



DEXMEDETOMIDINA
Solución Inyectable 200 mcg/2mL
Reg. ISP N° F-24434

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMPOSICIÓN

Cada 1 mL contiene:

Dexmedetomidina (Como Clorhidrato de dexmedetomidina..... 100 mcg*

Excipientes: Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio, Agua para inyectables, c.s

*Cada 118 mcg de clorhidrato de dexmedetomidina equivale a 100 mcg de dexmedetomidina base.

Volumen líquido por unidad: 2 mL

100 mcg/mL

VIA DE ADMINISTRACION

Inyectable Intravenoso

USO ADULTO

SOLO USO HOSPITALARIO

CLASIFICACIÓN

Código ATC: N05CM18

Grupo terapéutico: Otros sedantes e hipnóticos.

FARMACOLOGIA

Mecanismo de Acción: El clorhidrato de dexmedetomidina es un agonista alfa2-adrenérgico relativamente selectivo con propiedades sedativas. La selectividad alfa-2 es demostrada en animales después de administración intravenosa lenta de dosis bajas o medias (10 -300 mcg/kg). Las actividades alfa-1 y alfa-2 se observan después de administración intravenosa lenta de dosis (≥ 1000 mcg/kg) o infusión intravenosa rápida.

Farmacodinámica: En un estudio en voluntarios sanos (N=10), la tasa respiratoria y la saturación de oxígenos permanecieron dentro de los límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria cuando el clorhidrato de dexmedetomidina se administró por infusión intravenosa en dosis dentro del rango de dosis recomendada 0,2 – 0,7 mcg/kg/hr).

La dexmedetomidina promueve sedación sin depresión respiratoria. Durante ese estado, a los pacientes se les puede despertar y son cooperativos. Las propiedades simpato-líticas adicionales incluyen disminución de la ansiedad, estabilidad hemodinámica, brusca disminución de la respuesta hormonal al estrés y reducción de la presión intraocular. Se cree que las acciones sedativas de la dexmedetomidina sean principalmente mediadas por los adrenoreceptores alfa-2 postsinápticos, los cuales, a su vez, actúan sobre la proteína G sensible a la inhibición de la toxina *Pertussis*, aumentando la conductividad a través de los canales de potasio. Se ha atribuido al *Locus coeruleus* el lugar de los efectos sedativos de la dexmedetomidina. Se cree que las acciones analgésicas sean mediadas por un mecanismo de acción similar en el cerebro y en la médula espinal. La dexmedetomidina no tiene afinidad por los receptores betaadrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos o serotoninérgicos.

DEXMEDETOMIDINA
Solución Inyectable 200 mcg/2mL
Reg. ISP N° F-24434

Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, la dexmedetomidina exhibe los siguientes parámetros farmacocinéticos: rápida fase de distribución, con vida media de distribución ($t_{1/2}$) de aproximadamente 6 minutos; vida media de eliminación total ($t_{1/2}$) de aproximadamente 2 horas; y volumen de distribución en el estado de equilibrio (Vss) de aproximadamente 118 litros. La depuración se estima en aproximadamente 39 L/h. El peso corporal medio asociado a esta estimativa de depuración fue de 72 kg.

La dexmedetomidina demuestra farmacocinética lineal en el rango de dosificación de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hr cuando se administra por infusión intravenosa por hasta 24 horas. La Tabla 4 muestra los principales parámetros farmacocinéticos cuando el clorhidrato de dexmedetomidina se infundió (después de dosis de ataque adecuadas) el rango de infusión de mantenimiento de 0,17 mcg/kg/hr (concentración plasmática pretendida de 0,3 ng/mL) por 12 y 24 horas, 0,33 mcg/kg/hr (concentración plasmática pretendida de 0,6 ng/mL) por 24 horas y 0,70 mcg/kg/h (concentración plasmática pretendida de 1,25 ng/mL) por 24 horas.

Tabla 4: Media ± DP Parámetros Farmacocinéticos

Parámetro	Infusión de ataque (min)/Duración total de la Infusión (hrs)			
	10 min/12 hrs	10 min/24 hrs	10 min/24 hrs	35 min/24 hrs
	Concentración de dexmedetomidina en el plasma (ng/mL) y dosis (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
Vss, 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

* Presentado como media harmónica y pseudo desviación estándar.

Media C_{ss}= Concentración media de dexmedetomidina en el estado de equilibrio. La C_{ss} se calculó en base en el muestreo post dosis de muestras de 2,5 a 9 horas para 12 horas de infusión y muestreo post dosis de 2,5 a 18 horas para 24 horas de infusiones.

Las dosis de ataque para cada uno de los grupos indicados anteriormente fueron 0,5; 0,5; 1 y 2,2 mcg/kg, respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina después de dosis de mantenimiento de clorhidrato de dexmedetomidina de 0,2 a 1,4 mcg/kg/h por >24 horas fueron semejantes a los parámetros de farmacocinética después de la dosis de mantenimiento de clorhidrato de dexmedetomidina por <24 horas en otros estudios. Los valores de depuración (CL), volumen de distribución (v) y $t_{1/2}$ fueron 39,4 L/h, 152 L y 2,67 horas respectivamente.

Distribución: El volumen de distribución en estado de equilibrio (vss) de dexmedetomidina fue de aproximadamente 118 litros. La conexión de dexmedetomidina a las proteínas plasmáticas se evaluó en el plasma de individuos hombres y mujeres normales y saludables. La conexión proteica media fue de 94% y se mantuvo constante a lo largo de las diferentes concentraciones plasmáticas evaluadas. La conexión proteica fue similar en hombres y mujeres. La fracción de clorhidrato de dexmedetomidina que estaba conectada a las proteínas plasmáticas estaba significativamente disminuida en los individuos con insuficiencia hepática, si se compara con los individuos saludables.

El potencial de desplazamiento de la conexión proteica de dexmedetomidina por fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína se exploró *in vitro* y se observaron alteraciones insignificantes en la conexión a las proteínas plasmáticas de clorhidrato de dexmedetomidina. El potencial de desplazamiento de la conexión proteica de fenitoína, warfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina y digoxina por el clorhidrato de dexmedetomidina se exploró *in vitro* y ninguno de estos compuestos pareció ser significativamente desplazado por el clorhidrato de dexmedetomidina.



DEXMEDETOMIDINA

Solución Inyectable 200 mcg/2mL

Reg. ISP N° F-24434

Metabolismo: La dexmedetomidina sufre biotransformación casi completa con muy poca excreción de dexmedetomidina bajo la forma inalterada en la orina y heces. La biotransformación involucra tanto la glicuronidación directa como el metabolismo mediado por el citocromo P450. Las principales vías metabólicas de la dexmedetomidina son: CYP2A6 con un papel menor de CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19) de dexmedetomidina para generar 3-hidroxi-dexmedetomidina, el glicuronido de la 3-hidroxi-dexmedetomidina y 3-carboxi-dexmedetomidina y N-metilación de dexmedetomidina para generar 3-hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina y dexmedetomidina-N-metil-O-glicuronido.

Eliminación: La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de la dexmedetomidina es de aproximadamente 2 horas y la depuración se estima en aproximadamente 39 L/h. Un estudio de balance de masa demostró que, después de nueve días, una media de 95% de radioactividad, seguida de administración intravenosa de dexmedetomidina radiomarcada, fue recuperada en la orina y 4% en las heces. No se detectó dexmedetomidina inalterada en la orina. Aproximadamente 85% de la radioactividad recuperada en la orina se excretó dentro de 24 horas después de infusión. El fraccionamiento de la radioactividad excretada en la orina mostró que los productos de N-glicuronidación representaron aproximadamente 34% de excreción urinaria acumulativa. Además de eso, la hidroxilación alifática del fármaco original para formar 3-hidroxi-dexmedetomidina, el glucoronido de 3 hidroxi-dexmedetomidina y 3-ácido carboxílico-dexmedetomidina, en conjunto, representaban aproximadamente 14% de la dosis en la orina. N-metilación de dexmedetomidina para formar 3-hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina y N-metil O-glucuronido dexmedetomidina, representaron aproximadamente 18% de la dosis en la orina. El propio metabolito N-metil era un componente circulante menor y no se detectó en la orina. Aproximadamente 28% de los metabolitos urinarios no se identificaron.

Género: No hubo diferencia observada en la farmacocinética del clorhidrato de dexmedetomidina debido al género.

Geriatria: El perfil farmacocinético de clorhidrato de dexmedetomidina no se alteró por la edad. No hubo diferencias en la farmacocinética de clorhidrato de dexmedetomidina en individuos jóvenes (18-40 años), de edad media (41-65) y ancianos (> 65 años).

Disfunción Hepática: En individuos con grados variados de insuficiencia hepática (Clase Child-Pugh A, B o C), los valores de depuración para clorhidrato de dexmedetomidina fueron menores con relación a los individuos sanos. Los valores medios de depuración para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave fueron, respectivamente, 74%, 64% y 53% de los valores observados en individuos normales y saludables. Las depuraciones medias para fármaco libre fueron, respectivamente, 59%, 51% y 32% de los valores observados en individuos normales y sanos. Aunque el clorhidrato de dexmedetomidina se dosifique según el efecto deseado, tal vez sea necesario considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (vea Advertencias y Precauciones y Posología y Modo de Uso).

Disfunción Renal: La farmacocinética de dexmedetomidina ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, AUC, $t_{1/2}$, CL y V_{ss}) no fue significativamente diferente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina:<30 mL/min) si se compara con individuos sanos.



DEXMEDETOMIDINA

Solución Inyectable 200 mcg/2mL

Reg. ISP N° F-24434

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA

Estudios in vitro: Estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos no demostraron evidencias de interacciones medicamentosas mediadas a través del citocromo P₄₅₀ que parecieron ser clínicamente relevantes.

CONTRAINDICACIONES

El clorhidrato de dexmedetomidina es contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la dexmedetomidina o cualquier excipiente de la fórmula. Abuso y dependencia de drogas.

INDICACIONES

Este medicamento es un agonista alfa-2-adrenérgico relativamente selectivo, indicado para sedación en pacientes (con y sin ventilación mecánica) durante el tratamiento intensivo (en la Unidad de Terapia Intensiva, salas de cirugía o para procedimientos diagnósticos).

POSOLOGÍA Y MODO DE USO

El clorhidrato de dexmedetomidina debe administrarse solamente por profesional habilitado técnicamente en el manejo de pacientes bajo tratamiento intensivo. Debido a los efectos farmacológicos conocidos, los pacientes deben ser monitoreados continuamente. La administración de inyecciones en bolus de clorhidrato de dexmedetomidina no debe utilizarse para minimizar los efectos farmacológicos colaterales indeseables. Eventos clínicos como bradicardia y paro sinusal se han asociado con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina en algunos voluntarios jóvenes sanos con tonus vagal alto o en los cuales la administración fue diferente de la recomendada como infusión intravenosa rápida o administración en bolus.

Administración: Se debe utilizar un equipo de infusión contralada para administrar el clorhidrato de dexmedetomidina. Técnicas estrictamente asépticas deben mantenerse siempre durante el manejo de la infusión de dexmedetomidina. La preparación de las soluciones para infusión es la misma, tanto para dosis inicial como para dosis de mantenimiento. Para preparar infusión, retire 2 mL de clorhidrato de dexmedetomidina solución inyectable concentrada para infusión y agregue 48 mL de cloruro de sodio a 0,9% para totalizar 50 mL. Para mezclar de modo correcto, agite suavemente. El clorhidrato de dexmedetomidina debe administrarse a través de un sistema de infusión controlado. Después de la dilución del concentrado, el producto se debe administrar inmediatamente y descartarse al haber transcurrido 24 horas desde la dilución. En caso de que el producto no se utilice inmediatamente después de la dilución, se recomienda el almacenamiento refrigerado de la solución ente 2 a 8°C por no más de 24 horas para reducir el riesgo microbiológico. Productos de uso intravenoso deben inspeccionarse visualmente, en lo que respecta a partículas y alteraciones de color, antes de administrarse al paciente.

Cada ampolla deber usarse solamente en un paciente.

Compatibilidad: Se demostró que el clorhidrato de dexmedetomidina es compatible con la coadministración de las siguientes preparaciones y medicamentos intravenosos: solución de Ringer lactado, dextrosa a 5%, cloruro de sodio a 0,9%, manitol a 20%, clorhidrato de alfentanilo, sulfato de amikacina, aminofilina, clorhidrato de amiodarona, ampicilina sódica, ampicilina sódica + sulbactam sódica, azitromicina, aztreonam, tosilato de bretilio, bumetanida, tartarato de butorfanol, gluconato de calcio, cefazolina sódica, clorhidrato de cefipima, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetana sódica, cefoxitina sódica, ceftazidima, ceftizoxima sódica, ceftriaxona sódica, cefuroxima sódica, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de cimetidina, ciprofloxacina, besilato de cisatrcurio, fosfato de clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, digoxina, clorhidrato de



DEXMEDETOMIDINA
Solución Inyectable 200 mcg/2mL
Reg. ISP N° F-24434

diltiazem, clorhidrato de difenidramina, clorhidrato de dobutamina, mesilato de dolasetrona, clorhidrato de dopamina, hclato de doxiciclina, droperidol, enalapril, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de epinefrina, lactobionato de eritromicina, esmolol, famotidina, mesilato de fenoldopam, fluconazol, furosemida, gatifloxacina, sulfato de gentamicina, clorhidrato de granisetrona, lactato de haloperidol, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de hidroxicina, lactato de inamrinona, clorhidrato de isoproterenol, ketorolaco de trometamina, labetalol, levofloxacina, clorhidrato de lidocaína, linezolid, lorazepam, sulfato de magnesio, clorhidrato de meperidina, succinato sódico de metolprednisolona, clorhidrato de metoclopramida, metronidazol, lactado de milrinona, clorhidrato de nalbufina, nitroglicerina, bitartarato de norepinefrina, ofloxacina, clorhidrato de indanetrona, piperacilina sódica, piperacilina sódica + tazobactam sódico, cloruro de potasio, clorhidrato de procainamida, edisilato de prochlorperazina, clorhidrato de prometazina, propofol, clorhidrato de ranitidina, bromuro de rapacuronio, clorhidrato de remifentanil, bromuro de rocuronio, bicarbonato de sodio, nitropruseto de sodio, citrato de sufentanil, sulfametoxazol, trimetoprima, tefilina, ticarcilina disódica, ticarcilina disódica + clavulanato de potasio, sulfato de tobramicina, clorhidrato de vancomicina, clorhidrato verapamil, tiopental sódico, etomidato, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, succinilcolina, besilato de atracurio, cloruro de mivacurio, bromuro de glicopirronio, clorhidrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanilo, además de sustitutos del plasma.

Incompatibilidad: El clorhidrato de dexmedetomidina no debe mezclarse con otros productos o diluentes, excepto aquellos mencionados anteriormente. Se demostró incompatibilidad con: anfotericina B y diazepam.

POSOLOGÍA

Adultos: El clorhidrato de dexmedetomidina debe individualizarse y titularse según el efecto clínico deseado. Para pacientes adultos se recomienda iniciar dexmedetomidina con una dosis de 1,0 mcg/kg por diez minutos, seguida de una infusión de mantenimiento que puede variar de 0,2 a 1,4

mcg/kg/h. La tasa de infusión de mantenimiento puede ajustarse para obtenerse el efecto clínico deseado. La dexmedetomidina se ha administrado tanto en pacientes que requieren ventilación mecánica como en aquellos con respiración espontánea después de extubación.

Se observó que pacientes recibiendo dexmedetomidina quedan despertables y alertas cuando se estimulan. Este es un componente esperado de la sedación por dexmedetomidina y no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en la ausencia de otras señales y síntomas clínicos.

La dexmedetomidina fue continuamente infundida en pacientes ventilados mecánicamente antes de la extubación, durante extubación y post extubación. No es necesario discontinuar la dexmedetomidina antes de la extubación. El clorhidrato de dexmedetomidina no debe mezclarse con otros productos o diluentes, excepto: solución de Ringer lactato, dextrosa a 5%, cloruro de sodio a 0,9%, manitol a 20%, tiopental sódico, etomidato, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, succinilcolina, besilato de atracurio, cloruro de mivacurio, bromuro de glicopirronio, clorhidrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanilo, además de sustitutos del plasma y otras sustancias mencionadas anteriormente.

Uso pediátrico: La seguridad y la eficacia del clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes menores a 18 años no se estudiaron.

Disfunción hepática: Puede ser necesario ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (vea FARMACOLOGÍA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

DEXMEDETOMIDINA
Solución Inyectable 200 mcg/2mL
Reg. ISP N° F-24434

Disfunción renal: Puede ser necesario considerar reducciones en la dosificación en pacientes nefrópatas.

Ancianos: Puede ser necesario ajuste de dosis para pacientes ancianos. Pacientes ancianos (más de 65 años) frecuentemente requieren dosis menores de clorhidrato de dexmedetomidina.

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Los eventos adversos incluyen datos de estudios clínicos de sedación en la Unidad de Terapia Intensiva. En general, los eventos adversos más frecuentemente observados, emergentes del tratamiento, fueron hipotensión, hipertensión, bradicardia, fiebre, vómitos, hipoxemia, taquicardia, anemia, boca seca y náusea.

Los eventos adversos más frecuentemente observados, emergentes del tratamiento y relacionados con el medicamento se incluyen en la siguiente tabla.

Eventos adversos surgidos y relacionados [#] con el tratamiento, con incidencia mayor que 1% en todos los pacientes tratados con dexmedetomidina en los estudios fase II/III de infusión continua			
Evento adverso	Pacientes tratados con dexmedetomidina (N=576)	Pacientes seleccionados aleatoriamente con dexmedetomidina (N=387)	Placebo (N=379)
Hipotensión	121 (21%)	84 (22%)*	16 (4%)
Hipertensión	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%)
Soñolencia	9 (2%)	3 (menor que 1%)	3 (menor que 1%)

* Diferencia estadísticamente significativa entre grupo dexmedetomidina y placebo, (aleatorio) $p \leq 0.05$.
[#] Eventos adversos relacionados con el tratamiento: incluye todos los eventos considerados posibles o probables de estar relacionados con el tratamiento, como evaluado por los investigadores y aquellos eventos cuya causalidad quedó desconocida o no especificada.

Los efectos adversos son relatados en orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de sistema de órgano (SOC).

Reacciones adversas con incidencia >2% - población de sedación en la UTI

Disturbios del sistema linfático y sangre

Anemia

Disturbios del metabolismo y nutrición

Hipovolemia, hiperglicemia, hipocalcemia, acidosis

Distúrbios psiquiátricos

Agitación

Disturbios cardiacos

Bradicardia, fibrilación atrial, taquicardia sinusal, taquicardia ventricular

Disturbios vasculares

Hipotensión, hipertensión

Disturbios respiratorios, torácicos y del mediastino

Atelectasia, derrame pleural, hipoxia, edema pulmonar, sibilancia

Disturbios gastrointestinales

Náusea, boca seca, vomito

Disturbios generales y condiciones en el lugar de administración

Pirexia, hipertermia, escalofrío, edema periférico



DEXMEDETOMIDINA
Solución Inyectable 200 mcg/2mL
Reg. ISP N° F-24434

Investigaciones

Producción urinaria reducida
Herida, envenenamiento y complicaciones del procedimiento
Hemorragia post procedimiento

Reacciones Adversas con incidencia >2% - población de sedación de procedimiento

Distúrbios cardíacos

Bradycardia, taquicardia

Distúrbios vasculares

Hipotensión, hipertensión

Disturbios respiratorios, torácicos y del mediastino

Depresión respiratoria, hipoxia, bradipnea

Disturbios gastrointestinales

Náusea, boca seca

Informes post comercialización

Además de los eventos informados durante los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de clorhidrato de dexmedetomidina después de aprobación- Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente por parte de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Disturbios del sistema linfático y sangre

Anemia

Disturbios del metabolismo y nutrición

Acidosis, acidosis respiratoria, hiperkaliemia, aumento de la fosfatasa alcalina, sed, hipoglicemia, hipernatremia

Distúrbios psiquiátricos

Agitación, confusión, delirium, alucinación, ilusión

Disturbios del sistema nervioso

Mareo, cefalea, neuralgia, neuritis, disturbio del habla, convulsión

Disturbios oculares

Fotopsia, visión anormal

Disturbios cardiacos

Arritmia, arritmia ventricular, bradicardia, bloqueo atrioventricular, paro cardiaco, extrasístoles, fibrilación atrial, bloqueo cardiaco, inversión de ondas t, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, disturbio cardiaco, infarto del miocardio

Disturbios vasculares

Hemorragia, fluctuación de la presión sanguínea, hipertensión, hipotensión

Disturbio respiratorio, torácico y del mediastino

Apnea, broncoespasmo, disnea, hipercapnia, hipoventilación, hipoxia, congestión pulmonar

Disturbios gastrointestinales

Dolor abdominal, diarrea, vómito, náusea

Disturbios hepaticos

Aumento de la gama glutamil transpeptidasa, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, aumento de la alanina, transaminasa, aumento del aspartato aminotransferasa

Disturbios de la piel y del tejido subcutáneo

Aumento de la sudoresis

Disturbio renal y urinario

Aumento de la urea nitrogenada en la sangre, oliguria, poliuria



DEXMEDETOMIDINA
Solución Inyectable 200 mcg/2mL
Reg. ISP N° F-24434

Disturbios generales y condiciones en el lugar de la administración

Pirexia, hiperpirexia, hipovolemia, anestesia leve, dolor, rigores

CONTRAINDICACIONES

El clorhidrato de dexmedetomidina es contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la dexmedetomidina o cualquier excipiente de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Administración del Medicamento: El clorhidrato de dexmedetomidina debe administrarse solamente por profesionales entrenados en el manejo de pacientes en tratamiento intensivo o en sala de operación. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de clorhidrato de dexmedetomidina, los pacientes deben monitorearse continuamente cuando estén recibiendo el clorhidrato de dexmedetomidina.

Hipotensión, Bradicardia y Paro Sinusal: Episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal se reportaron con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina en voluntarios jóvenes, sanos y con tonus vagal elevado o, por la administración por vías diferente incluyendo la administración intravenosa rápida o en bolus.

Informes de hipotensión y bradicardia se asociaron con la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. Algunos de estos casos resultaron en fatalidades. Ya que el clorhidrato de dexmedetomidina tiene el potencial para aumentar bradicardia inducida por estímulo vagal, los médicos deben estar preparados para intervenir. Se debe tener cautela cuando se administra clorhidrato de dexmedetomidina a pacientes con bloqueo cardíaco avanzado y/o disfunción ventricular grave. Ya que el clorhidrato de dexmedetomidina reduce las actividades del sistema nervioso simpático, hipotensión y/o bradicardia pueden esperarse por ser más pronunciadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica y en pacientes ancianos.

En estudios clínicos donde otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos fueron coadministrados con clorhidrato de dexmedetomidina, no se observó un efecto farmacodinámico aditivo. Inclusive así, se debe tener cuidado cuando tales agentes fuesen administrados concomitantemente con clorhidrato de dexmedetomidina.

Si fuese necesaria intervención médica, el tratamiento puede incluir la disminución o interrupción de la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina, aumentando el índice de administración intravenosa de fluidos, elevación de las extremidades inferiores y uso de agentes presores. La administración de agentes anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirrolato, atropina) se debe considerar para modificar el tono vagal. En estudios clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron eficaces en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducida por clorhidrato de dexmedetomidina. Sin embargo, en algunos pacientes con disfunción cardiovascular significativa, se requirieron medidas de resucitación más avanzadas.

Eventos clínicos de bradicardia o hipotensión pueden potencializarse cuando la dexmedetomidina se usa simultáneamente con el propofol o midazolam. Por tanto, considerar reducción de dosis de propofol o midazolam. Pacientes ancianos arriba de 65 años o pacientes diabéticos tienen mayor tendencia a la hipotensión con la administración de la dexmedetomidina. Todos los episodios revirtieron espontáneamente o se trataron con la terapia estándar.

Hipertensión Temporal: Hipertensión temporal se observó principalmente durante dosis de ataque, asociada a los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales de clorhidrato de dexmedetomidina. El tratamiento de la hipertensión temporal generalmente no fue necesario, aunque la reducción de la tasa de infusión de ataque sea deseable. Después de la infusión inicial, los efectos centrales de la dexmedetomidina dominan y la presión generalmente disminuye.



DEXMEDETOMIDINA

Solución Inyectable 200 mcg/2mL

Reg. ISP N° F-24434

Excitabilidad: Se observó que algunos pacientes recibiendo clorhidrato de dexmedetomidina pueden ser despertados y quedar alertas cuando se les estimula. Este hecho aislado no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en la ausencia de otras señales y síntomas clínicos.

Abstinencia

Sedación en Unidad Intensiva de tratamiento: Con la administración hasta 7 días, independiente de la dosis, 12 (5%) de los individuos usando el clorhidrato de dexmedetomidina tuvieron por lo menos 1 evento relacionado con la abstinencia dentro de las primeras 24 horas después de la discontinuación del medicamento del estudio y 7 (3%) de los individuos usando clorhidrato de dexmedetomidina tuvieron por lo menos 1 evento de 24 a 48 horas después del fin del medicamento del estudio. Los eventos más comunes fueron náusea, vómito y agitación. Taquicardia e hipertensión requiriendo intervención en las 48 horas siguientes a la discontinuación del medicamento del estudio ocurrieron a una frecuencia de <5%. Si la taquicardia y/o hipertensión ocurriesen después de la discontinuación del clorhidrato de dexmedetomidina, se indica terapia de soporte.

Farmacología y/o Toxicología en Animal: No hubo diferencias en la respuesta del cortisol estimulado por la hormona adrenocorticotrópico (ACTH) en perros después de una dosis única de dexmedetomidina en comparación con el control de la solución salina. Sin embargo, después de infusión subcutánea continua de dexmedetomidina a 3 mcg/kg/hr y 10 mcg/kg/h durante una semana en perros (exposiciones estimadas dentro del intervalo clínico), la respuesta al cortisol estimulada por ACTH disminuye en aproximadamente 27% y 40%, respectivamente, en comparación con animales control, tratados con solución salina indicando una supresión adrenal dependiente de la dosis.

Disfunción Hepática: Ya que la depuración de clorhidrato de dexmedetomidina disminuye con la gravedad de la insuficiencia hepática, reducciones de dosis deben considerarse en pacientes con insuficiencia hepática.

Disfunción Renal: Ningún ajuste de dosis es necesario para pacientes nefrópatas.

Uso Pediátrico: La eficacia, seguridad y farmacocinética de clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes pediátricos con edad inferior a 18 años no se estudiaron. Por tanto, clorhidrato de dexmedetomidina no se debe utilizar en esta población.

Abuso y Dependencia

Dependencia: El potencial de dependencia de clorhidrato de dexmedetomidina no se estudió en humanos. Sin embargo, ya que los estudios en roedores y primates demostraron que el clorhidrato de dexmedetomidina exhibe actividad farmacológica semejante a de la clonidina, es posible que el clorhidrato de dexmedetomidina pueda producir el síndrome de abstinencia semejante a de la clonidina si hubiese discontinuación brusca.

Pacientes Ancianos: Una reducción de dosis puede considerarse en pacientes arriba de 65 años. (vea FARMACOLOGIA y MODO DE USO).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Uso durante el embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de clorhidrato de dexmedetomidina en mujeres en estado de gestación. En un estudio de placenta humana in vitro ocurrió transferencia placentaria de dexmedetomidina. En un estudio en ratas en estado de gestación, la transferencia placentaria de dexmedetomidina se observó cuando la dexmedetomidina radiomarcada se administró subcutáneamente. De manera que la exposición fetal se debe esperar en seres humanos, el clorhidrato de dexmedetomidina se debe usar durante



DEXMEDETOMIDINA

Solución Inyectable 200 mcg/2mL

Reg. ISP N° F-24434

el embarazo solamente si los beneficios potenciales justificasen los riesgos potenciales para el feto.

Efectos teratogénicos no se observaron en ratones después de la administración subcutánea de dexmedetomidina durante el período fetal de organogénesis (a partir del día de gestación 5 al 16) con dosis hasta 200 mcg/kg (representando una dosis aproximadamente igual a la dosis intravenosa humana máxima recomendada en base al área de superficie corporal) o en conejos seguido de administración intravenosa de dexmedetomidina durante el período fetal de organogénesis (a partir del día de gestación 6 al 18) con dosis hasta 96 mcg/kg (representando una dosis aproximadamente mitad de la exposición humana a la dosis máxima recomendada en base a la comparación del área bajo la curva-tiempo). Estas dosis son aproximadas y respectivamente 11 y 5 veces mayores de la dosis máxima recomendada para humanos que es de 17.8 mcg/kg/día. Sin embargo, se observó toxicidad fetal, según evidenciado por el aumento de las pérdidas postimplantación y reducción del número de hijos vivos, en ratones con administración subcutánea en la dosis de 200 mcg/kg.

La dosis sin efecto en ratones fue de 20 mcg/kg (representando) una dosis menor que la dosis intravenosa máxima recomendada para humanos en base al área de superficie corporal). En otro estudio de toxicidad reproductiva cuando la dexmedetomidina se administró por vía subcutánea en ratas en estado de gestación a 8 y 32 mcg/kg (representando una dosis menor que la dosis intravenosa máxima recomendada para humanos en base en la comparación del área de superficie corporal), a partir del día de gestación 16 hasta el destete, se observaron reducciones de peso en los hijos. Además de eso, se permitió que los hijos del grupo 32 mcg/kg apareasen, se observó elevada toxicidad fetal y embrionaria y atraso en el desarrollo motor de los hijos de la segunda generación.

Uso durante la lactancia: No se conoce si el clorhidrato de dexmedetomidina se excreta en la leche humana. La dexmedetomidina radiomarcada administrada subcutáneamente en ratas que amamantaban se excretó en la leche. Se debe tener cautela al administrar clorhidrato de dexmedetomidina a mujeres que estén amamantando.

Trabajo de parto y parto: La seguridad de clorhidrato de dexmedetomidina durante el trabajo de parto y parto no se estudió. Por tanto, no se recomienda para uso obstétrico, incluyendo partos por cirugía cesariana.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas: Los pacientes deben ser informados de que el desempeño de actividades que requieren alerta mental, tales como conducir un vehículo motorizado o máquinas peligrosas o firmar documentos legales, pueden estar perjudicadas por algún tiempo después de la sedación.

Durante el tratamiento, el paciente no debe conducir vehículos u operar máquinas ya que su habilidad y atención pueden estar perjudicadas.

Carcinogénesis, mutagénesis y comprometimiento de la fertilidad: Estudios de carcinogenicidad en animales no se realizaron con la dexmedetomidina. La dexmedetomidina no se mostró mutagénica *in vitro*, tanto en el ensayo de mutación reversa en bacterias (*E. coli* y *Salmonella typhimurium*) como en el ensayo de avance de la mutación en células de mamíferos (linfoma de ratones).

La dexmedetomidina fue clastogénica en la prueba *in vitro* de aberración cromosómica de linfocitos humanos con, pero no sin, activación metabólica S9 en ratón. En contraste, la dexmedetomidina no fue clastogénica en la prueba *in vitro* de aberración cromosómica de linfocitos humanos, con pero no sin, activación metabólica S9 humana. Aunque la dexmedetomidina fuese clastogénica en la prueba *in vivo* de micronúcleo de ratón en ratón NMRI, no había evidencia de clastogenicidad en ratones CD-1. La fertilidad en ratones machos o hembras no se afectó después de inyecciones subcutáneas diarias de dexmedetomidina en dosis hasta 54 mcg/kg/día (menos que la dosis



DEXMEDETOMIDINA

Solución Inyectable 200 mcg/2mL

Reg. ISP N° F-24434

intravenosa humana máxima recomendada en la base mcg/m²) administrada a partir de 10 semanas antes del apareamiento en los machos y 3 semanas antes y durante el apareamiento en las hembras.

INTERACCIONES

Anestésicos, sedativos, hipnóticos y opioides: La coadministración de clorhidrato de dexmedetomidina con anestésicos, sedativos, hipnóticos y opioides está susceptible al aumento de efectos. Estudios específicos confirmaron estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, aldentanila y midazolam. Ninguna interacción farmacocinética se evidenció entre clorhidrato de dexmedetomidina e isoflurano, propofol, algentanila y midazolam. Sin embargo, debido a posibles interacciones farmacodinámicas, cuando es coadministrado con clorhidrato de dexmedetomidina, la reducción en la dosis de clorhidrato de dexmedetomidina o del sedativo, hipnótico, opioide o anestésico concomitante puede ser necesaria.

Bloqueadores Neuromusculares: En un estudio de 10 voluntarios sanos, la administración de clorhidrato de dexmedetomidina por 45 minutos en la concentración plasmática de un ng/mL no resultó en aumento clínicamente significativo de la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

Citocromo P540: Estudios *in vitro* sugieren que el clorhidrato de dexmedetomidina se metaboliza por varias enzimas del citocromo P450, CY2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19 sin vía aparente predominante. El clorhidrato de dexmedetomidina mostró fuertes propiedades para inhibición de CYP2D6, CYP3A4 y CYP2B6.

Se debe tener cautela durante la administración concomitante de clorhidrato de dexmedetomidina con otros medicamentos metabolizados por las enzimas CYP2D6, CYP3A4 y CYP2B6.

SOBREDOSIS

La tolerabilidad de clorhidrato de dexmedetomidina se estudió en un estudio en el cual los individuos sanos recibieron dosis iguales y arriba de la dosis recomendada de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hora. La concentración plasmática máxima alcanzada en el estudio fue de aproximadamente 13 veces el límite superior del intervalo terapéutico. Los efectos más notables observados con dos pacientes que alcanzaron las dosis más elevadas fueron bloqueo atrioventricular de primer grado y bloqueo cardiaco de segundo grado. Ningún compromiso hemodinámico se observó con el bloqueo atrioventricular y el bloqueo cardiaco, se resuelve espontáneamente en el período de un minuto.

Cinco pacientes recibieron una sobredosis de clorhidrato de dexmedetomidina en los estudios de sedación en la unidad intensiva de tratamiento. Dos de estos pacientes no tuvieron síntomas reportados; un paciente recibió 2 mcg/kg de dosis de ataque durante 10 minutos (2 veces la dosis de ataque recomendada) y un paciente recibió la infusión de mantenimiento de 0.8 mcg/kg/hora. Dos otros pacientes que recibieron 2 mcg/kg de dosis de ataque durante 10 minutos tuvieron bradicardia y/o hipotensión. Un paciente que recibió dosis de ataque en bolus de clorhidrato de dexmedetomidina no diluida (19,4 mcg/kg), tuvo un paro cardiaco del cual se le resucitó con éxito.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más 30 °C. Proteger de la luz y humedad.

No se necesita refrigeración. Después de la dilución del concentrado, el producto debe administrarse inmediatamente. En el caso de que el producto no se utilice inmediatamente después de la dilución, debe ser almacenado bajo refrigeración, entre 2 a 8°C por no más de 24 horas para reducir el riesgo microbiológico.



DEXMEDETOMIDINA
Solución Inyectable 200 mcg/2mL
Reg. ISP N° F-24434

Para verificar el número de lote y fecha de fabricación: Vea el estuche. No use medicamentos con el plazo de vencimiento vencido. Guárdelo en su empaque original.

La dexmedetomidina se presenta como una solución incolora y límpida, exenta de materiales extraños.

Antes de usar, verificar el aspecto del medicamento. Si se encuentra dentro del período de validez y observa cualquier cambio en la apariencia, consultar al médico o químico farmacéutico para averiguar si puede utilizarse.

Todo medicamento deber mantenerse fuera del alcance de los niños.

Reg. ISP N° F-24434

Fabricado por: **EUROFARMA LABORATORIOS S.A., AV. PRESIDENTE CASTELLO BRANCO, KM 35.6 - ITAQUI - ITAQUI / ITAPEVI – SÃO PAULO, BRASIL.**

Importado por: **EUROFARMA CHILE S.A., CAMINO A MELIPILLA 7073, CERRILLOS, SANTIAGO, CHILE.** Distribuido por **DROGUERÍA EUROFARMA CHILE S.A., CAUPOLICÁN 9291, BODEGAS E, F Y G, QUILICURA, SANTIAGO, CHILE.**

Bibliografía

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 presentado para publicación).

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, Shejabi 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]