



**PRECEDEX®**

(Clorhidrato de Dexmedetomidina)

**Concentrado para Solución para Perfusión  
Solución para Perfusión**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

PRECEDEX® 100 mcg/mL (200 mcg/2 mL) Concentrado para Solución para Perfusión.

PRECEDEX® 200 mcg/50 mL Solución para Perfusión.

PRECEDEX® 400 mcg/100 mL Solución para Perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de PRECEDEX® 100 mcg/mL (200 mcg/2 mL) Concentrado para Solución para Perfusión contiene: clorhidrato de dexmedetomidina equivalente a 100 mcg de dexmedetomidina.

Cada vial de PRECEDEX® 200 mcg/50 mL y 400 mcg/100 mL Solución para perfusión contiene: clorhidrato de dexmedetomidina equivalente a 200 mcg y 400 mcg de dexmedetomidina, respectivamente.

*Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 17.1.

## 3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución para perfusión.

## 5. INDICACIONES Y USO

### 5.1 Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

PRECEDEX® está indicado para la sedación de pacientes adultos que están intubados inicialmente y ventilados mecánicamente durante el tratamiento en el entorno de cuidados intensivos. PRECEDEX® debe administrarse mediante perfusión continua que no exceda las 24 horas.

PRECEDEX® se ha administrado mediante perfusión continua en pacientes adultos ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación. No es necesario suspender PRECEDEX® antes de la extubación.

### 5.2 Sedación en Procedimientos

PRECEDEX® está indicado para la sedación de pacientes adultos no intubados antes de y/o durante procedimientos quirúrgicos y de otro tipo.

PRECEDEX® está indicado para la sedación de pacientes pediátricos de 1 mes a menos de 18 años no intubados antes y durante procedimientos no invasivos.

## 6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 6.1 Instrucciones de Administración

- La dosificación de PRECEDEX® debe ser individualizada y titulada para la respuesta clínica deseada.
- PRECEDEX® no está indicado para perfusiones que duren más de 24 horas.

- PRECEDEX® debe administrarse utilizando un dispositivo de perfusión controlada.

## 6.2 Dosis Recomendada

**Tabla 1: Dosis Recomendada en Pacientes Adultos**

INDICACIÓN	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
<b>Inicio de Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos</b>	<p><b>Para pacientes adultos:</b> una perfusión de carga de 1 mcg/kg durante 10 <i>minutos</i>.</p> <p><b>Para pacientes adultos trasladados desde una terapia de sedación alternativa:</b> puede no requerirse una dosis de carga.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años:</b> considere una disminución en la dosis [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.5)</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con deterioro de la función hepática:</b> considere una disminución en la dosis [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.6)</i>, <i>Farmacología Clínica (14.3)</i>].</p>
<b>Mantenimiento de Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos</b>	<p><b>Para pacientes adultos:</b> una perfusión de mantenimiento de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h. La velocidad de la perfusión de mantenimiento debe ajustarse para obtener el nivel deseado de sedación.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años:</b> considere una disminución en la dosis [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.5)</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con deterioro de la función hepática:</b> considere una disminución de la dosis [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.6)</i>, <i>Farmacología Clínica (14.3)</i>].</p>
<b>Inicio de Sedación en Procedimientos</b>	<p><b>Para pacientes adultos:</b> una perfusión de carga de 1 mcg/kg durante 10 <i>minutos</i>. Para procedimientos menos invasivos como la cirugía oftálmica, puede ser adecuada una perfusión de carga de 0,5 mcg/kg administrada durante 10 minutos.</p> <p><b>Para pacientes despiertos con intubación con fibra óptica:</b> una perfusión de carga de 1 mcg/kg durante 10 <i>minutos</i>.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años:</b> una perfusión de carga de 0,5 mcg/kg durante 10 <i>minutos</i> [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.5)</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con deterioro de la función hepática:</b> considere una disminución de la dosis [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.6)</i>, <i>Farmacología Clínica (14.3)</i>].</p>
<b>Mantenimiento de Sedación en Procedimientos</b>	<p><b>Para pacientes adultos:</b> la perfusión de mantenimiento generalmente se inicia a 0,6 mcg/kg/h y se titula para obtener el efecto clínico deseado con dosis que varían desde 0,2 hasta 1 mcg/kg/h. Ajuste la velocidad de la perfusión de mantenimiento para alcanzar el nivel de sedación objetivo.</p> <p><b>Para pacientes despiertos con intubación con fibra óptica:</b> se recomienda una perfusión de mantenimiento de 0,7 mcg/kg/h hasta asegurar el tubo endotraqueal.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años:</b> considere una disminución de la dosis [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.5)</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con deterioro de la función hepática:</b> considere una disminución en la dosis [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.6)</i>, <i>Farmacología Clínica (14.3)</i>].</p>

**Tabla 2: Dosis Recomendada en Pacientes Pediátricos**

INDICACIÓN	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
<b>Inicio de Sedación durante Procedimientos No Invasivos</b>	<p><b>Para pacientes pediátricos:</b></p> <p>De 1 mes a menos de 2 años: una perfusión de carga de 1,5 mcg/kg durante 10 <i>minutos</i>.</p> <p>De 2 a menos de 18 años: una perfusión de carga de 2 mcg/kg durante 10 <i>minutos</i>.</p> <p>Considere una reducción de dosis si está clínicamente indicado.</p>

<b>Mantenimiento de Sedación durante Procedimientos No Invasivos</b>	<b>Para pacientes pediátricos:</b> De 1 mes a menos de 18 años: la perfusión de mantenimiento se inicia generalmente a 1,5 mcg/kg/h y se titula para alcanzar el efecto clínico deseado con dosis que varía desde 0,5 a 1,5 mcg/kg/h.  Según esté clínicamente justificado, titule la dosis de mantenimiento a la respuesta clínica individual del paciente.
--	---

### 6.3 Ajuste de la Dosis

Debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, puede requerirse una disminución en la dosis de PRECEDEX® o de otros anestésicos, sedantes, hipnóticos u opioides concomitantes cuando se administran conjuntamente [ver *Interacciones medicamentosas (10.1)*].

Es posible que se deban considerar reducciones de la dosis para pacientes adultos con insuficiencia hepática y pacientes geriátricos [ver *Advertencias y Precauciones (8.8)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*, *Farmacología Clínica (14.3)*].

### 6.4 Preparación de la Solución

Se debe mantener una técnica aséptica estricta durante el manejo de PRECEDEX®.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No use el producto si está decolorado o si hay materia precipitada presente.

#### PRECEDEX® 100 mcg/mL (200 mcg/2 mL) Concentrado para solución para perfusión

PRECEDEX® debe diluirse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% para lograr la concentración requerida (4 mcg/mL) antes de la administración. La preparación de las soluciones es la misma, ya sea para la dosis de carga o la perfusión de mantenimiento.

Para preparar la perfusión, retire 2 mL de PRECEDEX® Concentrado para solución para perfusión, y añada a 48 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% para un total de 50 mL. Agite suavemente para mezclar bien.

#### PRECEDEX® 200 mcg/50 mL (4 mcg/mL) y 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL) Solución para perfusión, en solución de cloruro de sodio al 0,9%

PRECEDEX® solución para perfusión, en solución de cloruro de sodio al 0,9%, se proporciona en envases vial de vidrio tipo I que contienen una solución premezclada, lista para usar, de clorhidrato de dexmedetomidina en cloruro de sodio al 0,9% en agua. No son necesarias más diluciones de estas preparaciones.

### 6.5 Administración con otros fluidos

PRECEDEX® solución para perfusión no debe administrarse conjuntamente a través del mismo catéter intravenoso con sangre o plasma porque no se ha establecido la compatibilidad física.

Se ha demostrado que PRECEDEX® es incompatible cuando se administra con los siguientes medicamentos: anfotericina B, diazepam.

PRECEDEX® ha demostrado ser compatible cuando se administra con los siguientes líquidos intravenosos:

- Cloruro de sodio al 0,9% en agua.
- Dextrosa al 5% en agua.
- Manitol al 20%.
- Solución de lactato de Ringer.
- Solución de sulfato de magnesio a 100 mg/mL.
- Solución de cloruro de potasio al 0,3%.

### 6.6 Compatibilidad con Caucho Natural

Los estudios de compatibilidad han demostrado el potencial de absorción de PRECEDEX® en algunos tipos de caucho natural. Aunque PRECEDEX® se dosifica según el efecto, es recomendable utilizar componentes de administración hechos con material de caucho sintético o natural con recubrimiento.

## 7. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1 Administración del medicamento

PRECEDEX® debe ser administrado solo por personas expertas en el manejo de pacientes en el entorno de cuidados intensivos o en la sala de operaciones. Debido a los efectos farmacológicos conocidos de PRECEDEX®, los pacientes deben ser monitoreados continuamente mientras reciben PRECEDEX®.

### 8.2 Hipotensión, Bradicardia y Paro Sinusal

Se han informado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de PRECEDEX® en voluntarios adultos jóvenes, sanos, con tono vagal alto o con diferentes vías de administración, incluida la administración intravenosa rápida o en bolo.

Informes de hipotensión y bradicardia se han asociado con PRECEDEX® solución para perfusión. Algunos de estos casos han resultado en muerte. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir disminuir o detener la perfusión de PRECEDEX®, aumentar la tasa de administración de líquido intravenoso, elevar las extremidades inferiores, y utilizar agentes presores. Debido a que PRECEDEX® tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por estímulos vagales, los médicos deben estar preparados para intervenir. Se debe considerar que la administración intravenosa de agentes anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirrolato, atropina) modifica el tono vagal. En ensayos clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducida por PRECEDEX®. Sin embargo, en algunos pacientes con insuficiencia cardiovascular significativa, se requirieron medidas más avanzadas de resucitación.

Se debe tener precaución al administrar PRECEDEX® a pacientes con bloqueo cardíaco avanzado y/o insuficiencia ventricular severa. Debido a que PRECEDEX® disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, se puede esperar que la hipotensión y/o bradicardia sean más pronunciados 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 PRECEDEX®, no se observó un efecto farmacodinámico aditivo. Sin embargo, se debe tener precaución cuando estos agentes se administren concomitantemente con PRECEDEX®.

### 8.3 Hipertensión Transitoria

Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga asociada con los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales de PRECEDEX®. En general, el tratamiento de la hipertensión transitoria no ha sido necesario, aunque podría ser conveniente reducir la velocidad de perfusión de carga.

### 8.4 Estado de alerta

Se ha observado que algunos pacientes que reciben PRECEDEX® 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.

### 8.5 Descontinuación

#### Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

Con la administración de hasta 7 días de PRECEDEX®, independiente de la dosis, 12 (5%) de los sujetos adultos presentaron al menos 1 evento relacionado con la descontinuación dentro de las primeras 24 horas después de suspender el medicamento en estudio y 7 (3%) de los sujetos adultos presentaron al menos 1 evento dentro de 24 a 48 horas después de finalizar el medicamento en estudio. Los eventos más comunes fueron náuseas, vómito, y agitación [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

En sujetos adultos, se presentó taquicardia e hipertensión, las cuales requirieron intervención, en las 48 horas posteriores a la

suspensión del medicamento en estudio, con una frecuencia menor al 5%.

#### Sedación en Procedimientos

En sujetos adultos, no se presentaron síntomas de discontinuación después de suspender las perfusiones a corto plazo de PRECEDEX® (<6 horas).

En pacientes pediátricos, se presentaron síntomas leves transitorios de discontinuación de delirio o agitación emergentes después de la interrupción de las perfusiones a corto plazo de PRECEDEX® (<2 horas) [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

#### **8.6 Tolerancia y Taquifilaxia**

El uso de dexmedetomidina durante más de 24 horas se ha asociado con tolerancia y taquifilaxia, y con un aumento relacionado a la dosis en las reacciones adversas [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

#### **8.7 Hipertermia o Pirexia**

PRECEDEX® puede inducir hipertermia o pirexia, que pueden ser resistentes a los métodos de enfriamiento tradicionales, como la administración de líquidos intravenosos enfriados y medicamentos antipiréticos. Suspenda PRECEDEX® si se sospecha hipertermia o pirexia relacionadas con el medicamento y monitoree a los pacientes hasta que la temperatura corporal se normalice.

#### **8.8 Insuficiencia Hepática**

Dado que la depuración de PRECEDEX® 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 *Dosis y Administración (6.2, 6.3)*].

### **9. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Hipotensión, bradicardia y paro sinusal [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].
- Hipertensión transitoria [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

#### **9.1 Experiencia en Estudios Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes que surgen del tratamiento, y que se presentan en más de 2% de los pacientes adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos y en los estudios de sedación en procedimientos, incluyen hipotensión, bradicardia y sequedad bucal.

#### Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

La información sobre reacciones adversas se deriva de los ensayos con perfusión continua de PRECEDEX® para la sedación en el entorno de la Unidad de Cuidados Intensivos en donde 1007 pacientes adultos recibieron PRECEDEX®. La media de la dosis total fue de 7,4 mcg/kg (rango: 0,8 a 84,1), la media de la dosis por hora fue de 0,5 mcg/kg/h (rango: 0,1 a 6,0) y la media de la duración de la perfusión fue de 15,9 horas (rango: 0,2 a 157,2). La población tenía entre 17 y 88 años, el 43% tenía 65 años o más, 77% eran de sexo masculino y 93% eran caucásicos. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se presentaron con una incidencia >2% se proporcionan en la Tabla 3. Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipotensión, bradicardia y sequedad bucal [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

**Tabla 3: Reacciones Adversas con una Incidencia >2% — Población adulta con Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos <24 horas\***

<b>Evento Adverso</b>	<b>PRECEDEX® Total (N = 1007) (%)</b>	<b>PRECEDEX® Aleatorizado (N = 798) (%)</b>	<b>Placebo (N = 400) (%)</b>	<b>Propofol (N = 188) (%)</b>
Hipotensión	25%	24%	12%	13%
Hipertensión	12%	13%	19%	4%

Náusea	9%	9%	9%	11%
Bradycardia	5%	5%	3%	0
Fibrilación Atrial	4%	5%	3%	7%
Pirexia	4%	4%	4%	4%
Sequedad Bucal	4%	3%	1%	1%
Vómito	3%	3%	5%	3%
Hipovolemia	3%	3%	2%	5%
Atelectasia	3%	3%	3%	6%
Derrame Pleural	2%	2%	1%	6%
Agitación	2%	2%	3%	1%
Taquicardia	2%	2%	4%	1%
Anemia	2%	2%	2%	2%
Hipertermia	2%	2%	3%	0
Escalofríos	2%	2%	3%	2%
Hiperglucemia	2%	2%	2%	3%
Hipoxia	2%	2%	2%	3%
Hemorragia posterior al procedimiento	2%	2%	3%	4%
Edema Pulmonar	1%	1%	1%	3%
Hipocalcemia	1%	1%	0	2%
Acidosis	1%	1%	1%	2%
Disminución de Producción de Orina	1%	1%	0	2%
Taquicardia sinusal	1%	1%	1%	2%
Taquicardia ventricular	<1%	1%	1%	5%
Sibilancia	<1%	1%	0	2%
Edema Periférico	<1%	0	1%	2%

\* 26 pacientes en el grupo con PRECEDEX® total y 10 pacientes en el grupo PRECEDEX® aleatorizado tuvieron una exposición durante más de 24 horas.

La información sobre reacciones adversas también se obtuvo de los ensayos controlados con placebo, con perfusión continua de PRECEDEX® para sedación en el entorno de la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, en donde 387 pacientes adultos recibieron PRECEDEX® durante menos de 24 horas. Los eventos adversos emergentes del tratamiento encontrados con mayor frecuencia incluyeron hipotensión, hipertensión, náuseas, bradicardia, fiebre, vómito, hipoxia, taquicardia y anemia (ver Tabla 4).

**Tabla 4: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que ocurren en >1% de Todos los Pacientes Adultos Tratados con Dexmedetomidina en los Estudios de Sedación en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) Aleatorizados Controlados con Placebo con Perfusión Continua <24 horas**

<b>Evento Adverso</b>	<b>Aleatorizado a Dexmedetomidina (N = 387)</b>	<b>Placebo (N = 379)</b>
Hipotensión	28%	13%
Hipertensión	16%	18%
Náusea	11%	9%
Bradycardia	7%	3%
Fiebre	5%	4%
Vómito	4%	6%
Fibrilación Atrial	4%	3%
Hipoxia	4%	4%

Taquicardia	3%	5%
Hemorragia	3%	4%
Anemia	3%	2%
Sequedad Bucal	3%	1%
Escalofríos intensos	2%	3%
Agitación	2%	3%
Hiperpirexia	2%	3%
Dolor	2%	2%
Hiperglucemia	2%	2%
Acidosis	2%	2%
Derrame Pleural	2%	1%
Oliguria	2%	<1%
Sed	2%	<1%

En un ensayo clínico controlado, PRECEDEX® se comparó con midazolam para sedación en la UCI con más de 24 horas de duración en pacientes adultos. En la Tabla 5 se presentan los principales eventos adversos emergentes del tratamiento que se presentaron en pacientes adultos tratados con dexmedetomidina o midazolam en el estudio aleatorizado con comparador activo con perfusión continua para sedación a largo plazo en la unidad de cuidados intensivos. En la Tabla 6 se proporciona el número (%) de sujetos que presentaron un aumento de eventos adversos emergentes al tratamiento relacionados con la dosis por el rango de tasa de dosis de mantenimiento ajustada en el grupo con PRECEDEX®.

**Tabla 5: Principales Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que se Presentaron en Pacientes Adultos Tratados con Dexmedetomidina o Midazolam en el Estudio Aleatorizado con Comparador Activo con perfusión Continua para Sedación a Largo Plazo en la Unidad de Cuidados Intensivos**

<b>Evento Adverso</b>	<b>Dexmedetomidina (N = 244)</b>	<b>Midazolam (N = 122)</b>
Hipotensión <sup>1</sup>	56%	56%
Hipotensión que Requiere Intervención	28%	27%
Bradicardia <sup>2</sup>	42%	19%
Bradicardia que Requiere Intervención	5%	1%
Hipertensión Sistólica <sup>3</sup>	28%	42%
Taquicardia <sup>4</sup>	25%	44%
Taquicardia que Requiere Intervención	10%	10%
Hipertensión Diastólica <sup>3</sup>	12%	15%
Hipertensión <sup>3</sup>	11%	15%
Hipertensión que Requiere Intervención <sup>†</sup>	19%	30%
Hipocalcemia	9%	13%
Pirexia	7%	2%
Agitación	7%	6%
Hiperglucemia	7%	2%
Constipación	6%	6%
Hipoglucemia	5%	6%
Insuficiencia Respiratoria	5%	3%
Insuficiencia Renal Aguda	2%	1%
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda	2%	1%
Edema Generalizado	2%	6%

Hipomagnesemia	1%	7%
----------------	----	----

† Incluye cualquier tipo de hipertensión.

<sup>1</sup> Hipotensión se definió en términos absolutos como presión sanguínea Sistólica <80 mmHg o presión sanguínea Diastólica <50 mmHg o en términos relativos como ≤30% menor al valor previo a la perfusión del medicamento en estudio.

<sup>2</sup> Bradicardia se definió en términos absolutos como <40 lpm o en términos relativos como ≤30% menor al valor previo a la perfusión del medicamento en estudio.

<sup>3</sup> Hipertensión se definió en términos absolutos como presión sanguínea Sistólica >180 mmHg o presión sanguínea Diastólica >100 mmHg o en términos relativos como ≥30% mayor al valor previo a la perfusión del medicamento en estudio.

<sup>4</sup> Taquicardia se definió en términos absolutos como >120 lpm o en términos relativos como ≥30% mayor al valor previo a la perfusión del medicamento en estudio.

Los siguientes eventos adversos se presentaron entre 2% y 5% para PRECEDEX<sup>®</sup> y Midazolam, respectivamente: insuficiencia renal aguda (2,5%; 0,8%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (2,5%; 0,8%), e insuficiencia respiratoria (4,5%; 3,3%).

**Tabla 6. Número (%) de Sujetos Adultos que tuvieron un Aumento en Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento Relacionado con la Dosis por Rango de Tasa de Dosis de Mantenimiento Ajustada en el Grupo con PRECEDEX<sup>®</sup>**

Evento Adverso	PRECEDEX <sup>®</sup> mcg/kg/h		
	≤0,7* (N = 95)	>0,7 a ≤1,1* (N = 78)	>1,1* (N = 71)
Estreñimiento	6%	5%	14%
Agitación	5%	8%	14%
Ansiedad	5%	5%	9%
Edema Periférico	3%	5%	7%
Fibrilación Atrial	2%	4%	9%
Insuficiencia Respiratoria	2%	6%	10%
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda	1%	3%	9%

\* Dosis de mantenimiento promedio durante la totalidad de la administración del medicamento en estudio.

#### Sedación en Procedimientos en Adultos

La información sobre las reacciones adversas se deriva de dos ensayos para la sedación en procedimientos en adultos [*ver Estudios Clínicos (16.2)*] en donde 318 pacientes recibieron PRECEDEX<sup>®</sup>. La media de la dosis total fue de 1,6 mcg/kg (rango: 0,5 a 6,7), la media de la dosis por hora fue de 1,3 mcg/kg/h (rango: 0,3 a 6,1) y la media de la duración de la perfusión fue de 1,5 horas (rango: 0,1 a 6,2). La población tenía entre 18 y 93 años, ASA I-IV, 30% tenía 65 años o más, 52% eran de sexo masculino y 61% eran caucásicos.

Las reacciones adversas emergentes del tratamiento en adultos que se presentaron con una incidencia >2% se presentan en la Tabla 7. Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipotensión, bradicardia y sequedad bucal [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*]. Los criterios previamente especificados para los signos vitales que debían informarse como reacciones adversas se colocan como notas al pie de la tabla. La disminución en la frecuencia respiratoria y la hipoxia fueron similares entre los grupos con PRECEDEX<sup>®</sup> y el comparador en ambos estudios.

**Tabla 7: Reacciones Adversas Con Incidencia >2% — Población con Sedación en Procedimientos en Adultos**

Evento Adverso	PRECEDEX <sup>®</sup> (N = 318) (%)	Placebo (N = 113) (%)
Hipotensión <sup>1</sup>	54%	30%
Depresión Respiratoria <sup>2</sup>	37%	32%
Bradicardia <sup>3</sup>	14%	4%
Hipertensión <sup>4</sup>	13%	24%
Taquicardia <sup>5</sup>	5%	17%



Náusea	3%	2%
Sequedad Bucal	3%	1%
Hipoxia <sup>6</sup>	2%	3%
Bradipnea	2%	4%

<sup>1</sup> Hipotensión se definió en términos absolutos y relativos como presión sanguínea Sistólica <80 mmHg o ≤30% menor al valor previo a la perfusión del medicamento en estudio o presión sanguínea Diastólica <50 mmHg.

<sup>2</sup> Depresión respiratoria se definió en términos absolutos y relativos como frecuencia respiratoria (FR) <8 respiraciones por minuto o >25% disminución desde la basal.

<sup>3</sup> Bradicardia se definió en términos absolutos y relativos como <40 latidos por minuto o ≤30% menor al valor previo a la perfusión del medicamento en estudio. Los sujetos en el Estudio 2 fueron pretratados con 0,1 mg de glicopirrolato por vía intravenosa antes de recibir el medicamento en estudio [ver Estudios clínicos (16.2)].

<sup>4</sup> Hipertensión se definió en términos absolutos y relativos como presión sanguínea Sistólica >180 mmHg o ≥30% mayor al valor previo a la perfusión del medicamento en estudio o presión sanguínea Diastólica >100 mmHg.

<sup>5</sup> Taquicardia se definió en términos absolutos y relativos como >120 latidos por minuto o ≥30% mayor al valor previo a la perfusión del medicamento en estudio.

<sup>6</sup> Hipoxia se definió en términos absolutos y relativos como SpO<sub>2</sub> <90% o 10% de disminución desde la basal.

#### Sedación pediátrica para imagen por resonancia magnética

La información de las reacciones adversas procede de un ensayo de sedación de un procedimiento pediátrico durante un procedimiento no invasivo [ver Estudios clínicos (16.2)] en el que 122 pacientes pediátricos de 1 mes a menos de 17 años sometidos a imagen por resonancia magnética (IRM) recibieron PRECEDEX<sup>®</sup>. En pacientes pediátricos de 1 mes a menos de 2 años, la mediana de la dosis total para los grupos de tratamiento con dosis baja, media y alta de PRECEDEX<sup>®</sup> fue de 8,30, 18,90 y 22,75 mcg, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento osciló entre 52,5 y 69 minutos en todos los grupos de tratamiento. En pacientes pediátricos de 2 a menos de 17 años, la mediana de la dosis total para los grupos de tratamiento con dosis baja, media y alta de PRECEDEX<sup>®</sup> fue de 21,30, 43,90 y 80,25 mcg, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento osciló entre 56,5 y 66 minutos entre los grupos de tratamiento.

Las reacciones adversas de todas las causas emergentes del tratamiento que ocurrieron en el grupo etario combinado de pacientes pediátricos durante el procedimiento con una incidencia de >5% se proporcionan en la Tabla 8. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron bradipnea, bradicardia, hipertensión e hipotensión [ver Advertencias y Precauciones (8.2, 8.3)]. En el grupo de edad combinado y en cada grupo de edad, se observó un aumento de la incidencia de bradicardia e hipertensión con el aumento de la dosis de PRECEDEX<sup>®</sup>. Se produjeron síntomas transitorios leves de abstinencia de delirio o agitación emergentes en 3 de 122 pacientes después de la interrupción de la perfusión de PRECEDEX<sup>®</sup> [ver Advertencias y Precauciones (8.5)]. Todas las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento fueron de intensidad leve a moderada y la mayoría se resolvieron sin necesidad de intervención médica. Ningún sujeto en el estudio requirió intervención de las vías aéreas, incluyendo un empuje de la mandíbula o la inserción de una vía aérea nasal u oral. Se observó un perfil similar en pacientes pediátricos de 1 mes a menos de 2 años y en pacientes pediátricos de 2 a menos de 17 años. Los criterios preespecificados de los signos vitales que deben notificarse como acontecimientos adversos se detallan al pie de la tabla.

**Tabla 8: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento con Incidencia >5% - Pacientes Pediátricos durante Procedimientos No Invasivos**

	PRECEDEX <sup>®</sup> Dosis Baja (N = 42)	PRECEDEX <sup>®</sup> Dosis Media (N = 42)	PRECEDEX <sup>®</sup> Dosis Alta (N = 38)	Total (N = 122)
Número (%) de Pacientes Pediátricos	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Evento Adverso</b>				
Bradipnea <sup>1</sup>	33 (79)	27 (64)	22 (58)	82 (67)
Bradicardia <sup>2</sup>	24 (57)	24 (57)	27 (71)	75 (62)
Hipertensión <sup>3</sup>	11 (26)	17 (41)	18 (47)	46 (38)
Hipotensión <sup>4</sup>	13 (31)	11 (26)	6 (16)	30 (25)
Hipoxia <sup>5</sup>	6 (14)	3 (7)	1 (3)	10 (8)

Hipertensión Diastólica <sup>3</sup>	3 (7)	3 (7)	4 (11)	10 (8)
Hipertensión Sistólica <sup>3</sup>	1 (2)	5 (12)	3 (8)	9 (7)
Taquicardia	3 (7)	1 (2)	1 (3)	5 (4)

N = Cantidad de pacientes pediátricos evaluables para eventos adversos.

<sup>1</sup> Bradipnea se definió como una frecuencia respiratoria <1<sup>er</sup> percentil del rango normal ajustado por edad.

<sup>2</sup> Bradicardia se definió como una disminución de la FC del 30% respecto al valor basal o una FC absoluta ≤1<sup>er</sup> percentil del rango normal ajustado por edad.

<sup>3</sup> En los pacientes pediátricos de 1 mes a menos de 1 año, la hipertensión se definió como una presión arterial sistólica en posición supina ≥104 mmHg y/o una presión arterial diastólica ≥56 mmHg. Para pacientes pediátricos de 1 a menos de 17 años: la hipertensión se definió como la presión arterial sistólica en posición supina y/o mediciones de la presión arterial diastólica ≥ percentil 95 para el sexo, edad y estatura.

<sup>4</sup> Hipotensión se definió como un descenso de la presión arterial sistólica ≥30% respecto al valor basal.

<sup>5</sup> Hipoxia se definió como saturación de oxígeno <90% durante cualquier período.

## 9.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificaron durante el uso posterior a la aprobación de PRECEDEX<sup>®</sup>.

Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

La hipotensión y la bradicardia fueron las reacciones adversas más comunes asociadas con el uso de PRECEDEX<sup>®</sup> durante el uso posterior a la aprobación del medicamento.

**Tabla 9: Reacciones Adversas Experimentadas Durante el Uso Posterior a la aprobación de PRECEDEX<sup>®</sup>**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente
Trastorno Sanguíneo y del Sistema linfático	Anemia
Trastornos Cardíacos	Arritmia, fibrilación atrial, bloqueo atrioventricular, bradicardia, paro cardíaco, trastorno cardíaco, extrasístoles, infarto al miocardio, taquicardia supraventricular, taquicardia, arritmia ventricular, taquicardia ventricular
Trastornos Oculares	Fotopsia, discapacidad visual
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Escalofríos, hiperpirexia, dolor, pirexia, sed
Trastornos Hepatobiliares	Función hepática anormal, hiperbilirubinemia
Investigaciones	Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de urea en sangre, inversión de la onda T en electrocardiograma, aumento de gammaglutamiltransferasa, prolongación de la onda QT del electrocardiograma
Trastornos Metabólicos y Nutricionales	Acidosis, hiperpotasemia, hipoglucemia, hipovolemia, hipernatremia
Trastornos del Sistema Nervioso	Convulsiones, mareo, dolor de cabeza, neuralgia, neuritis, desórdenes del habla
Trastornos Psiquiátricos	Agitación, estado de confusión, delirio, alucinaciones, ilusiones
Trastornos Renales y Urinarios	Oliguria, poliuria
Trastornos Respiratorios, Torácico y Mediastinos	Apnea, broncoespasmo, disnea, hipercapnia, hipoventilación, hipoxia, congestión pulmonar, acidosis respiratoria
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Hiperhidrosis, prurito, erupción, urticaria
Procedimientos Médicos y Quirúrgicos	Anestesia ligera
Trastornos Vasculares	Fluctuación de la presión sanguínea, hemorragia, hipertensión, hipotensión

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo [PER.AEReporting@pfizer.com](mailto:PER.AEReporting@pfizer.com), llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico [farmacovigilancia@minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@minsa.gob.pe) a través del formato correspondiente.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 10.1 Anestésicos, Sedantes, Hipnóticos, Opioides

La administración conjunta de PRECEDEX<sup>®</sup> con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opiáceos puede conducir a un aumento de los efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo, y midazolam. No se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre PRECEDEX<sup>®</sup> e isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, cuando se administra conjuntamente con PRECEDEX<sup>®</sup>, puede requerirse una disminución en la dosis de PRECEDEX<sup>®</sup> o del anestésico, sedante, hipnótico u opioide concomitante.

### 10.2 Bloqueadores Neuromusculares

En un estudio con 10 voluntarios sanos, la administración de PRECEDEX<sup>®</sup> durante 45 minutos con una concentración plasmática de 1 ng/mL no produjo aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

## 11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 11.1 Embarazo

#### Resumen de Riesgos

Los datos disponibles de ensayos controlados aleatorizados publicados e informes de casos durante varias décadas de uso con dexmedetomidina administrada por vía intravenosa durante el embarazo no han identificado un riesgo asociado al medicamento por anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos; sin embargo, las exposiciones reportadas ocurrieron después del primer trimestre. La mayoría de los datos disponibles se basan en estudios con exposiciones que ocurrieron en el momento del parto por cesárea, y estos estudios no han identificado un efecto adverso sobre los resultados maternos o las puntuaciones de Apgar del bebé. Los datos disponibles indican que la dexmedetomidina atraviesa la placenta.

En estudios de reproducción animal, se produjo toxicidad fetal que disminuyó la viabilidad fetal y redujo los fetos vivos con la administración subcutánea de dexmedetomidina a ratas preñadas durante la organogénesis en dosis 1,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 17,8 mcg/kg/día.

Se produjo toxicidad en el desarrollo (bajo peso de las crías, de las crías adultas, disminución de la fuerza de agarre de F1, aumento de la pérdida de implantación temprana y disminución de la viabilidad de la descendencia de segunda generación) cuando se administró dexmedetomidina por vía subcutánea a ratas preñadas en dosis inferiores a la dosis clínica desde el final del embarazo hasta la lactancia y destete (ver Datos).

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos de Animales*

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas se observó un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y una reducción de los fetos vivos en presencia de la toxicidad materna (es decir, disminución del peso corporal), en el que se administraron dosis subcutáneas de dexmedetomidina de 200 mcg/kg/día (equivalente a 1,8 veces la DMRH intravenosa de 17,8 mcg/kg/día según el área de superficie corporal [ASC]) en ratas gestantes durante el período de organogénesis (día de gestación [GD, por sus siglas en inglés] 6 a 15). No se reportaron malformaciones.

No se observaron malformaciones ni toxicidad embriofetal en un estudio de desarrollo embriofetal de conejos en el que se administró dexmedetomidina por vía intravenosa a dosis de hasta 96 mcg/kg/día (aproximadamente la mitad de la exposición humana de la DMRH basada en el ABC [área bajo la curva]) durante el período de organogénesis (GD 6 a 18).

En un estudio de toxicología del desarrollo en ratas en el que se administró dexmedetomidina por vía subcutánea a hembras preñadas a dosis de 8 mcg/kg/día (0,07 veces la DMRH según el ASC) durante la última etapa del embarazo hasta la lactancia y destete (GD 16 al día posnatal [DPN] 25), se informó una reducción del peso al nacer de las crías, de las crías adultas y de la fuerza de agarre. En el grupo de 32 mcg/kg/día (equivalente a menos de la dosis clínica basada en ASC) se produjo una disminución de la viabilidad de la descendencia de segunda generación y un aumento en la pérdida de implantación temprana junto con un retraso en el desarrollo motor cuando se permitió que la descendencia de primera generación se apareara. Este estudio limitó la dosificación al cierre del paladar duro (GD 15 a 18) hasta el destete en lugar de la dosificación desde la implantación (GD 6 a 7) hasta el destete (DPN 21).

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

## 11.2 Lactancia

### Resumen de Riesgos

La literatura publicada disponible informa la presencia de dexmedetomidina en la leche humana después de la administración intravenosa (ver Datos). No hay información sobre los efectos de la dexmedetomidina en el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Aconseje a las mujeres que vigilen la irritabilidad del lactante amamantado. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de PRECEDEX<sup>®</sup> y cualquier posible efecto adverso en el lactante amamantado por PRECEDEX<sup>®</sup> o por la condición subyacente.

### Datos

En dos estudios clínicos publicados, un total de 14 mujeres recibieron 6 mcg/kg/hora de dexmedetomidina por vía intravenosa durante 10 minutos después del parto, seguido de una perfusión continua de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hora. Se recogieron muestras de leche y sangre materna a las 0, 6, 12 y 24 horas después de suspender la dexmedetomidina. Las concentraciones de dexmedetomidina en plasma y leche fueron detectables hasta 6 horas en la mayoría de los sujetos, hasta 12 horas en un sujeto e indetectables en todos a las 24 horas. La relación leche-plasma de las concentraciones plasmáticas y de leche materna de un solo par en cada punto de tiempo osciló entre 0,53 y 0,95. La dosis infantil relativa se estimó en un rango de 0,02 a 0,098%.

## 11.3 Uso Pediátrico

### Sedación para Procedimientos No Invasivos

Se ha establecido la seguridad y eficacia de PRECEDEX<sup>®</sup> en pacientes pediátricos de 1 mes a menos de 18 años para sedación durante procedimientos no invasivos. El uso en este grupo etario se basa en un ensayo de seguridad y eficacia aleatorizado, doble ciego, con rango de dosis en pacientes pediátricos no intubados de 1 mes a menos de 17 años que requirieron sedación antes de someterse a IRM [ver Estudios clínicos (16.2)]. Se observó un aumento en la frecuencia de bradipnea, bradicardia, hipertensión e hipotensión en pacientes pediátricos tratados con PRECEDEX<sup>®</sup> [ver Reacciones Adversas (9.1)]. El perfil de seguridad global de PRECEDEX<sup>®</sup> en pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos [ver Reacciones Adversas (9.1)].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PRECEDEX<sup>®</sup> en pacientes pediátricos de menos de 1 mes.

### Sedación en la UCI

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PRECEDEX<sup>®</sup> en pacientes pediátricos para la sedación en la UCI. Se realizó un ensayo doble ciego en pacientes pediátricos y dos estudios abiertos en neonatos para evaluar la eficacia de la sedación en UCI. Estos estudios no cumplieron con los criterios de valoración de eficacia primaria y los datos de seguridad presentados no fueron suficientes para caracterizar completamente el perfil de seguridad de PRECEDEX<sup>®</sup> en estas poblaciones de pacientes.

## 11.4 Uso Geriátrico

### Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

Un total de 729 pacientes de los estudios clínicos tenían 65 años y más. Un total de 200 pacientes tenían 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 *Advertencias y Precauciones* (8.2)]. Por lo tanto, se puede considerar una reducción de la dosis en pacientes mayores de 65 años [ver *Dosis y Administración* (6.2, 6.3), *Farmacología Clínica* (14.3)].

#### Sedación en Procedimientos

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 perfusión de mantenimiento en pacientes mayores de 65 años.

### **11.5 Insuficiencia Hepática**

Dado que la depuración de PRECEDEX® disminuye a medida que aumenta la severidad de la insuficiencia hepática, se debe considerar disminuir la dosis en pacientes con la función hepática alterada [ver *Dosis y Administración* (6.2, 6.3), *Farmacología Clínica* (14.3)].

## **12. ABUSO DE DROGAS Y DEPENDENCIA**

### **12.1 Sustancia controlada**

PRECEDEX® (clorhidrato de dexmedetomidina) no es una sustancia controlada.

### **12.2 Dependencia**

El potencial de dependencia de PRECEDEX® no se ha estudiado en humanos. Sin embargo, dado que los estudios en roedores y primates han demostrado que PRECEDEX® exhibe acciones farmacológicas similares a las de la clonidina, es posible que PRECEDEX® produzca un síndrome de abstinencia similar a la clonidina en caso de discontinuación abrupta [ver *Advertencias y Precauciones* (8.5)].

## **13. SOBREDOSIS**

La tolerabilidad de PRECEDEX® se estudió en un estudio en el que se administró a sujetos adultos sanos dosis en y por encima de la dosis recomendada de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h. La máxima concentración sanguínea obtenida en este estudio fue de aproximadamente 13 veces el límite superior del rango terapéutico. Los efectos más notables encontrados en dos sujetos que recibieron las dosis más altas fueron bloqueo auriculoventricular de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó ningún compromiso hemodinámico con el bloqueo auriculoventricular y el bloqueo cardíaco se resolvió espontáneamente en el lapso de un minuto.

Cinco pacientes adultos recibieron una sobredosis de PRECEDEX® en los estudios de sedación en la unidad de cuidados intensivos. Dos de estos pacientes no reportaron síntomas; 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 perfusión de mantenimiento de 0,8 mcg/kg/h. 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 PRECEDEX® sin diluir (19,4 mcg/kg), presentó paro cardíaco del cual fue reanimado de manera exitosa.

## **14. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **14.1 Mecanismo de Acción**

PRECEDEX® es un agonista alfa<sub>2</sub>-adrenérgico de acción central relativamente selectivo con propiedades sedantes. La selectividad alfa<sub>2</sub> se observa en animales después de una perfusión intravenosa lenta con dosis bajas y medias (10– 300 mcg/kg). Se observa actividad alfa<sub>1</sub> y alfa<sub>2</sub> después de una perfusión intravenosa lenta con dosis altas (≥1000 mcg/kg) o con administración intravenosa rápida.

### **14.2 Farmacodinámica**

En un estudio en voluntarios adultos 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 PRECEDEX® mediante perfusión intravenosa con dosis dentro del rango de dosis recomendado (0,2–0,7 mcg/kg/h).

### 14.3 Farmacocinética

Después de la administración intravenosa a adultos, 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; un volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>) de aproximadamente 118 litros. Se estima que la depuración es de aproximadamente 39 L/h. 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/h cuando se administra a adultos mediante perfusión intravenosa hasta por 24 horas. La Tabla 10 muestra los principales parámetros farmacocinéticos cuando se perfundió PRECEDEX<sup>®</sup> (después de las dosis de carga apropiadas) con tasas de perfusión de mantenimiento de 0,17 mcg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 0,3 ng/mL) durante 12 y 24 horas, 0,33 mcg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 0,6 ng/mL) durante 24 horas, y 0,70 mcg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 1,25 ng/mL) durante 24 horas.

**Tabla 10: Media ± SD de Parámetros Farmacocinéticos en Adultos**

Parámetro	Perfusión de Carga (min)/Duración Total de la perfusión (h)			
	10 min/12 h	10 min/24 h	10 min/24 h	35 min/24 h
	Concentración Plasmática Objetivo de PRECEDEX <sup>®</sup> (ng/mL) y Dosis (mcg/kg/h)			
	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 <sub>ss</sub> , litro	88,7 ± 22,9	102,4 ± 20,3	93,6 ± 17,0	99,6 ± 17,8
C <sub>ss</sub> Media <sup>#</sup> , 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 = aclaramiento, V<sub>ss</sub> = volumen de distribución en estado estacionario.

\* Presentado como media armónica y pseudo desviación estándar.

# Media C<sub>ss</sub> = Concentración promedio en estado estacionario de dexmedetomidina. La media de C<sub>ss</sub> se calculó en base al muestreo posterior a las dosis desde 2,5 hasta 9 horas para una perfusión de 12 horas y el muestreo posterior a la dosis desde 2,5 hasta 18 horas para las perfusiones 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.

Los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina en adultos después de la dosis de mantenimiento de PRECEDEX<sup>®</sup> de 0,2 a 1,4 mcg/kg/h durante >24 horas fueron similares a los parámetros farmacocinéticos (PK) después de la dosis de mantenimiento de PRECEDEX<sup>®</sup> durante <24 horas en otros estudios. Los valores de depuración (CL), volumen de distribución (V), y  $t_{1/2}$  fueron de 39,4 L/h, 152 L, y 2,67 horas, respectivamente.

#### Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>) 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 PRECEDEX<sup>®</sup> 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 PRECEDEX<sup>®</sup>. El potencial para el desplazamiento de la unión a proteínas de fenitoína, warfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina y digoxina por parte de PRECEDEX<sup>®</sup> se exploró *in vitro* y ninguno de estos compuestos pareció ser desplazado de manera significativa por PRECEDEX<sup>®</sup>.

#### 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 dexmedetomidina-N-metil O-glucurónido.

#### *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/h. 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 perfusión. 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.

#### Población Específica

##### *Pacientes Masculinos y Femeninos*

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

##### *Pacientes Geriátricos*

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 Pediátricos*

Se realizó un análisis PK poblacional con datos recogidos de pacientes pediátricos con ventilación mecánica menores de 17 años procedentes de 4 estudios clínicos. Se observó que un modelo lineal bicompartimental caracterizaba mejor los datos agrupados de concentración de dexmedetomidina. Los parámetros farmacocinéticos medios para cada grupo etario se resumen en la Tabla 11.

**Tabla 11: Estimaciones Puntuales de la Media Geométrica e Intervalos de Confianza del 95% de los Parámetros Farmacocinéticos Por Grupo Etario Pediátrico**

Grupo Etario	N	CL (L/h)	Vc (L)
1 a menos de 6 meses	14	6,94 (5,46; 8,81)	4,34 (3,25; 5,81)
6 a menos de 12 meses	15	8,15 (7,01; 9,47)	7,29 (5,57; 9,53)
12 a menos de 24 meses	13	10,76 (9,09; 12,74)	7,35 (5,59; 9,67)
2 a menos de 6 años	26	15,89 (14,00; 18,04)	13,78 (10,66; 17,83)
6 a menos de 17 años	28	24,45 (19,34; 30,92)	24,47 (17,06; 35,10)

Abreviaturas: CL = aclaramiento plasmático, Vc = volumen del compartimiento central

##### *Pacientes con Insuficiencia Hepática*

En sujetos adultos 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 adultos sanos normales, respectivamente. La media de depuración del fármaco libre fue de 59%, 51% y 32% de los observados en sujetos adultos sanos normales, respectivamente.

Aunque PRECEDEX<sup>®</sup> se dosifica para su efecto, puede ser necesario considerar una reducción de la dosis en sujetos con insuficiencia hepática [ver *Dosis y Administración (6.2), Advertencias y Precauciones (8.8)*].

#### Pacientes con Insuficiencia Renal

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

#### Estudios de Interacciones Medicamentosas

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

## **15. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **15.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

#### 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 clastogénico *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 hembra 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/m<sup>2</sup>) administradas desde 10 semanas antes del apareamiento en machos, y desde 3 semanas antes del apareamiento y durante el apareamiento en hembras.

### **15.2 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 perfusiones subcutáneas continuas de dexmedetomidina a 3 mcg/kg/h y a 10 mcg/kg/h 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.

## **16. ESTUDIOS CLÍNICOS**

La seguridad y la eficacia de PRECEDEX<sup>®</sup> se ha evaluado en cuatro estudios clínicos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1185 pacientes adultos.

### **16.1 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<sup>®</sup> comparando la cantidad del medicamento de rescate (midazolam en uno de los estudios y propofol en el segundo) requerida para obtener el nivel de sedación especificado (utilizando la Escala estandarizada de Sedación de Ramsay) entre PRECEDEX<sup>®</sup> 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 12.



**Tabla 12: 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 perfusión intravenosa con una dosis de 0,4 mcg/kg/h (con un ajuste permitido entre 0,2 y 0,7 mcg/kg/h) después de una perfusión inicial de carga intravenosa de 1 mcg/kg durante 10 minutos. La tasa de perfusión del medicamento en estudio se ajustó para mantener una escala de sedación de Ramsay  $\geq 3$ . A los pacientes se les permitió recibir midazolam “de rescate” según fuera necesario para aumentar la perfusión del medicamento en estudio. Además, se administró sulfato de morfina para el dolor según fuera necesario. La principal medida de resultados 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 13).

Un segundo análisis primario prospectivo evaluó los efectos sedantes de PRECEDEX® comparando el porcentaje de pacientes adultos que obtuvieron una escala de sedación de Ramsay  $\geq 3$  durante la intubación sin el uso de un medicamento de rescate adicional. Un porcentaje de pacientes adultos significativamente más alto en el grupo con PRECEDEX® mantuvo una escala de sedación de Ramsay  $\geq 3$  sin recibir ninguna cantidad de midazolam de rescate en comparación con el grupo con placebo (ver la Tabla 13).

**Tabla 13: Uso de Midazolam como Medicamento de Rescate Durante la Intubación (ITT) Estudio Uno**

	Placebo (N = 175)	PRECEDEX® (N = 178)	valor p
<b>Media de Dosis Total (mg) de Midazolam</b>	19 mg	5 mg	0,0011*
Desviación Estándar	53 mg	19 mg	
<b>Uso Categorizado de Midazolam</b>			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	<0,001**
0–4 mg	34 (19%)	36 (20%)	
>4 mg	98 (56%)	34 (19%)	

La población ITT (con intención de tratamiento) 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 adultos 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/h). 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 perfusión intravenosa con una dosis de 0,4 mcg/kg/h (con un ajuste permitido entre 0,2 y 0,7 mcg/kg/h) después de una perfusión de carga inicial de 1 mcg/kg intravenoso durante 10 minutos. La perfusión del medicamento en estudio se ajustó para mantener una escala de sedación de Ramsay  $\geq 3$ . A los pacientes se les permitió recibir propofol “de rescate” según fuera necesario para aumentar la perfusión 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 adultos aleatorizados a placebo recibieron significativamente más propofol que los pacientes aleatorizados a PRECEDEX® (ver la Tabla 14).

Un porcentaje significativamente más alto de pacientes adultos en el grupo con PRECEDEX® en comparación con el grupo con placebo mantuvo una escala de sedación de Ramsay  $\geq 3$  sin recibir ninguna cantidad de propofol de rescate (ver la Tabla 14).

**Tabla 14: Uso de Propofol como Medicamento de Rescate Durante Intubación (ITT) Estudio Dos**

	<b>Placebo (N = 198)</b>	<b>PRECEDEX® (N = 203)</b>	<b>valor p</b>
<b>Media de la Dosis Total de (mg) Propofol</b>	513 mg	72 mg	<0,0001*
Desviación Estándar	782 mg	249 mg	
<b>Uso Categorizado de Propofol</b>			
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 adultos 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/h). Además, el 41% (83 de 203 pacientes) de los pacientes con PRECEDEX® no recibieron sulfato de morfina para el dolor contra el 15% (30 de 198 pacientes) en el grupo con placebo.

En un estudio clínico controlado, PRECEDEX® se comparó con midazolam para sedación en UCI durante más de 24 horas de duración. PRECEDEX® no demostró ser superior al midazolam en el objetivo primario de eficacia, el porcentaje de tiempo en que los pacientes se mantuvieron adecuadamente sedados (81% versus 81%). Además, la administración de PRECEDEX® durante más de 24 horas se asoció con tolerancia, taquifilaxia, y un aumento de eventos adversos relacionados con la dosis [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

## 16.2 Sedación en Procedimientos

### Pacientes Adultos

La seguridad y la eficacia de PRECEDEX® para la sedación de pacientes adultos 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 adultos que se sometieron a una variedad de cirugías/procedimientos electivos realizados bajo una anestesia controlada. El Estudio 2 evaluó PRECEDEX® en pacientes adultos 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 adultos que no requirieron midazolam de rescate para obtener el nivel especificado de sedación utilizando la Escala estandarizada de Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador (ver la Tabla 15).

**Tabla 15: Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador**

<b>Categorías de la Evaluación</b>				
<b>Respuesta</b>	<b>Habla</b>	<b>Expresión Facial</b>	<b>Ojos</b>	<b>Escala Compuesta</b>
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	Dificultad 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 adultos fueron aleatorizados para recibir una perfusión de carga de PRECEDEX® 1 mcg/kg, PRECEDEX® 0,5 mcg/kg, o placebo (solución salina normal) administrada durante 10 minutos y seguida por una perfusión de mantenimiento iniciada en 0,6 mcg/kg/h. La perfusión de mantenimiento del medicamento en estudio podía titularse desde 0,2 mcg/kg/h hasta 1 mcg/kg/h para obtener la escala de sedación objetivo (Escala de Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador  $\leq 4$ ). Se permitió a los pacientes adultos recibir midazolam de rescate según fuera necesario para obtener y/o mantener una Escala de Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador  $\leq 4$ . 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 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 15).

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  $\geq 2$  (ver la Tabla 12). Los pacientes adultos fueron aleatorizados para recibir una perfusión de carga de 1 mcg/kg de PRECEDEX® o placebo (solución salina normal) administrado durante 10 minutos y seguido por una perfusión de mantenimiento fija de 0,7 mcg/kg/h. Después de obtener el nivel deseado de sedación, se produjo topicalización de las vías aéreas. A los pacientes adultos se les permitió recibir midazolam de rescate según fuera necesario para obtener y/o mantener una Escala de Sedación de Ramsay  $\geq 2$ . Las características demográficas fueron similares entre los grupos con PRECEDEX® y los grupos de comparación. Para resultados de eficacia ver la Tabla 16.

**Tabla 16: Resultados Clave de Eficacia en los Estudios de Sedación en Procedimientos en Adultos**

Estudio	Perfusión de Carga Grupo de Tratamiento	Cantidad de Pacientes Reclutados <sup>a</sup>	% Que No Requirió Rescate Con Midazolam	Intervalo de Confianza <sup>b</sup> sobre Diferencia contra Placebo	Media (SD) de la Dosis Total (mg) de Midazolam de Rescate Requerido	Intervalo de Confianza <sup>b</sup> 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)	–

<sup>a</sup> Basado en la población ITT definida como todos los pacientes aleatorizados y tratados.

<sup>b</sup> Aproximación de normal a binomial con corrección de continuidad.

#### Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de PRECEDEX® para la sedación de pacientes pediátricos no intubados de 1 mes a menos de 17 años sometidos a IRM se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de rango de dosis, controlado por la dosis, multicéntrico, utilizando 3 dosis diferentes de PRECEDEX®. Se evaluaron las propiedades sedantes de PRECEDEX® por grupo de edad y por porcentaje de pacientes pediátricos en el nivel de dosis alta frente al nivel de dosis baja que no

necesitaron propofol concomitante para completar la IRM.

Se aleatorizó a un total de 122 pacientes pediátricos al grupo de dosis baja del PRECEDEX® (42 de 122), al grupo de dosis media (42 de 122) o al grupo de tratamiento de dosis alta (38 de 122). Todos los pacientes recibieron una perfusión de la dosis de carga de PRECEDEX® durante 10 minutos seguida de una perfusión de mantenimiento durante el tiempo que duró la IRM (Tabla 17). Si no se alcanzaba un nivel adecuado de sedación dentro de los 5 minutos posteriores al inicio de la perfusión de mantenimiento de PRECEDEX®, los pacientes podían recibir propofol concomitante según fuera necesario de acuerdo con el criterio clínico para lograr y/o mantener una sedación adecuada.

**Tabla 17. Dosis de Carga y Mantenimiento de PRECEDEX®**

Edad	Dosis Alta		Dosis Media		Dosis Baja	
	Dosis de Carga (10 min)	Dosis de Mantenimiento	Dosis de Carga (10 min)	Dosis de Mantenimiento	Dosis de Carga (10 min)	Dosis de Mantenimiento
1 mes a menos de 2 años	1,5 mcg/kg	1,5 mcg/kg/h	1 mcg/kg	1 mcg/kg/h	0,5 mcg/kg	0,5 mcg/kg/h
2 a menos de 17 años	2 mcg/kg	1,5 mcg/kg/h	1,2 mcg/kg	1 mcg/kg/h	0,5 mcg/kg	0,5 mcg/kg/h

Los resultados principales de eficacia de este estudio pediátrico de sedación durante el procedimiento se resumen en la Tabla 18. En el grupo combinado de edad, el porcentaje de pacientes pediátricos que no necesitaron propofol concomitante fue del 14,3% (6/42) en el grupo de dosis baja y del 63,2% (24/38) en el grupo de dosis alta. El porcentaje de pacientes en la dosis alta de PRECEDEX® que completaron la IRM sin propofol concomitante fue estadísticamente mayor que el porcentaje en el grupo de dosis baja de PRECEDEX® ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 18. Porcentaje de Pacientes Pediátricos que no Requirieron Propofol Concomitante por Grupo Etario y En General**

Grupo Etario		Dosis Alta	Dosis Media	Dosis Baja	Dosis Alta vs Dosis Baja	
		n (%) IC del 95%*	n (%) IC del 95%*	n (%) IC del 95%*	Odds Ratio IC del 95%**	Valor p**
1 mes a menos de 2 años	N = 59	9/18 (50,0%) (0,26; 0,74)	2/21 (9,5%) (0,01; 0,30)	2/20 (15,0%) (0,03; 0,38)	0,18 (0,04; 0,82)	0,022
2 a menos de 17 años	N = 63	15/20 (75,0%) (0,51; 0,91)	13/21 (61,9%) (0,38; 0,82)	3/22 (13,6%) (0,03; 0,35)	0,05 (0,01; 0,26)	<0,001
<b>En General</b>	N = 122	24/38 (63,2%) (0,46; 0,78)	15/42 (35,7%) (0,22; 0,52)	6/42 (14,3%) (0,05; 0,29)	0,10 (0,03; 0,29)	<0,001

\* IC del 95% exacto de la proporción de sujetos que no requirieron Propofol en cada nivel de dosis.

\*\* Valores p; IC es el intervalo de confianza del *odds ratio*.

En segundo lugar, también se evaluaron las propiedades sedantes mediante el examen del porcentaje de tiempo con un puntaje de sedación objetivo usando la Escala de Estado de Sedación Pediátrica (PSSSS, por sus siglas en inglés). La PSSS es una escala validada de 6 puntos diseñada específicamente para evaluar a pacientes pediátricos sometidos a sedación para procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La PSSS mide la efectividad y la calidad de la sedación durante el procedimiento en niños. El nivel de sedación objetivo se indicó con un puntaje de PSSS de 2 (es decir, el paciente está tranquilo [dormido o despierto], no se mueve durante el procedimiento, no tiene el ceño fruncido que indica dolor o ansiedad, y no hay verbalización de ninguna queja).

En el grupo de dosis alta del PRECEDEX®, los pacientes pediátricos tanto en el grupo de edad combinado como en el grupo de edad individual se encontraban en el puntaje objetivo de la escala de clasificación de la sedación (PSSS de 2) para una media de >87% del tiempo durante la perfusión de mantenimiento de PRECEDEX®. Tanto en el grupo de edad combinado como en el individual, se observó un aumento en el porcentaje de tiempo en el puntaje objetivo de la escala de clasificación de sedación (PSSS de 2) con el aumento de la dosis de PRECEDEX®.

## 17. DATOS FARMACÉUTICOS

### 17.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, agua para inyección y nitrógeno.

### 17.2 Incompatibilidades

La perfusión de PRECEDEX® no debe administrarse conjuntamente a través del mismo catéter intravenoso con sangre o plasma debido a que no se ha establecido la compatibilidad física.

PRECEDEX® ha demostrado ser incompatible cuando se administra con los siguientes medicamentos: anfotericina B, diazepam.

Se demostró que PRECEDEX® es compatible al administrarse con los siguientes líquidos intravenosos:

- Cloruro de sodio al 0,9% en agua.
- Dextrosa en agua al 5%.
- Manitol al 20%.
- Solución de lactato de Ringer.
- Solución de sulfato de magnesio a 100 mg/mL.
- Solución de cloruro de potasio al 0,3%.

### 17.3 Tiempo de vida útil

No lo use después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

### 17.4 Precauciones especiales para su conservación

Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

### 17.5 Naturaleza y contenido del envase

PRECEDEX® 100 mcg/mL (200 mcg/2mL) Concentrado para Solución para Perfusión.

Caja de cartón conteniendo 1, 5 y 25 viales de vidrio tipo I, incoloro por 2 mL c/u con tapón de jebe color gris y sello de aluminio tipo Flip-off.

PRECEDEX® 200 mcg/50 mL Solución para Perfusión.

Caja de cartón conteniendo 1, 10 o 20 viales de vidrio tipo I, incoloro de 50 mL con tapón de bromobutilo gris oscuro y tapa precinto de aluminio (flip off) o cierre de aluminio, tapa flip off color verde claro.

PRECEDEX® 400 mcg/100 mL Solución para Perfusión.

Caja de cartón conteniendo 1, 10 o 20 viales de vidrio tipo I incoloro de 100 mL con tapón de bromobutilo gris oscuro y precinto de Aluminio (Flip off)

Caja de cartón conteniendo 1, 10 o 20 viales de vidrio tipo I incoloro de 100 mL con tapón de bromobutilo gris oscuro y cierre de aluminio con tapa Flip off color azul.

### 17.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

PRECEDEX® solución para perfusión en cloruro de sodio al 0,9%

PRECEDEX® (clorhidrato de dexmedetomidina 4 mcg/mL en solución de cloruro de sodio al 0,9%) está disponible como, 200 mcg/50 mL (4 mcg/mL) y 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL) en vial de vidrio tipo I, incoloro de 50 mL y 100 mL, respectivamente. Los envases están diseñados solamente para un único uso.

PRECEDEX® está indicado para sedación intravenosa a corto plazo. La dosificación debe ser individualizada y titulada hasta el efecto clínico deseado. La presión arterial, la frecuencia cardíaca y los niveles de oxígeno deberán controlarse continuamente durante la perfusión de PRECEDEX® y según sea apropiado clínicamente después de la suspensión.

- Cuando se administra la perfusión de PRECEDEX® durante más de 6 horas, los pacientes deben ser informados para reportar nerviosismo, agitación y dolores de cabeza que puedan presentarse hasta por 48 horas.

Adicionalmente, se debe informar a los pacientes para que reporten síntomas que puedan presentarse dentro de las 48 horas después de la administración de PRECEDEX<sup>®</sup> como: debilidad, confusión, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolor abdominal, necesidad de consumir sal, diarrea, estreñimiento, mareo o vértigo.

- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
- Consulte a su médico o a su farmacéutico.

LLD\_Per\_USPI\_16Dec2022\_v1