



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DEXMEDETOMIDINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros hipnóticos y sedantes.

Código ATC: N05CM18.

3.1. Farmacodinamia

La dexmedetomidina es un agonista selectivo alfa-2 adrenérgico de acción central con actividad sedante, ansiolítica, analgésica y ahorradora de anestesia. Se postula que sus efectos son debidos, principalmente, a la activación de las proteínas G por los adreno-receptores alfa-2a en el tronco encefálico y consecuente inhibición de la liberación de norepinefrina.

En dosis bajas causa reducción de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Sin embargo, con dosis elevadas o tras una infusión IV rápida actúa sobre los adreno-receptores alfa-2b periféricos provocando vasoconstricción y, con ello, aumento de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial, con bradicardia refleja.

En pacientes quirúrgicos contribuye a mantener la estabilidad hemodinámica intraoperatoria por reducción de la respuesta simpática a la cirugía. No afecta los requerimientos de dosis de los relajantes musculares y, administrada como monoterapia en dosis terapéuticas a sujetos sanos, no produce depresión respiratoria.

3.2. Farmacocinética

Distribución

Tras su administración IV la dexmedetomidina se distribuye rápidamente (vida media de distribución: 6 minutos). Exhibe un volumen de distribución en el estado estable de aproximadamente 118 L y se une a proteínas plasmáticas en un 94%. En animales de experimentación (ratas) se excreta en la leche materna y atraviesa la placenta, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos,

Biotransformación/ Eliminación.

Se metaboliza extensamente en el hígado vía citocromo P450 (isoenzimas CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19) y glucuronidación, dando lugar a productos inactivos que se excretan en un 95% por la orina y 4% con las heces. Su vida media de eliminación terminal es de 1,5 - 2 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con disfunción renal y en ancianos la farmacocinética no muestra alteraciones significativas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la dexmedetomidina.

En las pruebas de mutagenicidad la dexmedetomidina produjo resultados negativos en los ensayos *in vitro* de mutación directa en células de linfoma de ratón, de mutación reversa en *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium* y de aberración cromosómica en linfocitos humanos con o sin activación metabólica mediante S9 humana. Aunque resultó clastogénica en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón cepa NMRI, fue negativa con la cepa CD-1.

Los estudios de reproducción en ratas expuestas durante la organogénesis a dosis subcutáneas de dexmedetomidina aproximadamente iguales a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) no reportaron teratogenicidad, así como tampoco en conejos con dosis IV equivalentes al 50% de la DMRH. Sin embargo, hubo evidencias de fetotoxicidad en las ratas (aumento de las pérdidas post-implantación, reducción del número de crías nacidas vivas y bajo peso al nacer).

Los estudios de fertilidad en ratas de ambos sexos con dosis subcutáneas de dexmedetomidina inferiores a la DMRH durante las 10 semanas previas al apareamiento no mostraron trastornos de la capacidad reproductiva.

4. INDICACIONES

Sedación consciente en pacientes quirúrgicos o en unidades de cuidados intensivos.

5. POSOLOGIA

Se formula como sal clorhidrato en solución para Infusión IV a la concentración de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Las dosis se expresan en términos de dexmedetomidina.

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial

1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 10 minutos, seguida por infusión de mantenimiento de 0,2 - 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$.

La dosificación debe individualizarse en función del grado de sedación deseado y con base en las condiciones del paciente y el uso de medicación concomitante.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

Dexmedetomidina se metaboliza en el hígado y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se puede considerar una dosis de mantenimiento reducida.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se debe tener precaución al administrar dexmedetomidina a pacientes de edad avanzada. Los pacientes mayores de 65 años pueden ser más propicios a presentar hipotensión cuando se les administra dexmedetomidina, incluyendo la dosis de carga, para procedimientos. Se debe valorar una reducción de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dexmedetomidina en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Diluir 2 mL de la solución de dexmedetomidina (100 μ /mL) en 48 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible para obtener una solución final de 50 mL con una concentración de 4 μ /mL. Agitar bien para homogenizar la solución y, a continuación, administrar mediante infusión IV lenta con dispositivo (bomba) de infusión controlada.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Anemia.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Diabetes insípida.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipoglucemia, hiperglucemia.

Poco frecuentes: Acidosis metabólica, hipoalbuminemia.

Frecuencia no conocida: Hiperpotasemia, hipernatremia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Agitación.

Poco frecuentes: Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Mareos, cefalea, neuritis, neuralgia, convulsiones.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Trastornos visuales, fotopsia.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: Bradicardia.

Frecuentes: Taquicardia, isquemia o infarto de miocardio.

Poco frecuentes: Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, disminución del gasto cardíaco.

Frecuencia no conocida: Arritmias cardíacas, prolongación del intervalo QT, inversión de la onda T.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipotensión, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Depresión respiratoria.

Poco frecuentes: Disnea, apnea.

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo, hipoxia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómito, boca seca.

Poco frecuentes: Distensión abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina sérica, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Hiperhidrosis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo, oliguria, poliuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Hipertermia, síndrome de abstinencia.

Poco frecuentes: Sed, falla terapéutica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Anestésicos (como isoflurano, sevoflurano y propofol), hipnóticos/sedantes (como midazolam) y opiáceos (como alfentanilo) pueden potenciar el efecto sedante de la dexmedetomidina.

El uso de dexmedetomidina en pacientes tratados con medicamentos que causan hipotensión y/o bradicardia puede conducir a un incremento de tales efectos.

Se ha estudiado la inhibición de los enzimas CYP incluyendo el CYP2B6 en incubaciones de microsomas hepáticos humanos. Los ensayos *in vitro* sugieren que existe una interacción potencial *in vivo* entre la dexmedetomidina y sustratos con metabolismo dominante por el CYP2B6.

Se ha observado la inducción de la dexmedetomidina *in vitro* sobre el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4, y no se puede excluir una inducción *in vivo*. Se desconoce la relevancia clínica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de dexmedetomidina se han reportado episodios graves y ocasionalmente fatales de hipotensión, bradicardia y paro sinusal. Dado que el riesgo en tal sentido se incrementa en ancianos y en pacientes con tono vagal elevado, bloqueo cardíaco avanzado, disfunción ventricular severa, hipovolemia, diabetes mellitus y/o hipertensión crónica, se recomienda en ellos administrar con precaución extrema y vigilancia constante de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y demás parámetros hemodinámicos.

En caso de ser requerido tratar la hipotensión y/o la bradicardia debido a su severidad, detener la infusión de dexmedetomidina, administrar fluidos IV, elevar las extremidades inferiores del paciente y/o administrar agentes vasopresores. Como la dexmedetomidina puede aumentar la bradicardia inducida por estímulo vagal, podría



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

resultar necesario el uso IV de anticolinérgicos (como atropina) para modificar el tono vagal.

Durante la administración de la dosis inicial de dexmedetomidina puede ocurrir hipertensión transitoria como resultado de la vasoconstricción causada por la acción del fármaco sobre los adreno-receptores alfa-2b periféricos. Aunque por lo general no requiere tratamiento, en algunos casos podría resultar necesario reducir la tasa de infusión.

Algunos pacientes tratados con dexmedetomidina pueden despertarse y estar alerta cuando son estimulados. Tal eventualidad no debe considerarse como falla terapéutica o eficacia reducida en ausencia de otros signos o síntomas clínicos

La administración de dexmedetomidina por más de 24 horas se ha asociado a tolerancia, taquifilaxia y a un aumento dosis-dependiente de reacciones adversas. Igualmente, se ha descrito que la interrupción brusca de un tratamiento prolongado puede dar lugar a síntomas de abstinencia, como: hipertensión, taquicardia, nerviosismo, agitación, dolor de cabeza, náuseas y vómito. Debido a ello, se recomienda evitar su uso por un período superior a 24 horas.

Como el aclaramiento de la dexmedetomidina disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda en tales casos usar con precaución y considerar la reducción de la dosis a administrar.

Dexmedetomidina está indicado para su empleo en el ámbito de cuidados intensivos, quirófanos y durante procedimientos diagnósticos. No se recomienda su uso en otros entornos. Todos los pacientes se deben someter a una monitorización cardíaca continua durante la perfusión de dexmedetomidina. En pacientes no intubados se debe monitorizar la respiración debido al riesgo de depresión respiratoria y apnea en algún caso.

No se debe administrar dexmedetomidina en bolo y en la UCI tampoco está recomendado administrar una dosis de carga. Por lo tanto, los usuarios deben estar preparados para utilizar un sedante alternativo para el control agudo de la agitación o durante los procedimientos, especialmente durante las primeras horas de tratamiento. Durante la sedación de procedimiento, se puede utilizar una pequeña cantidad de otro sedante en bolo si se requiere un aumento rápido del nivel de sedación.

La dexmedetomidina no tiene la acción anticonvulsivante de otros sedantes por lo que no suprimirá la actividad convulsionante subyacente. Se debe tener cuidado cuando se combina la dexmedetomidina con otras sustancias con acción sedante o cardiovascular ya que pueden producirse efectos aditivos.

Cuando se utiliza dexmedetomidina en el ámbito ambulatorio, normalmente los pacientes deben quedar al cargo de una tercera persona en el momento de recibir el alta.

Se debe aconsejar a los pacientes que se abstengan de conducir o realizar actividades peligrosas y, en la medida de lo posible, evitar el uso de otros agentes que puedan sedar (p. ej. benzodiazepinas, opioides, alcohol) durante un periodo de tiempo adecuado, según los efectos de dexmedetomidina observados, el procedimiento, medicación concomitante, edad y estado clínico del paciente.

La experiencia de dexmedetomidina en trastornos neurológicos graves, tales como lesiones en la cabeza y tras la neurocirugía, es limitada y se debe utilizar con precaución en dichos casos, especialmente si se requiere sedación profunda. La dexmedetomidina puede reducir el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal y esto se debe tener en cuenta al seleccionar la terapia.

Se debe tener precaución al administrar dexmedetomidina a pacientes de edad avanzada. Los pacientes mayores de 65 años pueden ser más propicios a presentar hipotensión cuando se les administra dexmedetomidina, incluyendo la dosis de carga, para procedimientos. Se debe valorar una reducción de la dosis.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con dexmedetomidina, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si la dexmedetomidina se excreta en la leche materna y no existen estudios que demuestren su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, deberá suspenderse la lactancia mientras dure el tratamiento. Podría considerarse extraer y descartar la leche materna durante las 12 horas siguientes (aproximadamente 6 vidas medias) a la administración del fármaco y reiniciar la lactancia.

8.4. Fertilidad

En el estudio de fertilidad en ratas, la dexmedetomidina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. No se dispone de datos de los efectos sobre la fertilidad en humanos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dexmedetomidina tiene un gran impacto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o realicen actividades peligrosas durante un periodo de tiempo adecuado después de recibir dexmedetomidina para sedación de procedimiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la dexmedetomidina o a los excipientes de la fórmula.
Embarazo.
Menores de 18 años.
Hipotensión no controlada.
Enfermedad cerebrovascular aguda.
Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 o 3) en ausencia de marcapasos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Con sobredosis de dexmedetomidina se han descrito reacciones que incluyen: somnolencia, sedación excesiva, hipotensión, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, bloqueo cardíaco de segundo grado y paro cardíaco. Con dosis muy altas la hipertensión puede ser más prominente que la hipotensión.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia constante de la función cardíaca.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2023