os principais eventos adversos emergentes do tratamento que ocorrem em pacientes tratados com dexmedetomidina ou midazolam no estudo de infusão contínua com comparador ativo randomizado para sedação de longa duração em unidade de terapia intensiva são fornecidos na Tabela 4. O número (%) de indivíduos que

tiveram um aumento relacionado à dose em eventos adversos emergentes do tratamento por faixa da taxa da dose ajustada para manutenção no grupo de solução injetável de dexmedetomidina é fornecido na Tabela 5.

Tabela 4: principais eventos adversos emergentes do tratamento que ocorrem em pacientes adultos tratados com dexmedetomidina ou midazolam no estudo de infusão contínua com comparador ativo randomizado para sedação de longa duração em unidade de terapia intensiva

Evento Adverso	Dexmedetomidina (N = 244)	Midazolam (N = 122)
Hipotensão ¹	56%	56%
Hipotensão que requer intervenção	28%	27%
Bradycardia ²	42%	19%
Bradycardia que requer intervenção	5%	1%
Hipertensão Sistólica ³	28%	42%
Taquicardia ⁴	25%	44%
Taquicardia que requer intervenção	10%	10%
Hipertensão diastólica ³	12%	15%
Hipertensão ³	11%	15%
Hipertensão que requer intervenção [†]	19%	30%
Hipocalemia	9%	13%
Pirexia	7%	2%
Agitação	7%	6%
Hiperglicemia	7%	2%
Constipação	6%	6%
Hipoglicemia	5%	6%
Insuficiência respiratória	5%	3%
Insuficiência renal aguda	2%	1%
Síndrome do desconforto respiratório agudo	2%	1%
Edema generalizado	2%	6%
Hipomagnesemia	1%	7%

[†] inclui qualquer tipo de hipertensão

¹ A hipotensão foi definida em termos absolutos como pressão arterial sistólica de <80 mmHg ou pressão arterial diastólica de <50 mmHg ou em termos relativos como $\leq 30\%$ menor do que o valor de infusão do medicamento pré-estudo

² A bradicardia foi definida em termos absolutos como <40 bpm ou em termos relativos como $\leq 30\%$ menor que o valor de infusão do medicamento pré-estudo

³ A hipertensão foi definida em termos absolutos como pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou pressão arterial diastólica > 100 mmHg ou em termos relativos como $\geq 30\%$ maior do que o valor de infusão do medicamento pré-estudo

⁴ A taquicardia foi definida em termos absolutos como > 120 bpm ou em termos relativos como $\geq 30\%$ maior do que o valor de infusão do medicamento pré-estudo

Os seguintes eventos adversos ocorreram entre 2 e 5% para solução injetável de dexmedetomidina e midazolam, respectivamente: insuficiência renal aguda (2,5%, 0,8%), síndrome do desconforto respiratório agudo (2,5%, 0,8%) e insuficiência respiratória (4,5%, 3,3%).

Tabela 5: número (%) de indivíduos adultos que tiveram um aumento nos eventos adversos emergentes do tratamento relacionado à dose por faixa de taxa de dose ajustada de manutenção no grupo de solução injetável de dexmedetomidina

Evento Adverso	Solução injetável de dexmedetomidina (mcg/kg/h)		
	> 0,7* (N = 95)	> 0,7 a ≤ 1,1* (N = 78)	> 1,1* (N = 71)
Constipação	6%	5%	14%
Agitação	5%	8%	14%
Ansiedade	5%	5%	9%
Edema periférico	3%	5%	7%
Fibrilação auricular	2%	4%	9%
Insuficiência respiratória	2%	6%	10%
Síndrome do desconforto respiratório agudo	1%	3%	9%

*Dose média de manutenção durante toda a administração do medicamento do estudo de Sedação Processual: as informações de reações adversas são derivadas dos dois estudos para sedação processual [ver Estudos Clínicos (14.2)] em que 318 pacientes adultos receberam solução injetável de dexmedetomidina. A dose total média foi 1.6 mcg/kg (faixa: 0,5 a 6,7), a dose média por hora foi de 1,3 mcg / kg / h (faixa: 0,3 a 6,1) e a duração média da infusão de 1,5 horas (faixa: 0,1 a 6,2). A população tinha entre 18 e 93 anos de idade, Asa I-IV, 30% s 65 anos de idade, 52% homens e 61% caucasianos.

As reações adversas emergentes do tratamento que ocorrem com uma incidência de > 2% são fornecidas na Tabela 6. As reações adversas mais frequentes foram hipotensão, bradicardia e boca seca [ver Advertências e Precauções (5.2)]. Os critérios pré-especificados para os sinais vitais a serem notificados como reações adversas estão indicados nas notas de rodapé abaixo da tabela. A diminuição da frequência respiratória e da hipóxia foi semelhante entre a solução injetável de dexmedetomidina e os grupos comparadores em ambos os estudos.

Tabela 6: reações adversas com uma incidência > 2% - População de sedação processual

Evento Adverso	Solução injetável de dexmedetomidina N = 318 (%)	Placebo N = 113 (%)
Hipotensão ¹	54%	30%
Depressão respiratória ²	37%	32%
Bradicardia ³	14%	4%
Hipertensão ⁴	13%	24%
Taquicardia ⁵	5%	17%
Náusea	3%	2%
Boca Seca	3%	1%
Hipóxia ⁶	2%	3%
Bradipneia	2%	4%

¹ A hipotensão foi definida em termos absolutos e relativos como pressão arterial sistólica de < 80 mmHg ou ≤ 30% menor do que o valor de infusão do medicamento pré-estudo, ou pressão arterial diastólica de < 50 mmHg

² A depressão respiratória foi definida em termos absolutos e relativos como frequência respiratória (RR) < 8 batimentos por minuto ou diminuição > 25% da base de referência

³ A bradicardia foi definida em termos absolutos e relativos como < 40 batimentos por minuto ou $\leq 30\%$ menor do que o valor de infusão do medicamento pré-estudo

⁴ A hipertensão foi definida em termos absolutos e relativos como pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou $\geq 30\%$ maior do que o valor de infusão do medicamento pré-estudo ou pressão arterial diastólica > 100 mmHg

⁵ A taquicardia foi definida em termos absolutos e relativos como > 120 batimentos por minuto ou $\geq 30\%$ maior do que o valor de infusão do medicamento pré-estudo

⁶ A hipóxia foi definida em termos absolutos e relativos como SpO₂ < 90% ou diminuição de 10% da base de referência

6.2 Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação da solução injetável de dexmedetomidina. Como estas reações são notificadas de maneira voluntária a partir de uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

A hipotensão e a bradicardia foram as reações adversas mais comuns associadas ao uso da solução injetável de dexmedetomidina durante o uso pós-aprovação do medicamento.

Tabela 7: reações adversas experimentadas durante o uso pós-aprovação da solução injetável de dexmedetomidina

Classes de sistemas de órgãos	Termo preferencial
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia
Cardiopatias	Arritmia, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular, bradicardia, parada cardíaca, distúrbio cardíaco, extrassístoles, infarto do miocárdio, taquicardia supraventricular, taquicardia, arritmia ventricular, taquicardia ventricular
Doenças oculares	Fotopsia, deficiência visual
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Calafrios, hiperpirexia, dor, pirexia, sede
Doenças hepatobiliares	Função hepática anormal, hiperbilirrubinemia
Investigações	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da ureia sanguínea, inversão da onda T do eletrocardiograma, aumento da gama glutamil transferase, QT do eletrocardiograma prolongado
Doenças metabólicas e nutricionais	Acidose, hipercalcemia, hipoglicemia, hipovolemia, hipernatremia
Distúrbios do sistema nervoso	Convulsão, tontura, dor de cabeça, neuralgia, neurite, distúrbio da fala
Distúrbios psiquiátricos	Agitação, estado de confusão, delírio, alucinação, ilusão
Doenças renais e urinárias	Oligúria, poliúria
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Apneia, broncoespasmo, dispneia, hipercapnia, hipoventilação, hipóxia, congestão pulmonar, acidose respiratória
Doenças de pele e do tecido subcutâneo	Hiperidrose, prurido, erupção cutânea, urticária

Procedimentos cirúrgicos e médicos	Anestesia ligeira
Doenças vasculares	Flutuação da pressão arterial, hemorragia, hipertensão, hipotensão

7 INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

7.1 Anestésicos, Sedativos, Hipnóticos, Opioides

A coadministração de solução injetável de dexmedetomidina com anestésicos, sedativos, hipnóticos e opioides pode levar a um aumento dos efeitos. Estudos específicos confirmaram esses efeitos com sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanil e midazolam. Não foram demonstradas interações farmacocinéticas entre a solução injetável de dexmedetomidina e isoflurano, propofol, alfentanil e midazolam. No entanto, devido a possíveis interações farmacodinâmicas, quando coadministrado com solução injetável de dexmedetomidina, pode ser necessária uma redução na dosagem da solução injetável de dexmedetomidina ou do anestésico, sedativo, hipnótico ou opioide concomitante.

7.2 Bloqueadores Neuromusculares

Em um estudo com 10 voluntários adultos saudáveis, a administração de solução injetável de dexmedetomidina por 45 minutos a uma concentração plasmática de um ng/mL não resultou em aumentos clinicamente significativos na magnitude do bloqueio neuromuscular associado à administração de rocurônio.

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

Gravidez Categoria C: não existem estudos adequados e bem controlados sobre o uso de solução injetável de dexmedetomidina em mulheres grávidas. Em um estudo *in vitro* sobre placenta humana, ocorreu transferência placentária de dexmedetomidina. Em um estudo em ratas grávidas, foi observada transferência placentária de dexmedetomidina quando a dexmedetomidina radiomarcada foi administrada por via subcutânea. Assim, a exposição fetal deve ser esperada em humanos, e a solução injetável de dexmedetomidina deve ser usada durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto.

Os efeitos teratogênicos não foram observados em ratos após a administração subcutânea de dexmedetomidina durante o período de organogênese fetal (do dia 5 ao 16 da gestação) com doses de 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 após administração intravenosa de dexmedetomidina durante o período de organogênese fetal (do dia 6 ao 18 de gestação) com doses de 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). No entanto, a toxicidade fetal, evidenciada pelo aumento das perdas pós-implantação e redução dos filhotes vivos, foi observada em ratos com uma dose subcutânea de 200 mcg/kg. A dose sem efeito em ratos foi de 20 mcg/kg (representando uma dose inferior à dose máxima intravenosa humana recomendada com base na comparação da área da superfície corporal). Em outro estudo de toxicidade reprodutiva, quando a dexmedetomidina foi administrada por via subcutânea a ratas grávidas a 8 e 32 mcg/kg (representando uma dose menor do que a dose máxima intravenosa humana recomendada com base em uma comparação da área da superfície corporal) desde o dia 16 de gestação até o desmame, foram observados pesos menores na prole. Além disso, quando a prole do grupo de 32 mcg/kg foi autorizada a acasalar, foi

observada elevada toxicidade fetal e embrionária e atraso no desenvolvimento motor na prole da segunda geração.

8.2 Trabalho de parto e parto

A segurança da solução injetável de dexmedetomidina durante o trabalho de parto e o parto não foi estudada.

8.3 Mães lactantes

Não se sabe se o cloridrato de dexmedetomidina é excretado no leite humano. A dexmedetomidina radiomarcada administrada por via subcutânea em ratas lactantes foi excretada no leite. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela ao administrar a solução injetável de dexmedetomidina em mulheres que amamentam.

8.4 Uso pediátrico

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para sedação processual ou em UTI em pacientes pediátricos. Um ensaio clínico cego com avaliador em pacientes pediátricos e dois estudos abertos em neonatos foram conduzidos para avaliar a eficácia da sedação na UTI. Esses estudos não cumpriram os seus objetivos primários de eficácia, e os dados de segurança apresentados foram insuficientes para caracterizar totalmente o perfil de segurança da solução injetável de dexmedetomidina nessa população de pacientes. O uso de dexmedetomidina para sedação processual em pacientes pediátricos não foi avaliado.

8.5 Uso geriátrico

Sedação em Unidade de Terapia Intensiva: um total de 729 pacientes nos estudos clínicos tinham 65 anos de idade ou mais. Um total de 200 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais. Em pacientes com mais de 65 anos de idade, foi observada uma incidência mais elevada de bradicardia e hipotensão após a administração de solução injetável de dexmedetomidina [ver Advertências e Precauções (5.2)]. Portanto, uma redução da dose pode ser considerada em pacientes com mais de 65 anos de idade [ver Posologia e Administração (2.2, 2.3) e Farmacologia Clínica (12.3)].

Sedação processual: um total de 131 pacientes nos estudos clínicos tinham 65 anos de idade ou mais. Um total de 47 pacientes tinham 75 anos ou mais. A hipotensão ocorreu com maior incidência em pacientes tratados com solução injetável de dexmedetomidina com 65 anos ou mais (72%) e 75 anos ou mais (74%), em comparação com pacientes < 65 anos (47%). Recomenda-se uma dose de ataque reduzida de 0,5 mcg/kg administrada ao longo de 10 minutos e uma redução na infusão de manutenção deve ser considerada para pacientes com mais de 65 anos de idade.

8.6 Disfunção hepática

Uma vez que a depuração de dexmedetomidina diminui com o aumento da gravidade do comprometimento hepático, a redução da dose deve ser considerada em pacientes com comprometimento da função hepática [ver Posologia e Administração (2.2, 2.3) e Farmacologia Clínica (12.3)].

9 ABUSO E DEPENDÊNCIA DA DROGA

9.1 Substância controlada

A solução injetável de dexmedetomidina (cloridrato de dexmedetomidina) não é uma substância controlada.

9.3 Dependência

O potencial de dependência da solução injetável de dexmedetomidina não foi estudado em humanos. No entanto, uma vez que estudos em roedores e primatas demonstraram que a solução injetável de dexmedetomidina exibe ações farmacológicas semelhantes às da clonidina, é possível que a solução injetável de dexmedetomidina possa produzir uma síndrome de abstinência semelhante à da clonidina após a descontinuação abrupta [ver Advertências e Precauções (5.5)].

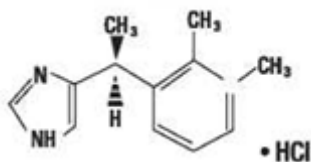
10 SUPERDOSE

A tolerabilidade da solução injetável de dexmedetomidina foi estudada em um estudo em que indivíduos adultos saudáveis receberam doses iguais ou superiores à recomendada de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hr. A concentração sanguínea máxima alcançada neste estudo foi aproximadamente 13 vezes o limite superior do intervalo terapêutico. Os efeitos mais notáveis observados em dois indivíduos que atingiram as doses mais elevadas foram o 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 em um minuto.

Cinco pacientes adultos receberam uma superdose de solução injetável de dexmedetomidina nos estudos de sedação na unidade de terapia intensiva. Dois desses pacientes não tiveram sintomas relatados; um paciente recebeu uma dose de ataque de 2 mcg/kg durante 10 minutos (o dobro da dose de ataque recomendada) e um paciente recebeu uma infusão de manutenção de 0,8 mcg/kg/h. Dois outros pacientes que receberam uma dose de ataque de 2 mcg/kg durante 10 minutos apresentaram bradicardia e/ou hipotensão. Um paciente que recebeu uma dose de ataque em bolus de solução injetável não diluída de dexmedetomidina (19,4 mcg/kg) teve parada cardíaca da qual foi ressuscitado com sucesso.

11 DESCRIÇÃO

A solução injetável de dexmedetomidina, USP, é uma solução estéril, apirogênica, adequada para infusão intravenosa após diluição. O cloridrato de dexmedetomidina é o S-enantiômero da medetomidina e é quimicamente descrito como dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoclóridato. O cloridrato de dexmedetomidina tem um peso molecular de 236,7 e a fórmula empírica é C₁₃H₁₆N₂ • HCl, e a fórmula estrutural é:



O cloridrato de dexmedetomidina, USP, é um pó branco ou quase branco que é livremente solúvel em água e tem um pKa de 7,1. Seu coeficiente de partição em octanol-água em pH 7,4 é 2,89.

A solução injetável de dexmedetomidina é fornecida como uma solução isotônica transparente e incolor com um pH de 4,5 a 7,0. Cada mL contém 118 mcg de cloridrato de dexmedetomidina equivalente a 100 mcg (0,1 mg) de dexmedetomidina e 9 mg de cloreto de sódio em água e deve ser usado após diluição. A solução não contém conservantes e não contém aditivos ou estabilizadores químicos.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de ação

A solução injetável de dexmedetomidina é um agonista alfa2-adrenérgico relativamente seletivo com propriedades sedativas. A seletividade alfa2 é observada em animais após infusão intravenosa lenta de doses baixas e médias (10-300 mcg/kg). As atividades alfa1 e alfa2 é observada após infusão intravenosa lenta de altas doses (s 1.000 mcg/kg) ou com administração intravenosa rápida.

12.2 Farmacodinâmica

Em um estudo em voluntários saudáveis (N = 10), a frequência respiratória e a saturação de oxigênio permaneceram dentro dos limites normais e não houve evidência de depressão respiratória quando a solução injetável de dexmedetomidina foi administrada por infusão intravenosa em doses dentro do intervalo de dose recomendado (0,2-0,7 mcg/kg/h).

12.3 Farmacocinética

Após a administração intravenosa, a dexmedetomidina exibe os seguintes parâmetros farmacocinéticos: uma fase de distribuição rápida com uma meia-vida de distribuição (t 1/2) de aproximadamente 6 minutos; uma meia-vida de eliminação terminal (t 1/2) de aproximadamente 2 horas; e volume de distribuição no estado estacionário (Vss) de aproximadamente 118 litros. A depuração é estimada em aproximadamente 39 L/h. O peso corporal médio associado a essa estimativa da depuração foi de 72 kg.

A dexmedetomidina demonstra farmacocinética linear na faixa de dosagem de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h quando administrada por infusão intravenosa por até 24 horas. A tabela 8 mostra os principais parâmetros farmacocinéticos quando a solução injetável de dexmedetomidina foi infundida (após doses de ataque apropriadas) em 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 8: Parâmetros Farmacocinéticos Média ± DP

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
t1/2*, 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
Vss, litro	88,7 ± 22,9	102,4 ± 20,3	93,6 ± 17,0	99,6 ± 17,8
Avg Css #, ng/mL	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,67 ± 0,10	1,37 ± 0,20

Abreviaturas: t ^ = meia-vida, CL = depuração, Vss = volume de distribuição no estado estacionário

*Apresentado como média harmônica e pseudo desvio-padrão

Css média = concentração média da dexmedetomidina no estado estacionário. A Css média foi calculada com base na amostragem pós-dose de amostras de 2,5 a 9 horas para infusão de 12 horas e amostragem pós-dose de 2,5 a 18 horas para infusões de 24 horas.

As doses de ataque para cada um dos grupos indicados acima foram de 0,5; 0,5; 1 e 2,2 mcg/kg, respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos da dexmedetomidina após solução injetável de dexmedetomidina, doses de manutenção de 0,2 a 1,4 mcg/kg/hr por > 24 horas foram semelhantes aos parâmetros farmacocinéticos (PK) após dosagem de manutenção da solução injetável de dexmedetomidina por < 24 horas em outros estudos. Os valores de depuração (CL), volume de distribuição (V) e t_{1/2} foram de 39,4 L/h, 152 L e 2,67 horas, respectivamente.

Distribuição: o volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) da dexmedetomidina foi de aproximadamente 118 litros. A ligação de dexmedetomidina às proteínas 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 testadas. A ligação proteica foi semelhante em homens e mulheres. A fração de dexmedetomidina que se ligou às proteínas plasmáticas diminuiu significativamente em indivíduos com insuficiência hepática em comparação aos indivíduos saudáveis.

O potencial de deslocamento da ligação da dexmedetomidina às proteínas por fentanil, cetorolaco, teofilina, digoxina e lidocaína foi explorado in vitro, e alterações insignificantes na ligação da dexmedetomidina às proteínas plasmáticas foram observadas. O potencial para deslocamento de ligação às proteínas da fenitoína, varfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina e digoxina pela dexmedetomidina foi explorado in vitro e nenhum desses compostos pareceu ser significativamente deslocado pela dexmedetomidina.

Eliminação:

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

Excreção: a meia-vida de eliminação terminal (t_{1/2}) da dexmedetomidina é de aproximadamente 2 horas e a depuração é estimada em aproximadamente 39 L/h. Um estudo de balanço de massa demonstrou que, após nove dias, uma média de 95% da 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 demonstrou que os produtos da N-glicuronidação foram responsáveis por aproximadamente 34% da excreção urinária cumulativa. Além disso, a hidroxilação alifática do medicamento original para formar 3-hidroxi-dexmedetomidina, o glicuronídeo de 3-hidroxi-dexmedetomidina e ácido 3-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-glicirônico dexmedetomidina representavam aproximadamente 18% da dose na urina. O próprio metabólito N-metil era um componente circulante menor e não foi detectado na urina. Aproximadamente 28% dos metabólitos urinários não foram identificados.

Populações específicas: Pacientes homens e mulheres: não houve diferença observada na farmacocinética da solução injetável de dexmedetomidina devido ao sexo.

Pacientes geriátricos: o perfil farmacocinético da solução injetável de dexmedetomidina não foi alterado pela idade. Não houve diferenças na farmacocinética da solução injetável de dexmedetomidina em indivíduos jovens (18-40 anos), de meia idade (41-65 anos) e idosos (> 65 anos).

Pacientes com disfunção hepática: em indivíduos com vários graus de insuficiência hepática (Child-Pugh Classe A, B ou C), os valores de depuração da dexmedetomidina foram inferiores em relação aos de indivíduos saudáveis. Os valores médios de depuração para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave foram, respectivamente, de 74%, 64% e 53% dos observados em indivíduos saudáveis normais. As liberações médias para o medicamento livre foram, respectivamente, 59%, 51% e 32% daquelas observadas em indivíduos saudáveis normais.

Embora a solução injetável de dexmedetomidina seja administrada para surtir efeito, pode ser necessário considerar a redução da dose em indivíduos com disfunção hepática [ver Posologia e Administração (2.2), Advertências e Precauções (5.7)].

Pacientes com insuficiência renal: a farmacocinética da dexmedetomidina (C_{max} , T_{ma}^* , AUC, t^{\wedge} , CL e V_{ss}) não foi significativamente diferente em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina: <30 mL / min) em comparação aos indivíduos saudáveis.

Estudos de interação medicamentosa:

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

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Carcinogênese: não foram realizados estudos de carcinogenicidade em animais com dexmedetomidina.

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

Diminuição da fertilidade: a fertilidade em ratos machos ou fêmeas não foi afetada após injeções subcutâneas diárias de dexmedetomidina em doses de até 54 mcg/kg (menos que a dose intravenosa humana máxima recomendada na base de mcg/m²) administrada a partir de 10 semanas antes do acasalamento nos machos e 3 semanas antes do acasalamento e durante o acasalamento nas fêmeas.

13.2 Toxicologia e/ou farmacologia animal

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

14 ESTUDOS CLÍNICOS

A segurança e a eficácia da solução injetável de dexmedetomidina foram avaliadas em quatro ensaios clínicos multicêntricos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados em 1.185 pacientes adultos.

14.1 Sedação em Unidade de Terapia Intensiva

Dois ensaios clínicos multicêntricos randomizados, duplo-cegos, de grupo paralelo e placebo-controlados incluíram 754 pacientes adultos internados em uma unidade de terapia intensiva cirúrgica. Todos os pacientes foram inicialmente intubados e receberam ventilação mecânica. Esses estudos avaliaram as propriedades sedativas da solução injetável de dexmedetomidina comparando a quantidade de medicação de resgate (midazolam em um estudo e propofol no segundo) necessária para atingir um nível específico de sedação (usando a Escala de Sedação de Ramsay padronizada) entre a solução injetável de dexmedetomidina e o placebo desde o início do tratamento para extubação ou para uma duração total de tratamento de 24 horas. A Escala de Nível de Sedação de Ramsay é exibida na Tabela 9.

Tabela 9: Escala de Nível de Sedação de Ramsay

Nível clínico	Nível de sedação atingido
6	Dormindo, sem resposta
5	Dormindo, resposta lenta à pulsação glabellar leve ou estímulo auditivo alto
4	Dormindo, mas com resposta rápida à pulsação glabellar leve ou estímulo auditivo alto
3	O paciente responde aos comandos
2	Paciente cooperativo, orientado e tranquilo
1	Paciente ansioso, agitado ou inquieto

No primeiro estudo, 175 pacientes adultos foram randomizados para receber placebo e 178 para receber solução injetável de dexmedetomidina por infusão intravenosa em uma dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) após uma infusão de ataque inicial de um mcg/kg por via intravenosa durante 10 minutos. A taxa de infusão do medicamento em estudo foi ajustada para manter uma sedação de Ramsay ≥ 3 . Os pacientes foram autorizados a receber midazolam de “resgate”, conforme necessário, para aumentar a infusão do medicamento em estudo. Além disso, sulfato de morfina foi administrado para a dor, conforme necessário. O parâmetro principal para este estudo foi a quantidade total de medicação de resgate (midazolam) necessária para manter a sedação conforme especificado durante a intubação. Os

pacientes randomizados para receber placebo receberam significativamente mais midazolam do que os pacientes randomizados para solução injetável de dexmedetomidina (ver Tabela 10).

Uma segunda análise primária prospectiva avaliou os efeitos sedativos da solução injetável de dexmedetomidina comparando a porcentagem de pacientes que alcançaram um nível de sedação de Ramsay ≥ 3 durante a intubação sem o uso de medicação de resgate adicional. Uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo de solução injetável de dexmedetomidina manteve o nível de sedação de Ramsay ≥ 3 sem receber midazolam de resgate em comparação com o grupo de placebo (ver Tabela 10).

Tabela 10: Uso de midazolam como medicação de resgate durante a intubação (ITT) - Estudo 1

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

A população ITT (intenção de tratar) inclui todos os pacientes randomizados * modelo ANOVA com centro de tratamento **Qui-quadrado Uma análise secundária prospectiva avaliou a dose de sulfato de morfina administrada em pacientes nos grupos de solução injetável de dexmedetomidina e placebo. Em média, os pacientes tratados com solução injetável 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 dos 178 pacientes) dos pacientes com solução injetável de dexmedetomidina não receberam sulfato de morfina para dor versus 19% (33 dos 175 pacientes) no grupo de placebo.

Em um segundo estudo, 198 pacientes adultos foram randomizados para receber placebo e 203 para receber solução injetável de dexmedetomidina por infusão intravenosa em uma dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) após uma infusão de ataque inicial de um mcg/kg por via intravenosa durante 10 minutos. A infusão do medicamento do estudo foi ajustada para manter um nível de sedação de Ramsay de ≥ 3 . Os pacientes foram autorizados a receber propofol de “resgate”, conforme necessário, para aumentar a infusão do medicamento em estudo. Além disso, o sulfato de morfina foi administrado para a dor, conforme necessário. O parâmetro principal para este estudo foi a quantidade total de medicação de resgate (propofol) necessária para manter a sedação, conforme especificado durante a intubação. Os pacientes randomizados para receber placebo receberam significativamente mais propofol do que os pacientes randomizados para solução injetável de dexmedetomidina (ver Tabela 11). Uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo de solução injetável de dexmedetomidina em comparação com o grupo de placebo manteve um nível de sedação de Ramsay ≥ 3 sem receber qualquer resgate de propofol (ver Tabela 11).

Tabela 11: Uso de propofol como medicação de resgate durante a intubação (ITT) Estudo 2

	Placebo (N = 198)	Solução injetável de dexmedetomidina	p-valor

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

*Modelo ANOVA com centro de tratamento

**Qui-quadrado

Uma análise secundária prospectiva avaliou a dose de sulfato de morfina administrada nos pacientes nos grupos de solução injetável de dexmedetomidina e placebo. Em média, os pacientes tratados com solução injetável 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 dos 203 pacientes) dos pacientes com solução injetável de dexmedetomidina não receberam sulfato de morfina para dor versus 15% (30 dos 198 pacientes) no grupo de placebo.

Em um ensaio clínico controlado, a solução injetável de dexmedetomidina foi comparada ao midazolam para sedação na UTI com duração superior a 24 horas. A solução injetável de dexmedetomidina não se mostrou 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 solução injetável de dexmedetomidina por mais de 24 horas foi associada à tolerância, taquifilaxia e um aumento de eventos adversos relacionado à dose [ver Reações Adversas (6.1)].

14.2 Sedação Processual

A segurança e a eficácia da solução injetável de dexmedetomidina para sedação de pacientes não intubados antes e/ou durante a cirurgia e outros procedimentos foram avaliadas em dois ensaios clínicos multicêntricos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados. O estudo 1 avaliou as propriedades sedativas da solução injetável de dexmedetomidina em pacientes submetidos a uma variedade de cirurgias/procedimentos eletivos realizados sob anestesia monitorada. O estudo 2 avaliou a solução injetável de dexmedetomidina em pacientes submetidos a intubação por fibra óptica acordados antes de um procedimento cirúrgico ou diagnóstico.

No Estudo 1, as propriedades sedativas da solução injetável de dexmedetomidina foram avaliadas comparando a porcentagem de pacientes que não necessitaram de midazolam de resgate para atingir um nível especificado de sedação usando a Escala de Avaliação de Alerta e Sedação dos Observadores (ver Tabela 12).

Tabela 12: Avaliação de Alerta e Sedação dos Observadores

Categorias de avaliação				
Capacidade de resposta	Fala	Expressão facial	Olhos	Nível composto
Responde prontamente ao nome falado em tom normal	Normal	Normal	Limpo, sem ptose	5 (alerta)

Resposta letárgica ao nome falado em tom normal	Leve desaceleração ou engrossamento	Leve relaxamento	Vidrado ou ptose leve (menos da metade do olho)	4
Responde apenas depois que o nome é chamado em voz alta e/ou repetidamente	Arrastada ou em desaceleração proeminente	Relaxamento acentuado (mandíbula frouxa)	Vidrado e ptose marcada (metade do olho ou mais)	3
Responde apenas após estímulos ou cutucões leves	Poucas palavras reconhecíveis	-	-	2
Não responde a estímulos ou cutucões leves	-	-	-	1 (sono profundo)

Os pacientes foram randomizados para receber uma infusão de ataque de solução injetável de dexmedetomidina 1 mcg/kg, solução injetável de dexmedetomidina 0,5 mcg/kg ou placebo (solução salina normal) administrada durante 10 minutos e seguida por uma infusão de manutenção iniciada em 0,6 mcg/kg/h. A infusão de manutenção do medicamento do estudo pode ser titulada de 0,2 mcg/kg/h a 1 mcg/kg/hr para atingir o nível de sedação desejado (Escala de Avaliação de Alerta e Sedação dos Observadores ≤ 4). Os pacientes foram autorizados a receber midazolam de resgate conforme necessário para atingir e/ou manter uma Escala de Avaliação de Alerta e Sedação dos Observadores ≤ 4 . Após atingir o nível desejado de sedação, um bloqueio anestésico local ou regional foi realizado. As características demográficas foram semelhantes entre aos grupos de solução injetável de dexmedetomidina e os de comparação. Os resultados de eficácia mostraram que a solução injetável de dexmedetomidina foi mais eficaz do que o grupo comparador quando usada para sedar pacientes não intubados que requerem cuidados anestésicos monitorados durante procedimentos cirúrgicos e outros procedimentos (ver Tabela 13).

No Estudo 2, as propriedades sedativas da solução injetável de dexmedetomidina foram avaliadas comparando a porcentagem de pacientes que precisaram de midazolam de resgate para atingir ou manter um nível especificado de sedação usando a pontuação da Escala de Sedação de Ramsay ≥ 2 (ver Tabela 9). Os pacientes foram randomizados para receber uma infusão de ataque de solução injetável de dexmedetomidina 1 mcg/kg ou placebo (solução salina normal) administrada durante 10 minutos e seguida por uma infusão de manutenção fixa de 0,7 mcg/kg/h. Após atingir o nível desejado de sedação, ocorreu a topicalização das vias aéreas. Os pacientes foram autorizados a receber midazolam de resgate conforme necessário para atingir e/ou manter uma escala de sedação de Ramsay ≥ 2 . As características demográficas foram semelhantes entre aos grupos de solução injetável de dexmedetomidina e os de comparação. Para resultados de eficácia, consulte a Tabela 13.

Tabela 13: principais resultados de eficácia de estudos de sedação de processual

Estudo	Infusão de ataque do grupo de tratamento	Número de pacientes inscritos ^a	% Sem necessidade de resgate de midazolam	Intervalo de confiança ^b na diferença vs. placebo	Dose (mg) média total (DP) de midazolam de resgate necessária	Intervalos de confiança ^b da dose média de resgate
Estudo 1	Dexmedetomidina 0,5 mcg/kg	134	40	37 (27, 48)	1,4 (1,7)	-2,7 (-3,4, -2,0)
	Dexmedetomidina 1 mcg/kg	129	54	51 (40, 62)	0,9 (1,5)	-3,1 (-3,8, -2,5)
	Placebo	63		-	4,1 (3,0)	-

Estudo 2	Dexmedetomidina 1 mcg/kg	55	53	39 (20, 57)	1,1 (1,5)	-1,8 (-2,7, -0,9)
	Placebo	50	14	-	2.9 (3,0)	-

^a Com base na população ITT definida como todos os pacientes randomizados e tratados

^b Aproximação normal do binômio com correção de continuidade

16 FORNECIMENTO/ARMAZENAGEM E MANIPULAÇÃO

A solução injetável de dexmedetomidina USP, 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) é transparente e incolor e está disponível em: NDC 67457-251-02

2 mL em um frasco-ampola de dose única de 3 mL, embalagens de 25

A concentração é relativa à base de dexmedetomidina. Os frascos destinam-se apenas a uma dose única. Descartar a porção não utilizada.

Armazenar em 20° a 25°C (68° a 77° F). [Ver Temperatura ambiente controlada USP.]

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

A solução injetável de dexmedetomidina é indicada para sedação intravenosa de curto prazo. A dosagem deve ser individualizada e titulada para o efeito clínico desejado. A pressão arterial, a frequência cardíaca e os níveis de oxigênio serão monitorados continuamente durante a infusão da solução injetável de dexmedetomidina e conforme clinicamente apropriado após a descontinuação.

- Quando a solução injetável de dexmedetomidina é infundida por mais de 6 horas, os pacientes devem ser informados para comunicar nervosismo, agitação e dores de cabeça que podem ocorrer por até 48 horas.
- Além disso, os pacientes devem ser informados para comunicar sintomas que podem ocorrer dentro de 48 horas após a administração da solução injetável de dexmedetomidina, tais como: fraqueza, confusão, sudorese excessiva, perda de peso, dor abdominal, desejo por sal, diarreia, constipação, tonturas ou vertigens.

Estétil, apirogênica

Sem conservantes



Fabricado por:

Mylan Institutional LLC

Rockford, IL 61103 EUA

/

Mylan Institutional

Galway, Irlanda

Revisão: 3/2020

MI:DEXDIJ:R10

Importado por:

Mylan Brasil Distribuidora de Medicamentos Ltda.
Avenida Talma Rodrigues Ribeiro, 147, Galpão 3, sala 12
Portal de Jacaraípe - Serra - ES - CEP: 29173795
CNPJ: 05.656.727/0001-45

www.mylan.com.br

SAC: 0800 020 0817

sac@mylan.com

O produto não foi avaliado pela Anvisa quanto aos critérios de qualidade, eficácia e segurança. O referido produto possui aprovação em agência reguladora sanitária estrangeira (FDA).

PRODUTO AUTORIZADO CONFORME A RDC 483/2021.

Bula de acordo com o país de origem, traduzida para o português

 **Mylan®**