

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dexmedetomidina Teva 100 microgramas/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém cloridrato de dexmedetomidina equivalente a 100 microgramas de dexmedetomidina.

Cada ampola de 2 ml contém 200 microgramas de dexmedetomidina (sob a forma de cloridrato).

A concentração da solução final após diluição deve ser de 4 microgramas/ml ou 8 microgramas/ml.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém menos de 1 mmol (aproximadamente 7 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução límpida e incolor.

pH: 4,5 – 7,0.

Osmolalidade: 275 – 305 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Para sedação de doentes adultos em UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) que necessitem de um nível de sedação que lhes permita acordar em resposta à estimulação verbal [correspondente a 0 a -3 na escala Richmond de Agitação-Sedação (RASS)].

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas para uso hospitalar. Dexmedetomidina Teva deve ser administrada por profissionais de saúde especializados no tratamento de doentes que necessitem de cuidados intensivos.

Posologia

Os doentes já intubados e sedados podem transitar para a dexmedetomidina a uma velocidade de perfusão inicial de 0,7 microgramas/kg/h, a qual pode posteriormente ser ajustada de forma gradual dentro do intervalo posológico de 0,2 a 1,4 microgramas/kg/h até se atingir o nível desejado de sedação, com base na resposta do doente. Deve considerar-se uma velocidade inicial de perfusão mais baixa em doentes debilitados. A dexmedetomidina é muito potente e a velocidade de perfusão é dada por hora. Pode não ser alcançado um novo nível de sedação em equilíbrio até 1 hora após o ajuste posológico.

Dose máxima

A dose máxima de 1,4 microgramas/kg/h não deve ser excedida. Os doentes que não consigam atingir um nível adequado de sedação com a dose máxima recomendada de Dexmedetomidina Teva devem ser tratados com um agente sedativo alternativo.

Não é recomendada a utilização de uma dose de carga de Dexmedetomidina Teva pois encontra-se associada a um aumento das reações adversas. Pode-se administrar propofol ou midazolam se necessário até se obter o efeito clínico da Dexmedetomidina Teva.

Duração

Não existe experiência na utilização de Dexmedetomidina Teva durante mais de 14 dias. A utilização de Dexmedetomidina Teva durante um período superior a este deve ser reavaliada com regularidade.

Populações especiais

Idosos: Normalmente não é necessário ajuste da dose em doentes idosos.

Compromisso renal: Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático: A Dexmedetomidina Teva é metabolizada pelo fígado e deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático. Pode-se considerar uma dose de manutenção reduzida (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica: A segurança e a eficácia da Dexmedetomidina Teva em crianças entre os 0 e os 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Dexmedetomidina Teva deve ser administrada apenas sob a forma de perfusão intravenosa diluída através de um dispositivo de perfusão controlada. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Bloqueio cardíaco avançado (grau 2 ou 3), exceto em portadores de pacemaker.

Hipotensão não controlada.

Patologias vasculares cerebrais agudas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização

Dexmedetomidina Teva destina-se a utilização em ambiente de cuidados intensivos e a sua utilização noutros ambientes não é recomendada. Todos os doentes devem ser submetidos a monitorização cardíaca contínua durante a perfusão de Dexmedetomidina Teva. A respiração deve ser monitorizada nos doentes não intubados devido ao risco de depressão respiratória e em alguns casos apneia (ver secção 4.8).

Precauções gerais

Uma vez que a Dexmedetomidina Teva não deve ser administrada em dose de carga ou em bólus, os utilizadores deverão estar preparados para utilizar um sedativo alternativo para o controlo agudo da agitação ou durante intervenções, especialmente durante as primeiras horas de tratamento.

Tem sido observado que alguns doentes que recebem dexmedetomidina podem ficar despertos e alerta quando estimulados. Este facto isolado não deve ser considerado como evidência de falta de eficácia na ausência de outros sinais e sintomas clínicos.

Dexmedetomidina Teva não deve ser utilizada como agente de indução para intubação ou para sedação durante a utilização de relaxantes musculares.

A dexmedetomidina não possui a ação anticonvulsivante de alguns outros sedativos, pelo que não suprime a atividade convulsiva subjacente.

A associação de dexmedetomidina a outras substâncias com efeito sedativo ou cardiovascular deve ser feita com precaução, já que podem ocorrer efeitos aditivos.

Efeitos e precauções cardiovasculares

A dexmedetomidina diminui a frequência cardíaca e a pressão arterial devido a ação sobre o sistema simpático central, mas em concentrações superiores provoca vasoconstrição periférica que origina hipertensão (ver secção 5.1). A dexmedetomidina não causa normalmente sedação profunda e os doentes podem ser facilmente acordados. Por esta razão, a dexmedetomidina não é adequada em doentes que não toleram este perfil de efeitos, por exemplo doentes que necessitam de sedação profunda contínua ou com instabilidade cardiovascular grave.

A administração de dexmedetomidina a doentes com bradicardia pré-existente deve ser feita com precaução. Os dados sobre os efeitos da dexmedetomidina em doentes com frequência cardíaca <60 são muito limitados e deve haver um cuidado especial nestes doentes. Normalmente a bradicardia não necessita de tratamento, mas tem respondido frequentemente a medicação anticolinérgica ou a redução da dose, quando necessário. Os doentes com condição física elevada e baixa frequência cardíaca em repouso podem ser particularmente sensíveis aos efeitos bradicárdicos dos agonistas dos recetores alfa-2, tendo sido notificados casos de paragem sinusal transitória.

Os efeitos hipotensores da dexmedetomidina podem ser bastante significativos em doentes com hipotensão pré-existente (especialmente se não responderem a vasopressores), hipovolémia, hipotensão crónica ou reserva funcional diminuída, tais como doentes com disfunção ventricular grave e idosos, sendo necessária precaução especial nestes casos (ver secção 4.3). Normalmente a hipotensão não necessita de tratamento específico mas, se necessário, os utilizadores devem estar prontos a intervir com redução da dose, fluidos e/ou vasoconstritores.

Os doentes com atividade autónoma periférica reduzida (ex. devido a lesão da medula espinal) podem apresentar alterações hemodinâmicas mais pronunciadas após o início do tratamento com dexmedetomidina, pelo que devem ser tratados com precaução.

Foi observada hipertensão transitória, principalmente durante a dose de carga, associada aos efeitos vasoconstritores periféricos da dexmedetomidina, não se recomendando uma dose de carga. Normalmente não tem sido necessário tratar a hipertensão, mas pode ser aconselhável a diminuição da velocidade da perfusão contínua.

A vasoconstrição local que ocorre com concentrações mais elevadas pode ser bastante significativa em doentes com doença cardíaca isquémica ou doença vascular cerebral grave, os quais devem ser monitorizados atentamente. Deve considerar-se uma redução ou descontinuação da dose em doentes que apresentem sinais de isquemia do miocárdio ou cerebral.

Doentes com compromisso hepático

Devem ser tomadas precauções nos casos de compromisso hepático grave, na medida em que uma dose excessiva pode aumentar o risco de reações adversas, supersedação ou efeito prolongado, resultantes da depuração reduzida da dexmedetomidina.

Doentes com perturbações neurológicas

A experiência com dexmedetomidina em perturbações neurológicas graves, tais como lesão da cabeça e após neurocirurgia, é limitada, pelo que deve ser utilizada com precaução nestes casos, especialmente se for necessária uma sedação profunda. A dexmedetomidina pode diminuir o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana, o que deve ser tido em conta na selecionar a terapêutica.

Outros

Os agonistas alfa-2 têm sido raramente associados a reações de abstinência quando interrompidos abruptamente após utilização prolongada. Esta possibilidade deve ser considerada caso o doente desenvolva agitação e hipertensão pouco após a interrupção da dexmedetomidina.

Não se sabe se a dexmedetomidina é segura em indivíduos sensíveis à hipertermia maligna, pelo que não é recomendada nestes casos. O tratamento com Dexmedetomidina Teva deve ser descontinuado no caso de febre constante inexplicada.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (aproximadamente 7 mg) de sódio por frasco para injetáveis. Tal deve ser tido em consideração em doentes com uma ingestão de sódio controlada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

É provável que a administração concomitante de dexmedetomidina com anestésicos, sedativos, hipnóticos e opioides leve a uma potenciação dos efeitos, incluindo efeitos sedativos, anestésicos e cardiorrespiratórios. Estudos específicos confirmaram efeitos potenciados com isoflurano, propofol, alfentanilo e midazolam.

Não foram demonstradas interações farmacocinéticas entre a dexmedetomidina e o isoflurano, propofol, alfentanilo e midazolam. No entanto, devido a possíveis interações farmacodinâmicas, quando administrados concomitantemente com dexmedetomidina, pode ser necessário reduzir a dose de dexmedetomidina ou do anestésico, sedativo, hipnótico ou opioide concomitante.

A inibição das enzimas CYP, incluindo a CYP2B6, pela dexmedetomidina tem sido estudada em incubações com microsomas hepáticos humanos. Estudos in vitro sugerem que existe potencial de interação in vivo entre a dexmedetomidina e substratos metabolizados predominantemente pela CYP2B6.

A indução da dexmedetomidina in vitro foi observada nos CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4, e a indução in vivo não pode ser excluída. O significado clínico é desconhecido.

Deve considerar-se a possibilidade de efeitos hipotensores e bradicárdicos aumentados em doentes que estejam a tomar outros medicamentos que causem estes efeitos, por exemplo bloqueadores-beta, apesar dos efeitos adicionais num estudo de interação com esmolol terem sido modestos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de dexmedetomidina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).
Dexmedetomidina Teva não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Os dados disponíveis em ratos mostraram excreção de dexmedetomidina ou de metabolitos no leite. Não se pode excluir um risco para os lactentes. A decisão sobre a descontinuação da amamentação ou descontinuação da terapêutica com dexmedetomidina tem de ser tomada tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Num estudo de fertilidade em ratos, a dexmedetomidina não exerceu qualquer efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas com a dexmedetomidina são hipotensão, hipertensão e bradicardia, que ocorrem em aproximadamente 25%, 15% e 13% dos doentes, respetivamente.

A hipotensão e a bradicardia foram também as reações adversas graves mais frequentes relacionadas com a dexmedetomidina, ocorrendo, respetivamente, em 1,7% e 0,9% dos doentes aleatorizados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas apresentadas na Tabela 1 foram recolhidas com base nos dados agrupados dos ensaios clínicos realizados em cuidados intensivos.

As reações adversas encontram-se organizadas por ordem de frequência, primeiro as mais frequentes, utilizando a seguinte classificação: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 1. Reações adversas

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Hiperglicemia, hipoglicemia

Pouco frequentes: Acidose metabólica, hipoalbuminemia

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Agitação

Pouco frequentes: Alucinações

Cardiopatias

Muito frequentes: Bradicardia*

Frequentes: Isquémia ou enfarte do miocárdio, taquicardia

Pouco frequentes: Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau, diminuição do débito cardíaco

Vasculopatias:

Muito frequentes: Hipotensão*, hipertensão*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Depressão respiratória

Pouco frequentes: Dispneia, apneia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas, vômitos, boca seca

Pouco frequentes: Distensão abdominal

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Síndrome de abstinência, hipertermia

Pouco frequentes: Ineficácia do fármaco, sede

* Ver secção sobre a Descrição de reações adversas seleccionadas

Descrição das reações adversas seleccionadas

Hipotensão ou bradicardia clinicamente significativas devem ser tratadas conforme descrito na secção 4.4.

Em indivíduos não-UCI relativamente saudáveis tratados com dexmedetomidina, a bradicardia originou ocasionalmente paragem ou pausa sinusal. Os sintomas responderam à elevação das pernas e a anticolinérgicos, tais como atropina ou glicopirrolato. Em casos isolados, a bradicardia progrediu para períodos de assistolia em doentes com bradicardia pré-existente.

A hipertensão tem sido associada à utilização de uma dose de carga e esta reação pode ser reduzida evitando a dose de carga ou reduzindo a velocidade de perfusão ou a dose de carga.

População pediátrica

Crianças com > 1 mês pós-natal, principalmente em pós-operatório, foram avaliadas para tratamento de até 24 horas em UCI e demonstraram um perfil de eficácia semelhante ao dos adultos. Os dados nos recém-nascidos (28 - 44 semanas de gestação) são muito limitados e restringidos a doses de manutenção $\leq 0,2$ mcg/kg/h. Foi referido na literatura um caso único de bradicardia hipotérmica num recém-nascido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação abaixo mencionado:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel.: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilância@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram notificados vários casos de sobredosagem com dexmedetomidina, tanto nos ensaios clínicos como no período após a comercialização. As velocidades mais elevadas de perfusão de dexmedetomidina notificadas nestes casos chegaram aos 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 36 minutos e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 15 minutos numa criança de 20 meses de idade e num adulto, respetivamente. As reações adversas mais frequentes notificadas em associação à sobredosagem nestes casos incluíram bradicardia, hipotensão, supersedação, sonolência e paragem cardíaca.

Tratamento

Em caso de sobredosagem com sintomas clínicos, a perfusão de dexmedetomidina deve ser reduzida ou interrompida. Os efeitos esperados são principalmente cardiovasculares e devem ser tratados conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4). Com concentrações elevadas, a hipertensão pode ser mais pronunciada do que a hipotensão. Em estudos clínicos, casos de paragem sinusal reverteram espontaneamente ou responderam ao tratamento com atropina e glicopirrolato. Foi necessária reanimação em casos isolados de sobredosagem grave que resultaram em paragem cardíaca.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1 -Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, código ATC: N05CM18

Mecanismo de ação

A dexmedetomidina é um agonista alfa-2 seletivo com uma ampla variedade de propriedades farmacológicas. Possui um efeito simpaticolítico por diminuição da libertação de noradrenalina nos terminais nervosos simpáticos. Os efeitos sedativos são mediados pela diminuição do disparo do locus coeruleus, o núcleo noradrenérgico predominante, situado no tronco cerebral. A dexmedetomidina possui efeitos poupadores analgésicos e anestésicos/analgésicos. Os efeitos cardiovasculares dependem da dose; com velocidades de perfusão mais baixas, os efeitos centrais dominam levando a uma diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial. Com doses mais elevadas, prevalecem os efeitos vasoconstritores periféricos, originando um aumento da resistência vascular sistémica e da tensão arterial, enquanto o efeito bradicárdico é mais pronunciado. A dexmedetomidina é relativamente isenta de efeitos depressivos respiratórios quando administrada em monoterapia em indivíduos saudáveis.

Eficácia e segurança clínica

Em ensaios controlados com placebo numa população em UCI pós-operatório previamente intubada e sedada com midazolam ou propofol, a dexmedetomidina diminuiu significativamente a necessidade de sedativos auxiliares (midazolam ou propofol) e de opioides durante a sedação por um período de até 24 horas. A maior parte dos doentes tratados com dexmedetomidina não necessitaram de tratamento sedativo adicional. Os doentes puderam ser extubados com sucesso sem interrupção da perfusão de dexmedetomidina. Os estudos realizados fora da UCI confirmaram que a dexmedetomidina pode ser administrada com segurança em doentes sem intubação endotraqueal, desde que haja monitorização adequada.

A dexmedetomidina foi similar ao midazolam (Razão 1,07; IC 95% 0,971, 1,176) e ao propofol (Razão 1,00; IC 95% 0,922, 1,075) no tempo até ao intervalo de sedação

pretendido numa população predominantemente médica que necessitava de sedação prolongada ligeira a moderada (RASS 0 a -3) em UCI até 14 dias, reduziu a duração da ventilação mecânica em comparação com o midazolam e reduziu o tempo até à extubação em comparação com o midazolam e o propofol. Em comparação com o propofol e com o midazolam, os doentes foram acordados com maior facilidade, estavam mais cooperantes e com melhor capacidade de comunicação, independentemente de terem ou não dor. Os doentes tratados com dexmedetomidina tiveram mais frequentemente hipotensão e bradicardia, mas menos taquicardia, do que os que receberam midazolam, e mais frequentemente taquicardia, mas hipotensão similar, aos doentes tratados com propofol. O delírio medido pela escala CAM-ICU diminuiu num estudo comparativo com o midazolam e os efeitos adversos relacionados com o delírio foram inferiores com a dexmedetomidina quando comparada com o propofol. Nos doentes que descontinuaram o estudo devido a sedação insuficiente a terapêutica foi alterada para propofol ou midazolam. O risco de sedação insuficiente encontrava-se aumentado nos doentes difíceis de sedar com terapêutica padrão imediatamente antes da alteração da terapêutica.

População pediátrica

Foi observada evidência de eficácia pediátrica num estudo controlado por dose em UCI numa população maioritariamente em pós-operatório com idades entre 1 mês e ≤ 17 anos. Aproximadamente 50% dos doentes tratados com dexmedetomidina não necessitaram de terapêutica auxiliar com midazolam durante um período de tratamento mediano de 20,3 horas, sem exceder as 24 horas. Não se encontram disponíveis dados sobre tratamentos com duração >24 horas. Os dados em recém-nascidos (28 – 44 semanas de gestação) são muito limitados e restringidos a doses baixas ($\leq 0,2$ mcg/kg/h) (ver secções 5.2 e 4.4). Os recém-nascidos podem ser particularmente sensíveis aos efeitos bradicárdicos de Dexmedetomidina Teva na presença de hipotermia e em condições de débito cardíaco dependente da frequência cardíaca.

Em estudos em UCI, em dupla ocultação e controlados com comparador, a incidência de supressão do cortisol em doentes tratados com dexmedetomidina (n=778) foi 0,5% comparativamente com 0% nos doentes tratados com midazolam (n=338) ou propofol (n=275). O acontecimento foi notificado como ligeiro em 1 caso e moderado em 3 casos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dexmedetomidina foi avaliada após administração intravenosa de curta duração em voluntários saudáveis e perfusão prolongada na população em UCI.

Distribuição

A dexmedetomidina exhibe um modelo de distribuição bicompartimental. Em voluntários saudáveis apresenta uma fase de distribuição rápida com uma estimativa central de semivida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) de cerca de 6 minutos. A estimativa média da semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 1,9 a 2,5 h (min 1,35; max 3,68 h) e a estimativa média do volume de distribuição no equilíbrio (V_{ss}) é de aproximadamente

1,16 a 2,16 l/kg (90 a 151 litros). A depuração plasmática (Cl) possui um valor médio estimado de 0,46 a 0,73 l/h/kg (35,7 a 51,1 l/h). O peso corporal médio associado a estas estimativas de Vss e de Cl foi de 69 kg. A farmacocinética plasmática da dexmedetomidina é idêntica na população em UCI após perfusão >24 h. Os parâmetros farmacocinéticos estimados são: $t_{1/2}$ de aproximadamente 1,5 horas, Vss de aproximadamente 93 litros e Cl de aproximadamente 43 l/h. A farmacocinética da dexmedetomidina é linear no intervalo posológico 0,2 a 1,4 µg/kg/h e não se acumula em tratamentos que durem até 14 dias. 94% da dexmedetomidina liga-se às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas é constante ao longo do intervalo de concentrações de 0,85 a 85 ng/ml. A dexmedetomidina liga-se à albumina sérica humana e à glicoproteína ácida Alfa-1, sendo a albumina sérica a principal proteína de ligação da dexmedetomidina no plasma.

Biotransformação e Eliminação

A dexmedetomidina é eliminada por metabolismo extenso no fígado. Existem três tipos de reações metabólicas iniciais; N-glucuronidação direta, N-metilação direta e oxidação catalizada pelo citocromo P450. Os metabolitos circulantes da dexmedetomidina mais abundantes são dois N-glucuronidos isoméricos. O metabolito H-1, N-metil 3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucuronido, é também um dos principais produtos circulantes da biotransformação da dexmedetomidina. O citocromo P-450 catalisa a formação de dois metabolitos menores circulantes, a 3-hidroximetil dexmedetomidina produzida por hidroxilação de um grupo 3-metilo de dexmedetomidina e o metabolito H-3 produzido por oxidação no anel imidazol. Os dados disponíveis sugerem que a formação dos metabolitos oxidados é mediada por várias formas de CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19). Estes metabolitos possuem uma ação farmacológica negligenciável.

Após administração intravenosa de dexmedetomidina marcada radioativamente, recuperou-se em média 95% da radioatividade na urina e 4% nas fezes após nove dias. Os principais metabolitos urinários são os dois N-glucuronidos isoméricos, que juntos representaram aproximadamente 34% da dose, e o N-metil 3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucuronido que representou 14,51% da dose. Os metabolitos menores, ácido carboxílico da dexmedetomidina, 3-hidroximetil dexmedetomidina e o seu O-glucuronido representaram individualmente 1,11 a 7,66% da dose. Menos de 1% do fármaco foi recuperado inalterado na urina. Aproximadamente 28% dos metabolitos urinários são metabolitos menores não identificados.

Populações especiais

Não se observaram diferenças farmacocinéticas significativas com base no sexo ou na idade.

A ligação da dexmedetomidina às proteínas plasmáticas encontra-se diminuída em doentes com compromisso hepático quando comparados com indivíduos saudáveis. A percentagem média de dexmedetomidina não ligada no plasma variou de 8,5% em

indivíduos saudáveis até 17,9% em indivíduos com compromisso hepático grave. Indivíduos com graus variáveis de compromisso hepático (Classes A, B ou C de Child-Pugh) apresentaram depuração hepática diminuída da dexmedetomidina e um $t_{1/2}$ de eliminação plasmática aumentado. Os valores médios de depuração plasmática da dexmedetomidina não ligada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave foram de 59%, 51% e 32% dos observados em indivíduos saudáveis normais, respetivamente. O $t_{1/2}$ médio em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave aumentou para 3,9; 5,4 e 7,4 horas, respetivamente. Apesar da dexmedetomidina ser administrada até apresentar efeito, pode ser necessário considerar uma redução da dose inicial/de manutenção em doentes com compromisso hepático, dependendo do grau de compromisso e da resposta.

A farmacocinética da dexmedetomidina em indivíduos com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) não se encontra alterada em relação a indivíduos saudáveis.

Os dados em recém-nascidos (28 – 44 semanas de gestação) e em crianças até 17 anos de idade são limitados. A semivida da dexmedetomidina em crianças (1 mês até 17 anos) parece semelhante à observada nos adultos, mas em recém-nascidos (com menos de 1 mês) parece ser maior. Nos grupos etários de 1 mês aos 6 anos, a depuração plasmática ajustada ao peso corporal pareceu ser mais elevada mas diminuiu em crianças mais velhas. A depuração plasmática ajustada ao peso corporal em recém-nascidos (com menos de 1 mês) pareceu ser menor (0,9 l/h/kg) do que nos grupos mais velhos devido à imaturidade. Os dados disponíveis encontram-se sumarizados na tabela abaixo;

Idade	N	Média (IC 95%)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Menos de 1 mês	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 a < 6 meses	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 a < 12 meses	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 a < 24 meses	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 a < 6 anos	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 a < 17 anos	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e genotoxicidade.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, a dexmedetomidina não exerceu qualquer efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos, e não foram observados efeitos teratogênicos no rato nem no coelho. No estudo com coelhos, a administração intravenosa da dose máxima, 96 µg/kg/dia, resultou em exposições similares às observadas na exposição clínica. No rato, a administração subcutânea da dose máxima, 200 µg/kg/dia, originou um aumento da morte embriofetal e diminuição do peso corporal fetal. Estes efeitos estiveram associados a toxicidade materna óbvia. Foi também notada diminuição do peso corporal fetal no estudo de fertilidade em ratos com uma dose de 18 µg/kg/dia, que foi acompanhado por um atraso da ossificação na dose de 54 µg/kg/dia. Os níveis de exposição observados em ratos estão abaixo do intervalo de exposição clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Os estudos de compatibilidade mostraram haver potencial para adsorção da dexmedetomidina a alguns tipos de borracha natural. Apesar da dexmedetomidina ser doseada até produzir efeito, é aconselhável utilizar componentes com revestimentos sintéticos ou de borracha natural revestida.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após diluição
Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico e a menos que o método de abertura/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos de conservação e condições de utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis transparentes de vidro Tipo I com rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e cápsula de abertura fácil verde-azul.

Apresentações

1 frasco para injetáveis de 2 ml
5 frascos para injetáveis de 2 ml
25 frascos para injetáveis de 2 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis destinam-se a utilização apenas num doente.

Preparação da solução

Dexmedetomidina Teva pode ser diluída em solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%), Ringer, manitol ou cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) de forma a obter-se a concentração pretendida de 4 microgramas/ml ou de 8 microgramas/ml antes da administração. Ver na tabela abaixo os volumes necessários para preparar a perfusão.

Se a concentração pretendida é de 4 microgramas/ml

Volume de Dexmedetomidina Teva 100 microgramas/ml concentrado para solução para perfusão	Volume de diluente	Volume total da perfusão
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Se a concentração pretendida é de 8 microgramas/ml

Volume de Dexmedetomidina Teva 100 microgramas/ml concentrado para solução para perfusão	Volume de diluente	Volume total da perfusão
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

A solução deve ser agitada suavemente para se misturar bem.

Dexmedetomidina Teva deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e de descoloração antes da administração.

Dexmedetomidina Teva demonstrou ser compatível quando administrada com os seguintes fluidos e medicamentos intravenosos:

Lactato de Ringer, solução de glucose a 5%, solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), manitol a 200 mg/ml (20%), tiopental sódico, etomidato, brometo de vecurónio, brometo de pancurónio, succinilcolina, besilato de atracúrio, cloreto de mivacúrio, brometo de rocurónio, brometo de glicopirrolato, fenilefrina HCl, sulfato de atropina, dopamina, noradrenalina, dobutamina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanilo e um substituto do plasma.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Lagoas Park, Edifício 5-A, Piso 2,
2740-245 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO