1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DEXMEDETOMIDINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: 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 intra-operatoria 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

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,

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.

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 mcg/m. Las dosis se expresan en términos de dexmedetomidina.

5.1. Dosis

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.

Adultos: Dosis inicial de 1 mcg/kg durante 10 minutos, seguida por infusión de mantenimiento de 0,2 – 0,7 mcg/kg/hora.

5.2. Dosis máxima

No descrita.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.
Insuficiencia hepática: Considerar el uso de dosis reducidas.
Edad avanzada (≥ 65 años): No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Diluir 2 mL de la solución de dexmedetomidina (100 mcg/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 mcg/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 (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
- Raras (≥1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuencia no conocida: Anemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Hipoglucemia, hiperglucemia.
Poco frecuentes: Acidosis metabólica, hipoalbuminemia.
Frecuencia no conocida: Hiperpotasemia, hipernatremia.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Agitación.
Poco frecuentes: Alucinación.
Frecuencia no conocida: Mareos, cefalea, neuritis, neuralgia, convulsiones.

Trastornos oculares
Frecuencia no conocida: Trastornos visuales, fotopsia.

Trastornos cardiacos
Muy frecuentes: Bradicardia, hipotensión, hipertensión.
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 respiratorios
Frecuentes: Depresión respiratoria.
Poco frecuentes: Disnea, apnea.
Frecuencia no conocida: Broncoespasmo, hipoxia.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Nauseas, vómito, boca seca.
Poco frecuentes: Distensión abdominal.

Trastornos hepatobiliares
Frecuencia no conocida: Aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina sérica, hiperbilirrubinemia.
Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: Aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo, oliguria, poliuria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: Hiperhidrosis.

Trastornos generales
Frecuentes: Hipertermia, síndrome de abstinencia.
Poco frecuentes: Sed, falla terapéutica.

"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://www.inhrr.gob.ve/ram1.php".

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.

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 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, nauseas 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.

La eficacia y seguridad de la dexmedetomidina en menores de 18 años no ha sido establecida.

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. Por lo tanto, se recomienda evitar su empleo durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la dexmedetomidina o a los excipientes de la fórmula.
Sospecha o certeza de embarazo.
Menores de 18 años.

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 ETIQUETAS

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.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Mayo de 2017