



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 5786**

BUENOS AIRES, 01 OCT 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017720-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PL RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ); y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

3



DISPOSICIÓN N° 5786

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

01  
.



**DISPOSICIÓN N° 5786**

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DEXMETIN y nombre/s genérico/s CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por P L RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 5786**

CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-017720-11-8

DISPOSICIÓN N°:

**5786**

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
**A.N.M.A. 7.**

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **5 7 8 6**

Nombre comercial: DEXMETIN.

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MAGALLANES 1076/78, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y BOYACA 419, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: DEXMETIN.

Clasificación ATC: NO5CM.

Indicación/es autorizada/s: Se utiliza para lograr una adecuada sedación en pacientes sometidos a ventilación mecánica asistida cuando se administra antes, durante o después de la extubación traqueal. No es necesario discontinuar la infusión antes de la extubación. También está indicado para la sedación de pacientes no intubados para lograr un estado de sedación consciente durante



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
**A.N.M.A.T.**

procedimientos quirúrgicos y diagnósticos.

Concentración/es: 200 mcg de DEXMEDETOMIDINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DEXMEDETOMIDINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mcg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 18 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 2 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: envases con teniendo 1, 5 y 25 frascos ampollas, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con teniendo 1, 5 y 25 frascos ampollas, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5 7 8 6**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO: DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **5 7 8 6**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**

5786



## **PROYECTO DE RÓTULO**

**DEXMETIN**

**CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA**  
100 µg/mL

**Solución inyectable**  
**DILUIR Y ADMINISTRAR POR INFUSIÓN INTRAVENOSA**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta**

**Presentación: 1 frasco ampolla**

### **Fórmula cualicuantitativa**

**Cada frasco ampolla de 2 mL contiene:**

|  |               |
|--|---------------|
| <b>Clorhidrato de dexmedetomidina</b><br>(equivalente a 200 µg<br>de dexmedetomidina base) | <b>236 µg</b> |
| <b>Cloruro de sodio</b>  | <b>18 mg</b>  |
| <b>Agua para inyectables c.s.p.</b>  | <b>2 mL</b>   |

**Posología. Ver prospecto adjunto**

**Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura**  
**Bioquímico y Farmacéutico**

**Laboratorios**  
**P. L. Rivero y Cía. S.A.**  
**Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG**  
**Consultas, sugerencias**  
**0800-222-7291**  
**depclient@rivero.com.ar**  
**Web site: www.rivero.com.ar**

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

**Catálogo**

**Lote**  
**Vence**

**Condiciones de conservación**  
**Almacenar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. No requiere refrigeración.**

**Mantener fuera del alcance de los niños**

**Troquel**

**P. L. RIVERO y CIA. S. A.**

  
**VICTORIA RIVERO SEGURA**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**

**P. L. RIVERO y CIA. S. A.**

  
**VICTORIA RIVERO SEGURA**  
**APODERADA**



**PROYECTO DE RÓTULO**

DEXMETIN

CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA  
100 µg/mLSolución inyectable  
DILUIR Y ADMINISTRAR POR INFUSIÓN INTRAVENOSA

Industria Argentina

Venta bajo receta

Presentación: 5 frascos ampolla

**Fórmula cuantitativa**

Cada frasco ampolla de 2 mL contiene:

|   |        |
|---|--------|
| Clorhidrato de dexmedetomidina<br>(equivalente a 200 µg<br>de dexmedetomidina base) | 236 µg |
| Cloruro de sodio  | 18 mg  |
| Agua para inyectables c.s.p.  | 2 mL   |

Posología. Ver prospecto adjunto

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura  
Bioquímico y FarmacéuticoLaboratorios  
P. L. Rivero y Cía. S.A.  
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG  
Consultas, sugerencias  
0800-222-7291  
depcient@rivero.com.ar  
Web site: www.rivero.com.arEspecialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

Catálogo

Lote

Vence

**Condiciones de conservación**  
Almacenar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. No requiere refrigeración.Mantener fuera del alcance de los niños  
Troquel

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

5786



**PROYECTO DE ETIQUETA**

**DEXMETIN**

**DEXMEDETOMIDINA**

**200 mcg/2 mL**

**Solución inyectable  
DILUIR Y ADMINISTRAR POR INFUSIÓN INTRAVENOSA**

**Laboratorios  
P. L. Rivero y Cía. S.A.  
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG**

**Fecha de vencimiento**

**Número de lote**

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*V. Rivera*  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*V. Rivera*  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
AGENCIADA

5786



## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**DEXMETIN**

**CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA**  
100 µg/mL como base

Solución inyectable  
**DILUIR Y ADMINISTRAR POR INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Industria Argentina

Venta bajo receta

### **Fórmula cualicuantitativa**

Cada frasco ampolla de 2 mL contiene:

|   |        |
|---|--------|
| Clorhidrato de dexmedetomidina<br>(equivalente a 200 µg<br>de dexmedetomidina base) | 236 µg |
| Cloruro de sodio  | 18 mg  |
| Agua para inyectables c.s.p.  | 2 mL   |

### **Acción terapéutica**

Potente y altamente selectivo agonista adrenorreceptor alfa 2.

### **Indicaciones**

DEXMETIN se utiliza para lograr una adecuada sedación en pacientes sometidos a ventilación mecánica asistida cuando se administra antes, durante o después de la extubación traqueal. No es necesario discontinuar la infusión de DEXMETIN antes de la extubación.

DEXMETIN también está indicado para la sedación de pacientes no intubados para lograr un estado de sedación conciente durante procedimientos quirúrgicos y diagnósticos.

### **Farmacología clínica**

#### **Farmacodinamia**

La dexmedetomidina es un potente y altamente selectivo agonista de los adrenorreceptores alfa2 con una gran cantidad de propiedades farmacológicas. Brinda sedación y analgesia. En un estudio en voluntarios sanos (N = 10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de límites normales y no

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

A:\home\ccs\rrina\Documentos\A PRODUCTOS\En trámite\Dexmedetomidina-Dexmetin\Requisitorias\Dra. Chiesa - DEM - DIRECCIÓN TÉCNICA  
prospecto.doc

VICTORIA RIVERO SEGURA  
DEM - DIRECCIÓN TÉCNICA

4



necesitaron midazolam ni propofol para alcanzar los niveles clínicamente indicados de sedación, en comparación con aproximadamente 60% de los pacientes tratados con placebo que requirieron > 4 mg de midazolam o > 50 mg de propofol. Además, 21% de aquellos pacientes que recibieron dexmedetomidina requirió sólo niveles subterapéuticos de sedantes.

### Analgésia

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, 43% de los pacientes que recibieron dexmedetomidina pudo prescindir del sulfato de morfina para aliviar el dolor vs. 17% de los que recibieron placebo.

### Menor grado de ansiedad

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

### Estabilidad hemodinámica

Los pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina exhibieron menores valores de presión sanguínea y frecuencia cardíaca, lo que atenuó los aumentos en la presión y en la frecuencia cardíaca relacionados con el estrés observados en los pacientes tratados con placebo.

### Farmacocinética

El Clorhidrato de dexmedetomidina exhibe las siguientes características farmacocinéticas: fase de distribución rápida con una vida media de distribución ( $t_{1/2a}$ ) de alrededor de seis minutos, vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado estable (VEE) de aproximadamente 118 litros. El clearance tiene un valor estimado de alrededor de 39 L/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación de clearance fue de 72 kg.

La dexmedetomidina se elimina casi totalmente metabolizada; un 95% de la dosis radiomarcada se excreta en la orina y 4% en las heces. Los principales metabolitos excretados son glucurónidos.

La unión a las proteínas del clorhidrato de dexmedetomidina se evaluó en el plasma de hombres y mujeres sanos: la unión promedio fue de 94% y constante con todas las concentraciones estudiadas. La unión a las proteínas fue similar en mujeres y hombres.

La fracción de clorhidrato de dexmedetomidina que se unió a las proteínas plasmáticas fue estadísticamente mucho menor en personas con deterioro hepático comparada con la de los voluntarios sanos. La posibilidad de desplazamiento de la unión del clorhidrato de dexmedetomidina por parte de Fentanilo, Ketorolac, Teofilina, Digoxina y Lidocaína fue explorada *in vitro* lo que mostró un cambio imperceptible en la unión del clorhidrato con las proteínas plasmáticas.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO - DIRECTORA TECNICA





La posibilidad de desplazamiento de la unión de Fenitoína, Warfarina, Ibuprofeno, Propranolol, Teofilina y Digoxina por parte del clorhidrato de dexmedetomidina fue explorada *in vitro* y ninguno de estos compuestos pareció ser desplazado significativamente por la droga en estudio. Es poco probable que el clorhidrato de dexmedetomidina provoque cambios significativos desde el punto de vista clínico en la unión a las proteínas plasmáticas de estas medicaciones.

#### Deterioro hepático

En pacientes con grados variables de deterioro hepático (clase A, B o C de Child-Pugh), los valores de clearance fueron menores que en los sujetos sanos.

Los valores de clearance promedio en pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo fueron de 74%, 64% y 53% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente.

Los valores promedio de clearance de la droga libre fueron de 59%, 51% y 32% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente. Aunque el clorhidrato de dexmedetomidina se dosifica hasta alcanzar el efecto deseado, puede resultar necesario considerar una reducción de la dosis de acuerdo con el grado de deterioro hepático.

#### Deterioro renal

La farmacocinética del clorhidrato de dexmedetomidina ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC, CL,  $t_{1/2}$  y  $V_{ss}$ ) 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 han 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 aquellos pacientes con función renal disminuida (ver Precauciones, Posología - Forma de administración).

#### Sexo

No se observó diferencia en la farmacocinética del clorhidrato de dexmedetomidina debido al sexo.

#### 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 afeadas (> 65 años).

#### Niños

El perfil farmacocinético del clorhidrato de dexmedetomidina no se ha establecido en niños.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*Victoria Rivero Segura*  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

*GH*

5786  
ANAYA  
FOLIO  
412  
MESA DE  
TRABAJOS

## Posología - Forma de administración

### Nota:

El 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 la dexmedetomidina, los pacientes deberán ser controlados continuamente.

Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el 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.

### Adultos

La dosis del 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 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h.

La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ser ajustada para alcanzar el efecto clínico deseado.

El clorhidrato de 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.

### Función hepática dañada:

Reducciones de la dosis deben ser consideradas para los pacientes con daño hepático, pues el clorhidrato de 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 de dexmedetomidina.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*Mirra*

VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO. DIRECTORA TECNICA

GA

**Niños:**

No se ha estudiado la seguridad y eficacia del clorhidrato de dexmedetomidina en niños.

**Administración:**

Para administrar el clorhidrato de dexmedetomidina se deberá emplear un dispositivo de infusión controlada.

La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del clorhidrato de dexmedetomidina.

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 DEXMETIN y agregar a 48 mL al 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 administrar el clorhidrato de dexmedetomidina.

Después de la dilución, el 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.

**Compatibilidad:**

El clorhidrato de dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se 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 del plasma.

**Incompatibilidad:**

DEXMETIN /clorhidrato de dexmedetomidina no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos o diluyentes excepto aquéllos mencionados anteriormente.

**Contraindicaciones**

El clorhidrato de dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dexmedetomidina.

Alergia a los componentes de la fórmula.

Abuso y dependencia de drogas.

**Advertencias**

El 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 la dexmedetomidina, los pacientes deberán ser controlados continuamente.

Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el 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.

4



**Precauciones**

Durante la administración de dexmedetomidina se recomienda monitoreo electrocardiográfico (ECG), de la tensión arterial y de la saturación con oxígeno en forma continua.

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 hemodinámico.

La administración de dexmedetomidina puede reducir la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca. Debido a que la dexmedetomidina reduce la actividad simpática, estos efectos podrían volverse muy pronunciados en pacientes con control nervioso autónomo desensibilizado (edad, diabetes, hipertensión crónica, cardiopatía severa).

La prevención de la hipotensión y de la bradicardia deberá tener en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de dexmedetomidina. Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos al recibir dexmedetomidina. Por lo tanto, se deberá administrar líquidos antes y durante la administración de dexmedetomidina.

Además, en aquellas situaciones en las que se administren otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la coadministración de dexmedetomidina podría tener efectos farmacodinámicos aditivos, debiendo administrarse con precaución y titularse cuidadosamente.

En base a la experiencia clínica con dexmedetomidina, ante la necesidad de intervención clínica, el tratamiento podrá incluir la reducción o suspensión de la infusión de dexmedetomidina, el aumento de la velocidad de administración de líquidos endovenosos, la elevación de las extremidades inferiores y el empleo de agentes presores.

Los episodios clínicos de bradicardia o hipotensión podrán potenciarse cuando se coadministre dexmedetomidina con Propofol o Midazolam. Por lo tanto, se deberá considerar la reducción de la dosis de Propofol o Midazolam.

Los pacientes geriátricos de más de 65 años de edad, o los pacientes diabéticos hipovolémicos o con hipertensión arterial crónica son más propensos a la hipotensión y bradicardia con la administración de dexmedetomidina. Todos los episodios que se presentaron se resolvieron espontáneamente o con tratamiento standard.

Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga, asociada con los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales de la dexmedetomidina y con las concentraciones plasmáticas relativamente superiores alcanzadas durante la infusión de carga. Ante la necesidad de intervención, podrá considerarse la reducción de la velocidad de esta infusión. Después de la dosis de carga predominan los efectos centrales de la dexmedetomidina y la tensión arterial generalmente disminuye.

Se han observado episodios clínicos de bradicardia y de paro sinusal asociados con la dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con distintas vías de administración, incluyendo la administración en bolo o IV rápida de dexmedetomidina. La dexmedetomidina puede reducir el lagrimeo. Se podrá considerar la lubricación de los ojos del paciente al administrar dexmedetomidina para evitar la sequedad de la cornea.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*Victoria Rivero Segura*  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

*CS*



**Interacciones medicamentosas**

**Generales:**

Estudios *in vitro* indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 clínicamente significativas.

**Anestésicos/sedantes/hipnóticos/opiáceos:**

Es probable que la administración de clorhidrato de dexmedetomidina junto con anestésicos, sedantes, hipnóticos u opiáceos produzca un aumento de sus efectos.

Estudios específicos han confirmado estos efectos con Sevoflurano, Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la dexmedetomidina y el Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministran con clorhidrato de dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis con estos agentes.

**Bloqueantes neuromusculares:**

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina y rocuronio. En un estudio de 10 voluntarios sanos, la administración de clorhidrato de dexmedetomidina durante 45 minutos a una concentración plasmática de 1 (un) ng/ml no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:**

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*) 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 mcg/kg.

**Embarazo:**

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

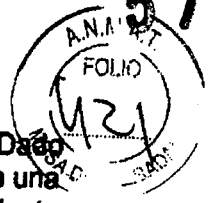
El Clorhidrato de dexmedetomidina debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto

**Trabajo de parto y parto:**

No se ha estudiado la seguridad del clorhidrato de 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.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SECURA  
CO - DIRECTORA TECNICA



**Lactancia:**

No se sabe si el clorhidrato de dexmedetomidina se excreta en la leche materna. Dado que numerosas drogas sí lo hacen, se deberá tener cuidado cuando se administre una infusión de clorhidrato de dexmedetomidina a mujeres en periodo de amamantamiento.

**Pediatría**

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

**Geriatría**

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo se observó una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en pacientes mayores de 65 años después de de 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, Generales).

**Reacciones adversas**

Los efectos adversos incluyen los datos de estudios clínicos de sedación en UCI en los cuales 576 pacientes recibieron clorhidrato de dexmedetomidina.

En forma global, los episodios adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados fueron hipotensión, hipertensión, bradicardia, boca seca y náuseas.

La siguiente tabla ilustra los episodios adversos más frecuentemente informados como emergentes del tratamiento y relacionados con el mismo.

**Tabla**

Episodios adversos emergentes y relacionados\* con el tratamiento que se presentan en Más del 1% de todos los pacientes tratados con dexmedetomidina en estudios de sedación con infusión continua en UCI de fase II/III.

| Episodio Adverso | Todos los pacientes tratados con dexmedetomidina (N=576) | Dexmedetomidina Randomizada (N=387) | Placebo (N=379) |
|------------------|--|-------------------------------------|-----------------|
| Hipotensión      | 121 (21%)  | 84 (22%)                            | 16 (4%)         |
| Hipertensión     | 64 (11%)   | 47 (12%)                            | 24 (6%)         |
| Bradicardia      | 35 (6%)  | 20 (5%)                             | 6 (2%)          |
| Sequedad de Boca | 26 (5%)  | 13 (3%)                             | 4 (1%)          |
| Náuseas          | 24 (4%)  | 16 (4%)                             | 20 (5%)         |
| Somnolencia      | 9 (2%)   | 3 (<1%)                             | 3 (<1%)         |

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

\* Relacionados con el tratamiento incluyen aquellos episodios considerados posible, probablemente relacionados con el tratamiento según evaluación de los investigadores y aquellos episodios para los cuales la causalidad era desconocida/inespecífica.

\*\* Diferencia estadísticamente significativa entre pacientes tratados con dexmedetomidina randomizada y pacientes tratados con placebo,  $p \leq 0,05$ .

Los siguientes episodios adversos son episodios emergentes del tratamiento (incidencia  $\leq 1\%$ ) durante los estudios de fase II/III con infusiones continuas en UCI con base en los datos de todos los pacientes tratados con dexmedetomidina (N = 576). Si bien, los episodios informados se produjeron durante el tratamiento con dexmedetomidina, no necesariamente fueron provocados por ella.

#### Generales:

Reacciones alérgicas, ascitis, dolor de espalda, dolor de pecho, edema, edema periférico, anestesia liviana, síncope, síndrome de abstinencia.

#### Trastornos cardíacos generales:

Fluctuaciones en la tensión arterial, insuficiencia circulatoria, cianosis, ECG anormal, trastornos cardíacos, hipertensión agravada, hipertensión pulmonar, hipotensión postural.

#### Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

Mareos, cefalea, neuralgia, neuritis, neuropatía, parestesia, parálisis, paresia, trastornos del habla.

#### Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, diarrea, eructación, ulceración mucosa.

#### Trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos:

Arritmia, arritmia auricular, arritmia ventricular, bloqueo AV, bloqueo de rama, paro cardíaco, extrasístoles, bloqueo cardíaco, inversión de la onda T, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular.

#### Trastornos hepáticos y biliares:

Relación AG aumentada, función hepática anormal, aumento en la GGT, TGO y TGP, ictericia.

#### Trastornos metabólicos y nutricionales:

Acidosis, acidosis láctica, acidosis respiratoria, diabetes mellitus, hiperglucemia, hiperkaliemia, hipervolemia, hipokaliemia, hipoproteinemia, fosfatasa alcalina aumentada, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento del nitrógeno no proteico.

#### Trastornos musculoesqueléticos:

Debilidad muscular.

#### Trastornos mio/endo/pericárdicos y valvulares:

Angina pectoris, infarto de miocardio, isquemia miocárdica.

P. L. RIVERO y CIA. S. A



VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO - DIRECTORA TECNICA





### **Trastornos plaquetarios, sanguíneos y de la coagulación:**

Trastornos de la coagulación, coagulación intravascular diseminada, hematoma, anomalías plaquetarias, protrombina disminuida, trombocitopenia.

### **Trastornos psiquiátricos:**

Ansiedad, confusión, delirio, depresión, alucinaciones, ilusiones, nerviosismo.

### **Trastornos del mecanismo de resistencia:**

Infección, infección micótica, sepsis.

### **Sistema respiratorio:**

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, apnea, obstrucción bronquial, broncospasmo, tos, disnea, enfisema, hemoptisis, hemotórax, hipercapnia, hipoventilación, faringitis, pleuresía, neumonía, neumotórax, congestión pulmonar, depresión respiratoria, trastorno respiratorio, insuficiencia respiratoria, aumento del esputo, estridor.

### **Trastornos de piel y faneras:**

Rash eritematoso, sudoración aumentada.

### **Trastornos urinarios:**

Hematuria, insuficiencia renal aguda, función renal anormal, retención urinaria.

### **Trastornos vasculares (extracardíacos):**

Hemorragia cerebral, isquemia periférica, trastorno vascular, vasodilatación.

### **Trastornos visuales:**

Diplopía, fotopsia, visión anormal.

### **Trastornos leucocitarios:**

Leucocitos.

### **Sobredosificación**

Los efectos más notables observados en sujetos que alcanzaron las concentraciones plasmáticas más elevadas fueron bloqueo AV de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó ningún compromiso hemodinámico con el bloqueo AV y el bloqueo cardíaco se resolvió espontáneamente en un minuto.

También se ha informado bradicardia con o sin hipotensión, y un caso de paro cardíaco con respuesta favorable a las maniobras de resucitación en un paciente que recibió 20 veces la dosis máxima recomendada, debido a que el clorhidrato de dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por el estímulo vagal, los médicos deben estar preparados para intervenir. En estudios clínicos, la atropina y el glucopirrolato fueron efectivos en el tratamiento de la bradicardia inducida por clorhidrato de dexmedetomidina.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*V. Rivero*  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

*Ch*



**Presentaciones**

Caja con 1 y 5 frascos ampolla con 2 mL y 25 frascos ampolla con 2 mL para Uso Hospitalario Exclusivo.

**Condiciones de conservación y almacenamiento**

Almacenar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. No requiere refrigeración.

Para reducir los riesgos microbiológicos, usar tan pronto como sea posible después de la dilución.

En caso de necesidad, conservar entre 2 y 8°C durante no más de 24 horas.

Mantener fuera del alcance de los niños

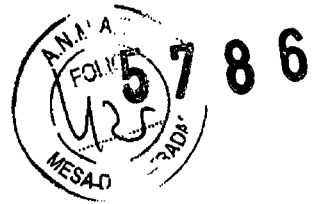
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura  
Bioquímico y Farmacéutico

Laboratorios  
P. L. Rivero y Cía. S.A.  
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG  
Consultas, sugerencias  
0800-222-7281  
depcient@rivero.com.ar  
Web site: www.rivero.com.ar

Fecha de última revisión:

P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO - DIRECTORA TECNICA



## **PROYECTO DE RÓTULO**

**DEXMETIN**

**CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA**  
100 µg/mL (200 µg/2 mL) como base

Solución inyectable  
**DILUIR Y ADMINISTRAR POR INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Industria Argentina

Venta bajo receta

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

Presentación: 25 frascos ampolla

Fórmula cualicuantitativa

Cada frasco ampolla de 2 mL contiene:

|   |        |
|---|--------|
| Clorhidrato de dexmedetomidina<br>(equivalente a 200 µg<br>de dexmedetomidina base) | 236 µg |
| Cloruro de sodio  | 18 mg  |
| Agua para inyectables c.s.p.  | 2 mL   |

Posología. Ver prospecto adjunto

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura  
Bioquímico y Farmacéutico

Laboratorios  
P. L. Rivero y Cia. S.A.  
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG  
Consultas, sugerencias  
0800-222-7291  
depclient@rivero.com.ar  
Web site: www.rivero.com.ar

Especialidad Médicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

Catálogo

Lote  
Vence

**Condiciones de conservación**  
Almacenar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. No requiere refrigeración.

Mantener fuera del alcance de los niños

P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

4



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
**A.N.M.A. 7.**

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-017720-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5786, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por P L RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DEXMETIN.

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MAGALLANES 1076/78, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y BOYACA 419, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.





**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
**A.N.M.A.T.**

Nombre Comercial: DEXMETIN.

Clasificación ATC: NO5CM.

Indicación/es autorizada/s: Se utiliza para lograr una adecuada sedación en pacientes sometidos a ventilación mecánica asistida cuando se administra antes, durante o después de la extubación traqueal. No es necesario discontinuar la infusión antes de la extubación. También está indicado para la sedación de pacientes no intubados para lograr un estado de sedación consciente durante procedimientos quirúrgicos y diagnósticos.

Concentración/es: 200 mcg de DEXMEDETOMIDINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DEXMEDETOMIDINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mcg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 18 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 2 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: envases con teniendo 1, 5 y 25 frascos ampollas, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con teniendo 1, 5 y 25 frascos ampollas, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a P L RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA el Certificado N°  
**56872**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de  
01 OCT 2012 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir  
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5786**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.