



Precedex[®]
cloridrato de dexmedetomidina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Precedex[®]

Nome genérico: cloridrato de dexmedetomidina

APRESENTAÇÃO

Precedex[®] 100 mcg/mL em embalagem contendo 5 frascos-ampola flip-top de 2 mL de solução injetável concentrada para infusão.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Precedex[®] contém 118 mcg de cloridrato de dexmedetomidina equivalente a 100 mcg de dexmedetomidina base.

Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos que avaliaram pacientes que necessitavam de cuidados de terapia intensiva, os pacientes que receberam dexmedetomidina alcançaram os níveis desejáveis de sedação, permanecendo menos ansiosos, com uma significativa redução da necessidade de analgesia. Por outro lado, os pacientes puderam ser facilmente despertados, demonstrando-se cooperativos e orientados, o que facilitou o manejo destes pacientes. Em um estudo com voluntários saudáveis, a frequência respiratória e a saturação de oxigênio mantiveram-se dentro dos limites normais e não houve evidência de depressão respiratória quando o cloridrato de dexmedetomidina foi administrado por infusão intravenosa da dose recomendada. Estes mesmos efeitos foram confirmados nos estudos de fase III, em pacientes sob terapia intensiva.^{1,2}

Foram realizados dois estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, grupo-paralelo, placebo-controlado, em 754 pacientes internados em unidade de terapia intensiva cirúrgica. Todos os pacientes foram inicialmente intubados e receberam ventilação mecânica. Esses ensaios avaliaram as propriedades sedativas de Precedex® comparando a quantidade de medicação de resgate (midazolam em um ensaio e propofol no segundo) necessária para atingir um nível especificado de sedação (usando a Escala de Sedação Padronizada de Ramsay) entre Precedex® e placebo desde o início do tratamento à extubação ou a uma duração total do tratamento de 24 horas. O Nível de Sedação de Ramsay é apresentado na Tabela 1.¹

Tabela 1: Nível de Sedação de Ramsay

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

No primeiro estudo, 175 pacientes foram randomizados para receberem placebo e 178 para receberem Precedex® por infusão intravenosa numa dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) após uma infusão de carga inicial de 1 mcg/kg por via intravenosa durante 10 minutos. A taxa de infusão do fármaco do estudo foi ajustada para manter um nível de sedação de Ramsay ≥ 3 . Os pacientes foram autorizados a receber "resgate" midazolam como necessário para aumentar a infusão do fármaco do estudo. Adicionalmente, foi administrado sulfato de morfina para dor quando necessário. Neste estudo o parâmetro principal de avaliação foi a quantidade total de midazolam necessário para manter a sedação, assim como especificado quando intubado. Os pacientes randomizados para placebo receberam significativamente mais midazolam do que os pacientes randomizados para Precedex® (ver Tabela 2).

Uma segunda análise prospectiva primária avaliou os efeitos sedativos de Precedex® comparando a porcentagem de pacientes que obtiveram nível de sedação de Ramsay ≥ 3 durante a intubação sem o uso de medicação de resgate adicional. Uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo de Precedex® manteve um nível de sedação de Ramsay ≥ 3 sem receber qualquer resgate de midazolam em comparação com o grupo placebo (ver Tabela 2).

Tabela 2: Uso de midazolam como medicamento de resgate durante a intubação (ITT)

Estudo Um

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

A população ITT (intenção de tratar) inclui todos os pacientes randomizados.

* Modelo ANOVA com centro de tratamento.

** Qui-quadrado.

Uma análise prospectiva secundária avaliou a dose de sulfato de morfina administrada a pacientes nos grupos Precedex® e placebo. Em média, os pacientes tratados com Precedex® receberam menos sulfato de morfina para a dor do que os pacientes tratados com placebo (0,47 versus 0,83 mg/h). Além disso, 44% (79 de 178 pacientes) de pacientes com Precedex® não receberam sulfato de morfina para dor versus 19% (33 de 175 pacientes) no grupo placebo.

No segundo estudo 198 pacientes foram randomizados para receberem placebo e 203 para receberem Precedex® por infusão intravenosa a dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) Após uma infusão de carga inicial de 1 mcg/kg intravenosa durante 10 minutos. A infusão do medicamento do estudo foi ajustada para manter nível de sedação de Ramsay ≥ 3 . Os pacientes foram autorizados a receber "resgate" propofol conforme necessário para aumentar a infusão do fármaco no estudo. Adicionalmente, foi administrado sulfato de morfina conforme necessário para a dor. A medida de resultado primário para este estudo foi a quantidade total de medicação de resgate (propofol) necessária para manter a sedação conforme especificado enquanto intubado.

O propofol foi empregado como medicamento de suporte para manter a sedação, e o sulfato de morfina foi utilizado para proporcionar analgesia. Em ambos os estudos a dexmedetomidina foi administrada na dose inicial de 1 mcg/kg por via IV durante 10 minutos, seguida da dose de 0,4 mcg/kg/h (com ajuste permitido entre 0,2 e 0,7 mcg/kg/h) ou midazolam como medicação sedativa de suporte. Os resultados destes estudos dão suporte ao perfil de eficácia da dexmedetomidina.

Sedação: os pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina alcançaram os níveis clinicamente indicados de sedação, medidos pelo escore de sedação de Ramsay, e foram facilmente despertados e cooperativos. Os pacientes tratados com dexmedetomidina também necessitaram de menos medicação sedativa, de modo estatisticamente significativo, do que os pacientes tratados com placebo.

Os pacientes randomizados para placebo receberam significativamente mais propofol do que os pacientes randomizados para Precedex® (ver Tabela 3).

Uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo Precedex® em comparação com o grupo placebo manteve nível de sedação de Ramsay ≥ 3 sem receber qualquer resgate de propofol (ver Tabela 3).

Tabela 3: O uso do propofol como medicamento de resgate durante a intubação (ITT)

Estudo Dois

	Placebo (N = 198)	Precedex® (N = 203)	Valor-p
Dose média total (mg) de propofol	513 mg	72 mg	< 0,0001*
Desvio padrão	782 mg	249 mg	
Uso categorizado de propofol			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	< 0,001**
0-50 mg	30 (15%)	43 (21%)	
>50 mg	121 (61%)	38 (19%)	

* Modelo ANOVA com centro de tratamento.

** Qui-quadrado

Uma análise prospectiva secundária avaliou a dose de sulfato de morfina administrada a pacientes nos grupos Precedex® e placebo. Em média, os pacientes tratados com Precedex® receberam menos sulfato de morfina para a dor do que os pacientes tratados com placebo (0,43 versus 0,89 mg/h). Além disso, 41% (83 de 203 pacientes) de pacientes com Precedex® não receberam sulfato de morfina para dor versus 15% (30 de 198 pacientes) no grupo placebo.

Num estudo clínico controlado, Precedex® foi comparado com midazolam para sedação em UTI superior a 24 horas de duração. Precedex® não mostrou ser superior ao midazolam para o desfecho de eficácia primário, a porcentagem de tempo em que os pacientes foram adequadamente sedados (81% versus 81%). Além disso, a administração de Precedex® por mais de 24 horas foi associada com tolerância, taquifilaxia e um aumento relacionado com a dose em eventos adversos (vide item 9. Reações Adversas).

Analgesia: nas unidades de terapia intensiva, o grupo de pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina necessitou de menos tratamento analgésico (morfina), de modo estatisticamente significativo, do que os pacientes tratados com placebo. Além disso, nos dois estudos, 44% (79 de 178) e 41% (83 de 203) dos pacientes que estavam recebendo dexmedetomidina não necessitaram de sulfato de morfina para a dor, contra 19% (33 de 175) e 15% (30 de 198) dos pacientes no grupo que recebeu placebo.

Diminuição da ansiedade: os pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina demonstraram, de modo estatisticamente significativo, ter menos ansiedade do que os pacientes tratados com placebo. A porcentagem média das avaliações de Ramsay que representam 1 (paciente ansioso, agitado ou inquieto) para o grupo dexmedetomidina (4%) foi menor, de modo estatisticamente significativo (p menor que 0,0001), do que para o grupo placebo (7%).

Efeitos hemodinâmicos: os pacientes tratados com cloridrato de dexmedetomidina apresentaram em média pressão arterial e frequência cardíaca mais baixas.

Referências

- 1 - Grounds RM, Martin E, and Dexmedetomidine Study Group. A novel approach to managing postsurgical patients in intensive care: use of a highly specific alpha2-adrenoceptor agonist. (W97-245/246 manuscrito apresentado para publicação).
- 2 - Pandharipande, PP et al. Effects of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients. The MENDS randomized controlled Trial. JAMA 2007; 298(22):2644-53.
- 3 - Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009;301(5):489-99. [PUBMED: 19188334]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

Precedex® é um agonista alfa2-adrenérgico relativamente seletivo com propriedades sedativas. A seletividade alfa-2 é demonstrada em animais após administração intravenosa lenta de doses baixas ou médias (10 - 300 mcg/kg). As atividades alfa-1 e alfa-2 são observadas após administração intravenosa lenta de doses altas (≥1000 mcg/kg) ou infusão intravenosa rápida.

Farmacodinâmica

Em um estudo em voluntários saudáveis (N = 10), a taxa respiratória e a saturação de oxigênio permaneceram dentro dos limites normais e não houve evidência de depressão respiratória quando o Precedex® foi administrado por infusão intravenosa em doses dentro da faixa de dose recomendada (0,2 - 0,7 mcg/kg/hr).

A dexmedetomidina promove sedação sem depressão respiratória. Durante esse estado os pacientes podem ser despertados e são cooperativos. As propriedades simpato-líticas adicionais incluem diminuição da ansiedade, estabilidade hemodinâmica, diminuição brusca da resposta hormonal ao estresse e redução da pressão intraocular. Acredita-se que as ações sedativas da dexmedetomidina sejam principalmente mediadas pelos adrenorreceptores alfa-2 pós-sinápticos, os quais, por sua vez, agem sobre a proteína G sensível a inibição da toxina *Pertussis*, aumentando a condutibilidade através dos canais de potássio. Tem sido atribuído ao *Locus coeruleus* o local dos efeitos sedativos da dexmedetomidina. Acredita-se que as ações analgésicas sejam mediadas por um mecanismo de ação similar no cérebro e na medula espinhal. A dexmedetomidina não tem afinidade pelos receptores beta-adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos ou serotoninérgicos.

Farmacocinética

Após a administração intravenosa, a dexmedetomidina exibe os seguintes parâmetros farmacocinéticos: rápida fase de distribuição, com meia-vida de distribuição ($t_{1/2}$) de aproximadamente 6 minutos; meia-vida de eliminação total ($t_{1/2}$) de aproximadamente 2 horas; e volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{SS}) de aproximadamente 118 litros. A depuração é estimada em aproximadamente 39 L/h. O peso corporal médio associado a esta estimativa de depuração foi de 72 kg.

A dexmedetomidina demonstra farmacocinética linear na faixa de dosagem de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hr quando administrado por infusão intravenosa por até 24 horas. A Tabela 4 mostra os principais parâmetros farmacocinéticos quando Precedex® foi infundido (após doses de ataque adequadas) a taxas de infusão de manutenção de 0,17 mcg/kg/hr (concentração plasmática pretendida de 0,3 ng/mL) por 12 e 24 horas, 0,33 mcg/kg/hr (concentração plasmática pretendida de 0,6 ng/mL) por 24 horas e, 0,70 mcg/kg/hr (concentração plasmática pretendida de 1,25 ng/mL) por 24 horas.

Tabela 4: Média ± DP Parâmetros Farmacocinéticos

parâmetro	Infusão de ataque (min)/Duração total da Infusão (hrs)			
	10 min/12 hrs	10 min/24 hrs	10 min/24 hrs	35 min/24 hrs
	Concentração de dexmedetomidina pretendida no plasma (ng/mL) e dose (mcg/kg/hr)			
	0,3/0,17	0,3/0,17	0,6/0,33	1,25/0,70
$t_{1/2}$ *, hora	1,78 ± 0,30	2,22 ± 0,59	2,23 ± 0,21	2,50 ± 0,61
CL, litro/hora	46,3 ± 8,3	43,1 ± 6,5	35,3 ± 6,8	36,5 ± 7,5
V_{ss} , litro	88,7 ± 22,9	102,4 ± 20,3	93,6 ± 17,0	99,6 ± 17,8
Avg C_{ss} #, ng/mL	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,67 ± 0,10	1,37 ± 0,20

* Apresentado como média harmônica e pseudo desvio padrão.

Média C_{ss} = Concentração média de dexmedetomidina no estado de equilíbrio. A C_{ss} média foi calculada com base na amostragem pós-dose de amostras de 2,5 a 9 horas para 12 horas de infusão e amostragem pós-dose de 2,5 a 18 horas para 24 horas de infusões.

As doses de ataque para cada um dos grupos indicados acima foram 0,5; 0,5; 1 e 2,2 mcg/kg, respectivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos de dexmedetomidina após doses de manutenção de Precedex® de 0,2 a 1,4 mcg/kg/h por > 24 horas foram semelhantes aos parâmetros de farmacocinética após a dose de manutenção de Precedex® por < 24 horas em outros estudos. Os valores de depuração (CL), volume de distribuição (V) e $t_{1/2}$ foram 39,4 L/h, 152 L e 2,67 horas, respectivamente.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) de dexmedetomidina foi de aproximadamente 118 litros. A ligação de dexmedetomidina às proteínas plasmáticas foi avaliada no plasma de indivíduos homens e mulheres normais e saudáveis. A ligação proteica média foi de 94% e manteve-se constante ao longo das diferentes concentrações plasmáticas avaliadas. A ligação proteica foi similar em homens e mulheres. A fração de Precedex[®] que estava ligada às proteínas plasmáticas estava significativamente diminuída nos indivíduos com insuficiência hepática, se comparada aos indivíduos saudáveis.

O potencial de deslocamento da ligação proteica de dexmedetomidina por fentanila, cetorolaco, teofilina, digoxina e lidocaína foi explorado *in vitro* e foram observadas alterações insignificantes na ligação às proteínas plasmáticas de Precedex[®]. O potencial de deslocamento da ligação proteica de fenitoína, varfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina e digoxina por Precedex[®] foi explorado *in vitro* e nenhum destes compostos pareceu ser significativamente deslocado por Precedex[®].

Metabolismo

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

Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) da dexmedetomidina é de aproximadamente 2 horas e a depuração é estimada em aproximadamente 39 L/h. Um estudo de balanço de massa demonstrou que, após nove dias, uma média de 95% de radioatividade, seguida de administração intravenosa de dexmedetomidina radiomarcada, foi recuperada na urina e 4% nas fezes. Não foi detectada dexmedetomidina inalterada na urina. Aproximadamente 85% da radioatividade recuperada na urina foram excretadas dentro de 24 horas após a infusão. O fracionamento da radioatividade excretada na urina mostrou que os produtos de N-glicuronidação representaram aproximadamente 34% de excreção urinária cumulativa. Além disso, a hidroxilação alifática do fármaco original para formar 3-hidroxi-dexmedetomidina, o glucuronídeo de 3 hidroxi-dexmedetomidina e 3-ácido carboxílico-dexmedetomidina, em conjunto, representavam aproximadamente 14% da dose na urina. N-metilação de dexmedetomidina para formar 3-hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina e N-metil O-glucuronídeo dexmedetomidina representaram aproximadamente 18% da dose na urina. O próprio metabólito N-metil era um componente circulante menor e não foi detectado na urina. Aproximadamente 28% dos metabólitos urinários não foram identificados.

Sexo

Não houve diferença observada na farmacocinética de Precedex[®] devido ao sexo.

Geriatria

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

Disfunção hepática

Em indivíduos com graus variáveis de insuficiência hepática (Classe Child-Pugh A, B ou C), os valores de depuração para Precedex[®] foram menores em relação aos indivíduos saudáveis. Os valores médios de depuração para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave foram, respectivamente, 74%, 64% e 53% dos valores observados em indivíduos normais e saudáveis. As depurações médias para o fármaco livre foram, respectivamente, 59%, 51% e 32% dos valores observados em indivíduos normais e saudáveis.

Embora o Precedex[®] seja dosado segundo o efeito desejado, talvez seja necessário considerar a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Disfunção renal

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

Interação Medicamentosa

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Precedex[®] é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à dexmedetomidina ou qualquer excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Administração do medicamento

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

Hipotensão, bradicardia e parada sinusal

Episódios clinicamente significativos de bradicardia e parada sinusal foram reportados com a administração de Precedex[®] em voluntários jovens, saudáveis e com tônus vagal elevado ou, pela administração por vias diferentes incluindo a administração intravenosa rápida ou em bolus.

Relatos de hipotensão e bradicardia foram associados com a infusão de Precedex[®]. Alguns desses casos resultaram em fatalidades. Uma vez que Precedex[®] tem o potencial para aumentar bradicardia induzida por estímulo vagal, os médicos devem estar preparados para intervir.

Deve haver cautela quando administrar Precedex[®] a pacientes com bloqueio cardíaco avançado e/ou disfunção ventricular grave. Uma vez que Precedex[®] reduz as atividades do sistema nervoso simpático, hipotensão e/ou bradicardia podem ser esperadas por serem mais pronunciadas em pacientes com hipovolemia, diabetes mellitus ou hipertensão crônica e em pacientes idosos.

Em estudos clínicos onde outros vasodilatadores ou agentes cronotrópicos negativos foram coadministrados com Precedex[®], não foi observado um efeito farmacodinâmico aditivo. Ainda assim, deve-se ter cuidado quando tais agentes forem administrados concomitantemente com Precedex[®].

Se intervenção médica for necessária, o tratamento pode incluir a diminuição ou interrupção da infusão de Precedex[®], aumentando o índice de administração intravenosa de fluidos, elevação das extremidades inferiores e uso de agentes pressores. A administração de agentes anticolinérgicos (por exemplo, glicopirrolato, atropina) deve ser considerada para modificar o tônus vagal. Em estudos clínicos, o glicopirrolato ou a atropina foram eficazes no tratamento da maioria dos episódios de bradicardia induzida por Precedex[®]. Entretanto, em alguns pacientes com disfunção cardiovascular significativa, foram requeridas medidas de ressuscitação mais avançadas.

Eventos clínicos de bradicardia ou hipotensão podem ser potencializados quando a dexmedetomidina é usada simultaneamente ao propofol ou midazolam. Portanto, considerar redução de dose de propofol ou midazolam. Pacientes idosos acima de 65 anos de idade ou pacientes diabéticos tem maior tendência à hipotensão com a administração da dexmedetomidina. Todos os episódios reverteram espontaneamente ou foram tratados com a terapia padrão.

Hipertensão temporária

Hipertensão temporária foi observada principalmente durante dose de ataque, associada aos efeitos vasoconstritores periféricos iniciais de Precedex[®]. O tratamento da hipertensão temporária geralmente não foi necessário, embora a redução da taxa de infusão de ataque seja desejável. Após a infusão inicial, os efeitos centrais da dexmedetomidina dominam e a pressão sanguínea geralmente diminui.

Excitabilidade

Observou-se que alguns pacientes recebendo Precedex[®] podem ser despertados e ficar alertas quando estimulados. Este fato isolado não deve ser considerado como evidência de falta de eficácia na ausência de outros sinais e sintomas clínicos.

Abstinência

Sedação em unidade intensiva de tratamento

Com a administração até 7 dias, independente da dose, 12 (5%) dos indivíduos usando Precedex[®] tiveram pelo menos 1 evento relacionado à abstinência dentro das primeiras 24 horas após a descontinuação do medicamento do estudo, e 7 (3%) dos indivíduos usando Precedex[®] tiveram pelo menos 1 evento de 24 a 48 horas após o fim do medicamento do estudo. Os eventos mais comuns foram náusea, vômito e agitação.

Taquicardia e hipertensão requerendo intervenção nas 48 horas seguintes à descontinuação do medicamento do estudo ocorreram a uma frequência de < 5%. Se taquicardia e/ou hipertensão ocorrerem após a descontinuação de Precedex[®], terapia de suporte é indicada.

Farmacologia e/ou Toxicologia em Animal

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

Hipertermia

Precedex[®] pode induzir hipertermia que pode ser resistente aos métodos tradicionais de resfriamento. Precedex[®] deve ser descontinuado e a hipertermia deve ser tratada com medidas clínicas convencionais.

Disfunção hepática

Uma vez que a depuração de Precedex[®] diminui com a gravidade da insuficiência hepática, reduções de dose devem ser consideradas em pacientes com insuficiência hepática.

Disfunção renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes nefropatas.

Uso pediátrico

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

Os três estudos pivotais sobre sedação na UTI não atingiram seu objetivo primário de eficácia e os dados de segurança foram insuficientes para caracterizar completamente o perfil de segurança de Precedex[®]. Um estudo aberto de sedação na UTI realizado em pacientes japoneses atendeu ao seu objetivo primário de eficácia.

Um estudo aberto realizado em pacientes pediátricos para sedação processual também não atingiu seu objetivo de eficácia.

O perfil de segurança de Precedex[®] nesses estudos foi geralmente semelhante ao dos adultos, embora tenham sido observadas frequências aumentadas de eventos adversos de bradicardia, hipotensão e depressão respiratória no estudo de sedação na UTI do Japão.

Abuso e dependência

Dependência

O potencial de dependência de Precedex[®] não foi estudado em humanos. Entretanto, uma vez que estudos em roedores e primatas demonstraram que Precedex[®] exibe atividade farmacológica semelhante à da clonidina, é possível que Precedex[®] possa produzir a síndrome de abstinência semelhante à da clonidina se houver descontinuação brusca.

Pacientes idosos

Uma redução de dose pode ser considerada em pacientes acima de 65 anos de idade (ver item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia de Modo de Usar).

Gravidez e Lactação

Uso durante a gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre o uso de Precedex[®] em mulheres grávidas. A dexmedetomidina demonstrou atravessar a barreira placentária em estudos publicados em animais e humanos.

A informação limitada disponível sobre o uso de Precedex[®] durante a gravidez não é suficiente para informar algum risco associado ao medicamento a defeitos congênitos ou aborto espontâneo. Precedex[®] deve ser utilizado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Tem sido relatado que a exposição pré-natal à dexmedetomidina pode estar associada a algum grau de comprometimento funcional ao nascimento em alguns neonatos.

A administração perioperatória de dexmedetomidina em mulheres grávidas que receberam anestesia geral para cesariana eletiva foi associada a um maior tempo de recuperação clínica e extubação em comparação com outros agentes anestésicos.

Efeitos teratogênicos não foram observados em ratos após a administração subcutânea de dexmedetomidina durante o período fetal de organogênese (a partir do dia de gestação 5 ao 16) com doses até 200 mcg/kg (representando uma dose aproximadamente igual à dose intravenosa humana máxima recomendada com base na área de superfície corporal) ou em coelhos seguido de administração intravenosa de dexmedetomidina durante o período fetal de organogênese (a partir do dia de gestação 6 ao 18) com doses até 96 mcg/kg (representando uma dose aproximadamente metade da exposição humana à dose máxima recomendada com base na comparação da área sob a curva-tempo). Estas doses são aproximadas e, respectivamente, 11 e 5 vezes maiores do que a dose máxima recomendada para humanos, que é de 17,8 mcg/kg/dia. Entretanto, foi observada toxicidade fetal, conforme evidenciado pelo aumento das perdas pós-implantação e redução do número de filhotes vivos, em ratos com administração subcutânea na dose de 200 mcg/kg. A dose sem efeito em ratos foi de 20 mcg/kg (representando uma dose menor que a dose intravenosa máxima recomendada para humanos com base na área de superfície corporal). Em outro estudo de toxicidade reprodutiva quando a dexmedetomidina foi administrada por via subcutânea em ratas grávidas a 8 e 32 mcg/kg (representando uma dose menor que a dose intravenosa máxima recomendada para humanos com base na comparação da área de superfície corporal), a partir do dia de gestação 16 até o desmame, foram observadas reduções de peso nos filhotes. Além disso, quando foi permitido que os filhotes do grupo 32 mcg/kg acasalassem, foi observado elevada toxicidade fetal e embrionária e atraso no desenvolvimento motor dos filhotes da segunda geração.

Em um estudo em ratas prenhas, foi observada a transferência placentária de dexmedetomidina quando foi administrada a dexmedetomidina radiomarcada por via subcutânea.

Precedex[®] é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação

O cloridrato de dexmedetomidina é excretado no leite humano, mas não foram realizados estudos que avaliam os efeitos da dexmedetomidina em crianças amamentadas e na produção de leite.

Os benefícios do desenvolvimento e da saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de dexmedetomidina e quaisquer potenciais efeitos adversos da dexmedetomidina na criança amamentada.

Uma mulher que amamenta pode considerar interromper a amamentação, ordenhar e descartar o leite materno por 24 horas após receber a dexmedetomidina, a fim de minimizar a exposição potencial ao medicamento a um recém-nascido amamentado.

Trabalho de parto e parto

A segurança de Precedex[®] durante o trabalho de parto e parto não foi estudada. Portanto, não é recomendada para uso obstétrico, incluindo partos por cirurgia cesariana.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes devem ser informados de que o desempenho de atividades que requerem alerta mental, tais como dirigir um veículo motorizado ou máquinas perigosas ou assinar documentos legais, pode estar prejudicado por algum tempo após a sedação.

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

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

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

A dexmedetomidina não se mostrou mutagênica *in vitro*, tanto no ensaio de mutação reversa em bactérias (*E. coli* e *Salmonella typhimurium*) quanto no ensaio de avanço da mutação em células de mamíferos (linfoma de camundongos).

A dexmedetomidina foi clastogênica no teste *in vitro* de aberração cromossômica de linfócitos humanos com, mas não sem, ativação metabólica S9 em rato. Em contraste, a dexmedetomidina não foi clastogênica no teste *in vitro* de aberração cromossômica de linfócitos humanos com, mas não sem, ativação metabólica S9 humana. Embora a dexmedetomidina fosse clastogênica no teste *in vivo* de micronúcleo de camundongo em camundongos NMRI, não havia evidência de clastogenicidade em camundongos CD-1. A fertilidade em ratos machos ou fêmeas não foi afetada após injeções subcutâneas diárias de dexmedetomidina em doses até 54 mcg/kg/dia (menos do que a dose intravenosa humana máxima recomendada na base mcg/m²) administrada a partir de 10 semanas antes do acasalamento nos machos e, 3 semanas antes e durante o acasalamento nas fêmeas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anestésicos, sedativos, hipnóticos e opioides

A coadministração de Precedex[®] com anestésicos, sedativos, hipnóticos e opioides está suscetível ao aumento de efeitos. Estudos específicos confirmaram estes efeitos com sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanila e midazolam. Nenhuma interação farmacocinética foi evidenciada entre Precedex[®] e isoflurano, propofol, alfentanila e midazolam. Entretanto, devido a possíveis interações farmacodinâmicas, quando coadministrado com Precedex[®], a redução na dose de Precedex[®] ou do sedativo, hipnótico, opioide ou anestésico concomitante pode ser necessária.

Bloqueadores neuromusculares

Em um estudo de 10 voluntários saudáveis, a administração de Precedex[®] por 45 minutos na concentração plasmática de 1 ng/mL não resultou em aumento clinicamente significativo da magnitude do bloqueio neuromuscular associado com a administração de rocurônio.

Citocromo P450

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Precedex[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação. Não é necessário refrigeração. Após a diluição do concentrado, o produto deve ser administrado

imediatamente, e descartado decorridas 24 horas da diluição. Caso o produto não seja utilizado imediatamente após a diluição, recomenda-se o armazenamento refrigerado da solução entre 2 a 8°C por não mais de 24 horas para reduzir o risco microbiológico.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: solução límpida e incolor.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Precedex[®] deve ser administrado apenas por profissional habilitado tecnicamente no manejo de pacientes sob tratamento intensivo. Devido aos efeitos farmacológicos conhecidos, os pacientes devem ser monitorados continuamente. A administração de injeções em bolus de cloridrato de dexmedetomidina não deve ser utilizada para minimizar os efeitos farmacológicos colaterais indesejáveis. Eventos clínicos como bradicardia e parada sinusal têm sido associados com a administração de cloridrato de dexmedetomidina em alguns voluntários jovens saudáveis com tônus vagal alto ou nos quais a administração foi diferente da recomendada, como infusão intravenosa rápida ou administração em bolus.

Administração: deve ser utilizado um equipamento de infusão controlada para administrar o cloridrato de dexmedetomidina. Técnicas estritamente assépticas devem ser sempre mantidas durante o manuseio da infusão de dexmedetomidina. A preparação das soluções para infusão é a mesma, tanto para dose inicial como para dose de manutenção. Para preparar a infusão, retire 2 mL de Precedex[®] solução injetável concentrada para infusão e adicione 48 mL de cloreto de sódio a 0,9% para totalizar 50 mL. Para misturar de modo correto, agite suavemente. O cloridrato de dexmedetomidina deve ser administrado através de um sistema de infusão controlada. Após a diluição do concentrado, o produto deve ser administrado imediatamente, e descartado decorridas 24 horas da diluição. Caso o produto não seja utilizado imediatamente após a diluição, recomenda-se o armazenamento refrigerado da solução entre 2 a 8°C por não mais de 24 horas para reduzir o risco microbiológico. Produtos de uso intravenoso devem ser inspecionados visualmente, em relação a partículas e alterações de cor, antes de serem administrados ao paciente.

Cada ampola deve ser usada somente em um paciente.

Compatibilidade: foi demonstrado que Precedex[®] é compatível com a coadministração das seguintes preparações e medicamentos intravenosos: solução de ringer lactato, dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, manitol a 20%, cloridrato de alfentanila, sulfato de ampicacina, aminofilina, cloridrato de amiodarona, ampicilina sódica, ampicilina sódica + sulbactam sódica, azitromicina, aztreonam, tosilato de bretílio, bumetanida, tartarato de butorfanol, gluconato de cálcio, cefazolina sódica, cloridrato de cefipima, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetana sódica, cefoxitina sódica, ceftazidima, ceftizoxima sódica, ceftriaxona sódica, cefuroxima sódica, cloridrato de clorpromazina, cloridrato de cimetidina, ciprofloxacino, besilato de cisatracúrio, fosfato de clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, digoxina, cloridrato de diltiazem, cloridrato de difenidramina, cloridrato de dobutamina, mesilato de dolasetrona, cloridrato de dopamina, hclato de doxiciclina, droperidol, enalapril, cloridrato de efedrina, cloridrato de epinefrina, lactobionato de eritromicina, esmolol, famotidina, mesilato de fenoldopam, fluconazol, furosemida, gatifloxacino, sulfato de gentamicina, cloridrato de granisetrona, lactato de haloperidol, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, cloridrato de hidromorфона, cloridrato de hidroxizina, lactato de inamrinona, cloridrato de isoproterenol, cetorolaco de trometamina, labetalol, levofloxacino, cloridrato de lidocaína, linezolidina, lorazepam, sulfato de magnésio, cloridrato de meperidina, succinato sódico de metilprednisolona, cloridrato de metoclopramida, metronidazol, lactato de milrinona, cloridrato de nalbufina, nitroglicerina, bitartarato de norepinefrina, ofloxacino, cloridrato de ondansetrona, piperacilina sódica, piperacilina sódica + tazobactam sódico, cloreto de potássio, cloridrato de procainamida, edisilato de proclorperazina, cloridrato de prometazina, propofol, cloridrato de ranitidina, brometo de rapacurônio, cloridrato de remifentanila, brometo de rocurônio, bicarbonato de sódio, nitroprusseto de sódio, citrato de sufentanila, sulfametoxazol, trimetoprima, teofilina, ticarcilina dissódica, ticarcilina dissódica + clavulanato de potássio, sulfato de tobramicina, cloridrato de vancomicina, cloridrato de verapamil, tiopental sódico, etomidato, brometo de vecurônio, brometo de pancurônio, succinilcolina, besilato de atracúrio, cloreto de mivacúrio, brometo de

glicopirrônio, cloridrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanila, além de substitutos do plasma.

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

Incompatibilidade: Precedex[®] não deve ser misturado com outros produtos ou diluentes, exceto aqueles mencionados acima. Foi demonstrada incompatibilidade com: anfotericina B e diazepam.

Precedex[®] não deve ser coadministrado através do mesmo cateter intravenoso com sangue ou plasma porque a compatibilidade física não foi estabelecida.

Posologia

Adultos: o cloridrato de dexmedetomidina deve ser individualizado e titulado segundo o efeito clínico desejado. Para pacientes adultos é recomendável iniciar dexmedetomidina com uma dose de 1,0 mcg/kg por dez minutos, seguida por uma infusão de manutenção que pode variar de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h. A taxa de infusão de manutenção pode ser ajustada para se obter o efeito clínico desejado. Em estudos clínicos com infusões por mais de 24 horas de duração, foram utilizadas doses baixas como 0,05 mcg/kg/h. A dexmedetomidina tem sido administrada tanto para pacientes que requerem ventilação mecânica quanto para aqueles com respiração espontânea após extubação. Foi observado que pacientes recebendo dexmedetomidina ficam despertáveis e alertas quando estimulados. Este é um componente esperado da sedação por dexmedetomidina e não deve ser considerado como evidência de falta de eficácia na ausência de outros sinais e sintomas clínicos. A dexmedetomidina foi continuamente infundida em pacientes ventilados mecanicamente antes da extubação, durante extubação e pós-extubação. Não é necessário descontinuar a dexmedetomidina antes da extubação.

Precedex[®] não deve ser misturado com outros produtos ou diluentes, exceto: solução de ringer lactato, dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, manitol a 20%, tiopental sódico, etomidato, brometo de vecurônio, brometo de pancurônio, succinilcolina, besilato de atracúrio, cloreto de mivacúrio, brometo de glicopirrônio, cloridrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanila, além de substitutos do plasma, e demais substâncias mencionadas no item - Compatibilidade.

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

Disfunção hepática: pode ser necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

Disfunção renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes nefropatas.

Idosos: pode ser necessário ajuste de dose para pacientes idosos. Pacientes idosos (mais de 65 anos de idade) frequentemente requerem doses menores de Precedex[®].

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos incluem dados de estudos clínicos de sedação na Unidade de Terapia Intensiva, nos quais 576 pacientes receberam cloridrato de dexmedetomidina, e de estudos de infusão contínua da dexmedetomidina para sedação em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, controlados com placebo, nos quais 387 pacientes receberam Precedex[®]. Em geral, os eventos adversos mais frequentemente observados, emergentes do tratamento foram hipotensão, hipertensão, bradicardia, febre, vômitos, hipoxemia, taquicardia, anemia, boca seca e náusea.

Os eventos adversos mais frequentemente observados, emergentes do tratamento e relacionados ao medicamento estão incluídos na tabela abaixo.

Eventos adversos surgidos e relacionados [#] com o tratamento, com incidência maior que 1%, em todos os pacientes tratados com dexmedetomidina nos estudos fase II/III de infusão contínua

Evento adverso	Pacientes tratados com dexmedetomidina (N = 576)	Pacientes randomizados com dexmedetomidina (N = 387)	Placebo (N = 379)
Hipotensão	121 (21%)	84 (22%)*	16 (4%)
Hipertensão	64 (11%)	47 (12%)*	24 (6%)
Bradicardia	35 (6%)	20 (5%)*	6 (2%)
Boca seca	26 (5%)	13 (3%)	4 (1%)
Náusea	24 (4%)	16 (4%)	20 (5%)
Sonolência	9 (2%)	3 (menor que 1%)	3 (menor que 1%)

* Diferença estatisticamente significativa entre grupo dexmedetomidina e placebo, (randomizado) $p \leq 0,05$.
 # Eventos adversos relacionados com o tratamento: inclui todos os eventos considerados possíveis ou prováveis de estarem relacionados ao tratamento, como avaliado pelos investigadores, e aqueles eventos cuja causalidade ficou desconhecida ou inespecificada.

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

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

Distúrbios do sistema linfático e sangue

Anemia

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Hipovolemia, hiperglicemia, hipocalcemia, acidose

Distúrbios psiquiátricos

Agitação

Distúrbios cardíacos

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

Distúrbios vasculares

Hipotensão, hipertensão

Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino

Atelectasia, derrame pleural, hipóxia, edema pulmonar, sibilância

Distúrbios gastrintestinais

Náusea, boca seca, vômito

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Pirexia, hipertermia, calafrio, edema periférico

Investigações

Produção urinária reduzida

Ferimento, envenenamento e complicações do procedimento

Hemorragia pós-procedimento

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

Distúrbios cardíacos

Bradicardia, taquicardia

Distúrbios vasculares

Hipotensão, hipertensão

Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino

Depressão respiratória, hipóxia, bradipneia

Distúrbios gastrintestinais

Náusea, boca seca

Relatos pós-comercialização

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

Distúrbios do sistema linfático e sangue

Anemia

Distúrbios do metabolismo e nutrição

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

Distúrbios psiquiátricos

Agitação, confusão, delirium, alucinação, ilusão

Distúrbios do sistema nervoso

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

Distúrbios oculares

Fotopsia, visão anormal

Distúrbios cardíacos

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

Distúrbios vasculares

Hemorragia, flutuação da pressão sanguínea, hipertensão, hipotensão

Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino

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

Distúrbios gastrintestinais

Dor abdominal, diarreia, vômito, náusea

Distúrbios hepatobiliares

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

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Aumento da sudorese

Distúrbios renal e urinário

Aumento da ureia nitrogenada no sangue, oligúria, poliúria

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Pirexia, hiperpirexia, hipovolemia, anestesia leve, dor, rigores

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

10. SUPERDOSE

A tolerabilidade de Precedex[®] foi estudada em um estudo no qual os indivíduos saudáveis receberam doses iguais e acima da dose recomendada de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hora. A concentração plasmática máxima atingida no estudo foi de aproximadamente 13 vezes o limite superior do intervalo terapêutico. Os efeitos mais notáveis observados em dois pacientes que atingiram as doses mais elevadas foram bloqueio atrioventricular de primeiro grau e bloqueio cardíaco de segundo grau. Nenhum comprometimento hemodinâmico foi observado com o bloqueio atrioventricular e o bloqueio cardíaco resolveu-se espontaneamente no período de um minuto.

Cinco pacientes receberam uma superdose de Precedex[®] nos estudos de sedação na unidade intensiva de tratamento. Dois destes pacientes não tiveram sintomas reportados; um paciente recebeu 2 mcg/kg de dose de ataque durante 10 minutos (duas vezes a dose de ataque recomendada) e um paciente recebeu a infusão de manutenção de 0,8 mcg/kg/hora. Dois outros pacientes que receberam 2 mcg/kg de dose de ataque durante 10 minutos tiveram bradicardia e/ou hipotensão. Um paciente que recebeu dose de ataque em bolus de Precedex[®] não diluído (19,4 mcg/kg) teve uma parada cardíaca da qual foi ressuscitado com sucesso.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0372

Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Hospira Inc.
Rocky Mount – Carolina do Norte – EUA

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/12/2020.

PDXSOL_13

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®

