



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-74962113-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-74962113-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada VALERTROPINA / DEXMEDETOMIDINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN, DEXMEDETOMIDINA (COMO DEXMEDETOMIDINA CLORHIDRATO 118 g) 100 g; aprobado por Certificado N° 57.718.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTIÓN ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VALERTROPINA / DEXMEDETOMIDINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION, DEXMEDETOMIDINA (COMO DEXMEDETOMIDINA CLORHIDRATO 118 g) 100 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-132470348-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.718 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-74962113-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv



Industria Argentina

Venta Bajo Receta

## VALERTROPINA® DEXMEDETOMIDINA

### Solución Inyectable para infusión

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

<b>DEXMEDETOMIDINA</b> (como dexmedetomidina clorhidrato)	100.0 µg
Cloruro de Sodio	9.0 mg
Agua para inyectable c.s.p.	1.0 ml

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Potente y altamente selectivo agonista adrenergico alfa-2.

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

#### INDICACIONES

**Valertropina** ha demostrado ser eficaz y seguro para lograr una adecuada sedación en pacientes sometidos a ventilación mecánica asistida cuando se administra antes, durante y después de la extubación traqueal. No es necesario discontinuar la infusión de Valertropina antes de la extubación.

**Valertropina** también está indicado en pacientes no intubados para lograr un estado de sedación consciente durante procedimientos quirúrgicos y diagnósticos.

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

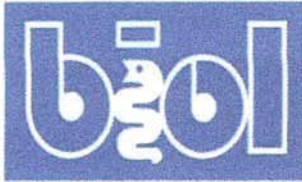
##### Farmacodinamia

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.

En ensayos controlados con placebo en una población post-operatoria ingresada en la UCI, previamente intubada y sedada con midazolam o propofol, dexmedetomidina redujo

FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.C.



## PROYECTO DE PROSPECTO

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 Valertropina. Los estudios fuera de la UCI han confirmado que Valertropina 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 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 Dexmedetomidina es un potente y altamente selectivo agonista de los adrenerreceptores alfa-2 con una gran cantidad de propiedades farmacológicas. Brinda sedación y analgesia. En un estudio con voluntarios sanos (n=10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de los límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria cuando se administró VALERTROPINA en infusión IV a dosis dentro del rango recomendado (0,2-0,7 µg/kg/hora) VALERTROPINA permite que los pacientes puedan despertarse fácilmente y cooperar. Entre otras propiedades simpaticolíticas se encuentran menor grado de ansiedad, estabilidad hemodinámica, disminución de la respuesta de las hormonas al estrés y reducción de la presión intraocular.

Se cree que la acción sedante de la Dexmedetomidina está mediada principalmente por los adrenerreceptores alfa-2 postsinápticos, que a su vez actúan sobre la proteína G sensible a la toxina *pertussis*, lo que provoca un aumento de la capacidad de conducción a través de los canales de potasio. El sitio de los efectos sedantes de la Dexmedetomidina ha sido atribuido al *locus ceruleus*. Se cree que la acción analgésica es mediada por un mecanismo de acción similar a nivel cerebral y en la médula espinal.

La selectividad alfa-2 se ha demostrado después de dosis pequeñas y medianas administradas lentamente. La actividad alfa-2 y alfa-1 se ha observado después de una administración rápida o de dosis muy altas. La dexmedetomidina no tiene afinidad por los receptores beta-adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos o de la serotonina.



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



En estudios clínicos que evaluaron pacientes que requerían cuidados intensivos, los pacientes que recibieron Dexmedetomidina alcanzaron los niveles de sedación esperados, estuvieron menos ansiosos y mostraron una importante disminución en la necesidad de analgesia. Sin embargo, los pacientes pudieron despertarse fácilmente, cooperar y orientarse, lo que aumentó la facilidad de su manejo. En un estudio de voluntarios sanos, el nivel respiratorio y la saturación de dióxido de oxígeno permanecieron dentro de los límites normales sin evidenciarse depresión respiratoria cuando se aplicó el Clorhidrato de Dexmedetomidina vía infusión intravenosa con dosis dentro del rango de dosis recomendada. Estos efectos se confirmaron con estudios de fase III con pacientes que requerían cuidados intensivos.

Se llevaron a cabo dos estudios randomizados, doble-ciego controlados contra placebo, para comparar los efectos del Clorhidrato de Dexmedetomidina con los del placebo, donde se incluyó Propofol o Midazolam como medicaciones de rescate para la sedación. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil único del Clorhidrato de Dexmedetomidina.

### **Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos**

Los pacientes tratados con Dexmedetomidina alcanzaron los niveles clínicamente indicados de sedación, según mediciones por los puntajes de sedación de Ramsay, y pudieron despertarse fácilmente y cooperar. Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina también requirieron menos medicaciones sedantes de rescate desde el punto de vista estadístico que los pacientes tratados con placebo.

La Dexmedetomidina ha sido evaluada en la unidad de cuidados intensivos en 3 (dos Fases III, uno Fase II) estudios clínicos doble-ciego, controlados contra placebo. En los estudios clínicos, Dexmedetomidina fue titulado hasta alcanzar el nivel de sedación deseado empleando una dosis de carga de 1 µg/kg administrada durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0,2 a 0,7 µg/kg/h con infusiones de hasta 24 horas. Además, por los menos el 60 % de los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina no necesitaron Midazolam ni Propofol para alcanzar los niveles clínicamente indicados de sedación, en comparación con aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con placebo que requirieron > 4 mg de Midazolam o > 50 mg de Propofol. Además, un 21 % de aquellos pacientes que recibieron Dexmedetomidina requirió solo niveles subterapéuticos de sedantes.

### **Analgesia**

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina requirieron menos tratamiento, desde el punto de vista estadístico, con un analgésico (morfina) que los pacientes tratados con placebo en la unidad de cuidados intensivos. Además, el 43% de los pacientes que recibieron Dexmedetomidina pudo prescindir del sulfato de morfina para aliviar el dolor vs. el 17 % de los que recibieron placebo.

### **Menor grado de ansiedad**

Los pacientes con Clorhidrato de Dexmedetomidina exhibieron menor grado de ansiedad, desde el punto de vista estadístico que los pacientes tratados con placebo.



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



### Efectos hemodinámicos

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina exhibieron menores valores de la media de presión arterial y de la media de frecuencia cardíaca.

### Farmacocinética

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 ( $t_{1/2\alpha}$ ) de unos 6 minutos. La estimación media de la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 1,9 a 2,5 h (mín 1,35, máx 3,68 h), y la estimación media del volumen de distribución en el estado estacionario ( $V_{ss}$ ) es aproximadamente de 1,16 a 2,16 l/kg (90 a 151 litros).

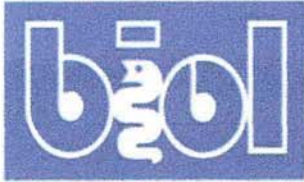
El aclaramiento plasmático (Cl) tiene un valor estimado medio de alrededor de 0,46 a 0,73 l/kg/h (35,7 a 51,1 l/h). La media de peso corporal asociado a estas estimaciones  $V_{ss}$  y Cl fue de 69 kg. La farmacocinética plasmática de dexmedetomidina es similar en la población de la UCI después de la perfusión > 24 h. Los parámetros farmacocinéticos estimados son:  $t_{1/2}$  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 dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/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-hidroximetildexmedetomidina 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 minoritarios, 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.

#### **Deterioro hepático**

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.

#### **Deterioro renal**

La farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ , AUC, T, CL y Vee) no fue diferente en los pacientes con deterioro renal severo ( $Cl_{cr}$ :  $< 30$  ml/min) comparada con la de los voluntarios sanos. Sin embargo, la farmacocinética de los metabolitos de la Dexmedetomidina no ha sido evaluados en pacientes con función renal disminuida. Debido a que la mayoría de los metabolitos son excretados por la orina, es posible que los metabolitos se acumulen durante infusiones prolongadas en aquellas pacientes con función renal disminuida (ver "PRECAUCIONES; POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN")

#### **Sexo**

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

#### **Pacientes Geriátricos**

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Dexmedetomidina no fue alterado por la edad. Sin embargo, como ocurre con muchas drogas, los gerontes pueden ser más sensibles a los efectos de la Dexmedetomidina. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo, hubo una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en las personas ańosas ( $> 65$  años).

#### **Niños**

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Dexmedetomidina no se ha establecido en niños.



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



## POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Debido a los conocidos efectos farmacológicos de la Dexmedetomidina, los pacientes deberán ser controlados *continuamente*.

Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, la Dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

Valertropina debe administrarse únicamente como perfusión diluida intravenosa empleando un dispositivo para perfusión controlada

La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión de la Valertropina. Las ampollas y los viales están destinados para su uso en un solo paciente.

La preparación de las soluciones de la infusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento.

Para preparar la infusión, retirar 2 ml de la Valertropina y agregar a 48 ml de solución de Cloruro de Sodio al 0,9% para totalizar 50 ml. Agitar suavemente para mezclar bien. Un aparato de infusión controlada debe ser utilizado para su administración.

Inspeccionar visualmente la solución para detectar partículas extrañas y decoloración antes de la administración

Después de la dilución, Valertropina debe ser usado de inmediato.

### Adultos

La dosis de Valertropina 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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ser ajustada para alcanzar el efecto clínico deseado.

La Dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica. Algunos pacientes que reciben Dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alertas 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. La 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.

Dosis máxima: 1.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.





### **Función Hepática Dañada**

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

### **Función renal dañada**

Puede ser necesario considerar reducciones de la dosificación.

### **Ancianos**

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

### **Niños**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Dexmedetomidina en niños.

### **Compatibilidad**

El Clorhidrato de Dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se los administra con los siguientes fluidos intravenosos y drogas:

Ringer Lactato, Dextrosa al 5% en agua, Cloruro de Sodio al 0.9% en agua, Manitol al 20%, Tiopental Sódico, Etomidato, Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio; Succinilcolina, Besilato de Atracurio, Cloruro de Mivacurio, Bromuro de Glucopirrolato, Clorhidrato de Fenilefrina, Sulfato de Atropina, Midazolam, Sulfato de Morfina, Citrato de Fentanilo y un sustituto de plasma.

### **Incompatibilidades**

El Clorhidrato de Dexmedetomidina no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos o diluyentes excepto aquellos mencionados anteriormente.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina

Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapaso Hipotensión no controlada

Enfermedad cerebrovascular grave

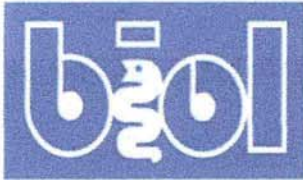
### **ADVERTENCIAS**

Valertropina está indicada para su empleo en el ámbito de cuidados intensivos y no se recomienda su uso en otros entornos. Todos los pacientes se deben someter a una monitorización cardíaca continua durante la perfusión. En pacientes no intubados se debe monitorizar la respiración.

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



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, no se debe administrar en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Dexmedetomidina en algunos voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración rápida endovenosa en bolo.

Valertropina reduce la frecuencia cardíaca y la tensión arterial mediante simpaticólisis central, pero en concentraciones más altas provoca vasoconstricción periférica que conduce a hipertensión

Normalmente, Valertropina no causa sedación profunda y los pacientes pueden ser despertados fácilmente. Por tanto, no es adecuado su uso en pacientes que no tolerarán este perfil de efectos, por ejemplo, aquéllos que requieren sedación profunda continua o con inestabilidad cardiovascular grave.

Se ha descrito un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de UCI (Unidades de Cuidados Críticos)  $\leq 65$  años de edad y los factores de riesgo asociados.

### PRECAUCIONES

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección  $> 30\%$ ), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es un factor crítico para el mantenimiento del equilibrio.

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.

Los efectos hipotensores de 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 ( $> 65$  años), y se justifica un cuidado especial en en estos casos.

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 iniciar 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 general no ha sido necesario el tratamiento de la hipertensión, pero puede ser recomendable disminuir la tasa de perfusión continua.



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



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 debe tener cuidado cuando se combina la dexmedetomidina con otras sustancias con acción sedante o cardiovascular ya que pueden producirse efectos aditivos.

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.

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.

Dexmedetomidina no parece suprimir la actividad convulsiva y no se debe utilizar como tratamiento único en el status epiléptico.

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. Dexmedetomidina puede reducir el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal y esto se debe tener en cuenta al seleccionar la terapia.

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.

Dexmedetomidina puede inducir hipertermia que puede ser resistente a los métodos antifebriles tradicionales. 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.

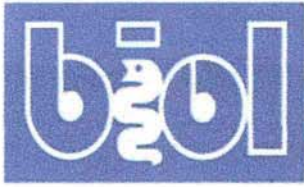
### **Interacciones Medicamentosas**

La administración concomitante de dexmedetomidina con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides es probable que conduzca a un aumento de los efectos. Estudios específicos han confirmado 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



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



### **Bloqueantes neuromusculares**

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.

### **Carcinogénesis y Mutagénesis**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Dexmedetomidina.

La Dexmedetomidina no fue mutagénica in vitro, ni en presencia ni en ausencia de activación metabólica, según el ensayo de mutación reversa bacteriana (E. Coli y Salmonella spp) y el ensayo de mutación en células de mamíferos (linfoma de ratón).

No se registró evidencia de clastogenicidad en el ensayo citogenético in vitro (linfocitos humanos), como así tampoco en presencia y ausencia de activación metabólica.

En ratas se observó aumento de pérdida postimplantación y reducción de crías vivas a dosis SC de 200 µg/kg.

### **Fertilidad**

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

### **Embarazo**

No existen datos adecuados del uso de la dexmedetomidina en mujeres embarazadas.

El riesgo potencial para los humanos es desconocido. No debe utilizarse Valertropina durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

### **Trabajo de parto y parto**

No se han estudiado la seguridad de la Dexmedetomidina durante el trabajo de parto ni en el parto, por lo tanto, no se recomienda su uso en obstetricia, incluyendo los partos por cesárea.

### **Lactancia**

Los datos disponibles en ratas muestran que la dexmedetomidina o sus metabolitos se excretan en la leche. 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.

### **Pediatría**

La seguridad y eficacia de la Dexmedetomidina en niños por debajo de los 18 años de edad no han sido estudiadas.



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



## Geriatría

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo se observó una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en pacientes > 65 años después de la administración de Dexmedetomidina. Por lo tanto, se podrá considerar una reducción en la dosis cuando se administre a pacientes de más de 65 años de edad (Véase "PRECAUCIONES").

## REACCIONES ADVERSAS

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

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

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se han acumulado a partir de los datos agrupados de ensayos clínicos en cuidados intensivos de 3.137 pacientes asignados al azar (1.879 tratados con dexmedetomidina, 864 tratados con comparadores activos, y 394 tratados con placebo).

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ).

### Tabla 1. Reacciones adversas

#### ***Trastornos del metabolismo y de la nutrición***

Frecuentes: Hiperglucemia, hipoglucemia

Poco frecuentes: Acidosis metabólica, hipoalbuminemia

#### ***Trastornos psiquiátricos***

Frecuentes: Agitación

Poco frecuentes: Alucinación

#### ***Trastornos cardíacos***

Muy frecuentes: Bradicardia

Frecuentes: Isquemia de miocardio o infarto, taquicardia

Poco frecuentes: Bloqueo auriculoventricular de primer grado, gasto cardiaco disminuido

#### ***Trastornos vasculares:***

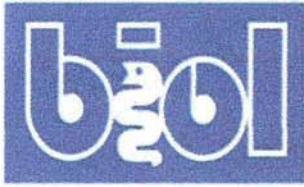
Muy Frecuentes: Hipotensión, hipertensión

#### ***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos***

Poco frecuentes: Disnea



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



## PROYECTO DE PROSPECTO

**Trastornos gastrointestinales** Frecuentes: Náuseas, vómitos, boca seca Poco frecuentes: Distensión abdominal

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Síndrome de abstinencia, hipertermia. Poco frecuentes: Fármaco ineficaz, sed

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.

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.

### Estudios de Laboratorio

Electrocardiograma anormal, inversión de onda T, relación albúmina-globulina aumentada, aumento de gama GT, aumento de TGO, aumento de TGP, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de nitrógeno ureico, aumento de nitrógeno no proteico, disminución de protombina.

**Daño, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:** Hemotórax.

**Procedimientos quirúrgicos médicos:** Anestesia ligera.

### SOBREDOSIS

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 microgramos/kg/h durante 36 minutos y 30 microgramos/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 sobredosis en estos casos incluyeron bradicardia, depresión respiratoria, hipotensión, exceso de sedación, somnolencia y paro cardíaco.

En caso de sobredosis con síntomas clínicos, la perfusión de dexmedetomidina debe ser reducida o interrumpida. 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.

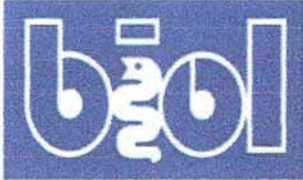
Ninguno de los casos de sobredosis produjo la muerte del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962 – 6666 / 2247
- Hospital Pedro Elizalde (ex Casa Cuna): (011) 4300 – 2115
- Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 -7777



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



## PROYECTO DE PROSPECTO

### CONSERVACIÓN

**Conservar a temperatura ambiente (a temperaturas inferiores a 30° C)**

Conservar en el envase original, hasta el momento de uso.

**Tras la dilución:** 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 superar las 24 horas entre 2° y 8°C.

### PRESENTACIÓN

Envase conteniendo: 1, 5, 10, 25 y 50 ampollas de 2 ml; de uso hospitalario exclusivo.

Envase conteniendo: 1, 5, 10, 25, y 50 frascos ampolla de 2 ml; de uso hospitalario exclusivo.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

**MANTENER ESTE MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 57.718

Dirección Técnica: Lic. Anabela M. Martínez, Farmacéutica.

**INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.**

**Administración:** Pte. José E. Uriburu 153 C1027AAC Capital Federal, República Argentina. Tel.: (+5411) 4953 7215 / 7216 / 7217

**Planta Industrial:** Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351 B1867DWE Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

**Fecha última revisión:** .....



FARM. ANABELA MARTÍNEZ  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-74962113- INST. BIOLOGICO - Prospectos - Certificado N57.718

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.07 14:35:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.07 14:35:32 -03:00