

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dexmedetomidina Accord 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 frasco para injetáveis 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.

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 entubados antes e/ou durante procedimentos de diagnóstico ou cirúrgicos que necessitem de sedação, ou seja, sedação para realização de procedimentos/sedação consciente.

4.2 Posologia e modo de administração

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)].

Apenas para uso hospitalar. Dexmedetomidina Accord deve ser administrado 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 devem ser tratados com um agente sedativo alternativo.

Não é recomendada a utilização de uma dose de carga de Dexmedetomidina Accord para 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 de 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.

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

Dexmedetomidina Accord deve ser administrado somente por profissionais de saúde especializados no controlo da anestesia de doentes no bloco operatório ou durante procedimentos de diagnóstico. Quando Dexmedetomidina Accord é administrado para sedação consciente, os doentes devem ser continuamente monitorizados por pessoas não envolvidas na realização do procedimento de diagnóstico ou cirúrgico. Os doentes devem ser continuamente monitorizados para sinais precoces de hipotensão, hipertensão, bradicardia, depressão respiratória, obstrução das vias aéreas, apneia, dispneia e/ou dessaturação de oxigénio (ver secção 4.8).

Deve estar imediatamente disponível oxigénio para ser administrado quando indicado. A saturação de oxigénio deve ser monitorizada através de um oxímetro de pulso.

Dexmedetomidina Accord é administrado por meio de uma perfusão de carga seguida de uma perfusão de manutenção. Dependendo do procedimento poderá ser necessária uma anestesia local ou uma analgesia concomitante de forma a obter o efeito clínico desejado. Recomenda-se, adicionalmente, uma analgesia ou sedativos (por exemplo, opioides, midazolam ou propofol) em caso de procedimentos dolorosos ou se for necessária uma sedação mais profunda. A semivida de distribuição farmacocinética da dexmedetomidina tem sido estimada como sendo de cerca de 6 minutos o que, em conjunto com os efeitos de outras medicações administradas, deve ser tido em consideração quando se avalia o tempo necessário para titulação até obtenção do efeito clínico desejado com a dexmedetomidina.

Início da Sedação para Realização de um Procedimento:

- Uma perfusão de carga de 1,0 microgramas/kg durante 10 minutos. Para procedimentos menos invasivos, tal 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 inicia-se geralmente com 0,6-0,7 microgramas/kg/hora sendo titulada até obtenção do efeito clínico desejado com doses entre 0,2 e 1 micrograma/kg/hora. A taxa de perfusão de manutenção deve ser ajustada para se atingir o nível de sedação pretendido.

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 da 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

Dexmedetomidina Accord deve ser administrado 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 Accord destina-se a utilização em ambiente de cuidados intensivos, no bloco operatório e 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 Accord. A respiração deve ser monitorizada nos doentes não intubados devido ao risco de depressão respiratória e em alguns casos apneia (ver secção 4.8).

O tempo de recuperação após a utilização de dexmedetomidina tem sido referido como sendo de aproximadamente uma hora. Quando utilizado em regime ambulatorio deve manter-se uma estreita monitorização durante pelo menos uma hora (ou mais consoante a condição do doente), com subsequente supervisão médica durante pelo menos mais uma hora para garantir a segurança do doente.

Precauções gerais

Dexmedetomidina Accord não deve ser administrado numa dose por bólus e não é recomendada uma dose de carga em UCI. Portanto, 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 Accord não deve ser utilizado como agente de indução de uma anestesia geral 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.

Dexmedetomidina Accord não é recomendado para a sedação controlada por doentes. Não estão disponíveis dados adequados.

Quando Dexmedetomidina Accord é utilizado 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 ≤ 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 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 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.

Recomenda-se precaução quando se administra dexmedetomidina em conjunto com raquianestesia ou anestesia epidural, devido ao possível risco aumentado de hipotensão ou bradicardia.

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 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.

A dexmedetomidina pode induzir hipertermia, a qual pode ser resistente aos métodos de arrefecimento tradicionais. O tratamento com dexmedetomidina deve ser descontinuado no caso de febre persistente inexplicada e a sua utilização não é recomendada em doentes 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.

Dexmedetomidina Accord contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ml.

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 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 Accord não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da doente requeira o tratamento com dexmedetomidina.

Amamentação

A dexmedetomidina é excretada no leite humano mas 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. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Dexmedetomidina Accord 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 doentes devem ser advertidos para evitarem conduzir ou realizar outras tarefas perigosas durante um período de tempo adequado após receberem Dexmedetomidina Accord para sedação durante a realização de um procedimento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas mais frequentemente notificadas com a dexmedetomidina no regime de utilização em UCI 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).

Sedação para realização de procedimentos/sedação 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 tabular das reações adversas

As reações adversas apresentadas nas 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas

Doenças endócrinas

Desconhecida: Diabetes insípida

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^{1,2}

Frequentes: Isquémia ou enfarte do miocárdio, taquicardia

Pouco frequentes: Bloqueio auriculoventricular¹, diminuição do débito cardíaco, paragem cardíaca¹

Vasculopatias:

Muito frequentes: Hipotensão^{1,2}, hipertensão^{1,2}

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito frequentes: Depressão respiratória^{2,3}

Pouco frequentes: Dispneia, apneia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas², vômitos, boca seca²

Pouco frequentes: Distensão abdominal

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Síndrome de abstinência, hipertermia

Pouco frequentes: Ineficácia do fármaco, sede

¹ Ver secção sobre a Descrição de reações adversas selecionadas

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 selecionadas

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 $\leq 0,2$ 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** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 SobredosagemSintomas

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 µg/kg/h durante 36 minutos e 30 µg/kg/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 incluem bradicardia, hipotensão, hipertensão, 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: Antipsicóticos, outros hipnóticos e sedativos, 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 libertação 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 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.

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, 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.

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 Accord 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

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.

- Estudo 1 – doentes submetidos a cirurgias eletivas/procedimentos com controlo anestésico monitorizado e anestesia local/regional randomizados para administração de uma perfusão de carga de dexmedetomidina de 1 $\mu\text{g/kg}$ (n=129) ou 0,5 $\mu\text{g/kg}$ (n=134) ou placebo (soro fisiológico; n=63) administrada durante 10 minutos, seguida de uma perfusão de manutenção iniciada com 0,6 $\mu\text{g/kg/h}$. A perfusão de manutenção do fármaco em estudo poderia ser titulada de 0,2 $\mu\text{g/kg/h}$ a 1 $\mu\text{g/kg/h}$. 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 $\mu\text{g/kg}$ e de 40% nos doentes que receberam dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g/kg}$, em comparação com 3% dos doentes que receberam placebo. A diferença de risco na proporção de indivíduos randomizados para o grupo da dexmedetomidina 1 $\mu\text{g/kg}$ e para o grupo da dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$, 2,0 (0,5-8,0) mg no grupo da dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ e no grupo da dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$, 40 minutos no grupo da dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g/kg}$ e 20 minutos no grupo do placebo.
- Estudo 2 – doentes acordados submetidos a uma intubação com fibra óptica com anestesia tópica randomizados para receberem uma perfusão de carga de dexmedetomidina 1 $\mu\text{g/kg}$ (n=55) ou placebo (soro fisiológico) (n=50) durante 10 minutos, seguida de uma perfusão de manutenção fixa de 0,7 $\mu\text{g/kg/h}$. 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 (Vss) 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 P450 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 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 embrionária 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 pode 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 a diluição

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 72 horas a 25°C e a 2 - 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos de conservação e condições de utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter os frascos para injetáveis 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

Frascos para injetáveis de vidro Tipo I de 2, 6 ou 10 ml (com volumes de enchimento de 2, 4 e 10 ml), rolha de borracha e selo de alumínio branco de destacar.

Apresentações

1 frasco para injetáveis de 2 ml
4 frascos para injetáveis de 2 ml
5 frascos para injetáveis de 2 ml
25 frascos para injetáveis de 2 ml
1 frasco para injetáveis de 4 ml
4 frascos para injetáveis de 4 ml
5 frascos para injetáveis de 4 ml
1 frasco para injetáveis de 10 ml
4 frascos para injetáveis de 10 ml
5 frascos para injetáveis de 10 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 Accord pode ser diluído 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 Accord 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 Accord 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 Accord deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e de descoloração antes da administração.

Dexmedetomidina Accord 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%), tiopental sódico, etomidato, brometo de vecurônio, brometo de pancurônio, succinilcolina, besilato de atracúrio, cloreto de mivacúrio, brometo de rocurônio, 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona, Espanha

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

200 microgramas/2 ml
EU/1/19/1418/001-004

400 microgramas/4 ml
EU/1/19/1418/005-007

1000 microgramas/10 ml
EU/1/19/1418/008-010

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

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polónia

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Espanha

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dexmedetomidina Accord 100 microgramas/ml concentrado para solução para perfusão
dexmedetomidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 2 ml
4 frascos para injetáveis de 2 ml
5 frascos para injetáveis de 2 ml
25 frascos para injetáveis de 2 ml
1 frasco para injetáveis de 4 ml
4 frascos para injetáveis de 4 ml
5 frascos para injetáveis de 4 ml
1 frasco para injetáveis de 10 ml
4 frascos para injetáveis de 10 ml
5 frascos para injetáveis de 10 ml

200 microgramas/2 ml
400 microgramas/4 ml
1000 microgramas/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa, após diluição.
Utilizar imediatamente após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona, Espanha

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

200 microgramas/2 ml
EU/1/19/1418/001-004

400 microgramas/4 ml
EU/1/19/1418/005-007

1000 microgramas/10 ml
EU/1/19/1418/008-010

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC {número}

SN {número}

NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCOS PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dexmedetomidina Accord 100 microgramas/ml concentrado estéril
dexmedetomidina
Via Intravenosa (IV)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mcg/ 2 ml
400 mcg/ 4 ml
1000 mcg/ 10 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dexmedetomidina Accord 100 microgramas/ml concentrado para solução para perfusão dexmedetomidina

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dexmedetomidina Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Dexmedetomidina Accord
3. Como utilizar Dexmedetomidina Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dexmedetomidina Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dexmedetomidina Accord e para que é utilizado

Dexmedetomidina Accord contém uma substância ativa chamada dexmedetomidina que pertence a um grupo de medicamentos chamados sedativos. É utilizado para provocar sedação (um estado de calma, sonolência ou sono) em doentes adultos em unidades de cuidados intensivos hospitalares ou sedação consciente durante diferentes procedimentos de diagnóstico ou cirúrgicos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Dexmedetomidina Accord

Não lhe deve ser administrado Dexmedetomidina Accord

- se tem alergia à dexmedetomidina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tiver alguns problemas de ritmo cardíaco (bloqueio cardíaco de grau 2 ou 3)
- se tiver uma tensão arterial muito baixa que não responde a tratamento
- se tiver tido recentemente um AVC ou outra doença grave que afete o fluxo de sangue para o cérebro.

Advertências e precauções

Antes de lhe ser administrado este medicamento, informe o seu médico ou enfermeiro se alguma das seguintes situações se aplica a si, uma vez que Dexmedetomidina Accord deve ser utilizado com precaução:

- se tiver batimentos do coração anormalmente lentos (devido a doença ou a atividade física intensa) pois este pode aumentar o risco de paragem cardíaca
- se tiver tensão arterial baixa
- se tiver um baixo volume de sangue, por exemplo após hemorragia (sangramento)
- se tiver certos problemas de coração
- se for idoso
- se tiver um problema neurológico (por exemplo lesão da cabeça ou da medula espinhal ou AVC)
- se tiver problemas graves de fígado
- se alguma vez tiver tido febre muito alta após a toma de alguns medicamentos, especialmente anestésicos

Este medicamento pode provocar uma grande quantidade de urina e sede excessiva; contacte um médico se estes efeitos indesejáveis ocorrerem. Ver a secção 4 para mais informações.

Foi observado um aumento do risco de mortalidade em doentes com idade igual ou inferior a 65 anos quando se utiliza este medicamento, especialmente em doentes hospitalizados em unidades de cuidados intensivos por outras causas que não após uma cirurgia, com uma doença mais grave no momento do internamento na unidade de cuidados intensivos e com uma idade mais jovem. O médico decidirá se este medicamento é ainda adequado para si. O médico terá em consideração o benefício e os riscos deste medicamento para si em comparação com o tratamento com outros agentes sedativos.

Outros medicamentos e Dexmedetomidina Accord

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem aumentar o efeito de Dexmedetomidina Accord:

- medicamentos que o ajudem a dormir ou que causem sedação (ex. midazolam, propofol)
- medicamentos para a dor forte (ex. opioides como a morfina, codeína)
- medicamentos anestésicos (ex. sevoflurano, isoflurano).

Se estiver a utilizar medicamentos que baixem a tensão arterial e os batimentos do coração, a sua administração em conjunto com Dexmedetomidina Accord pode aumentar este efeito. Dexmedetomidina Accord não deve ser utilizado com medicamentos que causam paralisia temporária.

Gravidez e amamentação

Dexmedetomidina Accord não deve ser utilizado durante a gravidez ou aleitamento, a não ser que seja claramente necessário.

Consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Dexmedetomidina Accord tem um grande impacto sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Após lhe ser administrado Dexmedetomidina Accord não deverá conduzir, utilizar máquinas ou trabalhar em situações perigosas até que os efeitos tenham desaparecido completamente. Pergunte ao seu médico quando poderá retomar estas atividades e quando poderá voltar a realizar este tipo de trabalho.

Excipientes

Dexmedetomidina Accord contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Dexmedetomidina Accord

Cuidados intensivos no hospital

Dexmedetomidina Accord vai-lhe ser administrado por um médico ou enfermeiro nos cuidados intensivos de um hospital.

Sedação para a realização de procedimentos/sedação consciente

Dexmedetomidina Accord vai-lhe ser administrado por um médico ou enfermeiro antes e/ou durante um procedimento de diagnóstico ou cirúrgico que necessite de sedação, ou seja uma sedação para realização de um procedimento/sedação consciente.

O seu médico decidirá qual a dose adequada para si. A quantidade de Dexmedetomidina Accord depende da sua idade, altura, estado geral de saúde, nível de sedação pretendido e da sua resposta a este medicamento. O médico poderá alterar a dose se necessário e irá vigiar o seu coração e a tensão arterial durante o tratamento.

Dexmedetomidina Accord é diluído e administrado sob a forma de perfusão (gotejamento) na veia.

Após a sedação/ao acordar

- O médico irá mantê-lo sob supervisão médica durante algumas horas após a sedação para garantir que se sente bem.
- Não deverá regressar a casa sem estar acompanhado.
- Medicamentos que o ajudem a dormir, causem sedação ou sejam analgésicos potentes, poderão não ser adequados durante algum tempo após lhe ter sido administrado Dexmedetomidina Accord. Fale com o seu médico sobre o uso destes medicamentos e sobre o consumo de álcool.

Se lhe for administrado mais Dexmedetomidina Accord do que deveria

Se lhe for administrado demasiado Dexmedetomidina Accord, a sua tensão arterial poderá subir ou descer, o coração bater mais devagar, respirar mais lentamente e sentir-se mais sonolento. O seu médico saberá como tratá-lo, tendo em conta o seu estado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

- batimentos lentos do coração
- tensão arterial baixa ou alta.
- alteração no padrão respiratório ou falha da respiração.

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- dor no peito ou ataque cardíaco
- batimentos rápidos do coração
- nível de açúcar no sangue baixo ou elevado
- náuseas, vômitos ou boca seca
- inquietação
- temperatura elevada (febre)
- sintomas após parar o medicamento

Pouco frequentes (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- diminuição da função do coração, paragem cardíaca
- inchaço do estômago
- sede
- condição em que há demasiado ácido no organismo

- baixo nível de albumina no sangue
- dificuldade em respirar
- alucinações
- o medicamento não está a ser suficientemente eficaz.

Desconhecido (*a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis*)

- grande quantidade de urina e sede excessiva – podem ser sintomas de uma perturbação hormonal chamada diabetes insípida. Contacte um médico se estes ocorrerem.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dexmedetomidina Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP.

Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a diluição

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 72 horas a 25°C e a 2 - 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos de conservação e condições de utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize este medicamento se verificar descoloração ou partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dexmedetomidina Accord

- A substância ativa é a dexmedetomidina. Cada ml de concentrado contém cloridrato de dexmedetomidina equivalente a 100,0 microgramas de dexmedetomidina.
- Os outros componentes são cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 200 microgramas de dexmedetomidina (sob a forma de cloridrato).

Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 400 microgramas de dexmedetomidina (sob a forma de cloridrato).

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 1000 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.

Qual o aspeto de Dexmedetomidina Accord e conteúdo da embalagem

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).
O concentrado é uma solução límpida e incolor.

Recipientes

Frascos para injetáveis de vidro de 2, 6 ou 10 ml.

Apresentações

1 frasco para injetáveis de 2 ml
4 frascos para injetáveis de 2 ml
5 frascos para injetáveis de 2 ml
25 frascos para injetáveis de 2 ml
1 frasco para injetáveis de 4 ml
4 frascos para injetáveis de 4 ml
5 frascos para injetáveis de 4 ml
1 frasco para injetáveis de 10 ml
4 frascos para injetáveis de 10 ml
5 frascos para injetáveis de 10 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona, Espanha

Fabricante:

Ou

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice
Polónia

Ou

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Espanha

Ou

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Dexmedetomidina Accord 100 microgramas/ml concentrado para solução para perfusão

Modo de administração

Dexmedetomidina Accord deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência no tratamento de doentes que necessitem de cuidados intensivos ou no controlo da anestesia de doentes no bloco operatório. Deve ser administrado apenas por perfusão intravenosa diluída utilizando um dispositivo de perfusão controlada.

Preparação da solução

Dexmedetomidina Accord pode ser diluído 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 Accord 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 Accord 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 misturar bem.

Dexmedetomidina Accord deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e de descoloração antes de ser administrado.

Dexmedetomidina Accord demonstrou ser compatível quando administrado com os seguintes fluidos ou medicamentos intravenosos:

Lactato de Ringer, solução de glucose a 5%, solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), manitol 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.

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.

Prazo de validade

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 72 horas a 25°C e a 2 - 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos de conservação e condições de utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.