



**PRECEDEX®**

*(Clorhidrato de Dexmedetomidina)*

**Solución Inyectable para Infusión intravenosa  
Solución para Perfusión**

## **1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

PRECEDEX® 100 mcg/mL (200 mcg/2mL) Solución Inyectable para Infusión intravenosa

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/2mL) Solución Inyectable para Infusión intravenosa 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**

Solución Inyectable para Infusión intravenosa

Solución para perfusión

## **5. INDICACIONES Y USO**

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

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

PRECEDEX® se ha administrado mediante infusión continua en pacientes 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 no intubados antes de y/o durante procedimientos quirúrgicos y de otro tipo.

## **6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **6.1 Lineamientos de Dosificación**

- La dosificación de PRECEDEX® debe ser individualizada y titulada para la respuesta clínica deseada.
- PRECEDEX® no está indicado para infusiones que duren más de 24 horas.
- PRECEDEX® debe administrarse utilizando un dispositivo de infusión controlada.

### **6.2 Información sobre la Dosificación**

**Tabla 1: Información sobre la Dosificación**

INDICACIÓN	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
<b>Inicio de Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos</b>	<p><b>Para pacientes adultos:</b> una infusión de carga de 1 mcg/kg durante <b>10 minutos</b>.</p> <p><b>Para pacientes adultos trasladados desde una terapia de sedación alternativa:</b> puede no requerirse una dosis de carga [ver <i>Dosis y Administración (6.2)</i>].</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años de edad:</b> se debe considerar 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> debe considerarse 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 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.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años de edad:</b> se debe considerar 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> se debe considerar 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 infusión de carga de 1 mcg/kg durante 10 minutos. Para procedimientos menos invasivos como la cirugía oftálmica, puede ser adecuada una infusión de carga de 0.5 mcg/kg administrada durante 10 minutos.</p> <p><b>Para pacientes despiertos con intubación con fibra óptica:</b> una infusión de carga de 1 mcg/kg durante 10 minutos.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años de edad:</b> una infusión de carga de 0.5 mcg/kg durante 10 minutos [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.5)</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con deterioro de la función hepática:</b> se debe considerar 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 infusión de mantenimiento generalmente se inicia a 0.6 mcg/kg/hr y se titula para obtener el efecto clínico deseado con dosis que varían desde 0.2 hasta 1 mcg/kg/hr. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para alcanzar el nivel de sedación objetivo.</p> <p><b>Para pacientes despiertos con intubación con fibra óptica:</b> se recomienda una infusión de mantenimiento de 0.7 mcg/kg/hr hasta asegurar el tubo endotraqueal.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años de edad:</b> se debe considerar 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> se debe considerar una disminución en la dosis [ver <i>Uso en Poblaciones Específicas (11.6)</i>, <i>Farmacología Clínica (14.3)</i>].</p>

### 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 (8.7)*, *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.

### **PRECEDEX® 100 mcg/mL (200 mcg/2mL) Solución para inyección, infusión intravenosa**

PRECEDEX® debe diluirse con una inyección 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 infusión de mantenimiento.

Para preparar la infusión, retire 2 mL de PRECEDEX® Solución para Inyección, y añada a 48 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9% hasta un total de 50 mL. Agitar 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 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.

Se han asociado informes de hipotensión y bradicardia con la infusión de PRECEDEX®. Algunos de estos casos han resultado en muerte. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir disminuir o detener la infusión 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, glicopirrolato o 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 infusión 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 a 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 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 suspensión del medicamento en estudio, con una frecuencia menor al 5%. Si se presenta taquicardia y/o hipertensión después de la suspensión de PRECEDEX®, 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 PRECEDEX® (< 6 horas).

### **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 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)*].

## **9. REACCIONES ADVERSAS**

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

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas encontradas 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 encontradas en la práctica.

El uso de PRECEDEX® se ha asociado con las siguientes reacciones adversas serias:

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

Las reacciones adversas más comunes que surgen del tratamiento, y que se presentan en más de 2% de los pacientes 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 infusión 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/hr (rango: 0.1 a 6.0) y la media de la duración de la infusión fue de 15.9 horas (rango: 0.2 a 157.2). La población tenía entre 17 y 88 años de edad, el 43% tenía 65 años de edad o más, 77% eran de sexo masculino y 93% eran caucásicos. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se presentaron con una incidencia de > 2% se proporcionan en la Tabla 2. Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipotensión, bradicardia y sequedad bucal [ver Advertencias y Precauciones (8.2)].

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

Evento Adverso	PRECEDEX® Total (N = 1007) (%)	PRECEDEX® Aleatorizado (N = 798) (%)	Placebo (N = 400) (%)	Propofol (N = 188) (%)
Hipotensión	25%	24%	12%	13%
Hipertensión	12%	13%	19%	4%
Náusea	9%	9%	9%	11%
Bradicardia	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 infusión 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, vómitos, hipoxia, taquicardia y anemia (ver Tabla 3).

**Tabla 3: 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 infusión 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%
Bradicardia	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 4 se presentan los principales eventos adversos emergentes del tratamiento que se presentaron en pacientes tratados con dexmedetomidina o midazolam en el estudio aleatorizado con comparador activo con infusión continua para sedación a largo plazo en la unidad de cuidados intensivos. En la Tabla 5 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 4: 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 infusión 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%
Bradycardia <sup>2</sup>	42%	19%
Bradycardia 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%
Hipocalemia	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%

<sup>†</sup> 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  $\leq 30\%$  menor al valor previo a la infusión del medicamento en estudio.

<sup>2</sup> Bradycardia se definió en términos absolutos como <40 lpm o en términos relativos como  $\leq 30\%$  menor al valor previo a la infusión 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  $\geq 30\%$  mayor al valor previo a la infusión del medicamento en estudio.

<sup>4</sup> Taquicardia se definió en términos absolutos como >120 lpm o en términos relativos como  $\geq 30\%$  mayor al valor previo a la infusión 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 5. 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/hr		
	$\leq 0.7^*$ (N = 95)	$>0.7$ a $\leq 1.1^*$ (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

La información sobre las reacciones adversas se deriva de dos ensayos para la sedación en procedimientos [ver Estudios Clínicos (16.2)] en donde 318 pacientes recibieron PRECEDEX®. 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/hr (rango: 0.3 a 6.1) y la media de la duración de la infusión fue de 1.5 horas (rango: 0.1 a 6.2). La población tenía entre 18 y 93 años de edad, ASA I-IV, 30% tenía 65 o más años de edad, 52% eran de sexo masculino y 61% eran caucásicos.

Las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se presentaron con una incidencia de >2% se presentan en la Tabla 6. 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® y el comparador en ambos estudios.

**Tabla 6: Reacciones Adversas Con Incidencia de > 2% — Población con Sedación en Procedimientos**

Evento Adverso	PRECEDEX® (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 infusión 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 infusión del medicamento en estudio.

<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 infusión 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 infusión del medicamento en estudio.

<sup>6</sup> Hipoxia se definió en términos absolutos y relativos como SpO2 <90% o 10% de disminución desde la basal.

### 9.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

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

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® durante el uso posterior a la aprobación del medicamento.

**Tabla 7: Reacciones Adversas Experimentadas Durante el Uso Posterior a la aprobación de PRECEDEX®**

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

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 10.1 Anestésicos, Sedantes, Hipnóticos, Opioides

La administración conjunta de PRECEDEX® 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® e isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, cuando se administra conjuntamente con PRECEDEX®, puede requerirse una disminución en la dosis de PRECEDEX® o del anestésico, sedante, hipnótico u opioide concomitante.

### 10.2 Bloqueadores Neuromusculares

En un estudio con 10 voluntarios sanos, la administración de PRECEDEX® 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

#### Embarazo Categoría C

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de PRECEDEX® en mujeres embarazadas. En un estudio *in vitro* en placenta humana, se presentó transferencia placentaria de dexmedetomidina. En un estudio en ratas preñadas, se observó transferencia placentaria de dexmedetomidina cuando se administró dexmedetomidina radiomarcada por vía subcutánea. Por lo tanto, se debe esperar exposición fetal en humanos, y PRECEDEX® debe ser utilizado en el embarazo solamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

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 (representando una dosis aproximadamente igual a la máxima dosis intravenosa humana recomendada basada 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 (representando aproximadamente la mitad de la exposición con la máxima dosis humana recomendada basada en una comparación del área plasmática bajo la curva de tiempo). Sin embargo, se observó toxicidad fetal, de acuerdo con la evidencia de aumento de pérdidas posteriores a la implantación y disminución de crías vivas, en ratas con dosis subcutánea de 200 mcg/kg. La dosis sin efecto en ratas fue de 20 mcg/kg (representando una dosis menor a la máxima dosis intravenosa humana recomendada basada en una comparación del área de superficie corporal). En otro estudio de toxicidad reproductiva al administrar dexmedetomidina por vía subcutánea a ratas preñadas de 8 y 32 mcg/kg (representando una dosis menor a la máxima dosis intravenosa humana recomendada basado en una comparación de superficie de área corporal) desde el día 16 de gestación hasta el destete, se observaron menores pesos en las crías. Además, cuando a las crías del grupo de 32 mcg/kg se les permitió reproducirse, se encontró aumento en toxicidad fetal y embrionaria y retrasos en el desarrollo motor en las crías de segunda generación.

### **11.2 Trabajo de Parto y Parto**

No se ha estudiado la seguridad de PRECEDEX<sup>®</sup> durante el trabajo de parto y parto.

### **11.3 Madres en Lactancia**

Se desconoce si PRECEDEX<sup>®</sup> se excreta en la leche materna. La dexmedetomidina radiomarcada administrada por vía subcutánea a ratas hembras en lactancia fue excretada en la leche. Debido a que varios medicamentos son excretados en la leche humana, se debe tener precaución cuando PRECEDEX<sup>®</sup> se administra a una mujer en lactancia.

### **11.4 Uso Pediátrico**

La seguridad y la eficacia no se han establecido para la Sedación de procedimiento o en UCI en pacientes pediátricos. 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 esta población de pacientes. El uso de PRECEDEX<sup>®</sup> para la sedación durante procedimientos en pacientes pediátricos no ha sido evaluado.

### **11.5 Uso Geriátrico**

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

Un total de 729 pacientes de los estudios clínicos tenían 65 años de edad o más. Un total de 200 pacientes tenían 75 años de edad o más. En los pacientes mayores de 65 años de edad, se encontró una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión después de la administración de PRECEDEX<sup>®</sup> [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*]. Por lo tanto, se puede considerar una reducción de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad [*ver Dosis y Administración (6.2) y Farmacología Clínica (14.3)*].

#### **Sedación en Procedimientos**

Un total de 131 pacientes en los estudios clínicos tenían 65 años de edad o más. Un total de 47 pacientes tenían 75 años de edad o más. La hipotensión ocurrió con mayor incidencia en pacientes tratados con PRECEDEX<sup>®</sup> 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 de edad.

### **11.6 Insuficiencia Hepática**

Dado que la depuración de PRECEDEX<sup>®</sup> 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) y Farmacología Clínica (14.3)*].

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

### **12.1 Sustancia controlada**

PRECEDEX<sup>®</sup> (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/hr. 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 plazo 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 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 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 relativamente selectivo con propiedades sedantes. La selectividad alfa<sub>2</sub> se observa en animales después de una infusión 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 infusión intravenosa lenta con dosis altas (≥1000 mcg/kg) o con administración intravenosa rápida.

### 14.2 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 PRECEDEX® mediante infusión intravenosa con dosis dentro del rango de dosis recomendado (0.2–0.7 mcg/kg/hr).

### 14.3 Farmacocinética

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; un volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{ss}$ ) 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/hr cuando se administra mediante infusión intravenosa hasta por 24 horas. La Tabla 8 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 8: 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)			
	<b>0.3/0.17</b>	<b>0.3/0.17</b>	<b>0.6/0.33</b>	<b>1.25/0.70</b>
$t_{1/2}^*$ , 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

<b>V<sub>ss</sub>, litro</b>	88.7 ± 22.9	102.4 ± 20.3	93.6 ± 17.0	99.6 ± 17.8
<b>Media.C<sub>ss</sub><sup>#</sup>, ng/mL</b>	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.67 ± 0.10	1.37 ± 0.20

\* 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 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.

Los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina después de la dosis de mantenimiento de PRECEDEX<sup>®</sup> de 0.2 a 1.4 mcg/kg/hr durante >24 horas fueron similares a los parámetros 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<sub>1/2</sub> fueron de 39.4 L/hr, 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>.

### 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.

### Eliminación

La vida media de eliminación terminal (t<sub>1/2</sub>) 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 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.

### Género

No se observó diferencia en la farmacocinética de PRECEDEX<sup>®</sup> debido al sexo.

### Geriatría

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).

### **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 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* (8.7)].

### **Insuficiencia Renal**

La farmacocinética de PRECEDEX® ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ , 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.

### **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**

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

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.

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 en base a 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) 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.

## **16. ESTUDIOS CLÍNICOS**

La seguridad y la eficacia de PRECEDEX® 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® 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® 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 9.

**Tabla 9: 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 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 inicial de carga intravenosa de 1 mcg/kg durante 10 minutos. La tasa de infusión 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 infusión 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 10).

Un segundo análisis primario prospectivo evaluó los efectos sedantes de PRECEDEX® comparando el porcentaje de pacientes 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 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 10).

**Tabla 10: 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 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 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  $\geq 3$ . 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 11).

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  $\geq 3$  sin recibir ninguna cantidad de propofol de rescate (ver la Tabla 11).

Tabla 11: Uso de Propofol como Medicamento de Rescate Durante Intubación (ITT)

<b>Estudio Dos</b>			
	<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 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

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 estandarizada de Evaluación de Alerta/Sedación por parte del Observador (ver la Tabla 12).

Tabla 12: 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 fueron aleatorizados para recibir una infusión 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 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  $\leq 4$ ). 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  $\leq 4$ . 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 13).

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 9). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una infusión de carga de 1 mcg/kg de PRECEDEX® o placebo (solución salina normal) administrado durante 10 minutos y seguido 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  $\geq 2$ . Las características demográficas fueron similares entre los grupos con PRECEDEX® y los grupos de comparación. Para resultados de eficacia ver la Tabla 13.

**Tabla 13: Resultados Clave de Eficacia en los Estudios de Sedación en Procedimientos**

Estudio	Infusión 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.

## 17. DATOS FARMACÉUTICOS



### **17.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio, agua para inyección y nitrógeno.

### **17.2 Incompatibilidades**

La infusión 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: amfotericina 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 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 infusión de PRECEDEX® y según sea apropiado clínicamente después de la suspensión.

- Cuando se administra la infusión 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® 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.

Teléfono: +511-615-2100

LLD\_Per\_USPI\_11Apr2016\_v3