

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Dexmedetomidina Altan 100 µg/ml concentrado para solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 1 ml de concentrado contém cloridrato de dexmedetomidina equivalente a 100 microgramas de dexmedetomidina.

Cada ampola de 2 ml contém 200 microgramas de dexmedetomidina.

Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 400 microgramas de dexmedetomidina.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 1000 microgramas de dexmedetomidina.

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

Excipiente(s) com efeito conhecido

Dexmedetomidina 100 µg/ml concentrado para solução para perfusão:

Cada ampola de 2 ml contém menos de 1mmol de sódio (aproximadamente 23mg) por ml.

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, com pH 4,5 – 7,0.

### 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)].

Para sedação de doentes adultos não-intubados antes de e/ou durante procedimentos cirúrgicos ou de diagnóstico que necessitem de sedação, i.e., sedação para realização de procedimentos/sedação consciente.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Apenas para uso hospitalar.

Indicação 1. 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)].

Dexmedetomidina 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 de dexmedetomidina devem ser tratados com um agente sedativo alternativo.

Não é recomendada a utilização de uma dose de carga de dexmedetomidina na sedação em UCI 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.

#### Duração

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

Indicação 2. Para sedação de doentes adultos não-intubados antes de e/ou durante procedimentos cirúrgicos ou de diagnóstico que necessitem de sedação, i.e. sedação durante procedimento médico/consciente.

Dexmedetomidina deve ser administrada apenas por profissionais de saúde especializados no tratamento anestésico de doentes no bloco operatório ou durante procedimentos de diagnóstico. Quando a dexmedetomidina é administrada para sedação consciente, os doentes devem ser continuamente monitorizados por pessoas que não estejam envolvidas na realização do procedimento cirúrgico ou de diagnóstico. Os doentes devem ser monitorizados continuamente para sinais precoces de hipotensão, hipertensão, bradicardia, depressão respiratória, apneia, dispneia e/ou dessaturação de oxigénio (ver secção 4.8).

Oxigénio suplementar deve estar imediatamente disponível e deve ser disponibilizado quando indicado. A saturação de oxigénio deve ser monitorizada através de oximetria de pulso.

A dexmedetomidina é administrada como uma perfusão de carga seguida de uma perfusão de manutenção. Dependendo do procedimento, poderá ser necessária anestesia ou analgesia local para obter o efeito clínico desejado. Recomenda-se analgesia ou sedativos adicionais (por ex., midazolam, propofol e opioides) no caso de procedimentos dolorosos ou caso seja necessária sedação profunda. A semivida de distribuição farmacocinética da dexmedetomidina foi estimada em cerca de 6 minutos, o que pode ser tido em consideração, juntamente com os efeitos de outros medicamentos administrados, ao avaliar o tempo apropriado necessário para titulação até obter o efeito clínico desejado da dexmedetomidina.

#### Início da Sedação para Realização de um Procedimento:

Uma perfusão de carga de 1,0 micrograma/kg durante 10 minutos. Para procedimentos menos invasivos como cirurgia oftálmica, poderá ser adequada uma perfusão de carga de 0,5 microgramas/kg administrada durante 10 minutos.

#### Manutenção da Sedação para Realização de um Procedimento:

A perfusão de manutenção é normalmente iniciada com 0,6 microgramas/kg/hora e titulada para atingir o efeito clínico desejado com doses entre 0,2 e 1 micrograma/kg/hora. A velocidade da perfusão de manutenção deve ser ajustada para atingir o nível desejado de sedação.

#### Populações especiais

##### Idosos

Normalmente não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Os doentes idosos parecem apresentar um risco mais elevado de hipotensão (ver secção 4.4), mas os dados disponíveis relativamente à sedação para a realização de um procedimento apesar de limitados, não sugerem uma clara dependência da dose.

##### Compromisso renal:

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

##### Compromisso hepático:

A dexmedetomidina 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 de dexmedetomidina 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

A dexmedetomidina deve ser administrada apenas sob a forma de perfusão intravenosa diluída através de um dispositivo de perfusão controlada.

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

Foi notificado que o tempo até recuperação após a utilização de dexmedetomidina é de aproximadamente uma hora. Quando utilizado em doentes em ambulatório, com base na situação individual do doente é necessária, pelo menos durante este período de tempo, uma monitorização cuidadosa do doente e a supervisão médica deve continuar por, pelo menos, outra hora para garantir a segurança do doente.

#### Precauções gerais

Dexmedetomidina não deve ser administrada em dose em bólus e não é recomendada uma dose de carga em UCI. 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. Durante a sedação para a realização de um procedimento pode ser utilizado um pequeno bólus de outro sedativo, se for necessário um aumento rápido no grau de sedação.

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 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 como, por exemplo, doentes que necessitam de sedação profunda contínua.

Dexmedetomidina 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.

A dexmedetomidina não é recomendada para a sedação controlada por doentes. Não estão disponíveis dados adequados.

Quando a dexmedetomidina é utilizada em regime ambulatorio, os doentes devem depois ficar ao cuidado adequado de terceiros. Os doentes devem ser advertidos para evitarem conduzir ou realizar outras tarefas perigosas e, quando possível, evitarem a utilização de outros agentes que podem originar sedação (ex. benzodiazepinas, opioides, álcool) durante um período de tempo adequado com base nos efeitos observados com a dexmedetomidina, no procedimento, nas medicações concomitantes, na idade e no estado clínico do doente.

Devem tomar-se precauções quando se administra dexmedetomidina a doentes idosos. Os doentes idosos com mais de 65 anos de idade podem apresentar maior propensão para terem hipotensão com a administração de dexmedetomidina, incluindo com a dose de carga para a realização de procedimentos. Deve ser considerada uma redução da dose. Por favor consulte a secção 4.2.

#### Mortalidade em doentes $\leq 65$ anos de idade em UCI

No ensaio clínico pragmático, controlado e aleatorizado, SPICE III, que incluiu 3904 doentes adultos em estado crítico em UCI, a dexmedetomidina foi utilizada como agente de sedação primário e comparada com o tratamento habitual. Não se verificou qualquer diferença global na mortalidade ao dia 90 entre o grupo da dexmedetomidina e o grupo do tratamento habitual (mortalidade 29,1% em ambos os grupos), mas foi observada uma heterogeneidade do efeito da idade na mortalidade. A dexmedetomidina esteve associada a um aumento da mortalidade na faixa etária  $< 65$  anos (razão de probabilidade 1,26; intervalo de confiança de 95% 1,02-1,56) em comparação com os agentes sedativos alternativos. Embora o mecanismo não seja conhecido, esta heterogeneidade do efeito da idade na mortalidade foi mais proeminente em doentes hospitalizados por outras causas que não os cuidados pós-operatórios e aumentou com o aumento dos valores APACHE II e com a diminuição da idade. Em doentes mais jovens,

estes achados devem ser avaliados em função do benefício clínico esperado com a dexmedetomidina em comparação com agentes sedativos alternativos.

#### Efeitos e precauções cardiovasculares

A dexmedetomidina diminui a frequência cardíaca e a tensão arterial devido a ação sobre o sistema simpático central, mas em concentrações superiores provoca vasoconstrição periférica que origina hipertensão (ver secção 5.1).

Por esta razão, a dexmedetomidina não é adequada em doentes 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. Têm sido também notificados casos de paragem cardíaca, frequentemente precedidos de bradicardia ou bloqueio auriculoventricular (ver secção 4.8).

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 alterada (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. Aconselha-se precaução quando se administra dexmedetomidina juntamente com anestesia espinal ou epidural devido a um possível aumento do risco de hipotensão ou bradicardia.

Foi observada hipertensão transitória, principalmente durante a dose de carga, associada aos efeitos vasoconstritores periféricos da dexmedetomidina, não se recomendando uma dose de carga para sedação em UCI. 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, hipersedação 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 ao 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.

Dexmedetomidina pode induzir hipertermia que pode ser resistente aos métodos tradicionais de arrefecimento. O tratamento com dexmedetomidina deve ser descontinuado no caso de febre constante inexplicada e não é recomendado para uso em pacientes sensíveis à hipertermia maligna.

Tem sido notificada diabetes insípida associada ao tratamento com dexmedetomidina. Caso ocorra poliúria, recomenda-se a interrupção da dexmedetomidina e a verificação do nível sérico de sódio e da osmolalidade da urina.

#### Excipientes com efeito/ação reconhecida:

Dexmedetomidina contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ml, isto é, essencialmente "isento de sódio".

Cada frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão contém 37 mg de sódio, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados 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 microssomas 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 não deve ser usada durante a gravidez a menos que o estado clínico da doente requeira o tratamento com dexmedetomidina.

##### Amamentação

A dexmedetomidina é excretada no leite materno humano, contudo os níveis serão inferiores ao limite de deteção até 24 horas após a interrupção do tratamento. 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. Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade humana.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de dexmedetomidina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Os doentes devem ser advertidos para evitarem conduzir ou realizar outras tarefas perigosas durante um período de tempo adequado após receberem dexmedetomidina para sedação durante a realização de um procedimento.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

##### Indicação 1: Sedação de doentes adultos em UCI (Unidade de Cuidados Intensivos):

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).

##### Indicação 2: Sedação durante procedimento médico/consciente

As reações adversas mais frequentemente notificadas com a dexmedetomidina na sedação para a realização de procedimentos encontram-se listadas abaixo (os protocolos dos estudos de fase III continham limiares pré-definidos para a notificação de alterações na pressão arterial, frequência respiratória e frequência cardíaca como RAs).

- Hipotensão (55% no grupo da dexmedetomidina vs 30% no grupo placebo que recebia adicionalmente midazolam e fentanil)
- Depressão respiratória (38% no grupo da dexmedetomidina vs 35% no grupo placebo que recebia adicionalmente midazolam e fentanil)
- Bradicardia (14% no grupo da dexmedetomidina vs 4% no grupo placebo que recebia adicionalmente midazolam e fentanil)

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 ( $< 1/10.000$ ). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

| Classe de Sistemas de Órgãos (CSO) MedDRA                  | Muito frequentes   | Frequentes   | Pouco frequentes   | Raros | Desconhecido      |
|--|--|--|--|-------|-------------------|
| Doenças do metabolismo e da nutrição                       |  | Hiperglicemia, Hipoglicemia  | Acidose metabólica, Hipoalbuminemia  |       |                   |
| Doenças endócrinas   |  |  |  |       | Diabetes insípida |
| Perturbações do foro psiquiátrico                          |  | Agitação   | Alucinações  |       |                   |
| Cardiopatias   | Bradicardia <sup>1, 2</sup>                              | Isquemia ou enfarte do miocárdio, Taquicardia                        | Bloqueio Auriculoventricular <sup>1</sup> , débito cardíaco diminuído, paragem cardíaca <sup>1</sup> |       |                   |
| Vasculopatias  | Hipotensão <sup>1, 2</sup> , Hipertensão <sup>1, 2</sup> |  |  |       |                   |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino           | Depressão Respiratória <sup>2, 3</sup>                   |  | Dispneia, apneia   |       |                   |
| Doenças gastrointestinais                                  |  | Náuseas <sup>2</sup> , vômitos <sup>2</sup> , boca seca <sup>2</sup> | Distensão abdominal  |       |                   |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração |  | Síndrome de abstinência, hipertermia                                 | Fármaco ineficaz, sede   |       |                   |

1 Ver secção sobre a Descrição de reações adversas seleccionadas

2 Reação adversa também observada em estudos de sedação para realização de procedimentos

3 Incidência "frequente" em estudos de sedação em UCI

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. Têm sido também notificados casos de paragem cardíaca, frequentemente precedidos de bradicardia ou bloqueio auriculoventricular.

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  $\leq 0,2$  microgramas/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 ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

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) E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@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, depressão respiratória 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

A dexmedetomidina é um agonista alfa-2 seletivo com uma ampla variedade de propriedades farmacológicas. Possui um efeito simpaticolítico por diminuição da liberação de noradrenalina nos terminais nervosos simpáticos. O efeito sedativo é mediado 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 tensão arterial. Com doses mais elevadas, prevalecem os efeitos vasoconstritores periféricos, originando um aumento da resistência vascular sistêmica 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.

Sedação de doentes adultos em UCI (Unidades de Cuidados Intensivos)

Em ensaios controlados com placebo numa população em UCI pós-operatório previamente intubada e sedada com midazolam ou propofol, 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.

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.

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 (≤0,2 mcg/kg/h) (ver secções 5.2 e 4.4). Os recém-nascidos podem ser particularmente

sensíveis aos efeitos bradicárdicos de dexmedetomidina 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.

Sedação para realização de procedimentos/sedação consciente

Estudos fora da UCI confirmaram que a dexmedetomidina pode ser administrada com segurança a doentes sem intubação endotraqueal, desde que haja uma monitorização adequada.

A segurança e eficácia da dexmedetomidina para sedação de doentes não entubados antes e/ou durante procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, foram avaliadas em dois ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, controlados por placebo e realizados em dupla ocultação.

O Estudo 1 randomizou doentes submetidos a cirurgias/procedimentos eletivos com controlo anestésico monitorizado e anestesia local/regional para administração de uma perfusão de carga de dexmedetomidina de 1 µg/kg (n=129) ou 0,5 µg/kg (n=134) ou placebo (soro fisiológico; n=63) administrada durante 10 minutos, seguida de uma perfusão de manutenção iniciada com 0,6 µg/kg/h. A perfusão de manutenção do fármaco em estudo poderia ser titulada de 0,2 µg/kg/h a 1 µg/kg/h. A proporção de doentes que atingiram o grau de sedação desejado (Escala de Avaliação pelo Observador da Vigília/Sedação ≤4) sem necessidade adicional de midazolam foi de 54% nos doentes que receberam dexmedetomidina 1 µg/kg e de 40% nos doentes que receberam dexmedetomidina 0,5 µg/kg, em comparação com 3% dos doentes que receberam placebo. A diferença de risco na proporção de indivíduos randomizados para o grupo da dexmedetomidina 1 µg/kg e para o grupo da dexmedetomidina 0,5 µg/kg que não necessitaram adicionalmente de midazolam, foi de 48% (IC 95%: 37 % - 57%) e de 40% (IC 95%: 28 % - 48%), respetivamente em comparação com o placebo. A mediana (intervalo) da dose de midazolam adicional foi de 1,5 (0,5-7,0) mg no grupo da dexmedetomidina 1,0 µg/kg, 2,0 (0,5-8,0) mg no grupo da dexmedetomidina 0,5 µg/kg e 4,0 (0,5-14,0) mg no grupo do placebo. A diferença, em média, na dose adicional de midazolam no grupo da dexmedetomidina 1,0 µg/kg e no grupo da dexmedetomidina 0,5 µg/kg em comparação com o placebo foi, respetivamente, de -3,1 mg (IC 95%: -3,8 - -2,5) e de -2,7 mg (IC 95%: -3,3 - -2,1), favorável à dexmedetomidina. O tempo mediano para a primeira dose de sedativo adicional foi de 114 minutos no grupo da dexmedetomidina 1,0 µg/kg, 40 minutos no grupo da dexmedetomidina 0,5 µg/kg e 20 minutos no grupo do placebo.

Estudo 2 randomizou doentes acordados submetidos a uma intubação com fibra óptica com anestesia tópica para receberem uma perfusão de carga de dexmedetomidina 1 µg/kg (n=55) ou placebo (soro fisiológico) (n=50) durante 10 minutos, seguida de uma perfusão de manutenção fixa de 0,7 µg/kg/h. Para manterem uma Escala de Sedação de Ramsay ≥2, 53% dos doentes que receberam dexmedetomidina não necessitaram adicionalmente de midazolam vs 14% dos doentes que receberam placebo. A diferença de risco na proporção de indivíduos randomizados para o grupo da dexmedetomidina que não necessitaram adicionalmente de midazolam, foi de 43% (IC 95%: 23 % - 57%) em comparação com o placebo. A dose média de midazolam adicional foi de 1,1 mg no grupo da dexmedetomidina e de 2,8 mg no grupo do placebo. A diferença, em média, na dose adicional de midazolam foi de -1,8 mg (IC 95%: -2,7 - -0,86) favorável à dexmedetomidina.

## 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 exibe 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  $V_{ss}$  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,  $V_{ss}$  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 catalisada pelo citocromo P450. Os metabolitos circulantes da dexmedetomidina mais abundantes são dois 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 t1/2 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 t1/2 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)          | t1/2 (h)             |
| Menos de 1 mês | 28 | 0,93<br>(0,76; 1,14) | 4,47<br>(3,48; 5,25) |
| 1 a <6 meses   | 14 | 1,21<br>(0,99; 1,48) | 2,05<br>(1,59; 2,65) |
| 6 a <12 meses  | 15 | 1,11<br>(0,94; 1,31) | 2,01<br>(1,81; 2,22) |
| 12 a <24 meses | 13 | 1,6<br>(0,87; 1,29)  | 1,97<br>(1,62; 2,39) |
| 2 a <6 anos    | 26 | 1,11<br>(1,00; 1,23) | 1,75<br>(1,57; 1,96) |
| 6 a <17 anos   | 28 | 0,80<br>(0,69; 0,92) | 2,03<br>(1,78; 2,31) |

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo 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 teratogénicos 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  
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)  
Água para preparações injetáveis.

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

Após diluição:

Foi demonstrada estabilidade química e física da solução diluída durante 24 horas a 25°C.

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

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter as ampolas dentro da embalagem exterior para proteger da luz.  
Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de 2 ml de vidro Tipo I incolor com um anel azul claro.  
Fracos para injetáveis de 6 ou de 10 ml de vidro Tipo I (com volumes de enchimento de 4 e 10 ml), rolha de borracha de bromobutilo cinzenta com revestimento de fluoropolímero

Apresentações

5 x ampolas de 2 ml  
25 x ampolas de 2 ml  
4 frascos para injetáveis de 4 ml  
4 frascos para injetáveis de 10 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As ampolas e os frascos para injetáveis destinam-se a utilização apenas num doente.

**Preparação da solução**

A dexmedetomidina 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.

No caso de a concentração necessária ser de 4 microgramas/ml:

| Volume de Dexmedetomidina Altan 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                   |

No caso de a concentração necessária ser de 8 microgramas/ml:

| Volume de Dexmedetomidina Altan 100 microgramas/ml concentrado para solução para perfusão | Volume de diluente | Volume total da perfusão |
|---|--------------------|--------------------------|
| 5 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.

A solução antes da administração deve estar clara e praticamente isenta de partículas. Essas substâncias ativas ocorrem no meio ambiente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A dexmedetomidina demonstrou ser compatível quando administrado 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%), dexametasona 4 mg, sulfato de magnésio 10 mg/kg e 40 mg/kg, sufentanilo 10 mcg/ml.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Altan Pharma Ltd  
 The Lennox Building,  
 50 South Richmond Street  
 Dublin 2, D02 FK02  
 Irlanda

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

APROVADO EM  
30-03-2023  
INFARMED

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO  
09/09/2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO