



1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

PRECEDEX[®] (100 mcg/mL)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de PRECEDEX[®] contiene Clorhidrato de dexmedetomidina 118 mcg (equivalente a 100 mcg de dexmedetomidina base).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyectable.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Clorhidrato de dexmedetomidina está indicado para:

- sedación de pacientes adultos que están intubados inicialmente y ventilados mecánicamente durante el tratamiento en el entorno de cuidados intensivos.
- sedación de pacientes adultos no intubados antes de y/o durante procedimientos quirúrgicos y de otro tipo.

4.2 Posología y método de administración

Sedación en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

El clorhidrato de dexmedetomidina se ha infundido continuamente en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación. No es necesario descontinuar PRECEDEX[®] antes de la extubación.

Dosis de carga

Para pacientes adultos, se recomienda que la administración de clorhidrato de dexmedetomidina comience con una dosis de carga de 1,0 mcg/kg administrada durante 10 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento.

Para pacientes adultos ya intubados y sedados que están siendo trasladados desde una terapia de sedación alternativa, puede no requerirse una dosis de carga.

Dosis de mantenimiento

Para pacientes adultos, se recomienda una infusión de mantenimiento de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hr. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para obtener el nivel deseado de sedación para el efecto clínico óptimo.

Pacientes de edad avanzada

Se debe considerar una reducción de dosis tanto para las dosis de carga como para las de mantenimiento en pacientes mayores de 65 años (ver secciones 4.4 y 5.1).

Función renal deteriorada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con la función renal deteriorada (ver sección 5.2).

Pacientes con deterioro hepático

Se debe utilizar con precaución el clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes adultos con deterioro hepático. Se debe considerar una reducción de dosis tanto para las dosis de carga como para las de mantenimiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Sedación en procedimientos

Dosis de carga

Para pacientes adultos, se recomienda que la administración de clorhidrato de dexmedetomidina comience con una dosis de carga de 1,0 mcg/kg administrada durante 10 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento.

Para pacientes adultos despiertos con intubación con fibra óptica: puede ser adecuada una infusión de carga de 1 mcg/kg durante 10 minutos.

Para procedimientos menos invasivos como una cirugía oftálmica, puede ser adecuada una infusión de carga de 0,5 mcg/kg durante 10 minutos.

Pacientes de edad avanzada

Se debe considerar una reducción de dosis en la dosis de carga a 0,5 mcg/kg durante 10 minutos en pacientes mayores de 65 años (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Dosis de mantenimiento

La infusión de mantenimiento generalmente se inicia a 0,6 a 0,7 mcg/kg/hr y se titula para obtener el nivel clínico deseado con dosis que van de 0,2 a 1,0 mcg/kg/hr. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para alcanzar el nivel deseado de sedación.

Para pacientes adultos despiertos con intubación con fibra óptica: se recomienda una infusión de mantenimiento de 0,7 mcg/kg/hr hasta asegurar el tubo endotraqueal.

Pacientes de edad avanzada

Se debe considerar una reducción de la dosis de mantenimiento en pacientes mayores de 65 años (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Función renal deteriorada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con la función renal deteriorada (ver sección 5.2).

Pacientes con deterioro hepático

Se debe utilizar con precaución el clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes adultos con deterioro hepático. Se debe considerar una reducción de dosis tanto para las dosis de carga como para las de mantenimiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PRECEDEX® en pacientes pediátricos menores de 18 años para sedación en unidad de cuidados intensivos o sedación en procedimientos. Por lo tanto, no se recomienda PRECEDEX® en esta población (ver secciones 4.8 y 5.1).

4.3 Contraindicaciones

- El clorhidrato de dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Administración del medicamento

El clorhidrato de dexmedetomidina es únicamente para uso en el hospital. El clorhidrato de dexmedetomidina debe ser administrado sólo por personas capacitadas en el manejo de pacientes en la unidad de cuidados intensivos o en la sala de operaciones. Debido a los conocidos efectos farmacológicos del clorhidrato de dexmedetomidina, los pacientes deben ser controlados continuamente (Cuidado Monitoreado de la Anestesia, MAC, por sus siglas en inglés) para detectar signos tempranos de hipotensión, hipertensión, bradicardia, depresión respiratoria, obstrucción de vías aéreas, apnea, disnea y/o desaturación de oxígeno mientras estén recibiendo clorhidrato de dexmedetomidina. El oxígeno suplementario debe estar disponible inmediatamente y proporcionado cuando se indique.

Hipotensión, bradicardia y paro sinusal

Se han asociado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina en voluntarios adultos jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida intravenosa o en bolo.

Se han asociado informes de hipotensión y bradicardia con la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. Algunos de estos casos resultaron fatales. 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 ensayos clínicos, el glicopirrolato y la atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducidos por el clorhidrato de dexmedetomidina. Sin embargo, en algunos pacientes con insuficiencia cardiovascular significativa, se requirieron medidas de resucitación más avanzadas.

Se debe tener precaución al administrar clorhidrato de dexmedetomidina a pacientes con bloqueo cardiaco avanzado y/o insuficiencia ventricular severa. Debido a que el clorhidrato de dexmedetomidina disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, se puede esperar que la hipotensión y/o bradicardia sean más pronunciadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica y en pacientes de edad avanzada.

En ensayos clínicos en los que otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos se administraron conjuntamente con clorhidrato de dexmedetomidina, no se observó un efecto farmacodinámico aditivo. Sin embargo, se debe tener precaución cuando estos agentes se administren concomitantemente con clorhidrato de dexmedetomidina.

Hipertensión Transitoria

Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga, asociada con los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales del clorhidrato de dexmedetomidina. En general, el tratamiento de la hipertensión transitoria no ha sido necesario, aunque podrá considerarse la reducción de la velocidad de la infusión de carga.

Estado de alerta

Se ha observado que algunos pacientes que reciben clorhidrato de dexmedetomidina se encuentran despiertos y alertas cuando son estimulados. Por sí solo, esto no puede considerarse como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Descontinuación

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

Con la administración de hasta 7 días, independiente de la dosis, 12 (5%) de los sujetos adultos tratados con clorhidrato de dexmedetomidina presentaron al menos 1 evento relacionado a la descontinuación dentro de las primeras 24 horas después de suspender el medicamento en estudio y 7 (3%) de los sujetos adultos tratados con clorhidrato de dexmedetomidina presentaron al menos 1 evento dentro de las 24 a 48 horas después de finalizar el medicamento en estudio. Los eventos más comunes fueron náuseas, vómitos, y agitación.

En sujetos adultos, se presentaron taquicardia e hipertensión, las cuales requirieron intervención en las 48 horas posteriores a la descontinuación del medicamento en estudio, con una frecuencia < 5%. Si se presenta taquicardia y/o hipertensión después de la descontinuación de clorhidrato de dexmedetomidina, se recomienda terapia de apoyo.

Sedación en Procedimientos

En sujetos adultos, no se presentaron síntomas de descontinuación después de suspender las infusiones a corto plazo de clorhidrato de dexmedetomidina (< 6 horas).

Hipertermia

El clorhidrato de dexmedetomidina puede inducir hipertermia que puede ser resistente a los métodos de enfriamiento tradicionales. Se debe interrumpir el tratamiento con PRECEDEX® y la hipertermia debe tratarse con medidas médicas convencionales.

Insuficiencia Hepática

Dado que la depuración del clorhidrato de dexmedetomidina disminuye con la severidad de la insuficiencia hepática, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con alteración de la función hepática (ver sección 4.2).

Riesgo de Mortalidad

El uso de dexmedetomidina durante más de 24 horas se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes adultos en UCI críticamente enfermos de 63,7 años y menores en comparación con la atención habitual (ver sección 5.1).

Convulsiones

La dexmedetomidina carece de la acción anticonvulsivante de algunos otros sedantes, por tanto, no suprimirá la actividad convulsivante subyacente.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Anestésicos, sedantes, hipnóticos, opiáceos

Es probable que la administración del clorhidrato de dexmedetomidina junto con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opiáceos produzca un aumento de sus efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. No se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre el clorhidrato de dexmedetomidina y el isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, cuando se coadministran con clorhidrato de dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis de clorhidrato de dexmedetomidina o el anestésico, sedante, hipnótico u opiáceo concomitante debido a las posibles interacciones farmacodinámicas.

Bloqueantes neuromusculares

En un estudio de 10 voluntarios adultos sanos, la administración de clorhidrato de dexmedetomidina durante 45 minutos a una concentración plasmática de 1 ng/mL no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

Medicamentos con actividad cardiovascular

Se debe considerar la posibilidad de efectos bradicárdicos e hipotensivos aumentados en pacientes que reciben otros medicamentos que causen estos efectos, por ejemplo, betabloqueantes, aunque los efectos adicionales en un estudio de interacción con esmolol fueron modestos.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Uso en el embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados del uso de clorhidrato de dexmedetomidina en mujeres embarazadas. Se ha demostrado en estudios publicados que la dexmedetomidina atraviesa la barrera placentaria tanto en animales como en humanos.

La limitada información disponible del uso de de clorhidrato de dexmedetomidina en el embarazo no es suficiente para informar un riesgo asociado al medicamento de defectos de nacimiento o abortos espontáneos. PRECEDEX® debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Se ha reportado que la exposición prenatal a la dexmedetomidina puede estar asociada con algún grado de discapacidad funcional en el nacimiento de algunos neonatos.

La administración perioperatoria de dexmedetomidina en mujeres embarazadas que recibieron anestesia general para la cesárea electiva se asoció con un mayor tiempo de recuperación clínica y extubación en comparación con otros agentes anestésicos.

No se observaron efectos teratogénicos en ratas después de la administración subcutánea de dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (desde el día de gestación 5 al 16) con dosis de hasta 200 mcg/kg (lo que representa una dosis aproximadamente igual a la dosis intravenosa máxima recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal) ni en conejos después de la

administración intravenosa de dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (desde el día de gestación 6 al 18) con dosis de hasta 96 mcg/kg (lo que representa aproximadamente la mitad de la exposición humana a la dosis máxima recomendada basada en la comparación en plasma del área bajo la curva en función del tiempo). Sin embargo, la toxicidad fetal, evidenciada por el aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y una reducción de los fetos vivos, se observó en ratas a dosis subcutáneas de 200 mcg/kg. La dosis sin efecto en ratas fue de 20 mcg/kg (lo que representa una dosis menor que la dosis intravenosa máxima recomendada en humanos con base en una comparación del área de superficie corporal). En otro estudio de toxicología reproductiva en el que se administró dexmedetomidina por vía subcutánea a ratas preñadas a dosis de 8 y 32 mcg/kg (lo que representa una dosis menor que la dosis intravenosa máxima recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal) desde el día 16 de gestación hasta el destete, se observó una reducción del peso al nacer de las crías. Además, cuando se les permitió aparearse a las crías del grupo de 32 mcg/kg, se observó embriotoxicidad y toxicidad fetal, así como un retraso en el desarrollo motor en las crías de la segunda generación.

En un estudio en ratas preñadas, la transferencia placentaria de dexmedetomidina fue observada cuando se administró dexmedetomidina radiomarcada por vía subcutánea.

Uso en lactancia

El clorhidrato de dexmedetomidina se excreta en la leche materna humana, pero no se han realizado estudios que evalúen los efectos de la dexmedetomidina en lactantes y en la producción de leche materna.

Los beneficios para el desarrollo y la salud proporcionados por la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la dexmedetomidina de la madre y cualquier posible efecto adverso de la dexmedetomidina sobre el lactante.

Una mujer en periodo de lactancia puede considerar la interrupción de la lactancia, así como extraerse y desechar la leche materna por 24 horas después de recibir dexmedetomidina, con el fin de minimizar la exposición potencial del neonato lactante al medicamento.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

Se debe advertir a los pacientes que el desempeño de actividades que requieran alerta mental, tales como operar un vehículo motorizado o maquinaria peligrosa, puede verse afectada durante un tiempo después de la sedación.

4.8 Efectos indeseables

Las siguientes tablas enlistan las reacciones adversas al medicamento (ADRs, por sus siglas en inglés) por población de pacientes. Las reacciones adversas se agrupan por la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) estándar y se enlistan por orden decreciente de seriedad médica.

Las reacciones adversas al medicamento en la población adulta de sedación en UCI se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento (población adulta de sedación en UCI; datos integrados)^a

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipocalemia, hiperglucemia, hipocalcemia

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos psiquiátricos	Agitación
Trastornos cardíacos	Bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia, taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Efusión pleural, edema pulmonar, sibilancia
Trastornos gastrointestinales	Boca seca
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia, edema periférico
Investigaciones	Disminución de la excreción urinaria

a. Los datos de seguridad para la indicación de sedación en UCI están basados en un conjunto de datos agrupados de eventos adversos por todas las causas de 12 estudios clínicos (8 con la administración de dexmedetomidina por ≤ 24 horas y 4 con la administración de dexmedetomidina por > 24 horas; Estudios: W97-245/; W97-246/; 1999-016/; 2001-001/; DEX-96-017/; W97-249/; W98-263/264/; W98-274/; W99-294/; W99-302/; W99-314/; W99-315/).

Las reacciones adversas al medicamento en la población adulta de sedación en procedimientos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento (población adulta de sedación en procedimientos; datos integrados)^a

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos cardíacos	Bradicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Náusea, boca seca

a. Los datos de seguridad para la indicación de sedación en procedimientos están basados en un conjunto de datos agrupados de eventos adversos por todas las causas de 2 estudios clínicos (Estudios: 2005-005, 2005-006).

Reportes posteriores a la comercialización

Además de los eventos reportados durante los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas al medicamento se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de clorhidrato de dexmedetomidina.

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos del metabolismo y nutrición	Acidosis, hipoglucemia, hipernatremia
Trastornos psiquiátricos	Delirio, alucinación
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular, infarto al miocardio, arritmia
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Apnea, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Vómito
Trastornos renales y urinarios	Poliuria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Sed

4.9 Sobredosis

La tolerabilidad del clorhidrato de dexmedetomidina se evaluó en un estudio en el que se les administraron dosis iguales y superiores a la dosis recomendada de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hr a sujetos adultos sanos. La concentración máxima en sangre alcanzada en este estudio fue aproximadamente 13 veces el límite superior del rango terapéutico. Los efectos más notables observados en dos 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.

Cinco pacientes adultos recibieron una sobredosis de clorhidrato de dexmedetomidina en los estudios de sedación en la unidad de cuidados intensivos. Dos de estos pacientes no tenían síntomas reportados; un paciente recibió una dosis de carga de 2 mcg/kg durante 10 minutos (el doble de la dosis de carga recomendada) y un paciente recibió una infusión de mantenimiento de 0,8 mcg/kg/hr. Otros dos pacientes que recibieron una dosis de carga de 2 mcg/kg durante 10 minutos, presentaron bradicardia y/o hipotensión. Un paciente que recibió una dosis de carga en bolo de clorhidrato de dexmedetomidina sin diluir (19,4 mcg/kg), presentó paro cardíaco del cual fue reanimado de manera exitosa.

4.10 Abuso y dependencia

Dependencia

El potencial de dependencia del clorhidrato de dexmedetomidina no se ha estudiado en humanos. Sin embargo, dado que los estudios en roedores y primates han demostrado que el clorhidrato de dexmedetomidina exhibe acciones farmacológicas similares a las de la clonidina, es posible que el clorhidrato de dexmedetomidina produzca un síndrome de abstinencia similar a la clonidina en caso de discontinuación abrupta (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicodélicos, otros hipnóticos y sedantes.

Mecanismo de Acción

La dexmedetomidina es un agonista alfa₂-adrenérgico relativamente selectivo con propiedades sedantes. La selectividad alfa₂ se observa en animales después de una infusión intravenosa lenta con dosis bajas y medias (10 - 300 mcg/kg). Se observa actividad tanto de alfa₁ como de alfa₂ después de una infusión intravenosa lenta con dosis altas (≥ 1000 mcg/kg) o con administración intravenosa rápida.

Farmacodinámica

En un estudio en voluntarios sanos (N = 10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno se mantuvieron dentro de los límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria cuando se administró dexmedetomidina mediante infusión intravenosa con dosis dentro del rango de dosis recomendado (0,2 – 0,7 mcg/kg/hr).

La seguridad y eficacia de PRECEDEX[®] se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1185 pacientes adultos.

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

Dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, con grupo paralelo, controlados con placebo incluyeron a 754 pacientes adultos que estaban siendo tratados en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. Todos los pacientes fueron inicialmente intubados y recibieron ventilación mecánica. Estos ensayos evaluaron las propiedades sedantes de PRECEDEX® comparando la cantidad del medicamento de rescate (midazolam en uno de los ensayos y propofol en el segundo) requerida para obtener el nivel de sedación especificado (utilizando la Escala de Sedación de Ramsay estandarizada) entre PRECEDEX® y el placebo desde el inicio del tratamiento hasta la extubación o hasta una duración total del tratamiento de 24 horas. La Escala de Nivel de Sedación de Ramsay se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4: Escala del Nivel de Sedación de Ramsay

Escala Clínica	Nivel de Sedación Obtenido
6	Dormido, sin respuesta
5	Dormido, respuesta lenta a un toque suave en la glabella o estímulo auditivo fuerte
4	Dormido, pero con respuesta vigorosa a toque suave en la glabella o a estímulo auditivo fuerte
3	Paciente responde a las instrucciones
2	Paciente cooperador, orientado, y tranquilo
1	Paciente ansioso, agitado, o inquieto

En el primer estudio, 175 pacientes adultos fueron aleatorizados para recibir el placebo y 178 para recibir PRECEDEX® mediante infusión intravenosa a una dosis de 0,4 mcg/kg/hr (con un ajuste permitido entre 0,2 y 0,7 mcg/kg/hr) después de una infusión inicial de carga intravenosa de 1 mcg/kg durante 10 minutos. La velocidad de infusión del medicamento en estudio se ajustó para mantener una escala de sedación de Ramsay ≥ 3 . A los pacientes se les permitió recibir midazolam “de rescate” según fuera necesario para aumentar la infusión del medicamento en estudio. Además, se administró sulfato de morfina para el dolor según fuera necesario. El criterio de valoración primario para este estudio fue la cantidad total de medicamento de rescate (midazolam) necesaria para mantener la sedación especificada durante la intubación. Los pacientes aleatorizados con placebo recibieron significativamente más midazolam que los pacientes aleatorizados con PRECEDEX® (ver la Tabla 5).

Un segundo análisis primario prospectivo evaluó los efectos sedantes de PRECEDEX® comparando el porcentaje de pacientes que obtuvieron una escala de sedación de Ramsay ≥ 3 durante la intubación sin el uso de un medicamento de rescate adicional. Un porcentaje de pacientes significativamente más alto en el grupo con PRECEDEX® mantuvo una escala de sedación de Ramsay ≥ 3 sin recibir ninguna cantidad de midazolam de rescate en comparación con el grupo con placebo (ver la Tabla 5).

Tabla 5: Uso de Midazolam como Medicamento de Rescate Durante la Intubación (ITT) Estudio Uno

	Placebo (N = 175)	PRECEDEX® (N = 178)	valor p
Media de Dosis Total (mg) de Midazolam	19 mg	5 mg	0,0011*
Desviación Estándar	53 mg	19 mg	
Uso Categorizado de Midazolam			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	< 0,001**
0 – 4 mg	34 (19%)	36 (20%)	

Tabla 5: Uso de Midazolam como Medicamento de Rescate Durante la Intubación (ITT) Estudio Uno

> 4 mg	98 (56%)	34 (19%)	
--------	----------	----------	--

La población ITT (con intención de tratar) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

*Modelo ANOVA con centro de tratamiento.

** Chi-cuadrado.

Un análisis secundario prospectivo evaluó la dosis de sulfato de morfina administrada a pacientes en los grupos con PRECEDEX® y placebo. En promedio, los pacientes tratados con PRECEDEX® recibieron menos sulfato de morfina para el dolor que los pacientes tratados con placebo (0,47 contra 0,83 mg/hr). Además, el 44% (79 de 178 pacientes) de los pacientes con PRECEDEX® no recibieron sulfato de morfina para el dolor contra el 19% (33 de 175 pacientes) en el grupo con placebo.

En un segundo estudio, 198 pacientes adultos fueron aleatorizados para recibir placebo y 203 para recibir PRECEDEX® mediante infusión intravenosa con una dosis de 0,4 mcg/kg/hr (con un ajuste permitido entre 0,2 y 0,7 mcg/kg/hr) después de una infusión de carga inicial de 1 mcg/kg intravenoso durante 10 minutos. La infusión del medicamento en estudio se ajustó para mantener una escala de sedación de Ramsay ≥ 3 . A los pacientes se les permitió recibir propofol “de rescate” según fuera necesario para aumentar la infusión del medicamento en estudio. Además, se administró sulfato de morfina para el dolor según fuera necesario. La principal medición de resultados para este estudio fue la cantidad total de medicamento de rescate (propofol) necesaria para mantener la sedación especificada en la intubación.

Los pacientes aleatorizados a placebo recibieron significativamente más propofol que los pacientes aleatorizados a PRECEDEX® (ver la Tabla 6).

Un porcentaje significativamente más alto de pacientes en el grupo con PRECEDEX® en comparación con el grupo con placebo mantuvo una escala de sedación de Ramsay ≥ 3 sin recibir ninguna cantidad de propofol de rescate (ver la Tabla 6).

Tabla 6: Uso de Propofol como Medicamento de Rescate Durante Intubación (ITT) Estudio Dos

	Placebo (N = 198)	PRECEDEX® (N = 203)	valor p
Media de la Dosis Total (mg) de Propofol	513 mg	72 mg	< 0,0001*
Desviación Estándar	782 mg	249 mg	
Uso Categorizado de Propofol			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	<0,001**
0 – 50 mg	30 (15%)	43 (21%)	
> 50 mg	121 (61%)	38 (19%)	

* Modelo ANOVA con centro de tratamiento.

** Chi-cuadrado

Un análisis secundario prospectivo evaluó la dosis de sulfato de morfina administrada a los pacientes en los grupos con PRECEDEX® y placebo. En promedio, los pacientes tratados con PRECEDEX® recibieron menos sulfato de morfina para el dolor que los pacientes tratados con placebo (0,43 contra 0,89 mg/hr). Además, el 41% (83 de 203 pacientes) de los pacientes tratados con PRECEDEX® no recibieron sulfato de morfina para el dolor contra el 15% (30 de 198 pacientes) en el grupo con placebo.

En un ensayo clínico controlado, PRECEDEX® se comparó con midazolam para la sedación en UCI que sobrepasara 24 horas de duración. PRECEDEX® no mostró ser superior a midazolam para el criterio de valoración de eficacia primaria, el porcentaje de tiempo que los pacientes estuvieron sedados adecuadamente (81% contra 81%).

Estudio de Práctica de sedación en evaluación de cuidados intensivos (SPICE) III

En un ensayo controlado aleatorizado publicado (Estudio de Práctica de Sedación en Evaluación de Cuidados Intensivos (SPICE) III) de 3904 pacientes adultos en UCI críticamente enfermos, se usó dexmedetomidina como sedante primario y se comparó con la atención habitual.

No hubo una diferencia significativa general en el resultado primario de mortalidad a los 90 días entre el grupo de dexmedetomidina y el de atención habitual (mortalidad del 29,1 % en ambos grupos). En los análisis exploratorios de subgrupos, la dexmedetomidina se asoció con una disminución de la mortalidad en pacientes con una edad superior a la mediana de 63,7 años (diferencia de riesgo -4,4; intervalo de confianza del 95%: -8,7 a -0,1) en comparación con la atención habitual. Por el contrario, la dexmedetomidina se asoció con un aumento de la mortalidad en pacientes con una edad igual o inferior a la mediana de 63,7 años (diferencia de riesgo 4,4; intervalo de confianza del 95%: 0,8 a 7,9) en comparación con la atención habitual.

En el estudio publicado, la exposición a la dexmedetomidina fue superior a 24 horas con una mediana de duración del tratamiento de 2,56 días (rango intercuartil, 1,10 a 5,23). La administración de dexmedetomidina continuó según se requería clínicamente hasta 28 días después de la aleatorización.

Se desconoce la importancia de estos hallazgos, pero deben sopesarse frente al beneficio clínico esperado de la dexmedetomidina en comparación con sedantes alternativos en pacientes con edades iguales o menores a 63,7 años.

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos – Pacientes de edad avanzada

Un total de 729 pacientes de los estudios clínicos tenían 65 años y más. Un total de 200 pacientes tenía 75 años y más. En los pacientes mayores de 65 años, se encontró una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión después de la administración de PRECEDEX® (ver sección 4.4). Por lo tanto, se puede considerar una reducción de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver secciones 4.2 y 5.2).

Sedación en Procedimientos

La seguridad y la eficacia de PRECEDEX® para la sedación de pacientes no intubados antes de y/o durante los procedimientos quirúrgicos y de otro tipo se evaluó en dos estudios clínicos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. El Estudio 1 evaluó las propiedades sedantes de PRECEDEX® en pacientes que se sometieron a una variedad de cirugías/procedimientos electivos realizados bajo una anestesia controlada. El Estudio 2 evaluó PRECEDEX® en pacientes despiertos sometidos a intubación con fibra óptica antes de un procedimiento quirúrgico o de diagnóstico.

En el Estudio 1, las propiedades sedantes de PRECEDEX® se evaluaron comparando el porcentaje de pacientes que no requirieron midazolam de rescate para obtener el nivel especificado de sedación utilizando la Escala de Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador estandarizada (ver la Tabla 7).

Tabla 7: Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador

Categorías de la Evaluación				
Respuesta	Habla	Expresión Facial	Ojos	Escala Compuesta
Responde fácilmente a su nombre pronunciado en tono normal	Normal	Normal	Claros, sin ptosis	5 (alerta)
Respuesta letárgica a su nombre pronunciado en tono normal	Leve desaceleración o engrosamiento	Relajación leve	Vidriosos o ptosis leve (menos de la mitad del ojo)	4
Solamente responde después de que el nombre es pronunciado en voz alta y/o repetidamente	Alteraciones de la pronunciación o desaceleración prominente	Relajación marcada (mandíbula floja)	Vidriosos y ptosis marcada (mitad del ojo o más)	3
Solamente responde después de picar o agitar levemente	Pocas palabras reconocibles	–	–	2
No responde a picadura o agitación leve	–	–	–	1 (sueño profundo)

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una infusión de carga ya fuera de PRECEDEX® 1 mcg/kg, PRECEDEX® 0,5 mcg/kg, o placebo (solución salina normal) administrada durante 10 minutos y seguida por una infusión de mantenimiento iniciada en 0,6 mcg/kg/hr. La infusión de mantenimiento del medicamento en estudio podía titularse desde 0,2 mcg/kg/hr hasta 1 mcg/kg/hr para obtener la escala de sedación objetivo (Escala de Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador ≤ 4). Se permitió a los pacientes recibir midazolam de rescate según fuera necesario para obtener y/o mantener una Escala de Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador ≤ 4 . Después de obtener el nivel de sedación deseado, se realizó un bloqueo anestésico local o regional. Las características demográficas fueron similares entre los grupos con PRECEDEX® y el grupo comparador. Los resultados de eficacia demostraron que PRECEDEX® fue más efectivo que el comparador cuando se utilizó para sedar a pacientes no intubados que requerían de anestesia vigilada durante procedimientos quirúrgicos y de otro tipo (ver la Tabla 7).

En el Estudio 2, se evaluaron las propiedades sedantes de PRECEDEX® comparando el porcentaje de pacientes que requirieron midazolam de rescate para obtener o mantener un nivel específico de sedación utilizando la Escala de Sedación de Ramsay ≥ 2 (ver la Tabla 4). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una infusión de carga de 1 mcg/kg de PRECEDEX® o placebo (solución salina normal) administrada durante 10 minutos y seguida por una infusión de mantenimiento fija de 0,7 mcg/kg/hr. Después de obtener el nivel deseado de sedación, se produjo topicalización de las vías aéreas. A los pacientes se les permitió recibir midazolam de rescate según fuera necesario para obtener y/o mantener una Escala de Sedación de Ramsay ≥ 2 . Las características demográficas fueron similares entre los grupos con PRECEDEX® y los grupos de comparación. Para resultados de eficacia ver la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados Clave de Eficacia en los Estudios de Sedación en Procedimientos

Estudio	Infusión de Carga Grupo de Tratamiento	Cantidad de Pacientes Reclutados ^a	% Que no Requirió Rescate con Midazolam	Intervalo de Confianza ^b sobre la Diferencia contra Placebo	Media (SD) de la Dosis Total (mg) de Midazolam de Rescate Requerida	Intervalos de Confianza ^b de la Media de la Dosis de Rescate
Estudio 1	Dexmedetomidina 0,5 mcg/kg	134	40	37 (27; 48)	1,4 (1,7)	-2,7 (-3,4; -2,0)
	Dexmedetomidina 1 mcg/kg	129	54	51 (40; 62)	0,9 (1,5)	-3,1 (-3,8; -2,5)
	Placebo	63	3	–	4,1 (3,0)	–
Estudio 2	Dexmedetomidina 1 mcg/kg	55	53	39 (20; 57)	1,1 (1,5)	-1,8 (-2,7; -0,9)
	Placebo	50	14	–	2,9 (3,0)	–

a. Basado en la población ITT definida como todos los pacientes aleatorizados y tratados.

b. Aproximación de normal a binomial con corrección de continuidad.

Sedación en Procedimientos – Pacientes de edad avanzada

Un total de 131 pacientes en los estudios clínicos tenían 65 años y más. Un total de 47 pacientes tenían 75 años y más. La hipotensión ocurrió con mayor incidencia en pacientes tratados con PRECEDEX[®] con 65 años o más (72%) y con 75 años o más (74%) en comparación con los pacientes < 65 años (47%). Se recomienda una disminución en la dosis de carga de 0,5 mcg/kg administrada durante 10 minutos y se debe considerar una reducción en la infusión de mantenimiento en pacientes mayores de 65 años.

Población Pediátrica

Tres estudios pivotaes en sedación en UCI no alcanzaron su criterio de valoración primario de eficacia, y los datos de seguridad fueron insuficientes para caracterizar completamente el perfil de seguridad de PRECEDEX[®]. Un estudio abierto de sedación en UCI llevado a cabo en pacientes japoneses no alcanzó su criterio de valoración primario de eficacia (ver sección 4.2).

Un estudio abierto llevado a cabo en pacientes pediátricos para sedación en procedimientos tampoco alcanzó su criterio de valoración primario de eficacia (ver sección 4.2)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, la dexmedetomidina presenta los siguientes parámetros farmacocinéticos: una fase de distribución rápida con una vida media de distribución ($t_{1/2}$) de aproximadamente 6 minutos; una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente 2 horas; y un volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de aproximadamente 118 litros. Se estima que la depuración es de aproximadamente 39 L/hr. La media del peso corporal asociado con este cálculo de depuración fue de 72 kg.

La dexmedetomidina exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hr cuando se administra mediante infusión intravenosa hasta por 24 horas. La Tabla 9 muestra los principales parámetros farmacocinéticos cuando se infundió PRECEDEX[®] (después de las dosis de carga apropiadas) con tasas de infusión de mantenimiento de 0,17 mcg/kg/hr (concentración plasmática objetivo de 0,3 ng/mL) durante 12 y 24 horas, 0,33 mcg/kg/hr (concentración plasmática objetivo de 0,6 ng/mL) durante 24 horas, y 0,70 mcg/kg/hr (concentración plasmática objetivo de 1,25 ng/mL) durante 24 horas.

Tabla 9: Media ± SD de Parámetros Farmacocinéticos

Parámetro	Infusión de Carga (min)/Duración Total de la infusión (hrs)			
	10 min/12 hrs	10 min/24 hrs	10 min/24 hrs	35 min/24 hrs
	Concentración Plasmática Objetivo de PRECEDEX® (ng/mL) y Dosis (mcg/kg/hr)			
	0,3/0,17	0,3/0,17	0,6/0,33	1,25/0,70
t_{1/2}[*], hora	1,78 ± 0,30	2,22 ± 0,59	2,23 ± 0,21	2,50 ± 0,61
CL, litro/hora	46,3 ± 8,3	43,1 ± 6,5	35,3 ± 6,8	36,5 ± 7,5
V_{ss}, litro	88,7 ± 22,9	102,4 ± 20,3	93,6 ± 17,0	99,6 ± 17,8
Media C_{ss}[#], ng/mL	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,67 ± 0,10	1,37 ± 0,20

Abreviaturas: t_{1/2} = vida media, CL = depuración, V_{ss} = volumen de distribución en estado estacionario.

* Presentado como media armónica y pseudo desviación estándar.

Media C_{ss} = Concentración promedio en estado estacionario de dexmedetomidina. La media de C_{ss} se calculó con base en el muestreo posterior a las dosis desde 2,5 hasta 9 horas para una infusión de 12 horas y el muestreo posterior a la dosis desde 2,5 hasta 18 horas para las infusiones de 24 horas.

Las dosis de carga para cada uno de los grupos indicados anteriormente fueron de 0,5, 0,5, 1 y 2,2 mcg/kg, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de dexmedetomidina fue de aproximadamente 118 litros. Se evaluó la unión de dexmedetomidina a proteínas en el plasma de sujetos sanos normales de sexo masculino y femenino. El promedio de unión a proteínas fue de 94% y fue constante entre las distintas concentraciones plasmáticas probadas. La unión a proteínas fue similar en hombres y mujeres. La fracción de dexmedetomidina que se unió a las proteínas plasmáticas disminuyó significativamente en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos.

El potencial para el desplazamiento de dexmedetomidina en la unión a proteínas por parte de fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína se exploró *in vitro*, y se encontraron cambios insignificantes en la unión a proteínas plasmáticas de dexmedetomidina. El potencial para el desplazamiento en la unión a proteínas de fenitoína, warfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina y digoxina por parte de PRECEDEX® se exploró *in vitro* y ninguno de estos compuestos pareció ser desplazado de manera significativa por PRECEDEX®.

Eliminación

Metabolismo

La dexmedetomidina pasa por una biotransformación casi completa, con muy poca dexmedetomidina excretada sin cambios en orina y heces. La biotransformación implica tanto la glucuronidación directa como el metabolismo mediado por el citocromo P450. Las principales vías metabólicas de la dexmedetomidina son: N-glucuronidación directa a metabolitos inactivos; hidroxilación alifática (mediada principalmente por el CYP2A6 y en menor medida por CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19) de la dexmedetomidina para generar 3-hidroxi-dexmedetomidina, el glucurónido de la 3-hidroxi-dexmedetomidina, y 3-carboxi-dexmedetomidina; y N-metilación de dexmedetomidina para generar 3-hidroxi N-metil-dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil-dexmedetomidina, y N-metil O-glucurónido dexmedetomidina.

Excreción

La vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) de dexmedetomidina es de aproximadamente 2 horas y se estima que la depuración es de aproximadamente 39 L/hr. Un estudio de balance de masas demostró que después de nueve días se recuperó un promedio del 95% de la radioactividad en la orina y 4% en las heces, luego de

la administración intravenosa de dexmedetomidina radiomarcada. No se detectó dexmedetomidina sin cambios en la orina. Aproximadamente el 85% de la radioactividad recuperada en la orina fue excretada dentro de las primeras 24 horas posteriores a la infusión. El fraccionamiento de la radioactividad excretada en la orina demostró que los productos de la N-glucuronidación representaron aproximadamente el 34% de la excreción urinaria acumulada. Además, la hidroxilación alifática del fármaco original para formar 3-hidroxi-dexmedetomidina, el glucurónido de 3-hidroxi-dexmedetomidina, y ácido 3-carboxílico-dexmedetomidina juntos representaron aproximadamente el 14% de la dosis en la orina. La N-metilación de dexmedetomidina para formar 3-hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina, y N-metil O-glucurónido dexmedetomidina representaron aproximadamente el 18% de la dosis en la orina. El metabolito N-metil en sí mismo fue un componente circulante menor y no fue detectado en la orina. Aproximadamente el 28% de los metabolitos en la orina no han sido identificados.

Poblaciones Específicas

Pacientes Masculinos y Femeninos

No se observó diferencia en la farmacocinética de PRECEDEX® debido al género.

Pacientes de edad avanzada

El perfil farmacocinético de PRECEDEX® no se modificó con la edad. No hubo diferencias en la farmacocinética de PRECEDEX® en sujetos jóvenes (18 – 40 años), de mediana edad (41 – 65 años), y de edad avanzada (> 65 años).

Pacientes con Insuficiencia Renal

La farmacocinética de dexmedetomidina ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, ABC, $t_{1/2}$, CL, y V_{ss}) no fue significativamente diferente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina: < 30 mL/min) en comparación con sujetos sanos.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

En sujetos con diferentes grados de insuficiencia hepática (Clase Child-Pugh A, B, o C), los valores de depuración de PRECEDEX® fueron más bajos que en sujetos sanos. La media de los valores de depuración para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa fue de 74%, 64% y 53% de los observados en sujetos sanos normales, respectivamente. La media de depuración del fármaco libre fue de 59%, 51% y 32% de los observados en sujetos sanos normales, respectivamente.

Aunque PRECEDEX® se dosifica según su efecto, puede ser necesario considerar una reducción de la dosis en sujetos con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Estudios de Interacciones Medicamentosas

Estudios *in vitro* no demostraron evidencia de interacciones medicamentosas mediadas por citocromo P450 que puedan tener relevancia clínica.

5.3 Información de seguridad preclínica

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales con dexmedetomidina.

Mutagénesis

La dexmedetomidina no fue mutagénica *in vitro*, ni en el ensayo de mutación reversa bacteriana (*E. coli* y *Salmonella typhimurium*) ni en el ensayo de mutación directa en células de mamíferos (linfoma de ratón). La dexmedetomidina fue clastogénica *in vitro* en el ensayo de aberración cromosómica de linfocito humano con, pero no sin, la activación metabólica del S9 en ratas. Por el contrario, la dexmedetomidina no fue clastogénica *in vitro* en el ensayo de aberración cromosómica de linfocito humano con o sin activación metabólica del S9 humano. Aunque la dexmedetomidina fue clastogénica *in vivo* en un ensayo de micronúcleos de ratón en ratones NMRI, no se presentó evidencia de clastogenicidad en ratones CD-1.

Deterioro de la Fertilidad

La fertilidad en ratas macho o hembras no se vio afectada después de las inyecciones subcutáneas diarias de dexmedetomidina con dosis de hasta 54 mcg/kg (menor a la dosis intravenosa máxima recomendada en humanos con base en mcg/m²) administradas desde 10 semanas antes del apareamiento en machos, y desde 3 semanas antes del apareamiento y durante el apareamiento en hembras.

Farmacología y/o Toxicología en Animales

No hubo diferencias en la respuesta de cortisol estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) en perros después de una dosis única de dexmedetomidina en comparación con la solución salina de referencia. Sin embargo, después de infusiones subcutáneas continuas de dexmedetomidina a 3 mcg/kg/hr y a 10 mcg/kg/hr durante una semana en perros (se estima que las exposiciones se encuentran dentro del rango clínico), la respuesta de cortisol estimulada por ACTH disminuyó en aproximadamente un 27% y 40%, respectivamente, en comparación con los animales de referencia tratados con solución salina, indicando una supresión adrenal dependiente de la dosis.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

El clorhidrato de dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se lo administra con los siguientes fluidos intravenosos y medicamentos: 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.

PRECEDEX[®] no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos o diluyentes excepto aquellos mencionados anteriormente.

6.3 Vida útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C. Almacenar en el envase original.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Presentación:

Caja x 5 viales de vidrio de 2 mL x 100 mcg/mL cada uno + instructivo.

Caja x 25 viales de vidrio de 2 mL x 100 mcg/mL cada uno + instructivo.

Muestra Médica:

Caja x 5 viales de vidrio de 2 mL x 100 mcg/mL cada uno + instructivo.

6.6 Instrucciones para el Uso/Manipulación

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

Se deben mantener siempre técnicas asépticas estrictas durante la manipulación del clorhidrato de dexmedetomidina.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de la administración.

Los viales están preparados para usarse en un solo paciente.

PRECEDEX[®] debe diluirse con cloruro de sodio inyectable al 0,9% para alcanzar la concentración requerida (4 mcg/mL) antes de la administración. 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 del concentrado de clorhidrato de dexmedetomidina y agregar a 48 mL de cloruro de sodio inyectable al 0,9% para totalizar 50 mL. Agitar suavemente para mezclar bien.

Para reducir los riesgos microbiológicos, el clorhidrato de dexmedetomidina debe ser usado de inmediato después de la dilución y desechado después de 24 horas. En caso de necesidad, conservar entre 2 y 8 °C durante no más de 24 horas.

Elaborado por: Hospira Inc., Rocky Mount NC, Estados Unidos de América.

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía., Ltda. Quito-Ecuador.

LLD_Ecu_CDSv1.0_26May2023_v1