FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexmedetomidina Kalceks 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1 ml de concentrado contiene hidrocloruro de dexmedetomidina equivalente a 100 microgramos de dexmedetomidina.

Cada ampolla de 2 ml contiene 200 microgramos de dexmedetomidina.
Cada vial de 4 ml contiene 400 microgramos de dexmedetomidina.
Cada vial de 10 ml contiene 1000 microgramos de dexmedetomidina.

La concentración de la solución final tras la dilución debe ser de 4 microgramos/ml o de 8 microgramos/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
El concentrado es una solución transparente e incolora o amarillenta, pH 4,5 – 7,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Para la sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que requieran un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS)).

Para la sedación de pacientes adultos no intubados, antes de y/o durante procedimientos diagnósticos o quirúrgicos que requieren una sedación, por ejemplo para sedación de procedimiento / sedación consciente.

4.2. Posología y forma de administración

Para la sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que no requieran un nivel de sedación más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS)).

Únicamente para uso hospitalario. Este medicamento debe ser administrado por profesionales sanitarios expertos en el manejo de pacientes que requieren cuidados intensivos.

Posología

Los pacientes que ya se encuentran intubados y sedados pueden cambiar a dexmedetomidina con una velocidad de perfusión inicial de 0,7 microgramos/kg/h, que luego puede ajustarse gradualmente dentro del rango de dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación, en función de la respuesta del paciente. Se debe considerar una velocidad de perfusión inferior para pacientes delicados. La dexmedetomidina es muy potente y la velocidad de perfusión se da por **hora**. Después de ajustar la dosis, no se alcanzará un nuevo estado de equilibrio hasta transcurrida una hora.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosis máxima
No se debe exceder la dosis máxima de 1,4 microgramos/kg/h. Los pacientes que no alcancen un nivel adecuado de sedación con la dosis máxima de dexmedetomidina deben cambiar a un agente sedante alternativo.
No se recomienda el uso de una dosis de carga de dexmedetomidina en la sedación en la UCI y se asocia con un aumento de reacciones adversas. Se puede administrar propofol o midazolam si es necesario hasta que se establezcan los efectos clínicos de dexmedetomidina.

Duración
No existe experiencia en el uso de dexmedetomidina durante más de 14 días. El uso de este medicamento durante períodos más prolongados deberá ser reevaluado regularmente.

Para la sedación de pacientes adultos no intubados, antes de y/o durante procedimientos diagnósticos o quirúrgicos que requieren una sedación, por ejemplo para sedación de procedimiento / sedación consciente.

Dexmedetomidina debe ser administrado solamente por profesionales sanitarios expertos en el manejo anestésico de pacientes en quirófano o durante procedimientos diagnósticos. Cuando se administra dexmedetomidina para la sedación consciente, los pacientes deben estar continuamente monitorizados por personal que no participe en los procedimientos diagnósticos o quirúrgicos. Los pacientes deben ser monitorizados continuamente para detectar signos precoces de hipotensión, hipertensión, bradicardia, depresión respiratoria, obstrucción de las vías respiratorias, apnea, disnea, y/o desaturación de oxígeno (ver sección 4.8).

Debe haber oxígeno suplementario a disposición inmediata y proporcionarse cuando esté indicado. La saturación de oxígeno se debe monitorizar por medio de una oximetría del pulso.

Dexmedetomidina se administra como una perfusión de carga seguida de una perfusión de mantenimiento. Dependiendo del procedimiento, puede ser necesario administrar un tratamiento concomitante con anestésicos o analgésicos locales para poder conseguir el efecto clínico deseado. Para procesos dolorosos o en aquellos casos en los que se necesite un efecto sedante profundo, se recomienda administrar medicamentos analgésicos o sedantes adicionales (p. ej.: opioides, midazolam o propofol). Se ha estimado que la semivida de distribución farmacocinética de dexmedetomidina es de alrededor de 6 minutos, que pueden tenerse en consideración, junto a los efectos de otros medicamentos administrados, para valorar el tiempo necesario para el ajuste de dosis hasta el efecto clínico deseado de dexmedetomidina.

Inicio de la sedación de procedimiento:
- Una dosis de carga de la perfusión de 1,0 microgramo/kg durante 10 minutos. Para procedimientos menos invasivos como la cirugía oftálmica, una perfusión de carga de 0,5 microgramos/kg administrados durante 10 minutos puede ser adecuada.

Mantenimiento de la sedación de procedimiento:
- La perfusión de mantenimiento se inicia generalmente a 0,6-0,7 microgramos/kg/hora y se ajusta para conseguir el efecto clínico deseado con dosis que oscilan de 0,2 a 1 microgramo/kg/hora. Se debe ajustar la tasa de la perfusión de mantenimiento para conseguir el nivel de sedación deseado.

<u>Poblaciones especiales</u>

Edad avanzada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Normalmente no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Los pacientes de edad avanzada parecen tener un riesgo aumentado de hipotensión (ver sección 4.4) pero los pocos datos disponibles de sedación de procedimiento no sugieren una clara dependencia de la dosis.

Insuficiencia renal
No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

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 (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población Pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de dexmedetomidina en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Este medicamento debe administrarse únicamente como perfusión diluida intravenosa empleando un dispositivo para perfusión controlada. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos.
Hipotensión no controlada.
Enfermedad cerebrovascular aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización
Este medicamento 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 (ver sección 4.8).

Se ha determinado que el tiempo de recuperación después del uso de dexmedetomidina es de aproximadamente una hora. Cuando el medicamento es usado en pacientes ambulatorios, es necesario una monitorización continuada durante al menos una 1 hora (o más, según el cuadro clínico del paciente) y la supervisión médica debe mantenerse al menos durante otra hora más, para garantizar la seguridad del paciente.

Precauciones generales
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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Se ha observado que algunos pacientes que reciben dexmedetomidina se pueden despertar y estar alerta cuando son estimulados. Esto por sí solo no debe ser considerado como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Normalmente la dexmedetomidina no causa una sedación profunda y se puede despertar fácilmente a los pacientes. Así pues, no se recomienda la dexmedetomidina en pacientes que no tolerarán este tipo de efectos, por ejemplo aquéllos que requieran una sedación profunda continua.

Dexmedetomidina no debe ser utilizado como agente de inducción de anestesia general para la intubación o para proporcionar sedación durante el uso de relajantes musculares.

La dexmedetomidina no tiene la acción anticonvulsionante 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.

Dexmedetomidina no está recomendado para la sedación controlada por el paciente. No se dispone de datos adecuados.

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. benzodiacepinas, opiáceos, alcohol) durante un periodo de tiempo adecuado, según los efectos de dexmedetomidina observados, el procedimiento, medicación concomitante, edad y estado clínico del paciente.

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. Ver sección 4.2.

Efectos cardiovasculares y precauciones

La dexmedetomidina reduce la frecuencia cardíaca y la tensión arterial mediante simpaticólisis central pero en concentraciones más altas provoca vasoconstricción periférica que conduce a hipertensión (ver sección 5.1). Por tanto, la dexmedetomidina no es adecuada en pacientes con inestabilidad cardiovascular grave.

Se debe tener precaución al administrar dexmedetomidina a pacientes con bradicardia preexistente. Los datos sobre los efectos de dexmedetomidina en pacientes con frecuencia cardíaca < 60 son muy escasos y se debe tener especial cuidado con estos pacientes. Normalmente la bradicardia no requiere tratamiento, pero generalmente responde a medicamentos anticolinérgicos o a la reducción de la dosis. Los pacientes con alta aptitud física y bajo ritmo cardíaco en reposo pueden ser particularmente sensibles a los efectos bradicárdicos de los agonistas de los receptores alfa-2 y se han notificado casos de parada sinusal transitoria. También se han notificado casos de parada cardiaca, a menudo precedidos de bradicardia o bloqueo auriculoventricular (ver sección 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los efectos hipotensores de la dexmedetomidina pueden ser de mayor importancia en aquellos pacientes con hipotensión preexistente (especialmente si no responden a vasopresores), hipovolemia, hipotensión crónica o reserva funcional reducida, tales como los pacientes con disfunción ventricular severa y los pacientes de edad avanzada, y se justifica un cuidado especial en estos casos (ver sección 4.3). Normalmente la hipotensión no requiere tratamiento específico, pero, cuando sea necesario, los usuarios deben estar preparados para intervenir con reducción de la dosis, fluidos y / o vasoconstrictores.

Los pacientes con actividad autonómica periférica alterada (p.ej. debido a una lesión de la médula espinal) pueden presentar cambios hemodinámicos más pronunciados tras inicar el tratamiento con dexmedetomidina y por lo tanto deben ser tratados con cuidado.

Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos de la dexmedetomidina y no se recomienda una dosis de carga en sedación en la UCI. En general no ha sido necesario el tratamiento de la hipertensión pero puede ser recomendable disminuir la tasa de perfusión continua.

La vasoconstricción local a una concentración mayor puede ser más significativa en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular grave, los cuales deben ser estrechamente monitorizados. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en un paciente que desarrolle signos de isquemia miocárdica o cerebral.

Se recomienda tener precaución cuando se administre dexmedetomidina junto con anestesia espinal o epidural debido al posible aumento de riesgo de hipotensión o bradicardia.

Pacientes con insuficiencia hepática
Se debe tener cuidado en casos de insuficiencia hepática grave, ya que una dosificación excesiva puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, sobresedación o efectos prolongados como resultado del bajo aclaramiento de la dexmedetomidina.

Pacientes con trastornos neurológicos
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.

Otros
Los agonistas alfa-2 se han asociado raramente con reacciones de abstinencia cuando se suprimen bruscamente tras un uso prolongado. Esta posibilidad se debe considerar si el paciente desarrolla agitación e hipertensión poco después de interrumpir la dexmedetomidina.

La dexmedetomidina puede inducir hipertermia que puede ser resistente a los métodos tradicionales de enfriamiento. El tratamiento con dexmedetomidina se debe interrumpir en caso de fiebre de origen desconocido sostenida y su uso no se recomienda en pacientes susceptibles a la hipertermia maligna.

Se ha notificado diabetes insípida asociada al tratamiento con dexmedetomidina. Si aparece poliuria, se recomienda suspender la dexmedetomidina y controlar el nivel de sodio sérico y la osmolalidad de la orina.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cada ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración concomitante de dexmedetomidina con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides es probable que conduzca a un aumento de los efectos, incluyendo efectos sedantes, anestésicos y cardiorespiratorios. Estudios específicos han confirmado el aumento de estos efectos con isoflurano, propofol alfentanilo, y midazolam.

No se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre dexmedetomidina e isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser requerida una reducción de la dosis de dexmedetomidina o del anestésico, sedante, hipnótico u opioide concomitante cuando se administren conjuntamente con la dexmedetomidina.

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

Se debe considerar la posibilidad del aumento de los efectos hipotensores y bradicárdicos en pacientes que reciben otros medicamentos que causan estos efectos, por ejemplo betabloqueantes, aunque en un estudio de interacción con esmolol los efectos adicionales fueron modestos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de la dexmedetomidina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar dexmedetomidina durante el embarazo a menos que el cuadro clínico de la paciente requiera el tratamiento con dexmedetomidina.

Lactancia
La dexmedetomidina se excreta en la leche materna, no obstante los niveles estarán muy por debajo del límite de detección en las 24 horas siguientes a la finalización del tratamiento. No se puede excluir el riesgo en niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dexmedetomidina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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.

4.7. Efectos sobre 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)
Las reacciones adversas notificadas de manera más frecuente con la dexmedetomidina en la UCI son hipotensión, hipertensión y bradicardia, que ocurren en aproximadamente el 25%, 15% y 13% de los pacientes, respectivamente. La hipotensión y la bradicardia también fueron las reacciones adversas graves más frecuentes relacionadas con la dexmedetomidina, ocurriendo en el 1,7% y el 0,9%, respectivamente, de pacientes aleatorizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Sedación de procedimiento / sedación consciente
Las reacciones adversas más frecuentes reportadas con dexmedetomidina en la sedación de procedimiento se enumeran más adelante:
- La hipotensión (55% en el grupo de dexmedetomidina frente a 30% en el grupo placebo)
- Depresión respiratoria (38% en el grupo de dexmedetomidina frente a 35% en el grupo placebo)
- Bradicardia (14% en el grupo de dexmedetomidina frente al 4% en el grupo placebo)

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se han acumulado a partir de los datos agrupados de ensayos clínicos en cuidados intensivos.
Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas

Trastornos endocrinos
Frecuencia no conocida: Diabetes insípida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Hiperglucemia, hipoglucemia
Poco frecuentes: Acidosis metabólica, hipoalbuminemia

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Agitación
Poco frecuentes: Alucinación

Trastornos cardiacos
Muy frecuentes: Bradicardia[1,2]
Frecuentes: Isquemia de miocardio o infarto, taquicardia
Poco frecuentes: Bloqueo auriculioventricular[1], gasto cardiaco disminuido, parada cardíaca[1]

Trastornos vasculares:
Muy Frecuentes: Hipotensión[1,2], hipertensión[1,2]

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy Frecuentes: Depresión respiratoria[2,3]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poco frecuentes: Disnea, apnea

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náuseas[2], vómitos, boca seca[2]
Poco frecuentes: Distensión abdominal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Síndrome de abstinencia, hipertermia
Poco frecuentes: Fármaco ineficaz, sed

[1] Ver la sección de Descripción de reacciones adversas seleccionadas
[2] Reacción adversa observada también en estudios de sedación de procedimiento
[3] Incidencia "frecuente" en estudios de sedación en la UCI

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
La hipotensión clínicamente significativa o la bradicardia deben ser tratadas como se describe en la sección 4.4.

En sujetos relativamente sanos no ingresados en la UCI tratados con dexmedetomidina, la bradicardia condujo ocasionalmente a parada o pausa sinusal. Los síntomas respondieron a la elevación de las piernas y a los anticolinérgicos tales como atropina o glicopirrolato. En casos aislados la bradicardia ha progresado a periodos de asistolia en pacientes con bradicardia preexistente. También se han notificado casos de parada cardíaca, a menudo precedidos de bradicardia o bloqueo auriculoventricular.

La hipertensión se ha asociado con el uso de una dosis de carga y esta reacción se puede reducir evitando dicha dosis de carga o reduciendo la velocidad de perfusión o la dosis de carga.

Población pediátrica
Se ha evaluado el tratamiento hasta 24 h en niños mayores de 1 mes post-parto, predominantemente post-operatorios y en la UCI hasta las 24 horas, y se ha demostrado un perfil de seguridad similar al de los adultos. Los datos en recién nacidos (28 a 44 semanas de gestación) son muy limitados y restringidos a dosis de mantenimiento de $\leq 0{,}2$ µg/kg/h. En la literatura se ha descrito un solo caso de bradicardia hipotérmica en un recién nacido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
Se han notificado varios casos de sobredosis de dexmedetomidina tanto en ensayos clínicos como en datos post-comercialización. Los ritmos más altos de perfusión de dexmedetomidina descritos en estos casos han alcanzado hasta 60 µg/kg/h durante 36 minutos y 30 µg/kg/h durante 15 minutos en un niño de 20 meses de edad y un adulto, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en relación con la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sobredosis incluyen bradicardia, hipotensión, hipertensión, exceso de sedación, depresión respiratoria y paro cardíaco.

Tratamiento
En caso de sobredosis con síntomas clínicos, la perfusión de dexmedetomidina debe ser reducida o interrumpida. Los efectos esperados son principalmente cardiovasculares y deben ser tratados según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4). A concentraciones altas, la hipertensión puede ser más prominente que la hipotensión. En los estudios clínicos, los casos de parada sinusal revirtieron de forma espontánea o respondieron al tratamiento con atropina y glicopirrolato. Se requirió reanimación en casos aislados de sobredosis grave con resultado de paro cardíaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, otros hipnóticos y sedantes, código ATC: N05CM18

La dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 con un amplio espectro de propiedades farmacológicas. Tiene un efecto simpaticolítico a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Los efectos sedantes están mediados por la inhibición del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, situado en el tronco cerebral. La dexmedetomidina tiene efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos. Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis; con ritmos de perfusión más bajas, dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Con dosis más altas, prevalecen los efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea, mientras que el efecto de bradicardia se ve aumentado. La dexmedetomidina está relativamente libre de efectos depresivos respiratorios cuando se administra en monoterapia a sujetos sanos.

Sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)

En ensayos controlados con placebo en una población post-operatoria ingresada en la UCI, previamente intubada y sedada con midazolam o propofol, dexmedetomidina redujo significativamente la necesidad tanto de sedante de rescate (midazolam o propofol) como de opioides durante la sedación, hasta las 24 horas. La mayoría de los pacientes tratados con dexmedetomidina no requirieron tratamiento sedante adicional. Los pacientes pudieron ser extubados con éxito sin interrumpir la perfusión de dexmedetomidina. Los estudios fuera de la UCI han confirmado que dexmedetomidina puede administrarse con seguridad a pacientes sin intubación endotraqueal siempre que exista una supervisión adecuada.

Dexmedetomidina fue similar a midazolam (ratio 1,07, IC 95% 0,971, 1,176) y propofol (ratio 1,00, IC 95% 0,922, 1,075) en el tiempo de obtención del intervalo deseado de sedación en una población predominantemente médica que requería sedación prolongada ligera a moderada (RASS 0 a -3) en la UCI durante un máximo de 14 días; redujo la duración de la ventilación mecánica en comparación con midazolam y redujo el tiempo hasta la extubación en comparación con midazolam y propofol. En comparación tanto con propofol como con midazolam, los pacientes eran despertados más fácilmente, más cooperativos y más capaces de comunicar si tenían o no dolor. Los pacientes tratados con dexmedetomidina presentaron hipotensión y bradicardia más frecuente pero menos taquicardia que los que recibieron midazolam, y taquicardia más frecuente pero similar hipotensión que los pacientes tratados con propofol. Se redujo el delirio medido por la escala CAM-ICU en un estudio en comparación con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

midazolam y las reacciones adversas relacionadas con delirio fueron menores con la dexmedetomidina en comparación con propofol. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento a causa de una sedación insuficiente se cambiaron a propofol o a midazolam. El riesgo de sedación insuficiente aumentó en pacientes con dificultades para ser sedados con tratamiento estándar antes al cambio.

La evidencia de la eficacia pediátrica se ha observado en un estudio de dosis controladas en la UCI en una población mayoritariamente post-operatoria de edades entre 1 mes y ≤ 17 años. Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con dexmedetomidina no requirió midazolam como medicación de rescate durante un periodo de tratamiento de 20,3 horas de mediana, no excediendo las 24 horas. No se dispone de datos para el tratamiento de > 24 horas. Los datos en recién nacidos (28 a 44 semanas de gestación) son muy limitados y restringidos a dosis bajas (≤ 0,2 µg/kg/h) (ver secciones 5.2 y 4.4). Los recién nacidos pueden ser particularmente sensibles a los efectos bradicárdicos de dexmedetomidina en presencia de hipotermia y en condiciones de gasto cardíaco dependiente de la frecuencia cardíaca.

En estudios comparativos a doble ciego controlados en la UCI, la incidencia de supresión de cortisol en pacientes tratados con dexmedetomidina (n = 778) fue del 0,5% en comparación con el 0% en pacientes tratados con midazolam (n = 338) o propofol (n = 275). El acontecimiento se notificó como leve en 1 caso, y moderados en 3 casos.

Sedación de procedimiento / sedación consciente

Se evaluó la seguridad y la eficacia de la dexmedetomidina para la sedación de pacientes no intubados antes y/o durante procedimientos quirúrgicos y diagnósticos, en dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo.

- En el estudio 1 los pacientes que iban a someterse a una serie de cirugías/procedimientos programados con tratamiento anestésico controlado y anestesia local/regional, recibieron aleatoriamente una perfusión de carga de dexmedetomidina de 1 µg/kg (n = 129) o 0,5 µg/kg (n = 134), o placebo (solución salina normal) (n = 63) durante más de 10 minutos y a continuación una perfusión de mantenimiento empezando con 0,6 µg/kg/h. La perfusión de mantenimiento del fármaco podía ajustarse desde 0,2 µg/kg/h a 1 µg/kg/h. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el nivel de sedación deseado (Escala estandarizada de Evaluación del Índice de Alerta y Sedación del Observador ≤ 4) sin necesidad de midazolam de rescate fue del 54% para los pacientes a los que se había asignado dexmedetomidina 1 µg/kg y del 40% para los pacientes a los que se había asignado dexmedetomidina 0,5 µg/kg, en comparación con un 3% de los pacientes que recibieron placebo. La diferencia de riesgo en la proporción de sujetos aleatorizados al grupo de dexmedetomidina 1 µg/kg y el grupo de dexmedetomidina 0,5 µg/kg que no requirieron midazolam de rescate fue 48% (IC 95%; 37% - 57%) y 40% (IC 95%; 28% - 48%), respectivamente, en comparación con placebo. La mediana de dosis (rango) de midazolam de rescate fue 1,5 (0,5 – 7,0) mg en el grupo de 1,0 µg/kg de dexmedetomidina, 2,0 (0,5 – 8,0) mg en el grupo de dexmedetomidina 0,5 µg/kg, y 4,0 (0,5 – 14,0) mg en el grupo placebo. La diferencia de medias en la dosis de midazolam de rescate en los grupos de 1 µg/kg de dexmedetomidina y 0,5 µg/kg de dexmedetomidina en comparación con el grupo placebo fue -3,1 mg (IC 95%: -3,8 - -2,5) y - 2,7 mg (IC 95%: -3,3 - -2,1), respectivamente favoreciendo la dexmedetomidina. La mediana de tiempo hasta la primera dosis de rescate fue 114 minutos en el grupo de dexmedetomidina 1,0 µg/kg, 40 minutos en el grupo de dexmedetomidina 0,5 µg/kg y 20 minutos en el grupo placebo.

- En el estudio 2 los pacientes que iban a ser sometidos a intubación fibroscópica con anestesia tópica recibieron aleatoriamente una perfusión de carga de dexmedetomidina de 1 µg/kg (n = 55) o placebo (solución salina normal) (n = 50) durante unos 10 minutos y a continuación una perfusión de mantenimiento fija de 0,7 µg/kg/h. Se permitió a los pacientes recibierán midazolam de rescate según fuera necesario para lograr y / o mantener un nivel de sedación ≥ 2 en la Escala de Sedación de Ramsay.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los resultados de eficacia mostraron que la dexmedetomidina fue más eficaz que el grupo placebo cuando se usó para sedar a pacientes no intubados. Un 53% de los pacientes a los que se había administrado dexmedetomidina no necesitaron midazolam de rescate frente al 14% de los pacientes del grupo placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la dexmedetomidina ha sido evaluada tras la administración IV a corto plazo en voluntarios sanos y la perfusión a largo plazo en población de la UCI.

Distribución

Dexmedetomidina muestra un modelo de distribución bi-compartimental. En voluntarios sanos presenta una fase de distribución rápida con una estimación central de la semivida de distribución (t1/2α) de unos 6 minutos. La estimación media de la semivida de eliminación terminal (t1/2) es de aproximadamente 1,9 a 2,5h (mín 1,35, máx 3,68 h), y la estimación media del volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) es aproximadamente de 1,16 a 2,16 l/kg (90 a 151 litros). El aclaramiento plasmático (Cl) tiene un valor estimado medio de alrededor de 0,46 a 0,73 l/kg/h (35,7 a 51,1 l/h). La media de peso corporal asociado a estas estimaciones Vss y Cl fue de 69 kg. La farmacocinética plasmática de dexmedetomidina es similar en la población de la UCI después de la perfusión > 24 h. Los parámetros farmacocinéticos estimados son: t1/2 aproximadamente 1,5 horas, Vss aproximadamente 93 litros y Cl aproximadamente 43 l/h. La farmacocinética de la dexmedetomidina es lineal en el rango de dosis de 0,2 a 1,4 μg/kg/h, y no se acumula en los tratamientos de una duración de hasta 14 días. La dexmedetomidina se une en un 94% a las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas es constante en el rango de concentración de 0,85 a 85 ng/ml. La dexmedetomidina se une a la albúmina sérica humana y a la glicoproteína Alfa-1-ácida siendo la albúmina sérica la principal proteína de unión de la dexmedetomidina en el plasma.

Biotransformación y eliminación

La dexmedetomidina se elimina por metabolismo extensivo en el hígado. Hay tres tipos de reacciones metabólicas iniciales; N-glucuronidación directa, N-metilación directa y oxidación catalizada por el citocromo P450. Los metabolitos circulantes más abundantes de dexmedetomidina son dos isómeros N-glucurónidos. El metabolito H-1, N-metil-3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucurónido, es también un producto circulante principal de la biotransformación de la dexmedetomidina. El citocromo P-450 cataliza la formación de dos metabolitos menores circulantes, el 3-hidroximetil dexmedetomidina producido por hidroxilación en el grupo 3-metil de la dexmedetomidina y el H-3 producido por la oxidación en el anillo de imidazol. Los datos disponibles sugieren que la formación de los metabolitos oxidados está mediada por varias formas CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19). Estos metabolitos tienen actividad farmacológica despreciable.

Tras la administración IV de dexmedetomidina radiomarcada, se recuperó como promedio el 95% de la radiactividad en orina y el 4% en las heces después de nueve días. Los metabolitos urinarios principales son los dos isómeros N-glucurónidos, que en conjunto representaron aproximadamente el 34% de la dosis y la N-metil-3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucurónido que representó el 14,51% de la dosis. Los metabolitos minoriatios, la dexmedetomidina ácido carboxílico, el 3- hidroximetil dexmedetomidina y su O-glucurónido representaron individualmente del 1,11 al 7,66% de la dosis. Menos del 1% del fármaco inalterado se recuperó en la orina. Aproximadamente el 28% de los metabolitos en la orina son metabolitos menores no identificados.

Poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se observaron diferencias farmacocinéticas importantes en función del sexo o la edad.

La unión de dexmedetomidina a proteínas plasmáticas es menor en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos. El porcentaje medio de dexmedetomidina libre en el plasma osciló entre el 8,5% en sujetos sanos al 17,9% en sujetos con insuficiencia hepática grave. Los sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A, B o C) presentaron un aclaramiento hepático de dexmedetomidina disminuido y una eliminación $t_{1/2}$ plasmática prolongada. Los valores medios de aclaramiento plasmático de dexmedetomidina libre en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave fue del 59%, 51% y 32% de los observados en los sujetos sanos normales, respectivamente. La $t_{1/2}$ media para los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave se prolongó hasta 3,9; 5,4 y 7,4 horas, respectivamente. A pesar de que la dexmedetomidina se administra hasta conseguir el efecto deseado, puede ser necesario considerar una reducción de la dosis inicial/de mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática, según el grado de deterioro y la respuesta.

La farmacocinética de la dexmedetomidina en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) no se ve alterada en relación con los sujetos sanos.

Los datos en recién nacidos (28 a 44 semanas de gestación) hasta niños de 17 años de edad son limitados. La vida media de la dexmedetomidina en niños (de 1 mes a 17 años) parece similar a la observada en adultos, pero en recién nacidos (menores de 1 mes) parece ser superior. En los grupos de edad de 1 mes a 6 años, el aclaramiento plasmático ajustado al peso corporal pareció más elevado aunque disminuyó en niños mayores. El aclaramiento plasmático ajustado al peso corporal en recién nacidos (menores de 1 mes) se mostró inferior (0,9 l/h/kg) que en los grupos de mayor edad debido a la inmadurez. Los datos disponibles se resumen en la tabla siguiente:

		Media (Cl 95%)	
Edad	N	Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Menores de 1 mes	28	0,93 (0,76, 1,14)	4,47 (3,81, 5,25)
1 a < 6 meses	14	1,21 (0,99, 1,48)	2,05 (1,59, 2,65)
6 a < 12 meses	15	1,11 (0,94, 1,31)	2,01 (1,81, 2,22)
12 a < 24 meses	13	1,06 (0,87, 1,29)	1,97 (1,62, 2,39)
2 a < 6 años	26	1,11 (1,00, 1,23)	1,75 (1,57, 1,96)
6 a < 17 años	28	0,80 (0,69, 0,92)	2,03 (1,78, 2,31)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas y genotoxicidad.

En los estudios de toxicidad para la reproducción, la dexmedetomidina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas, y no se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos. En el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

estudio en conejos, la administración intravenosa de la dosis máxima, 96 µg/kg/día, produjo exposiciones que son similares a las observadas clínicamente. En ratas, la administración subcutánea de la dosis máxima, 200 µg/kg/día, provocó un incremento en la muerte embriofetal y la reducción del peso corporal fetal. Estos efectos se asociaron con una toxicidad materna clara. En el estudio de fertilidad en ratas, se observó reducción del peso corporal fetal a una dosis de 18 µg/kg/día y fue acompañado de retraso en la osificación a una dosis de 54 µg/kg/día. Los niveles de exposición observados en ratas están por debajo del rango de exposición clínica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.
Se ha observado un potencial para la adsorción de dexmedetomidina en algunos tipos de caucho natural. Aunque dexmedetomidina se dosifica en función del efecto, se recomienda utilizar componentes con juntas de caucho sintético o natural recubiertas.

6.3. Periodo de validez

Ampollas sin abrir: 5 años.
Viales sin abrir: 3 años.

Tras la dilución
Se ha demostrado la estabilidad química y física de la infusiones diluida durante 36 horas a 25°C y en condiciones refrigeradas (2°C – 8°C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento previo a su uso son responsabilidad del usuario y no deberán ser normalmente superiores a 24 horas entre 2° y 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio incoloro Tipo I de 2 ml con un punto de corte.
Viales de vidrio incoloro Tipo I de 4 ml ó 10 ml, cerrados con tapones de goma de bromobutilo y sellados con sellos de aluminio.

Tamaños de envase:
5 ó 25 ampollas de 2 ml
1 ó 4 viales de 4 ml
1 ó 4 viales de 10 ml

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las ampollas y los viales están destinadas para su uso en un solo paciente.

Preparación de la solución
Este medicamento se puede diluir en glucosa 50 mg/ml (5%), solución Ringer, lactato de Ringer, manitol o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para lograr la concentración requerida de 4 microgramos/ml o de 8 microgramos/ml antes de la administración. Ver más abajo en forma de tabla los volúmenes necesarios para preparar la perfusión.

En caso de que se requiera una concentración de 4 microgramos/ml:

Volumen de Dexmedetomidina Kalceks 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión EFG	**Volumen del diluyente**	**Volumen total de perfusión**
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

En caso de que se requiera una concentración de 8 microgramos/ml:

Volumen de Dexmedetomidina Kalceks 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión EFG	**Volumen del diluyente**	**Volumen total de perfusión**
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

La solución se debe agitar suavemente para mezclar bien.

Este medicamento se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y coloración antes de su administración.

Este medicamento ha demostrado ser compatible cuando se administra con los siguientes fluidos y medicamentos intravenosos:
Lactato de Ringer, solución de glucosa al 5%, solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), manitol 200 mg/ml (20%), tiopental sódico, etomidato, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, succinilcolina, besilato de atracurio, cloruro de mivacurio , bromuro de rocuronio, bromuro de glicopirrolato, fenilefrina HCl, sulfato de atropina, dopamina, noradrenalina, dobutamina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanilo, y un sustituto del plasma.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letonia
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Marzo 2020
Fecha de la última renovación: Septiembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios