ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

ASTHENODEX 0,5 mg/ml solução injetável para cães e gatos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa:
Um ml contém
Dexmedetomidina (como cloridrato)……0,42 mg
Equivalente a 0,5 mg de cloridrato dexmedetomidina.

Excipientes:

Para-hidroxibenzoato de metilo (E 218)……..1,6 mg
Para-hidroxibenzoato de propilo…… 0,20 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães) e Felinos (Gatos).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Procedimentos e exames não invasivos ligeira a moderadamente dolorosos, que requeiram contenção, sedação e analgesia em cães e gatos.
Sedação profunda e analgesia em cães com a administração concomitante de butorfanol para procedimentos médicos e pequenas cirurgias.
Pré-medicação em cães e gatos antes da indução e manutenção de anestesia geral.

4.3 Contraindicações

Não administrar a animais com:

- Patologias cardiovasculares, doença sistémica grave ou em animais com alterações de função hepática ou renal.
- Perturbações mecânicas do trato gastrointestinal (torção gástrica, encarcerações, obstruções esofágicas).
- Gestação (ver também 4.7).
- Diabetes mellitus.
- Estado de shock, emaciação ou debilitação séria.

Não administrar concomitantemente com aminas simpaticomiméticas.

Não administrar em caso de hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a um dos excipientes.
Não administrar em animais com problemas oculares onde um aumento na pressão intraocular possa ser prejudicial.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Não existem.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Os animais tratados devem ser mantidos em ambiente aquecido e a uma temperatura constante durante o procedimento e recuperação.

Recomenda-se que os animais estejam em jejum nas 12 horas que antecedem a administração. A água pode ser dada.

Após o tratamento, e enquanto o animal não estiver em condições de engolir, não deve comer nem beber.

Os olhos devem ser protegidos com um lubrificante adequado.

A administrar com precaução em animais idosos.

Em animais nervosos, agressivos ou excitados deve aguardar-se algum tempo antes do início do tratamento para que os animais possam acalmar.

Deve ser efetuado o controlo frequente e regular das funções respiratória e cardíaca. A oximetria de pulsação pode ser útil mas não é essencial para um controlo adequado. O equipamento para ventilação manual deverá estar disponível no caso de depressão respiratória ou apneia após a administração sequencial da dexmedetomidina e da cetamina para indução da anestesia em gatos. Também é aconselhável que o oxigénio esteja pronto a ser administrado, no caso de se detetar ou se suspeitar de hipoxemia.

Em cães e gatos doentes ou debilitados, a pré-medicação apenas com dexmedetomidina antes da indução e manutenção de anestesia geral deverá ser realizada com base numa avaliação de risco-benefício.
A administração de dexmedetomidina como pré-medicação em cães e gatos reduz significativamente a quantidade de medicamento de indução requerido para a indução da anestesia. Deverá ter-se em atenção este efeito durante a administração de medicamentos de indução intravenosos. Também são reduzidas as quantidades de anestésicos voláteis para manutenção da anestesia.

A administração da dexmedetomidina não foi estudada em cachorros com menos de 16 semanas de idade, nem em gatinhos com menos de 12 semanas de idade.
A segurança da dexmedetomidina não foi determinada nos machos destinados à reprodução.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

1. Em caso de ingestão ou autoinjecção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre o folheto informativo, mas NÃO CONDUZA uma vez que poderá ocorrer sedação e alterações da tensão arterial.

2. Evitar o contacto com a pele, os olhos e as membranas mucosas.

3. Em caso de contacto com a pele ou as mucosas, lavar a pele abundantemente com água, imediatamente após a exposição.

4. Remover a roupa contaminada que esteja em contacto direto com a pele.

5. Em caso de contacto com os olhos, lavar abundantemente com água limpa. Se ocorrerem sintomas, consultar um médico.

6. Caso o medicamento veterinário seja manuseado por grávidas, deve-se ter especial cuidado para que não haja uma autoinjecção acidental, uma vez que poderão ocorrer contrações uterinas e diminuição da tensão arterial do feto após uma exposição sistémica acidental.

7. Indicações para médicos:
   A Dexmedetomidina é um antagonista do recetor adrenérgico α2, os sintomas após absorção podem implicar efeitos clínicos, incluindo sedação dependente da dosagem, depressão respiratória, bradicardia, hipotensão, xerostomia e hiperglicemia. Também foram registadas arritmias ventriculares. Os sintomas respiratórios e hemodinâmicos devem ser tratados sintomaticamente. O antagonista do adrenoceptor α2 específico, atipamezol, aprovado para utilização em animais, tem sido utilizado apenas a título experimental em seres humanos para antagonizar os efeitos induzidos pela dexmedetomidina.

Pessoas com hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou aos excipientes do medicamento veterinário devem administrar o medicamento veterinário com precaução.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Devido à sua atividade α2-adrenérgica, a dexmedetomidina provoca uma diminuição da frequência cardíaca e da temperatura corporal.

Em alguns cães e gatos poderá ocorrer uma diminuição da frequência respiratória. Foram registados episódios raros de edema pulmonar. A pressão arterial aumentará inicialmente voltando depois a valores iguais ou inferiores ao normal. Devido à vasoconstrição periférica e à dessaturação venosa, na presença de oxigenação arterial normal, as membranas mucosas podem apresentar uma coloração pálida e/ou azulada.

Podem ocorrer vómitos 5 a 10 minutos após a injeção. Alguns cães e gatos, ao recuperar a consciência, poderão também vomitar.

Durante a sedação podem ocorrer tremores musculares.

Durante a sedação pode ocorrer secura da córnea, em gatos. Os olhos devem ser protegidos com um lubrificante adequado.

Quando a dexmedetomidina e a cetamina são administradas sequencialmente, com um intervalo de 10 minutos, os gatos podem ocasionalmente apresentar bloqueio AV ou extrassístole. Os eventos respiratórios esperados são bradipneia, padrões respiratórios intermitentes, hipoventilação e apneia. Em ensaios clínicos, a incidência de hipoxemia foi frequente, especialmente nos primeiros 15 minutos da anestesia com dexmedetomidina-cetamina. Após esta administração, foram relatados vómitos, hipotermia e excitabilidade.

Quando a dexmedetomidina e o butorfanol são administrados concomitantemente em cães, pode ocorrer bradipneia, taquipneia, padrão respiratório irregular (20 a 30 seg. de apneia seguida de várias respirações rápidas), hipoxemia, contrações musculares ou tremores ou movimentos semelhantes a pedalar, excitação, hipersalivação, esforço para vomitar, vómitos, micção, eritema da pele, despertar repentino ou uma sedação prolongada. Foram relatadas bradiarritmias e taquiarritmias. Estas podem incluir bradicardia sinusal profunda, bloqueio AV de 1º e 2º grau, bloqueio ou pausa sinusal, bem como complexos prematuros atrial, supraventricular e ventricular.

Quando a dexmedetomidina é administrada como pré-medicação em cães, podem ocorrer bradipneia, taquipneia e vómitos. Foram relatadas bradiarritmias e taquiarritmias. Estas podem incluir bradicardia sinusal profunda, bloqueio AV de 1º e 2º grau e bloqueio sinusal. Podem ser observados, em casos raros, complexos prematuros supraventricular e ventricular, pausa sinusal e bloqueio AV de 3º grau.

Quando a dexmedetomidina é administrada como pré-medicação em gatos, podem ocorrer náuseas, vómitos, palidez das membranas mucosas e diminuição da temperatura corporal. A administração por via intramuscular de 40 μg/kg (seguida da administração de cetamina ou propofol) resulta frequentemente em bradicardia sinusal, arritmia sinusal, ocasionalmente pode ocorrer um bloqueio atrioventricular de 1º grau e, raramente podem ocorrer despolarizações supraventriculares prematuras, bigeminação atrial, pausas sinusais, bloqueio atrioventricular de 2º grau ou complexo ritmo/escape.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

A segurança da dexmedetomidina não foi determinada durante a gestação e a lactação nas espécies a que se destina. Assim, a administração do medicamento veterinário durante a gestação e a lactação não é recomendada.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

É de prever que a administração de outros depressores do sistema nervoso central potencie os efeitos da dexmedetomidina devendo, assim, fazer-se um ajuste adequado da dose. A administração de anticolinérgicos com a dexmedetomidina deve ser feita com precaução.

A administração de atipamezol após a dexmedetomidina reverte rapidamente os efeitos e reduz o período de recuperação. Em 15 minutos, os cães e os gatos ficam normalmente acordados e em pé.

Gatos: Após a administração intramuscular de 40 microgramas de dexmedetomidina/ kg peso corporal concomitantemente com 5 mg de cetamina /kg peso corporal em gatos, a concentração máxima de dexmedetomidina aumentou para o dobro, mas não houve qualquer efeito no Tmax.

O tempo médio de semivida de eliminação da dexmedetomidina aumentou para 1,6 h e a exposição total (AUC) aumentou cerca de 50%.

Uma dose de 10 mg de cetamina/ kg administrada concomitantemente com 40 microgramas de dexmedetomidina/ kg pode causar taquicardia.

Para informações sobre os efeitos indesejáveis ver secção 4.6 Reações adversas.

Para informações sobre a segurança nos animais-alvo em casos de sobredosagem ver secção 4.10 Sobredosagem.

4.9 Posologia e via de administração

O medicamento veterinário destina-se a:
- Cães: via intravenosa ou intramuscular
- Gatos: via intramuscular

O medicamento veterinário não é de administrações repetidas.

A Dexmedetomidina, butorfanol e/ou cetamina podem ser misturados na mesma seringa dado que foi comprovado serem farmaceuticamente compatíveis.

Este medicamento veterinário é compatível com butorfanol e cetamina durante duas horas na mesma seringa.

A tampa de borracha não deve ser puncionada mais de 25 vezes.

Posologia: recomendam-se as seguintes doses:

CÃES:

As doses para cães baseiam-se na área de superfície corporal.

Via intravenosa: até 375 µg/m^2 da área de superfície corporal.
Via intramuscular: até 500 µg/m^2 da área de superfície corporal.

Quando administrada juntamente com butorfanol (0,1 mg/kg) para uma sedação profunda e analgesia, a dose intramuscular de dexmedetomidina é de 300 µg/m^2 da área de superfície corporal. A dose de pré-medicação de dexmedetomidina é de 125 - 375 µg/m^2 da área da superfície corporal, administrada 20 minutos antes da indução para os procedimentos que requerem anestesia. A dose deverá ser ajustada ao tipo de cirurgia, duração do procedimento e comportamento do paciente.

A administração concomitante de dexmedetomidina e butorfanol produz efeitos de sedação e analgesia que começam, no máximo, 15 minutos após a administração. O efeito máximo de sedação e analgesia atinge-se nos 30 minutos após a administração. A sedação dura, pelo menos, 120 minutos respetivamente, após a administração, e a analgesia dura, pelo menos, 90 minutos. A recuperação espontânea ocorre em 3 horas.

A pré-medicação com dexmedetomidina reduzirá significativamente a dosagem do agente de indução requerido, e reduzirá as quantidades de anestésicos voláteis para manutenção da anestesia. Num estudo clínico, a quantidade de propofol e tiopental foi reduzida de 30% e 60%, respetivamente. Todos os agentes anestésicos utilizados para indução ou manutenção da anestesia deverão ser administrados de acordo com este efeito. Num estudo clínico, a dexmedetomidina contribuiu para a analgesia pós-operatória durante 0,5 a 4 horas. No entanto, esta duração está dependente de várias variáveis e também da analgesia, devendo ser administrada de acordo com o julgamento clínico.

As doses correspondentes baseadas no peso corporal são apresentadas nas tabelas seguintes. Recomenda-se que seja utilizada uma seringa apropriada graduada para assegurar uma dosagem correta quando da administração de pequenos volumes.

Cão Peso (kg)	**Dexmedetomidina 125 µg/m^2**		**Dexmedetomidina 375 µg /m^2**		**Dexmedetomidina 500 µg/m^2**	
	(µg/kg)	**(ml)**	**(µg/kg)**	**(ml)**	**(µg/kg)**	**(ml)**
2-3	9,4	0,04	28,1	0,12	40	0,15
3-4	8,3	0,05	25	0,17	35	0,2
4-5	7,7	0,07	23	0,2	30	0,3
5-10	6,5	0,1	19,6	0,29	25	0,4
10-13	5,6	0,13	16,8	0,38	23	0,5
13-15	5,2	0,15	15,7	0,44	21	0,6
15-20	4,9	0,17	14,6	0,51	20	0,7
20-25	4,5	0,2	13,4	0,6	18	0,8
25-30	4,2	0,23	12,6	0,69	17	0,9
30-33	4	0,25	12	0,75	16	1,0
33-37	3,9	0,27	11,6	0,81	15	1,1
37-45	3,7	0,3	11	0,9	14,5	1,2
45-50	3,5	0,33	10,5	0,99	14	1,3
50-55	3,4	0,35	10,1	1,06	13,5	1,4
55-60	3,3	0,38	9,8	1,13	13	1,5
60-65	3,2	0,4	9,5	1,19	12,8	1,6
65-70	3,1	0,42	9,3	1,26	12,5	1,7
70-80	3	0,45	9	1,35	12,3	1,8
>80	2,9	0,47	8,7	1,42	12	1,9

Para sedação profunda e analgesia com butorfanol		
Cão Peso (kg)	**Dexmedetomidina 300 µg/m^2 intramuscular**	
	(µg/kg)	**(ml)**
2-3	24	0,12
3-4	23	0,16
4-5	22,2	0,2
5-10	16,7	0,25
10-13	13	0,3
13-15	12,5	0,35
15-20	11,4	0,4
20-25	11,1	0,5

25-30	10	0,55
30-33	9,5	0,6
33-37	9,3	0,65
37-45	8,5	0,7
45-50	8,4	0,8
50-55	8,1	0,85
55-60	7,8	0,9
60-65	7,6	0,95
65-70	7,4	1
70-80	7,3	1,1
>80	7	1,2

GATOS:
A dose para gatos é de 40 microgramas de cloridrato de dexmedetomidina/kg peso corporal, equivalente a um volume de 0,08 ml do medicamento veterinário/kg peso corporal, quando administrado para procedimentos e exames não invasivos ligeira a moderadamente dolorosos que requeiram contenção, sedação e analgesia.
Quando a dexmedetomidina é administrada para pré-medicação em gatos, é administrada a mesma dose. A pré-medicação com Dexmedetomidina irá reduzir significativamente a dose do agente utilizado para indução da anestesia, bem como a dose de anestésico volátil requerida para manutenção da mesma. Num ensaio clínico realizado, a dose de propofol foi reduzida em 50%. Todos os anestésicos utilizados para indução ou manutenção da anestesia devem ser administrados até à obtenção do efeito pretendido.
A anestesia pode ser induzida 10 minutos após a pré-medicação por administração intramuscular de uma dose de 5 mg cetamina/kg peso corporal, ou por administração intravenosa de propofol até à obtenção do efeito desejado. A dosagem para gatos é apresentada na tabela seguinte:

Gato Peso (kg)	**Dexmedetomidina 40 µg/kg intramuscular (µg/kg)**	**(ml)**
1-2	40	0,1
2-3	40	0,2
3-4	40	0,3
4-6	40	0,4
6-7	40	0,5
7-8	40	0,6
8-10	40	0,7

Os efeitos sedativos e analgésicos previstos são atingidos nos 15 minutos após a administração e mantêm-se até 60 minutos depois da administração. A sedação pode ser revertida com atipamezol. O atipamezol não deve ser administrado antes de decorridos 30 minutos após a administração de cetamina.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Cães: Em casos de sobredosagem, ou se os efeitos da dexmedetomidina se tornarem potencialmente letais, a dose apropriada de atipamezol é 10 vezes a dose inicial de dexmedetomidina (µg/kg peso corporal ou µg/m^2 da área da superfície corporal). O volume da dose de atipamezol na concentração de 5 mg/ml é igual ao volume da dose de

Dexmedetomidina administrado ao cão, independentemente da via de administração do Dexmedetomidina.

Gatos: Em casos de sobredosagem ou se os efeitos da dexmedetomidina se tornarem potencialmente letais, o antagonista adequado é o atipamezol, administrado através de injeção intramuscular, na seguinte dose: 5 vezes a dose inicial de dexmedetomidina em µg/kg peso corporal.
Após a exposição concomitante a uma sobredosagem tripla (3 vezes a dose) de dexmedetomidina e 15 mg de cetamina/kg, o atipamezol pode ser administrado na dose recomendada para reverter os efeitos induzidos pela dexmedetomidina. Em concentrações séricas elevadas de dexmedetomidina, a sedação não aumenta embora o nível de analgesia aumente com incrementos da dose. O volume da dose de atipamezol na concentração de 5 mg/ml é igual a metade do volume da dose de Dexmedetomidina administrado ao gato.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: psicoléptico, hipnótico e sedativo
Código ATCvet: QN05CM18.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Este medicamento veterinário contém dexmedetomidina como substância ativa, produzindo sedação e analgesia em cães e gatos. A duração e profundidade da sedação e analgesia dependem da dose administrada. No efeito máximo, o animal está relaxado, deitado e não responde a estímulos externos.

A dexmedetomidina é um agonista de α2-adrenoceptores potente e seletivo, que inibe a libertação de noradrenalina dos neurónios noradrenérgicos. A neurotransmissão simpática é impedida e o nível de consciência diminui. Após a administração de dexmedetomidina, pode observar-se uma frequência cardíaca mais lenta e bloqueio AV temporário. A pressão arterial diminui após um aumento inicial para valores normais ou inferiores ao normal. A frequência respiratória pode, ocasionalmente, diminuir. A dexmedetomidina induz também alguns outros efeitos mediados pelos α2-adrenoceptores, entre os quais se incluem piloereção, depressão das funções motora e secretora do aparelho gastrointestinal, diurese e hiperglicemia.

Pode observar-se uma ligeira diminuição da temperatura.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Sendo um composto lipofílico, a dexmedetomidina é bem absorvida após administração por via intramuscular. A dexmedetomidina também se distribui rapidamente pelo organismo e penetra prontamente na barreira hemato-encefálica. De acordo com estudos realizados com ratos, a concentração máxima no sistema nervoso central é várias vezes superior à concentração correspondente no plasma. Na circulação, a dexmedetomidina liga-se extensamente às proteínas do plasma (> 90%).

Cães: Após uma dose intramuscular de 50 µg/kg é atingida uma concentração máxima no plasma de cerca de 12 ng/ml, após 0,6 horas. A biodisponibilidade da dexmedetomidina é de 60% e o volume aparente de distribuição (Vd) é de 0,9 l/kg. A semivida de eliminação (t½) é de 40-50 minutos.

As biotransformações mais importantes no cão incluem a hidroxilação, a conjugação do ácido glicurónico e a N-metilação no fígado. Todos os metabolitos conhecidos são desprovidos de atividade farmacológica. Os metabolitos são excretados essencialmente na urina e em menor grau nas fezes. A dexmedetomidina possui uma *clearance* elevada e a sua eliminação depende do fluxo sanguíneo hepático. Assim, é de prever um tempo de semivida de eliminação prolongado com sobredosagens ou quando administrado conjuntamente com outras substâncias que afetem a circulação hepática.

Gatos: A concentração máxima no plasma é atingida em cerca de 0,24 h após a administração intramuscular. O Cmax é 17 ng/ml após uma dose intramuscular de 40 µg/kg peso corporal. O volume aparente de distribuição (Vd) é de 2,2 l/kg e a semivida de eliminação (t½) é de uma hora.

As biotransformações no gato ocorrem por hidroxilação no fígado. Os metabolitos são excretados essencialmente na urina (51% da dose) e em menor grau nas fezes. Tal como nos cães, a dexmedetomidina possui uma clearance elevada nos gatos e a sua eliminação depende do fluxo sanguíneo hepático. Deste modo, é esperado um tempo de semivida de eliminação prolongado com sobredosagens ou quando a dexmedetomidina é administrada conjuntamente com outras substâncias que afetem a circulação hepática.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Para-hidroxibenzoato de metilo (E 218)
Para-hidroxibenzoato de propilo
Cloreto de sódio
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Desconhecidas.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 30 meses
Prazo de validade do medicamento veterinário após abertura da embalagem primária: 28 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não requer quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Caixa de cartão com 1 frasco de vidro (Tipo I) de 10 ml com tampa de borracha de bromobutil e selos "flip-off" de propileno.
Dimensão da embalagem: 10 ml

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.
Les Corts, 23
08028 – BARCELONA
Espanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1009/01/16DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 9 de Maio de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Maio de 2016

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.