

**PRECEDEX®**  
**DEXMEDETOMIDINA**  
**100 µg/ml**

Solución inyectable para perfusión intravenosa previa dilución

Venta bajo receta profesional

Industria Estadounidense

**COMPOSICIÓN**

**Cada ml de Precedex contiene:** Clorhidrato de Dexmedetomidina 118 µg (equivalente a 100 µg de Dexmedetomidina base). Cloruro de sodio, Agua para inyectables c.s.

**INDICACIONES Y USO**

**Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos**

Precedex está indicado para la sedación de pacientes inicialmente intubados y ventilados mecánicamente durante el tratamiento en el ámbito de cuidados intensivos. Precedex se debe administrar por infusión continua sin exceder las 24 horas.

Precedex se ha administrado por infusión continua en pacientes conectados a ventilación mecánica antes, durante y luego de la extubación. No es necesario suspender el tratamiento con Precedex antes de la extubación.

**Sedación procedimental**

Precedex está indicado para la sedación de pacientes no intubados antes y/o durante procedimientos quirúrgicos u otro tipo de procedimientos.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

**Guía de dosificación**

- La dosificación de Precedex deberá individualizarse y titularse para la respuesta clínica deseada.
- Precedex no está indicado para infusiones que superen las 24 horas.
- Precedex deberá administrarse mediante un dispositivo de infusión controlada.

**Información de la dosis**

**Tabla 1: Información de la dosis**

INDICACIÓN	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
Comienzo de la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos	<p><b>Para pacientes adultos:</b> una infusión de carga de 1 mcg/kg suministrada en un periodo de 10 minutos.</p> <p><b>Para pacientes adultos que estaban en transición de un tratamiento sedante alternativo:</b> Una dosis de carga no sería necesaria [<i>consulte Dosis y administración</i>].</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años de edad:</b> se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con disfunción hepática:</b> se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas, Farmacología Clínica</i>].</p>
Mantenimiento de la Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos	<p><b>Para pacientes adultos:</b> una infusión de mantenimiento de entre 0,2 mcg/kg/hora y 0,7 mcg/kg/hora. La tasa de la infusión de mantenimiento deberá ajustarse para alcanzar el nivel de sedación deseado.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años de edad:</b> se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con disfunción hepática:</b> se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas, Farmacología Clínica</i>].</p>
Comienzo de la sedación procedimental	<p><b>Para pacientes adultos:</b> una infusión de carga de 1 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos. Para procedimientos menos invasivos tales como una cirugía oftalmológica, puede ser suficiente una infusión de carga de 0,5 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos.</p> <p><b>Para intubación con fibra óptica en pacientes adultos despiertos:</b> una infusión de carga de 1 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años de edad:</b> una dosis de carga de 0,5 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con disfunción hepática:</b> se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas, Farmacología Clínica</i>].</p>
Mantenimiento de la sedación procedimental	<p><b>Para pacientes adultos:</b> la infusión de mantenimiento se inicia generalmente con 0,6 mcg/kg por hora y se titula para alcanzar el efecto clínico deseado con dosis que varían entre 0,2 mcg/kg por hora y 1 mcg/kg por hora. La tasa de la infusión de mantenimiento deberá ajustarse para alcanzar el nivel de sedación objetivo.</p> <p><b>Para intubación con fibra óptica en pacientes adultos despiertos:</b> se recomienda una infusión de mantenimiento de 0,7 mcg/kg por hora hasta que el tubo endotraqueal esté asegurado.</p> <p><b>Para pacientes mayores de 65 años de edad:</b> se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas</i>].</p> <p><b>Para pacientes adultos con disfunción hepática:</b> se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas, Farmacología Clínica</i>].</p>

### Ajustes de Dosis

Debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser necesaria una reducción en la dosis de Precedex u otros agentes anestésicos, sedantes, hipnóticos u opioides concomitantes cuando se administran de forma simultánea [*consulte Interacciones Medicamentosas*].

Es posible que se deba considerar una reducción de la dosis para pacientes **adultos** con deterioro hepático y para pacientes geriátricos [*consulte Advertencias y Precauciones, Uso en Poblaciones Específicas, Farmacología Clínica*].

## **Preparación de la Solución**

Se debe mantener una estricta técnica aséptica en todo momento durante la manipulación de Precedex.

Los medicamentos parenterales deberán examinarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

### **Precedex Solución para Inyección, 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL)**

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 la solución es la misma, ya sea para la dosis de carga o para la infusión de mantenimiento.

Para preparar la infusión, retire 2 mL de Precedex Solución para Inyección y agregue a 48 mL de una inyección de cloruro de sodio al 0.9% para un total de 50 mL. Agitar suavemente para mezclar bien.

## **Administración con Otros Fluidos**

La infusión de Precedex no deberá administrarse de forma simultánea, por el mismo catéter intravenoso, con sangre o plasma porque no se ha establecido la compatibilidad física.

Se demostró que Precedex es incompatible al administrarse 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 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%

## **Compatibilidad con Caucho Natural**

Los estudios de compatibilidad han demostrado la posibilidad de que Precedex sea absorbido por algunos tipos de caucho natural. A pesar de que Precedex se dosifica según el efecto deseado, se recomienda utilizar componentes de administración hechos con juntas de caucho sintético o con juntas de caucho natural recubiertas.

## **FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

### **Precedex Solución para Inyección**

Precedex Solución para Inyección, 200 mcg/2 mL de dexmedetomidina (100 mcg/mL) en un frasco de vidrio. Para ser utilizado después de la dilución.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a Precedex o a cualquiera de sus excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Administración de Medicamentos**

Precedex debe ser administrado solamente por personal experimentado en el manejo de pacientes que se encuentren en el área de cuidados intensivos o en un quirófano. Debido a los efectos farmacológicos conocidos de Precedex, los pacientes deberán monitorearse continuamente mientras reciban este medicamento.

### **Hipotensión, Bradicardia y Paro Sinusal**

Se han reportado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Precedex en voluntarios adultos jóvenes y sanos con alto tono vagal o con distintas vías de administración, incluyendo la administración intravenosa rápida o en bolo.

Se han reportado episodios de hipotensión y bradicardia asociados con la infusión de Precedex. Algunos de estos casos han terminado en muerte. Si se requiere intervención médica, el tratamiento podrá incluir la reducción o detención de la infusión de Precedex, el aumento de la

velocidad de la administración de fluidos intravenosos, la elevación de las extremidades inferiores y la utilización de agentes vasopresores. Debido a que Precedex tiene el potencial de aumentar la bradicardia producida por estímulos vagales, los médicos deben estar preparados para intervenir. Se puede considerar la administración intravenosa de agentes anticolinérgicos (como por ejemplo glicopirrolato o atropina) para modificar el tono vagal. En ensayos clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia causados por Precedex. Sin embargo, en algunos pacientes con una disfunción cardiovascular significativa, se necesitaron medidas de resucitación más avanzadas.

Se deberá actuar con prudencia al administrar Precedex a pacientes con bloqueos cardíacos avanzados y/o disfunciones ventriculares severas. Debido a que Precedex disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, se espera que la hipotensión y/o la bradicardia sean más pronunciadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica y en adultos mayores.

En ensayos clínicos en los que se administraron otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos de forma simultánea con Precedex, no se observaron efectos farmacodinámicos aditivos. Sin embargo, se debe actuar con prudencia cuando se administran dichos agentes de manera concomitante con Precedex.

### **Hipertensión Transitoria**

Se ha observado una hipertensión transitoria, principalmente durante la dosis de carga, relacionada con los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales de Precedex. Generalmente, no es necesario tratamiento para la hipertensión transitoria, aunque puede ser aconsejable una reducción en la velocidad de infusión de carga.

### **Respuesta a Estímulos**

Se ha observado que algunos pacientes bajo los efectos de Precedex se muestran excitados y alerta frente a los estímulos. Este hecho no debe contemplarse como evidencia de la falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

### **Suspensión del tratamiento**

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

Con la administración por un período de hasta 7 días, independientemente de la dosis, 12 pacientes adultos tratados con Precedex (un 5%) experimentaron por lo menos 1 evento relacionado con el retiro del medicamento en el plazo de las primeras 24 horas luego de haber suspendido el medicamento de estudio y 7 pacientes adultos tratados con Precedex (un 3%) experimentaron al menos 1 evento en el plazo de las primeras 24 a 48 horas luego de la suspensión del medicamento. Los eventos más comunes fueron náuseas, vómitos y agitación.

En pacientes adultos, los eventos de taquicardia e hipertensión que necesitaron de intervención durante las primeras 48 horas luego de haber suspendido el tratamiento con el medicamento se produjeron en frecuencias menores al 5%. Si la taquicardia y/o la hipertensión tienen lugar luego de haber suspendido el tratamiento con Precedex, se recomienda un tratamiento de apoyo.

#### **Sedación Procedimental**

No se observaron síntomas de abstinencia en pacientes adultos luego de la suspensión de infusiones a corto plazo de Precedex (<6 horas).

#### **Tolerancia y Taquifilaxia**

Se ha asociado el uso de dexmedetomidina durante un período mayor a 24 horas con la tolerancia y taquifilaxia y un aumento de reacciones adversas vinculado con la dosis [*consulte Reacciones Adversas*].

#### **Deterioro Hepático**

Ya que la eliminación de Precedex disminuye según la severidad del deterioro hepático, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática. [*consulte Dosis y Administración*].

## **REACCIONES ADVERSAS**

## Experiencia de los Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, la tasa de reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con la tasa obtenida en ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Se ha vinculado la administración de Precedex con las siguientes reacciones adversas serias:

- Hipotensión, bradicardia y paro sinusal [*consulte Advertencias y Precauciones*]
- Hipertensión transitoria [*consulte Advertencias y Precauciones*]

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, las cuales ocurren en más de un 2% de los pacientes tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos como en los estudios de sedación procedimental, incluyen la hipotensión, la bradicardia y la sequedad bucal.

## Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

La información sobre reacciones adversas surge de los ensayos de infusión continua de Precedex para la sedación en el ámbito de la Unidad de Cuidados Intensivos en los que 1007 pacientes adultos recibieron Precedex. La dosis total media fue de 7,4 mcg/kg (rango: entre 0,8 mcg/kg y 84,1 mcg/kg), la dosis media por hora fue de 0,5 mcg/kg/h (rango: entre 0,1 mcg/kg/h y 6,0 mcg/kg/h) y la duración media de infusión fue de 15,9 horas (rango: entre 0,2 horas y 157,2 horas). El rango de edad de los pacientes osciló entre 17 y 88 años, un 43% tenía  $\geq 65$  años, 77% eran hombres y 93% eran caucásicos. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron con una incidencia mayor al 2% se muestran en la Tabla 2. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la hipotensión, la bradicardia y la sequedad bucal [*consulte Advertencias y Precauciones*].

**Tabla 2: Reacciones Adversas con una Incidencia >2%: Pacientes Adultos Sedados en la Unidad de Cuidados Intensivos por <24 horas\***

Evento Adverso	Precedex (N = 1007) (%)	Precedex aleatorizado (N = 798) (%)	Placebo (N = 400) (%)	Propofol (N = 188) (%)
Hipotensión	25%	24%	12%	13%
Hipertensión	12%	13%	19%	4%
Náuseas	9%	9%	9%	11%
Bradicardia	5%	5%	3%	0
Fibrilación auricular	4%	5%	3%	7%
Pirexia	4%	4%	4%	4%
Sequedad bucal	4%	3%	1%	1%
Vómitos	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 la diuresis	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 sujetos del grupo de Precedex y 10 sujetos en el grupo de Precedex Aleatorizado fueron expuestos al medicamento por más de 24 horas.

La información sobre reacciones adversas surge también de los ensayos de infusión continua controlados con placebo de Precedex para la sedación en el ámbito de la Unidad de Cuidados Intensivos en los que 387 pacientes adultos recibieron Precedex por menos de 24 horas. Los eventos adversos relacionados al tratamiento observados con mayor frecuencia incluyeron hipotensión, hipertensión, náuseas, bradicardia, fiebre, vómitos, hipoxia, taquicardia y anemia (consulte la Tabla 3).

**Tabla 3: Eventos Adversos Relacionados al Tratamiento que Ocurrieron en >1% de Todos los Pacientes Adultos Tratados con Dexmedetomidina en los Estudios de Sedación Aleatorizados Controlados con Placebo de Infusión Continua por <24 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos**

<b>Evento Adverso</b>	<b>Dexmedetomidina Aleatorizada (N = 387)</b>	<b>Placebo (N = 379)</b>
Hipotensión	28%	13%
Hipertensión	16%	18%
Náuseas	11%	9%
Bradicardia	7%	3%
Fiebre	5%	4%
Vómitos	4%	6%
Fibrilación auricular	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, se comparó Precedex con midazolam en sedaciones en Unidades de Cuidados Intensivos que excedían las 24 horas de duración en pacientes adultos. Se proporcionan en la Tabla 4 los eventos adversos clave emergentes ante el tratamiento que ocurrieron en pacientes tratados con dexmedetomidina o midazolam en el estudio aleatorizado de sedación a largo plazo, de infusión continua y con comparador activo en la Unidad de Cuidados Intensivos. La cantidad (%) de sujetos que tuvieron un aumento vinculado con la dosis en los eventos adversos emergentes del tratamiento por la tasa de dosis de mantenimiento ajustada en el grupo de Precedex se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 4: Eventos Adversos Clave Observados durante el Tratamiento que Ocurrieron en Pacientes Adultos Tratados con Dexmedetomidina o Midazolam en el Estudio Aleatorizado de Sedación a Largo Plazo, de Infusión Continua y con Comparador Activo 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 necesita de intervención	28%	27%
Bradicardia <sup>2</sup>	42%	19%
Bradicardia que necesita de intervención	5%	1%
Hipertensión sistólica <sup>3</sup>	28%	42%
Taquicardia <sup>4</sup>	25%	44%
Taquicardia que requiere de intervención	10%	10%
Hipertensión diastólica <sup>3</sup>	12%	15%

Hipertensión <sup>3</sup>	11%	15%
Hipertensión que requiere de intervención <sup>†</sup>	19%	30%
Hipopotasemia	9%	13%
Pirexia	7%	2%
Agitación	7%	6%
Hiper glucemia	7%	2%
Estreñimiento	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> La hipotensión se definió en términos absolutos como la presión arterial sistólica <80 mmHg o presión arterial diastólica <50 mmHg o en términos relativos como una presión arterial ≤30% menor que el valor de infusión previo al estudio.

<sup>2</sup> La bradicardia se definió en términos absolutos como <40 lpm o en términos relativos un ≤30% menor que el valor de infusión previo al estudio.

<sup>3</sup> La hipertensión se definió en términos absolutos como la presión arterial sistólica >180 mmHg o presión arterial diastólica >100 mmHg o en términos relativos como una presión arterial ≥30% mayor que el valor de infusión previo al estudio.

<sup>4</sup> La taquicardia se definió en términos absolutos como >120 lpm o en términos relativos un ≥30% mayor que el valor de infusión previo al estudio.

Los siguientes eventos adversos ocurrieron entre un 2% y un 5% para Precedex y Midazolam respectivamente: insuficiencia renal aguda (2,5%, 0,8%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (2,5%, 0,8%) y falla respiratoria (4,5%, 3,3%).

**Tabla 5. Cantidad (%) de Sujetos Adultos que Tuvieron un Aumento Vinculado con la Dosis en los Eventos Adversos Relacionados al Tratamiento por la Tasa de Dosis de Mantenimiento Ajustada en el Grupo de Precedex**

Evento Adverso	Precedex 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 auricular	2%	4%	9%
Insuficiencia respiratoria	2%	6%	10%
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda	1%	3%	9%

\* Dosis de mantenimiento promedio durante la administración completa del medicamento del estudio

### Sedación Procedimental

La información sobre efectos adversos surge de dos ensayos sobre sedación procedimental [*consulte Estudios Clínicos*] en los cuales 318 pacientes adultos recibieron Precedex. La dosis total media fue de 1,6 mcg/kg (rango: entre 0,5 mcg/kg y 6,7 mcg/kg), la dosis media por hora fue de 1,3 mcg/kg/h (rango: entre 0,3 mcg/kg/h y 6,1 mcg/kg/h) y la duración media de infusión fue de 1,5 horas (rango: entre 0,1 horas y 6,2 horas). El rango de edad de los pacientes osciló entre 18 y 93 años, ASA I-IV, 30% tenía ≥65 años, 52% eran hombres y 61% eran caucásicos.



Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron con una incidencia mayor al 2% se muestran en la Tabla 6. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la hipotensión, la bradicardia y la sequedad bucal [*consulte Advertencias y Precauciones*]. Los criterios especificados previamente sobre los signos vitales que se deben informar como reacciones adversas aparecen como nota al pie de la tabla. La disminución de la frecuencia respiratoria y la hipoxia fue similar entre el grupo de Precedex y los grupos comparativo en ambos estudios.

**Tabla 6: Reacciones Adversas con una Incidencia >2%: Población de la Sedación Procedimental**

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%
Náuseas	3%	2%
Sequedad bucal	3%	1%
Hipoxia <sup>6</sup>	2%	3%
Bradipnea	2%	4%

<sup>1</sup> La hipotensión se definió en términos absolutos como la presión arterial sistólica <80 mmHg o presión arterial diastólica <50 mmHg o como una presión arterial ≤30% menor que el valor de infusión previo al estudio.

<sup>2</sup> La depresión respiratoria se definió en términos absolutos y relativos como una frecuencia respiratoria (FR) <8 latidos por minuto o una reducción >25% del valor inicial.

<sup>3</sup> La bradicardia se definió en términos absolutos y relativos como <40 lpm o ≤30% menor que el valor de infusión previo al estudio.

<sup>4</sup> La hipertensión se definió en términos absolutos y relativos como la presión arterial sistólica >180 mmHg o presión arterial diastólica >100 mmHg o como una presión arterial ≥30% mayor que el valor de infusión previo al estudio.

<sup>5</sup> La taquicardia se definió en términos absolutos y relativos como >120 lpm o ≥30% mayor que el valor de infusión previo al estudio.

<sup>6</sup> La hipoxia se definió en términos absolutos y relativos como SpO<sub>2</sub> <90% o una reducción del 10% del valor inicial.

## Experiencia Poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante la administración posterior a la aprobación de Precedex. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

La hipotensión y la bradicardia fueron los eventos adversos más comunes asociados al uso de Precedex durante la administración posterior a la aprobación del medicamento.

**Tabla 7: Reacciones Adversas Identificadas durante la Administración Posterior a la Aprobación de Precedex**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
Trastornos cardíacos	Arritmia, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, paro cardíaco, trastorno cardíaco, extrasístole, infarto de miocardio, taquicardia supraventricular, taquicardia, arritmia ventricular, taquicardia ventricular
Trastornos oculares	Fotopsia, deterioro visual
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Escalofríos, hiperpirexia, dolor, pirexia, sed
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal, hiperbilirrubinemia
Pruebas complementarias	Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de urea en sangre, inversión del electrocardiograma de ondas T, aumento de gamma-glutamil transferasa, electrocardiograma QT prolongado
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis, hiperpotasemia, hipoglucemia, hipovolemia, hipernatremia
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, mareos, dolor de cabeza, neuralgia, neuritis, trastorno del habla
Trastornos psiquiátricos	Agitación, estado de confusión, delirios, alucinaciones, ilusiones
Trastornos renales y urinarios	Oliguria, poliuria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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 leve
Trastornos vasculares	Fluctuación de la presión arterial, hemorragia, hipertensión, hipotensión

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Anestésicos, Sedantes, Hipnóticos, Opioides

La administración en forma simultánea de Precedex con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides probablemente conduzca a un aumento de sus efectos. Estudios específicos han confirmado dichos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. No se ha demostrado que haya interacciones farmacocinéticas entre Precedex e isoflurano, propofol,

alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede precisarse una reducción en la dosis de Precedex o de los otros anestésicos, sedantes, hipnóticos u opioides concomitantes cuando se administran de forma simultánea.

### **Bloqueadores Neuromusculares**

En un estudio de 10 voluntarios adultos sanos, la administración de Precedex durante 45 minutos con concentraciones plasmáticas de 1 ng/mL no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud de bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **Embarazo**

No existen estudios adecuados ni debidamente controlados sobre el tratamiento con Precedex en mujeres embarazadas. En un estudio *in vitro* sobre la placenta humana, ocurrió una transferencia placentaria de dexmedetomidina. En un estudio realizado en ratas embarazadas, se observó transferencia placentaria de dexmedetomidina cuando se administró dexmedetomidina radiomarcada de forma subcutánea. Por lo tanto, la exposición del feto podría ocurrir en humanos y Precedex debe administrarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

No se observaron efectos teratógenos en ratas luego de la administración subcutánea de dexmedetomidina durante el período de organogénesis fetal (entre los días 5 y 16 del período de gestación) con dosis de hasta 200 mcg/kg (que representa una dosis aproximadamente equivalente a la dosis intravenosa máxima recomendada en seres humanos según la superficie corporal) o en conejos luego de la administración intravenosa de dexmedetomidina durante el período de organogénesis fetal (entre los días 6 y 18 del período de gestación) con dosis de hasta 96 mcg/kg (que representa aproximadamente la mitad de la exposición máxima recomendada a seres humanos según la superficie plasmática bajo una comparación de tiempo-curva). Sin embargo, se observó toxicidad fetal en ratas con una dosis subcutánea de 200 mcg/kg, evidenciándose por el aumento de las pérdidas posteriores al implante y la reducción de las crías vivas. La dosis que no produjo efectos en las ratas fue de 20 mcg/kg (que representa una dosis menor a la máxima dosis intravenosa recomendada en seres humanos según la superficie corporal comparada). En otro estudio de toxicidad reproductiva, al administrar dexmedetomidina de forma subcutánea a ratas embarazadas en dosis de 8 mcg/kg y 32 mcg/kg (que representa una dosis menor a la dosis máxima dosis intravenosa recomendada en seres humanos según la superficie corporal comparada) a partir del día 16 de gestación hasta el momento del destete, se observó que el peso de las crías era menor. Además, cuando se permitió que las crías del grupo de 32 mcg/kg se reprodujeran, se observó una mayor toxicidad fetal y embrionaria y un retardo en el desarrollo motor en la segunda generación de crías.

#### **Trabajo de Parto y Alumbramiento**

No se ha estudiado la seguridad de Precedex durante el trabajo de parto y el alumbramiento.

#### **Madres en Período de Lactancia**

Se desconoce si Precedex se excreta en la leche materna humana. La dexmedetomidina radiomarcada que se administró de forma subcutánea a ratas hembra en período de lactancia se excretó en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución al administrar Precedex a una mujer en período de lactancia.

#### **Uso Pediátrico**

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos para sedación procedimental o en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se realizó un ensayo de evaluador cegado en pacientes pediátricos y dos estudios abiertos en neonatos para evaluar la eficacia de la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos. Dichos estudios no cumplieron sus objetivos primarios de eficacia y la información de seguridad presentada resultó insuficiente para poder caracterizar completamente el perfil de seguridad de Precedex para esta población de pacientes. No se ha evaluado el uso de Precedex para sedación procedimental en pacientes pediátricos.

## Uso Geriátrico

### Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

Un total de 729 de los pacientes que participaron en los estudios clínicos tenían 65 años o más. Un total de 200 de los pacientes que participaron en los estudios clínicos tenían 75 años o más. En pacientes mayores de 65 años, se observó una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión luego de la administración de Precedex [*consulte Advertencias y Precauciones*]. Entonces, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes mayores de 65 años [*consulte Dosis y Administración y Farmacología Clínica*].

### Sedación Procedimental

Un total de 131 de los pacientes que participaron en los estudios clínicos tenían 65 años o más. Un total de 47 de los pacientes que participaron en los estudios clínicos tenían 75 años o más. En pacientes de 65 años o más tratados con Precedex, la incidencia de ocurrencia de hipotensión fue mayor (72%), al igual que en pacientes de 75 años o más (74%) en comparación con pacientes de <65 años (47%). Se recomienda una dosis de carga reducida de 0,5 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos y también se debe considerar la reducción de la infusión de mantenimiento en pacientes mayores de 65 años.

### Deterioro Hepático

Ya que la eliminación de Precedex disminuye con el aumento de la severidad del deterioro hepático, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática. [*consulte Dosis y Administración y Farmacología Clínica*].

## ABUSO Y DEPENDENCIA DE MEDICAMENTOS

### Sustancia Controlada

Precedex (clorhidrato de dexmedetomidina) no es una sustancia controlada.

### Dependencia

No se ha estudiado la potencial dependencia de Precedex en seres humanos. Sin embargo, ya que los estudios en roedores y primates han demostrado que Precedex posee acciones farmacológicas similares a las de clonidina, es posible que Precedex también produzca un síndrome de abstinencia similar al de clonidina ante la suspensión abrupta del tratamiento [*consulte Advertencias y Precauciones*].

### SOBREDOSIS

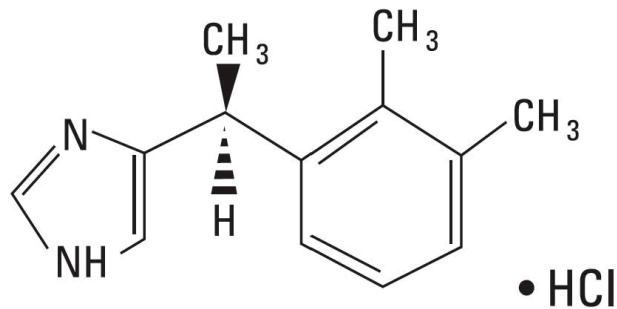
La tolerabilidad de Precedex se analizó en un estudio en el que se administró a pacientes sanos adultos la dosis recomendada o una dosis mayor de entre 0,2 mcg/kg/h y 0,7 mcg/kg/h. La concentración máxima alcanzada en sangre durante este estudio fue aproximadamente 13 veces más que el límite máximo del rango terapéutico. Los efectos más notables que se observaron en los dos sujetos que lograron las dosis más altas fueron: bloqueo auriculoventricular de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó 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 Unidad de Cuidados Intensivos. Dos de estos pacientes no presentaron síntomas, un paciente recibió una dosis de carga de 2 mcg/kg en un período de 10 minutos (el doble de la dosis de carga recomendada) y un paciente recibió una infusión de mantenimiento de 0,8 mcg/kg/h. Otros dos pacientes que recibieron una dosis de carga de 2 mcg/kg en un período de 10 minutos presentaron bradicardia o hipotensión. Un paciente que recibió una dosis de carga en bolo de Precedex sin diluir (19,4 mcg/kg) sufrió un paro cardíaco del que fue satisfactoriamente resucitado.

## DESCRIPCIÓN

Precedex (clorhidrato de dexmedetomidina) en inyección de cloruro de sodio al 0,9% es una solución estéril no pirogénica lista para usar que es adecuada para infusión intravenosa. El compuesto clorhidrato de dexmedetomidina es el S-enantiómero de medetomidina y se lo describe

químicamente como (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H monohidrocloruro de imidazol. Precedex tiene un peso molecular de 236,7 y su fórmula empírica es C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> • HCl y su fórmula estructural es:



El compuesto clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo blanco o casi blanco fácilmente soluble en agua y tiene un pKa de 7,1. Su coeficiente de reparto de octanol/agua con un pH de 7,4 es de 2,89.

Precedex Solución para Inyección se presenta como una solución transparente, incolora e isotónica con un pH entre 4,5 y 7,0. Cada mL contiene 118 mcg de clorhidrato de dexmedetomidina, que equivale a 100 mcg (0,1 mg) de dexmedetomidina y 9 mg de cloruro de sodio en agua y debe utilizarse después de su dilución. La solución está libre de preservantes y no contiene aditivos ni estabilizadores químicos

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

**Grupo farmacoterapéutico:** Sistema Nervioso, Psicolépticos, Otros Hipnóticos y Sedantes. **Código ATC:** N05CM18.

#### Mecanismo de Acción

Precedex es un agonista adrenérgico relativamente selectivo de receptores  $\alpha_2$  con propiedades sedantes. La selectividad de receptores  $\alpha_2$  puede observarse en animales luego de una infusión intravenosa lenta en dosis bajas y medias (10 mcg/kg-300 mcg/kg). Tanto la actividad de  $\alpha_1$  como de  $\alpha_2$  puede observarse luego de una infusión intravenosa lenta en dosis altas ( $\geq 1000$  mcg/kg) o con administraciones intravenosas rápidas.

#### Farmacodinámica

En un estudio realizado en voluntarios sanos (N = 10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de los límites normales y no existió evidencia alguna de depresión respiratoria cuando se administró Precedex mediante infusión intravenosa en dosis dentro del rango recomendado (entre 0,2 mcg/kg/h y 0,7 mcg/kg/h).

#### Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa, la dexmedetomidina muestra los siguientes parámetros farmacocinéticos: una rápida fase de distribución con una vida media de distribución ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 6 minutos; una vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 2 horas; y un volumen de distribución en estado de equilibrio ( $V_{ss}$ ) de aproximadamente 118 litros. Se estima que la depuración es de aproximadamente 39 L/h. El peso corporal medio asociado con esta tasa de eliminación estimada es de 72 kg.

La dexmedetomidina exhibe parámetros farmacocinéticos lineales en el rango de dosis de entre 0,2 mcg/kg/h y 0,7 mcg/kg/h cuando se administra por infusión intravenosa por un período de hasta 24 horas. La Tabla 8 muestra los principales parámetros farmacocinéticos cuando se administra Precedex (luego de administrar dosis de carga apropiadas) a velocidades de infusión de mantenimiento de 0,17 mcg/kg/h (concentraciones plasmáticas objetivo de 0,3 ng/mL) por 12 y 24 horas, 0,33 mcg/kg/h (concentraciones plasmáticas objetivo de 0,6 ng/mL) por 24 horas y 0,70 mcg/kg/h (concentraciones plasmáticas objetivo de 1,25 ng/mL) por 24 horas.

**Tabla 8: Media ± DE de los Parámetros Farmacocinéticos**

Parámetro	Infusión de carga (min)/Duración total de la infusión (h)			
	10 min/12 h	10 min/24 h	10 min/24 h	35 min/24 h
	Concentraciones Plasmáticas Objetivo (ng/mL) y Dosis (mcg/kg/h) de Dexmedetomidina			
	0,3/0,17	0,3/0,17	0,6/0,33	1,25/0,70
t <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> , 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> promedio <sup>#</sup> , ng/mL	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,67 ± 0,10	1,37 ± 0,20

\* Presentado como media armónica y desviación pseudoestándar.

# C<sub>ss</sub> media = Concentración promedio en estado de equilibrio de la dexmedetomidina. La C<sub>ss</sub> media se calculó a partir del muestreo luego de administrarse la dosis de muestras de entre 2,5 horas y 9 horas para infusiones de 12 horas y el muestreo luego de administrarse la dosis de muestras de entre 2,5 horas y 18 horas para infusiones de 24 horas.

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

Los parámetros farmacocinéticos de la dexmedetomidina luego de las dosis de mantenimiento de Precedex de entre 0,2 mcg/kg/h y 1,4 mcg/kg/h para períodos >24 horas fueron similares a los parámetros farmacocinéticos luego de la dosificación de mantenimiento de Precedex para períodos <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/h, 152 L y 2,67 horas, respectivamente.

### Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio (V<sub>ss</sub>) de la dexmedetomidina fue de aproximadamente 118 litros. La unión a proteínas de la dexmedetomidina se evaluó en el plasma de sujetos masculinos y femeninos normales y sanos. La unión a proteínas promedio fue del 94% y permaneció constante en las distintas concentraciones plasmáticas que se evaluaron. La unión a proteínas fue similar entre sujetos femeninos y masculinos. La fracción de Precedex que estuvo unida a las proteínas plasmáticas disminuyó de manera importante en aquellos sujetos con deterioro hepático en comparación con los sujetos sanos.

El potencial de desplazamiento de la unión a proteínas de la dexmedetomidina a causa de fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína fue explorado *in vitro*, y se observaron cambios insignificantes en la unión a proteínas plasmáticas de Precedex. El potencial de desplazamiento de la unión a proteínas de fenitoína, warfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina y digoxina a causa de Precedex fue explorado *in vitro*, y ninguno de estos compuestos se vio desplazado de forma significativa por Precedex.

### Metabolismo

La dexmedetomidina experimenta una biotransformación casi completa y sólo cantidades muy pequeñas de dexmedetomidina intacta son excretadas a través de la orina y las heces. La biotransformación incluye tanto la glucuronidación directa como el metabolismo mediado por el citocromo P450. Las vías metabólicas más importantes de la dexmedetomidina son las siguientes: N-glucuronidación directa a metabolitos inactivos; hidroxilación alifática (mediada de forma

primaria por CYP2A6 con un rol menor de CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19) de dexmedetomidina para generar 3-hidroxi-dexmedetomidina, el glucurónido de 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 final ( $t_{1/2}$ ) de la dexmedetomidina es de aproximadamente 2 horas y la depuración se estima, aproximadamente, en 39 L/h. En un estudio de balance de masas se demostró que, después de nueve días de la administración intravenosa de dexmedetomidina radiomarcada, se recuperó un promedio del 95% de la radiactividad en la orina y un 4% en las heces. No se detectó dexmedetomidina sin cambios en la orina. Aproximadamente el 85% de la radiactividad recuperada en la orina se excretó en el plazo de las 24 horas posteriores a la infusión. El fraccionamiento de la radiactividad excretada en la orina demostró que los productos de N-glucuronidación representaron el 34%, aproximadamente, de la excreción urinaria acumulada. Además, la hidroxilación alifática del medicamento primario a la forma 3-hidroxi-dexmedetomidina, el glucurónido de 3-hidroxi-dexmedetomidina y 3-ácido carboxílico-dexmedetomidina, combinados, representaron aproximadamente el 14% de la dosis en la orina. La N-metilación de dexmedetomidina a la forma 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 fue un componente de circulación menor y no se detectó en la orina. Aproximadamente el 28% de los metabolitos urinarios no se han identificado.

### **Sexo**

No se observaron diferencias en la farmacocinética de Precedex causadas por el sexo.

### **Uso Geriátrico**

El perfil farmacocinético de Precedex no se vio alterado por la edad. No se observaron diferencias en la farmacocinética de Precedex entre los sujetos jóvenes (18 años a 40 años), de mediana edad (41 años a 65 años) y adultos mayores (>65 años).

### **Deterioro Hepático**

Entre aquellos sujetos con diferentes grados de deterioro hepático (Clase A, B o C según la escala de Child-Pugh), los valores de depuración para Precedex fueron menores que entre los sujetos sanos. Los valores de depuración medios para los pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo fueron del 74%, 64% y 53% de aquellos observados en los sujetos sanos y normales, respectivamente. Las depuraciones medias del medicamento libre fueron del 59%, 51% y 32% de aquellas observadas en los sujetos sanos y normales, respectivamente.

Aunque la dosis de Precedex está calculada para hacer efecto, se debe considerar la necesidad de reducir la dosis en aquellos sujetos con deterioro hepático [*consulte las secciones Dosis y Administración (2.2), y Advertencias y Precauciones (5.7)*].

### **Deterioro Renal**

La farmacocinética de la dexmedetomidina ( $C_{m\acute{a}x.}$ ,  $T_{m\acute{a}x.}$ , ABC,  $t_{1/2}$ , CL y  $V_{ss}$ ) no presentó diferencias importantes en aquellos pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina: <30 mL/min) en comparación con los sujetos sanos.

### **Interacciones Medicamentosas**

Estudios *in vitro*: Los estudios *in vitro* realizados sobre microsomas hepáticos humanos no demostraron evidencia de interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450 que puedan tener importancia clínica.

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

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

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

La dexmedetomidina no fue mutagénica *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (*E. coli* y *Salmonella typhimurium*) ni en el ensayo de mutación anterógrada de células de mamíferos (linfoma de ratón). La dexmedetomidina fue clastogénica en la prueba *in vitro* de aberración cromosómica de linfocitos humanos con activación metabólica de la fracción S9 de rata, pero no sin esta. En cambio, la dexmedetomidina no fue clastogénica en la prueba *in vitro* de aberración cromosómica de linfocitos humanos con o sin activación metabólica de la fracción S9 humana. Aunque la dexmedetomidina fue clastogénica en una prueba *in vivo* de micronúcleo de ratón en ratones NMRI, no se presentaron evidencias de clastogenicidad en ratones CD-1.

La fertilidad de las ratas hembra o macho no se vio afectada luego de inyecciones subcutáneas diarias de dosis de dexmedetomidina de hasta 54 mcg/kg (menos que la dosis intravenosa máxima recomendada para seres humanos sobre la base de mcg/m<sup>2</sup>) administradas desde 10 semanas antes del apareamiento a los machos, y 3 semanas antes y durante el apareamiento a las hembras.

#### Toxicología y/o Farmacología en Animales

No existieron diferencias en la respuesta del cortisol estimulado con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en perros luego de la administración de una dosis única de dexmedetomidina en comparación con el control con solución salina. Sin embargo, luego de la infusión subcutánea continua de dexmedetomidina a 3 mcg/kg/h y 10 mcg/kg/h durante una semana a perros (se estima que las exposiciones estuvieron dentro del rango clínico), la respuesta de cortisol estimulado por ACTH disminuyó en un 27% y 40%, respectivamente, en comparación con los animales de control tratados con solución salina lo cual indica una supresión adrenal que depende de la dosis.

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y eficacia de Precedex en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos realizados sobre 1185 pacientes adultos.

#### Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

Dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego con grupos en paralelo, controlados con placebo y multicéntricos incluyeron 754 pacientes adultos tratados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. Inicialmente, se intubó a todos los pacientes y todos recibieron ventilación mecánica. Estos ensayos evaluaron las propiedades sedantes de Precedex al comparar la cantidad de medicamentos de rescate (midazolam en un ensayo y propofol en el segundo) necesaria para alcanzar un nivel de sedación específico (según la Escala de Sedación de Ramsay) entre Precedex y el placebo desde el comienzo del tratamiento hasta la extubación o hasta alcanzar una duración total de tratamiento de 24 horas. La Escala de Sedación de Ramsay se presenta en la Tabla 9.

**Tabla 9: Escala de Sedación de Ramsay**

Puntaje Clínico	Nivel de Sedación Alcanzado
6	Dormido, sin respuesta
5	Dormido, respuesta débil a un toque suave en la glabella o al estímulo auditivo fuerte
4	Dormido, aunque con respuesta brusca a un toque suave en la glabella o al estímulo auditivo fuerte
3	El paciente obedece órdenes
2	El paciente coopera, está orientado y tranquilo
1	El paciente está ansioso, agitado o inquieto

En el primer estudio, se aleatorizaron 175 pacientes adultos para el tratamiento con placebo y 178 para el tratamiento con Precedex mediante infusión intravenosa con una dosis de 0,4 mcg/kg/h (se permitió un ajuste de 0,2 mcg/kg/h a 0,7 mcg/kg/h) luego de una infusión intravenosa de carga inicial de 1 mcg/kg durante 10 minutos. La tasa de infusión del medicamento de estudio se ajustó para mantener un puntaje de sedación de Ramsay  $\geq 3$ . Se permitió a los pacientes la administración de midazolam “de rescate” según necesidad para aumentar la infusión del medicamento del estudio. Además, se administró sulfato de morfina según necesidad para el dolor. La medición del resultado primario para este estudio fue la cantidad total de medicamento de rescate (midazolam) necesario para mantener la sedación especificada durante la intubación. Los pacientes



aleatorizados para el tratamiento con placebo recibieron una cantidad notablemente mayor de midazolam que los pacientes aleatorizados para el tratamiento con Precedex (consulte la Tabla 10).

Un segundo análisis prospectivo primario evaluó los efectos sedantes de Precedex al comparar el porcentaje de pacientes que alcanzaron un puntaje de sedación de Ramsay  $\geq 3$  durante la intubación sin la administración adicional de medicamentos de rescate. Un porcentaje notablemente mayor de pacientes en el grupo de Precedex mantuvieron un puntaje de sedación de Ramsay  $\geq 3$  sin recibir midazolam como rescate en comparación con el grupo tratado con el placebo (consulte la Tabla 10).

**Tabla 10: Administración de Midazolam como Medicamento de Rescate durante la Intubación (IDT) Estudio Uno**

	Placebo (N = 175)	Precedex (N = 178)	Valor p
Dosis Total Media (mg) de Midazolam	19 mg	5 mg	0,0011*
Desviación estándar	53 mg	19 mg	
<b>Administración de Midazolam Clasificada</b>			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	<0,001**
0 mg-4 mg	34 (19%)	36 (20%)	
>4 mg	98 (56%)	34 (19%)	

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

\* Modelo ANOVA con centro de tratamiento.

\*\* Chi-cuadrado.

Un análisis secundario prospectivo evaluó la dosis de sulfato de morfina que se administró a los pacientes de los grupos de Precedex y de placebo. En promedio, los pacientes tratados con Precedex recibieron menos sulfato de morfina para el dolor que los pacientes tratados con el placebo (0,47 mg/h frente a 0,83 mg/h). Además, el 44% (79 de 178 pacientes) de los pacientes tratados con Precedex no recibieron sulfato de morfina para el dolor frente al 19% (33 de 175 pacientes) del grupo tratado con placebo.

En un segundo estudio, se aleatorizaron 198 pacientes adultos para el tratamiento con placebo y 203 para el tratamiento con Precedex mediante infusión intravenosa con una dosis de 0,4 mcg/kg/h (se permitió un ajuste de 0,2 mcg/kg/h a 0,7 mcg/kg/h) luego de una infusión intravenosa de carga inicial de 1 mcg/kg durante 10 minutos. La infusión del medicamento de estudio se ajustó para mantener un puntaje de sedación de Ramsay  $\geq 3$ . Se permitió a los pacientes la administración de propofol “de rescate” según necesidad para aumentar la infusión del medicamento del estudio. Además, se administró sulfato de morfina según necesidad para el dolor. La medida del resultado primario para este estudio fue la cantidad total de medicamento de rescate (propofol) necesario para mantener la sedación especificada durante la intubación.

Los pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo recibieron una cantidad notablemente mayor de propofol que los pacientes aleatorizados para el tratamiento con Precedex (consulte la Tabla 11).

Un porcentaje significativamente mayor de los pacientes del grupo de Precedex mantuvo un puntaje de sedación de Ramsay  $\geq 3$  sin recibir propofol como rescate en comparación con el grupo tratado con placebo (consulte la Tabla 11).

**Tabla 11: Administración de Propofol como Medicamento de Rescate durante la Intubación (IDT) Estudio Dos**

	Placebo (N = 198)	Precedex (N = 203)	Valor p
Dosis Total Media (mg) de Propofol	513 mg	72 mg	<0,0001*
Desviación estándar	782 mg	249 mg	
<b>Administración de Propofol Clasificada</b>			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	<0,001**
0 mg-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 que se administró a los pacientes de los grupos de Precedex y de placebo. En promedio, los pacientes tratados con Precedex recibieron menos sulfato de morfina para el dolor que los pacientes tratados con el placebo (0,43 mg/h frente a 0,89 mg/h). Además, el 41% (83 de 203 pacientes) de los pacientes tratados con Precedex no recibieron sulfato de morfina para el dolor frente al 15% (30 de 198 pacientes) del grupo tratado con placebo.

En un ensayo clínico controlado, se comparó Precedex con midazolam para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos que excediera la duración de 24 horas. Precedex no demostró superioridad sobre midazolam en el criterio primario de valoración de la eficacia, el porcentaje de tiempo en el cual los pacientes estuvieron sedados de forma adecuada (81% frente a 81%). Además, la administración de Precedex durante un período mayor a 24 horas se asoció con tolerancia, taquifilaxia y a un aumento de los eventos adversos relacionados con la dosis [*consulte la sección Reacciones Adversas (6.1)*].

#### Sedación Procedimental

Se evaluó la seguridad y eficacia de Precedex para la sedación de pacientes no intubados antes y/o durante procedimientos quirúrgicos o de otro tipo en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos. El Estudio 1 evaluó las propiedades sedantes de Precedex en aquellos pacientes sometidos a diversas intervenciones quirúrgicas programadas llevadas a cabo con atención anestésica monitoreada. El Estudio 2 evaluó a Precedex en aquellos pacientes sometidos a intubación consciente con fibra óptica antes de un procedimiento quirúrgico o diagnóstico.

En el Estudio 1, se evaluaron las propiedades sedantes de Precedex al comparar el porcentaje de pacientes que no necesitaron midazolam de rescate para alcanzar un nivel especificado de sedación en función de la Escala de Evaluación del Índice de Alerta y Sedación del Observador (consulte la Tabla 12).

**Tabla 12: Escala de Evaluación del Índice de Alerta y Sedación del Observador**

Categorías de Evaluación				
Nivel de Respuesta	Habla	Expresión Facial	Ojos	Puntaje Compuesto
Responde inmediatamente a su nombre mencionado en un tono normal	Normal	Normal	Transparentes, sin ptosis	5 (alerta)
Responde de manera letárgica a su nombre mencionado en un tono normal	Leve lentitud o cambio	Relajación leve	Mirada opaca o ptosis leve (menos de la mitad del ojo)	4
Respuesta solamente luego de llamar su nombre en voz alta y/o de manera repetida	Arrastre de palabras o reducción prominente de la velocidad	Relajación marcada (mandíbula laxa)	Opaca con ptosis marcada (la mitad del ojo o más)	3
Respuesta solamente ante empuje o sacudida leve	Pocas palabras reconocibles	-	-	2
No hay respuesta ante empuje o sacudida leve	-	-	-	1 (sueño profundo)

Se aleatorizaron los pacientes para el tratamiento con 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 de una infusión de mantenimiento iniciada a 0,6 mcg/kg/h. La infusión de mantenimiento del medicamento del estudio se podía titular de 0,2 mcg/kg/h a 1 mcg/kg/h hasta alcanzar el puntaje de sedación objetivo ( $\leq 4$  en la Escala de Evaluación del Índice de Alerta y Sedación del Observador). Se permitió a los pacientes recibir midazolam de rescate según necesidad para alcanzar y/o mantener un puntaje  $\leq 4$  en la Escala de Evaluación del Índice de Alerta y Sedación del Observador. Luego de alcanzar el nivel de sedación deseado se realizó el bloqueo anestésico local o regional. Las características demográficas fueron similares entre el grupo tratado con Precedex y los grupos de comparación. Los resultados de eficacia demostraron que Precedex fue más efectivo que el grupo de comparación cuando se administró para sedar a pacientes no intubados que necesitaban atención anestésica monitoreada durante procedimientos quirúrgicos o de otro tipo (consulte la Tabla 13).

En el Estudio 2, se evaluaron las propiedades sedantes de Precedex al comparar el porcentaje de pacientes que necesitaron midazolam de rescate para alcanzar o mantener un nivel especificado de sedación (puntaje  $\geq 2$ ) en función de la Escala de Sedación de Ramsay (consulte la Tabla 9). Se aleatorizaron los pacientes para el tratamiento con una infusión de carga de Precedex 1 mcg/kg o placebo (solución salina normal) administrada durante 10 minutos y seguida de una infusión fija de mantenimiento de 0,7 mcg/kg/h. Luego de alcanzar el nivel de sedación deseado se llevó a cabo la anestesia tópica de las vías aéreas. Se permitió a los pacientes recibir midazolam de rescate según necesidad para alcanzar y/o mantener un puntaje  $\geq 2$  en la Escala de Sedación de Ramsay. Las características demográficas fueron similares entre el grupo tratado con Precedex y los grupos de comparación. Consulte la Tabla 13 para ver los resultados de eficacia.

**Tabla 13: Resultados Clave de Eficacia de los Estudios de Sedación Procedimentales**

Estudio	Infusión de Carga del Grupo de Tratamiento	Cantidad de Pacientes Inscritos <sup>a</sup>	% Sin Necesidad de Midazolam de Rescate	Intervalo de Confianza <sup>b</sup> sobre la Diferencia frente al Placebo	Dosis (en mg) Total Media (DE) de Midazolam de Rescate Necesario	Intervalos de Confianza <sup>b</sup> de la Dosis de Rescate Media
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> En función de la población con IDT que se define como todos los pacientes aleatorizados y tratados.

<sup>b</sup> Aproximación normal al binomio con corrección de continuidad.

### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

### PRESENTACIÓN

Precedex Solución Inyectable 100 µg/ml se presenta en envases que contienen 5 viales de 2 ml cada uno.

Elaborado por: Hospira, Inc, Rocky Mount, Estados Unidos.

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A.

Cebollatí 1474, Of. 302 - Montevideo.

D.T.: Q.F. Laura Conti

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 11/04/2016