

REF.RF1751725/21

REG. ISP F-26735/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mcg/2 mL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mcg/4 mL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/10 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla con solución inyectable contiene:
Dexmedetomidina (como clorhidrato) 200 microgramos.
Excipientes c.s.: Cloruro de sodio, agua para inyectables.

Cada frasco ampolla con solución inyectable contiene:
Dexmedetomidina (como clorhidrato) 400 microgramos.
Excipientes c.s.: Cloruro de sodio, agua para inyectables.

Cada frasco ampolla con solución inyectable contiene:
Dexmedetomidina (como clorhidrato) 1000 microgramos.
Excipientes c.s.: Cloruro de sodio, agua para inyectables.

Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de concentrado contiene menos de 1 mmol (aproximadamente 3,5 mg) de sodio.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente e incolora, pH 4.5 - 7.0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

1. Indicado como sedante en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica prolongada. Sedación de pacientes no intubados durante y/o con anterioridad a procedimientos quirúrgicos u otros.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL****4.2 Posología y forma de administración**

Forma de administración

Adultos: La dosis de clorhidrato de dexmedetomidina debe ser individualizada y titulada según el efecto clínico deseado. Para los pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de clorhidrato de dexmedetomidina con una dosis de carga de 1,0 µg/kg/h durante 10 minutos, seguida de una perfusión de mantenimiento de 0,2 a 1,4 µg/kg/h. La velocidad de perfusión debe ser ajustada para alcanzar el efecto clínico deseado.

Nota

Clorhidrato de dexmedetomidina deberá ser administrado únicamente por personas experimentadas en el manejo de pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de dexmedetomidina, los pacientes deberán ser controlados continuamente. Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, clorhidrato de dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

Clorhidrato de dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica. Algunos pacientes que reciben dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alerta al ser estimulados. Este es un componente previsto de la sedación con dexmedetomidina y no deberá considerarse como falta de eficacia en ausencia de otra sintomatología clínica. Dexmedetomidina ha sido perfundida en forma continua en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación. No es necesario suspender la administración de dexmedetomidina antes de la extubación.

Función hepática dañada

Reducciones de la dosis deben ser consideradas para los pacientes con daño hepático, pues clorhidrato de dexmedetomidina es metabolizado principalmente en el hígado.

Función renal dañada

Puede ser necesario considerar reducciones de la dosificación.

Ancianos

Dexmedetomidina deberá titularse según la respuesta del paciente. Los pacientes geriátricos (de más de 65 años) a menudo requieren dosis más bajas de dexmedetomidina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

Niños

Los datos en recién nacidos (28 a 44 semanas de gestación) son muy limitados y restringidos a dosis de mantenimiento de $\leq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con dosis controlada se efectuó para evaluar la seguridad y eficacia de DEXMEDETOMIDINA en pacientes pediátricos inicialmente intubados y mecánicamente ventilados (n=175) desde un mes hasta < 17 años de edad, requiriendo sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos quirúrgicos hasta por 24 horas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis alta de mantenimiento (0,1 – 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ n=86) o dosis baja de mantenimiento (0,025-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ n=89) después de recibir una dosis de carga durante 10 minutos. Los sujetos se agruparon también por edad; el grupo de edad I incluyó sujetos ≥ 1 mes a < 24 meses de edad; el grupo II incluyó sujetos ≥ 24 meses a < 17 años de edad. Dentro de cada grupo de tratamiento, las dosis se estratificaron de acuerdo a la presencia o ausencia de bypass cardiopulmonar (CPB).

El parámetro principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que no requirieron midazolam de rescate. Para los grupos combinados por edad, se observó un efecto dosis-respuesta no significativo ($p=0,275$), con más sujetos (54,3%) en el grupo de dosis nivel 2 que no requirieron rescate con midazolam para mantener el nivel de sedación buscado que los del grupo de dosis nivel 1 (44,6%) para edades de 1 mes a < 17 años. **De esta manera, la eficacia de DEXMEDETOMIDINA en niños no ha sido adecuadamente establecida.**

Para los sujetos que requirieron midazolam de rescate para el mantenimiento de la sedación, la dosis media de midazolam de rescate fue baja (1,97 a 2,0 mg). Tanto la dosis Nivel 1 y la dosis Nivel 2 fueron eficaces en el mantenimiento de un nivel de sedación objetivo [Universidad de Michigan Sedación Escala (UMSS) 1 a 3] con una media de porcentaje de tiempo en el intervalo de > 94%.

Administración

Para administrar clorhidrato de dexmedetomidina se deberá emplear un dispositivo de perfusión controlada. La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la perfusión de clorhidrato de dexmedetomidina. La preparación de las soluciones de la perfusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento. Para preparar la perfusión, retirar 2 mL del concentrado de clorhidrato de dexmedetomidina y agregar a 48 mL de cloruro de sodio al 0,9% para totalizar 50 mL. Agitar suavemente para mezclar bien. Un aparato de perfusión controlada debe ser utilizado para administrar clorhidrato de dexmedetomidina. Después la dilución, clorhidrato de dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de la administración. Las ampollas están preparadas para usarse en un solo paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL****4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 o 3) a menos que sea estimulado.

Hipotensión incontrolada.

Condiciones cerebrovasculares agudas.

Abuso y dependencia de drogas

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleoSupervisión

Según las indicaciones, EVERMEDET está diseñado para su uso en un entorno de cuidados intensivos, quirófano y durante los procedimientos de diagnóstico. No se recomienda el uso en otros entornos. Todos los pacientes deben tener una monitorización cardíaca continua durante la **perfusión** de EVERMEDET.

Se informó que el tiempo de recuperación después del uso de dexmedetomidina fue de aproximadamente una hora. Cuando se utiliza en pacientes ambulatorios, según la condición individual del paciente, la monitorización cercana es al menos necesario para este período de tiempo y la supervisión médica debe continuar durante al menos otra hora para garantizar la seguridad del paciente.

Precauciones generales

EVERMEDET no debe administrarse como dosis en bolo. En la UCI tampoco se recomienda una dosis de carga. En general, los usuarios deben estar preparados para utilizar un sedante alternativo para el control agudo de agitación, en pacientes de UCI, especialmente durante las primeras horas de tratamiento.

Se ha observado que algunos pacientes que reciben EVERMEDET están despiertos y alertas cuando se les estimula. Esto por sí solo no debe considerarse una prueba de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

EVERMEDET no debe usarse como agente de inducción para intubación o para proporcionar sedación durante el uso de relajantes musculares.

La dexmedetomidina carece de la acción anticonvulsiva de algunos otros sedantes y, por lo tanto, no suprime actividad convulsiva subyacente.

Se debe tener cuidado si se combina dexmedetomidina con otras sustancias con sedantes o pueden producirse acciones cardiovasculares como efectos aditivos.

EVERMEDET no se recomienda para la sedación controlada por el paciente. No se dispone de datos adecuados.

Cuando se utiliza EVERMEDET en pacientes ambulatorios, se deben considerar los efectos de la dexmedetomidina, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y la condición del paciente al aconsejar a los pacientes sobre:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

- La conveniencia de estar acompañado al salir del lugar de administración.
- El momento en que se reanudan las tareas especializadas o peligrosas, como conducir.
- El uso de otros agentes que pueden sedar (por ejemplo, benzodiazepinas, opioides, alcohol).

Anciano

Se debe tener precaución al administrar dexmedetomidina a pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada mayores de 65 años son más propensos a sufrir hipotensión con la administración de dexmedetomidina. Se debe considerar una reducción de la dosis. Consulte la sección 4.2.

Efectos y precauciones cardiovasculares

EVERMEDET reduce la frecuencia cardíaca y la presión arterial a través de la simpaticólisis central, pero en concentraciones más altas provocan vasoconstricción periférica que conduce a hipertensión (ver sección 5.1).

EVERMEDET normalmente no causa sedación profunda y los pacientes pueden despertarse fácilmente.

EVERMEDET, por lo tanto, no es adecuado en pacientes que no tolerarán este perfil de efectos, por ejemplo, los que requieren sedación profunda continua o con inestabilidad cardiovascular severa.

Se debe tener precaución al administrar dexmedetomidina a pacientes con bradicardia. Los datos sobre los efectos de EVERMEDET en pacientes con frecuencia cardíaca <60 son muy limitados y se debe tener especial cuidado con estos pacientes. La bradicardia normalmente no requiere tratamiento, pero comúnmente ha respondido a la medicación anticolinérgica o la reducción de la dosis cuando es necesario.

Los pacientes con una buena forma física y una frecuencia cardíaca en reposo lenta pueden ser particularmente sensibles a los efectos bradicárdicos de los agonistas del receptor alfa-2 y se han notificado casos de parada sinusal transitoria. Además, se han notificado casos de paro cardíaco, a menudo precedidos por bradicardia o bloqueo auriculoventricular (ver sección 4.8).

Los efectos hipotensores de EVERMEDET pueden ser de mayor importancia en esos pacientes con hipotensión preexistente (especialmente si no responde a los vasopresores), hipovolemia, hipotensión o reserva funcional reducida, como pacientes con disfunción ventricular grave y en estos casos, se requieren cuidados especiales para personas de edad avanzada (ver sección 4.3). La hipotensión normalmente no requiere un tratamiento específico pero, cuando sea necesario, los usuarios deben estar preparados para intervenir con la reducción de la dosis, líquidos y / o vasoconstrictores.

REF.RF1751725/21

REG. ISP F-26735/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

Los pacientes con alteración de la actividad autónoma periférica (p. Ej., Debido a una lesión de la médula espinal) pueden tener más cambios hemodinámicos pronunciados después de comenzar con EVERMEDET y, por lo tanto, deben tratarse con cuidado.

Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga en asociación con efectos vasoconstrictores periféricos de la dexmedetomidina y una dosis de carga en la sedación de la UCI no es recomendado. El tratamiento de la hipertensión generalmente no ha sido necesario, pero puede ser aconsejable disminuir la velocidad de perfusión continua.

La vasoconstricción local a concentraciones más altas puede ser de mayor importancia en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad cerebrovascular grave que deben ser monitoreados de cerca. Se debe considerar la reducción o suspensión de la dosis en un paciente que desarrolle signos de isquemia miocárdica o cerebral.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe tener cuidado en caso de insuficiencia hepática grave, ya que una dosis excesiva puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, sedación excesiva o efecto prolongado como resultado de la reducción del aclaramiento de dexmedetomidina.

Pacientes con trastornos neurológicos

La experiencia de EVERMEDET en trastornos neurológicos graves, como lesiones en la cabeza y después de una neurocirugía, es limitada y debe usarse con precaución aquí, especialmente si se requiere sedación profunda.

EVERMEDET puede reducir el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal y esto se debe considerar al seleccionar la terapia.

Otro

Los agonistas alfa-2 rara vez se han asociado con reacciones de abstinencia cuando se suspenden abruptamente después de su uso prolongado. Esta posibilidad debe tenerse en cuenta si el paciente desarrolla agitación e hipertensión poco después de suspender la dexmedetomidina.

La dexmedetomidina puede inducir hipertermia que puede ser resistente a los métodos tradicionales de enfriamiento.

El tratamiento con dexmedetomidina debe suspenderse en caso de fiebre inexplicable sostenida y no se recomienda su uso en pacientes sensibles a la hipertermia maligna.

Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de concentrado contiene menos de 1 mmol (aproximadamente 3,5 mg) de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones solo se han realizado en adultos.

REF.RF1751725/21

REG. ISP F-26735/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

Es probable que la coadministración de dexmedetomidina con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides produzca una mejora de los efectos, incluidos los sedantes, anestésicos y efectos cardiorrespiratorios. Estudios específicos han confirmado efectos mejorados con isoflurano, propofol, alfentanil y midazolam.

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

Se ha estudiado la inhibición de las enzimas CYP incluyendo CYP2B6 por la dexmedetomidina en incubaciones de microsomas hepáticos humanos. El estudio in vitro sugiere que existe un potencial de interacción in vivo entre la dexmedetomidina y los sustratos con el metabolismo dominante de CYP2B6.

Se observó inducción de dexmedetomidina in vitro en CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4, y no se puede excluir la inducción in vivo. Se desconoce la importancia clínica.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de dexmedetomidina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). EVERMEDET no es recomendado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los datos disponibles en ratas han mostrado la excreción de dexmedetomidina o metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para los bebés. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dexmedetomidina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

En el estudio de fertilidad en ratas, la dexmedetomidina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

EVERMEDET tiene un gran impacto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

4.8 Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con dexmedetomidina en la sedación en la UCI son hipotensión, hipertensión y bradicardia, que ocurren en aproximadamente el 25%, 15% y 13% de los pacientes de la UCI respectivamente.

La hipotensión y la bradicardia también fueron las reacciones adversas graves relacionadas con la dexmedetomidina más frecuentes que se produjeron en el 1,7% y el 0,9% de los pacientes aleatorizados de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con la dexmedetomidina en el procedimiento de sedación son:

- Hipotensión (54% en el grupo de dexmedetomidina frente al 30% en el grupo de placebo)
- Depresión respiratoria (37% en el grupo de dexmedetomidina frente al 32% en el grupo de placebo)
- Bradicardia (14% en el grupo de dexmedetomidina frente al 4% en el grupo de placebo)

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se han acumulado a partir de datos combinados de ensayos clínicos en cuidados intensivos que constan de 3.137 pacientes aleatorizados (1.879 tratados con dexmedetomidina, 864 tratados con comparadores activos y 394 tratados con placebo) y de datos agrupados de ensayos clínicos realizados en el procedimiento de sedación con 431 pacientes aleatorizados (381 tratados con dexmedetomidina y 113 tratados con placebo).

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); Desconocido (la frecuencia no puede ser estimado a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación de órganos Sistema MedDRA (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco común	Desconocido
Metabolismo y trastornos nutricionales		Hiper glucemia Hipoglucemia *	Acidosis metabólica*, hipoalbuminemia*	
Desorden psiquiátrico		Agitación *	Alucinación *	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

Trastornos cardiacos	Bradicardia	Isquemia miocardio O infarto *, Taquicardia	Auriculoventricular bloqueo, producción cardíaca disminuida*, paro cardiaco	
Trastornos vasculares	Hipotensión hipertensión			
Respiratorio, torácico y desórdenes mediastínicos	Depresión Respiratori		Disnea *, apnea *	
Desórdenes Gastrointestinal		Náuseas vómitos, boca seca	Distensión Abdominal*	
Renal y desórdenes urinarios				Poliuria
Trastornos generales y Condiciones del sitio de administración		Síndrome Retirada, hipertermia *	Droga ineficaz, sed *	

* Reacciones adversas notificadas solo para la indicación 1

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La hipotensión o bradicardia clínicamente significativa debe tratarse como se describe en la sección 4.4.

En sujetos relativamente sanos fuera de la UCI tratados con dexmedetomidina, la bradicardia ha provocado ocasionalmente paro o pausa de los senos nasales. Los síntomas respondieron al levantamiento de las piernas y anticolinérgicos como atropina o glicopirrolato. En casos aislados, la bradicardia ha progresado a períodos de asistolia en pacientes con pre bradicardia existente. Además, los casos de paro cardíaco se han informado, a menudo precedidos por bradicardia o bloqueo atrio ventricular.

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

Población pediátrica

Los niños > 1 mes después del parto, predominantemente postoperatorios, han sido evaluados para el tratamiento hasta 24 horas en la UCI y demostró un perfil de seguridad similar al de los adultos. Datos en recién nacidos (28 – 44 semanas de gestación) es muy limitada y restringida a dosis de mantenimiento ≤ 0,2 microgramos / kg / h. Un solo caso de bradicardia hipotérmica en un recién nacido se ha informado en la literatura.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales sanitarios pueden notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se han notificado varios casos de sobredosis de dexmedetomidina tanto en el ensayo clínico como en datos de marketing post-tratamiento. Las velocidades de **perfusión** más altas de dexmedetomidina notificadas 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 y en un adulto, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes notificadas junto con una sobredosis incluyen bradicardia, hipotensión, hipertensión, sedación excesiva, depresión respiratoria y paro cardíaco.

Administración

En casos de sobredosis con síntomas clínicos, la perfusión de dexmedetomidina debe reducirse o interrumpirse.

Los efectos esperados son principalmente cardiovasculares y deben tratarse según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4). A altas concentraciones, la hipertensión puede ser más prominente que la hipotensión. En estudios clínicos, los casos de parada sinusal se revirtieron espontáneamente o respondieron al tratamiento con atropina y glicopirrolato.

Se requirió reanimación en casos aislados de sobredosis severa que resultaron en un paro cardíaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros hipnóticos y sedantes

Código ATC: N05CM18.

La dexmedetomidina es un agonista selectivo del receptor alfa-2 con una amplia gama 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 disminución de la activación del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, situado en el tronco encefálico.

La dexmedetomidina tiene efectos analgésicos y anestésicos / ahorradores de analgésicos. Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis; con velocidades de **perfusión** más bajas, dominan los efectos centrales que conducen a una disminución de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Con dosis más altas, prevalecen los efectos vasoconstrictores periféricos que conducen a un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, mientras que se enfatiza aún más el efecto bradicárdico. La dexmedetomidina está relativamente libre de efectos depresivos respiratorios cuando se administra como monoterapia para sujetos sanos.

Las respuestas fisiológicas mediadas por los receptores adrenérgicos α_2 varían según la ubicación. Desde el punto de vista de una anestesiología, la hiperpolarización neuronal es un elemento clave en el mecanismo de acción de los receptores α_2 agonistas adrenérgicos centrales y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

periféricamente. En general, la activación presináptica del adrenoceptor α_2 inhibe la liberación de norepinefrina, terminando la propagación de las señales de dolor.

La activación postsináptica de los receptores adrenérgicos α_2 en el sistema nervioso central (SNC) inhibe la actividad y, por lo tanto, puede disminuir la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Combinados, estos efectos pueden producir analgesia, sedación y ansiolisis. La dexmedetomidina combina todos estos efectos, evitando así algunos de los efectos secundarios de las terapias con múltiples agentes. Se han definido al menos 3 isorreceptores α_2 diferentes tanto por estudios farmacológicos (afinidad por diferentes antagonistas α_2) y por sondas biológicas.

El receptor α_2 -adrenérgico media sus efectos activando la unión reguladora de proteínas guanina-nucleótido (proteínas G). Las proteínas G activadas modulan la actividad celular mediante la señalización de un segundo mensajero sistema o modulando la actividad del canal iónico. El sistema de segundo mensajero, cuando se activa, conduce a la inhibición del adenilato ciclasa, que, a su vez, da como resultado una disminución de la formación de adenosina 3,5-cíclica monofosfato (cAMP). Las quinasas dependientes de AMPc específicas modifican la actividad de las proteínas diana al controlar su estado de fosforilación.

La modulación de la actividad del canal iónico conduce a la hiperpolarización de la membrana celular. Eflujo de potasio a través de un canal activado hiperpolariza la membrana excitable y proporciona un medio eficaz de supresión en el disparo neuronal. La estimulación del adrenoceptor α_2 también suprime la entrada de calcio en la terminal nerviosa, que puede ser responsable de su efecto inhibitor sobre la secreción de neurotransmisores. Desde el punto de vista del anestesiólogo, la hiperpolarización neuronal es un elemento clave en el mecanismo de acción de Agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos.

En general, la activación presináptica del adrenoceptor α_2 inhibe la liberación de noradrenalina, terminando la propagación de las señales de dolor. Activación postsináptica de los adrenoceptor α_2 en el centro del sistema nervioso (SNC) inhibe la actividad simpática y, por lo tanto, puede disminuir la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Combinados, estos efectos pueden producir analgesia, sedación y ansiolíticos. La dexmedetomidina combina todos estos efectos, evitando así algunos de los efectos secundarios de las terapias multiagente. La dexmedetomidina es un α_2 - agonista de adrenoreceptores con selectividad de adrenorreceptores α_2 dependiente de la dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Se ha evaluado la farmacocinética de la dexmedetomidina tras la administración intravenosa a corto plazo en voluntarios sanos **y perfusión** a largo plazo en la población de UCI.

Distribución

La dexmedetomidina presenta un modelo de disposición de dos compartimentos. En voluntarios sanos exhibe una rápida fase de distribución con una estimación central de la vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) de aproximadamente 6 minutos. La estimación de la vida media de eliminación

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

terminal ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 1,9 a 2,5 h (mínimo 1,35, máximo 3,68 h) y la estimación media del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) es aproximadamente de 1,16 a 2,16 l / kg (90 a 151 litros). El aclaramiento plasmático (Cl) tiene un valor medio estimado de 0,46 a 0,73 l / h / kg (35,7 a 51,1 l / h). El peso corporal medio asociado con estas estimaciones de V_{ss} y Cl fue de 69 kg. La farmacocinética plasmática de la dexmedetomidina es similar en la población de la UCI después de una **perfusión** > 24 h. Los parámetros farmacocinéticos estimados son: $t_{1/2}$ aproximadamente 1,5 horas, V_{ss} aproximadamente 93 litros y Cl aproximadamente 43 l / h. La farmacocinética de la dexmedetomidina es lineal en el rango de dosificación de 0,2 a 1,4 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ y no se acumula en tratamientos de hasta 14 días. La dexmedetomidina tiene 94% de unión 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 tanto a la albúmina sérica humana como a la glucoproteína ácida alfa-1 con suero albúmina como la principal proteína de unión de la dexmedetomidina en el plasma.

Biotransformación y Eliminación

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

Tras la administración intravenosa de dexmedetomidina marcada radiactivamente, se redujo una media del 95% de radiactividad. Se recuperó en la orina y el 4% en las heces después de nueve días. Los principales metabolitos urinarios son los dos N-glucurónidos isoméricos, que juntos representaron aproximadamente el 34% de la dosis y N-metil 3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucurónido que representó el 14,51% de la dosis. El menor metabolitos ácidos dexmedetomidina carboxílico, 3-hidroximetil dexmedetomidina y su O-glucurónido individualmente comprendía entre el 1,11 y el 7,66% de la dosis. Se recuperó menos del 1% del fármaco original inalterado en la orina. Aproximadamente el 28% de los metabolitos urinarios son metabolitos menores no identificados.

Poblaciones especiales

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

La unión a proteínas plasmáticas de dexmedetomidina está disminuida en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con con sujetos sanos. El porcentaje medio de dexmedetomidina libre en plasma osciló entre el 8,5% en sujetos sanos al 17,9% en sujetos con insuficiencia hepática grave. Sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A, B o C) tuvo una disminución del aclaramiento hepático de dexmedetomidina y eliminación plasmática prolongada $t_{1/2}$. Los valores medios de aclaramiento plasmático de la dexmedetomidina libre para los sujetos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

con insuficiencia hepática leve, moderada y grave fueron el 59%, 51% y 32% de los observado en los sujetos sanos normales, respectivamente. La media $t_{1/2}$ para los sujetos con leve, moderada o la insuficiencia hepática grave se prolongó a 3,9, 5,4 y 7,4 horas, respectivamente. Aunque la dexmedetomidina se administra al efecto, puede ser necesario considerar la dosis inicial / de mantenimiento reducción en pacientes con insuficiencia hepática en función del grado de insuficiencia y la respuesta.

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

Los datos de recién nacidos (de 28 a 44 semanas de gestación) a niños de 17 años son limitados. La vida media de la dexmedetomidina en niños (1 mes a 17 años) parece similar a la observada en adultos, pero en recién nacidos (menores de 1 mes) parece más alto. En los grupos de edad de 1 mes a 6 años, El aclaramiento plasmático ajustado al peso corporal pareció mayor pero disminuyó en niños mayores. El aclaramiento plasmático ajustado por peso corporal en los recién nacidos (menores de 1 mes) pareció menor (0,9 l / h / kg) que en los grupos de mayor edad debido a inmadurez.

Los datos disponibles se resumen en la siguiente tabla;

Edad	N	Media (IC del 95%)	
		Cl (l / h / kg)	$t_{1/2}$ (h)
Menos 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 seguridad farmacológica, toxicidad a dosis únicas y repetidas y genotoxicidad.

En los estudios de toxicidad reproductiva, la dexmedetomidina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras en ratas y no se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos. En el estudio de conejos por vía intravenosa la administración de la dosis máxima, 96 μg / kg / día, produjo exposiciones similares a las clínicamente observadas. En la rata, la administración subcutánea a la dosis máxima, 200 μg / kg / día, provocó un aumento de la muerte embriofetal y reducción del peso corporal fetal. Estos efectos se asociaron con clara toxicidad materna. También

REF.RF1751725/21

REG. ISP F-26735/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL

se observó una reducción del peso corporal fetal en el estudio de fertilidad en ratas a la dosis 18 µg / kg / día y se acompañó de dosificación retardada a la dosis de 54 µg / kg / día. La exposición observada los niveles en la rata están por debajo del rango de exposición clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en sección 6.6.

Los estudios de compatibilidad han demostrado el potencial de adsorción de dexmedetomidina a algunos tipos de cauchos naturales. Aunque la dexmedetomidina se dosifica al efecto, es aconsejable utilizar componentes con sintéticos o juntas de caucho natural recubiertas.

6.3 Periodo de validez

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

Después de la dilución

24 horas, almacenado entre 2-8°C, estabilidad química y física, para el producto diluido en condiciones asépticas **controladas y** validadas con Glucosa 5%, solución Ringer Lactato, Manitol o solución inyectable de Cloruro de sodio 0,9%.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no dura más de 24 horas entre 2 ° y 8 ° C, **una vez diluido en condiciones asépticas controladas y validadas con soluciones de Cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5%, manitol 20% o Ringer lactato.**

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación de temperatura. Conserve las ampollas o viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

REF.RF1751725/21

REG. ISP F-26735/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos ampolla de vidrio incoloro hidrolítico clase I de 2, 4 o 10 ml

Tamaños de envase

XX frascos ampollas

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los frascos ampolla están diseñados para uso en un solo paciente.

Preparación de la solución

EVERMEDET se puede diluir en glucosa 50 mg / ml (5%), Ringer, manitol o sodio solución inyectable de cloruro de 9 mg / ml (0,9%) para alcanzar la concentración requerida de 4 microgramos / ml u 8 microgramos / ml antes de la administración. Consulte a continuación en forma tabulada los volúmenes necesarios para preparar la **perfusión**.

En caso de que la concentración requerida sea de 4 microgramos / ml:

Volumen de EVERMEDET 100 microgramos / ml concentrado para solución para perfusión	Volumen de diluyente	Volumen total de infusión
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 la concentración requerida sea de 8 microgramos / ml:

Volumen de EVERMEDET 100 microgramos / ml concentrado para solución para perfusión	Volumen de diluyente	Volumen total de infusión
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

REF.RF1751725/21

REG. ISP F-26735/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERMEDET SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 4 mL**

La solución debe agitarse suavemente para que se mezcle bien.

EVERMEDET debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de administración.

EVERMEDET ha demostrado ser compatible cuando se administra con los siguientes líquidos y medicamentos intravenosos:

Ringer lactato, 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.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normas locales.