

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### PRECEDEX®

Dexmedetomidina

Solución

200 µg/ 2 mL, 80µg/20 mL, 200 µg/ 50 mL y 400 µg/ 100 mL

Inyectable

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PRECEDEX®

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

*Dexmedetomidina*

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

##### Solución

El frasco ampula de PRECEDEX® Solución 200 µg/2 mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a de Dexmedetomidina	200 µg
Vehículo cbp	2 mL

El frasco ampula contiene 0.31 meq (7.1 mg) de sodio.

El frasco ampula de PRECEDEX® solución 80 µg/20 mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a de Dexmedetomidina	80 µg
Vehículo cbp	20 mL

El frasco ampula contiene 3.1 meq (71.3 mg) de sodio.

El frasco ampula de PRECEDEX® solución 200 µg/50 mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a de Dexmedetomidina	200 µg
Vehículo cbp	50 mL

El frasco ampula contiene 7.7 meq (177.0 mg) de sodio.

El frasco ampula de PRECEDEX® solución 400 µg/100 mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a de Dexmedetomidina	400 µg
Vehículo cbp	100 mL

El frasco ampula contiene 15.4 meq (354.1 mg) de sodio.

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

PRECEDEX® ha demostrado ser eficaz y seguro para lograr una adecuada sedación en pacientes sometidos a ventilación mecánica asistida cuando se administra antes, durante o después de la extubación traqueal. No es necesario discontinuar la infusión de PRECEDEX® antes de la extubación.

**PRECEDEX<sup>®</sup>** también está indicado en pacientes no intubados para lograr un estado de sedación consciente durante procedimientos quirúrgicos y diagnósticos.

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

### **Farmacocinética**

Después de la administración de **PRECEDEX<sup>®</sup>**/Clorhidrato de Dexmedetomidina, la Dexmedetomidina exhibe las siguientes características farmacocinéticas: fase de distribución rápida con una vida media de distribución ( $t_{1/2\alpha}$ ) de alrededor de seis minutos, vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2\beta}$ ) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado estable (VEE) de aproximadamente 118 litros. El clearance tiene un valor estimado de alrededor de 39 l/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación de clearance fue de 72 kg.

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

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

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

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

### **Deterioro hepático:**

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

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

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

### **Deterioro renal:**

La farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina ( $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ , AUC,  $CL_{T_{1/2}}$  y Vss) no fue diferente en los pacientes con deterioro renal severo ( $CL_{CR}$  : <30 mL/min) comparada con la de los voluntarios sanos. Sin embargo, la farmacocinética de los metabolitos de la Dexmedetomidina no han sido evaluados en pacientes con función renal disminuida. Debido a que la mayoría de los metabolitos son excretados por la orina, es posible que los metabolitos se acumulen durante infusiones prolongadas en aquellos pacientes con función renal disminuida (ver Precauciones, Posología - Forma de administración).

### **Sexo:**

No se observó diferencia en la farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina debido al sexo.

### **Pacientes geriátricos:**

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Dexmedetomidina no fue alterado por la edad. Sin embargo, como ocurre con muchas drogas, los gerontes pueden ser más sensibles a los efectos de la Dexmedetomidina. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo, hubo una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en las personas afeadas (>65 años).

### **Pacientes Pediátricos:**

La farmacocinética de **PRECEDEX**<sup>®</sup> se determinó en 124 pacientes pediátricos de las UCI en edades de 28 semanas de edad gestacional hasta < 17 años utilizando métodos farmacocinéticos. La depuración ajustada por peso de **PRECEDEX**<sup>®</sup> disminuyó generalmente con el incremento de edad para niños de un mes hasta < 17 años de edad. La depuración ajustada por peso de **PRECEDEX**<sup>®</sup> en la población de neonatos de 28 semanas de edad gestacional hasta < 1 mes, fue similar a la observada con niños mayores de 6 a < 17 años de edad. El volumen de distribución ajustado por peso de **PRECEDEX**<sup>®</sup> fue constante a en el rango de edad de 28 semanas de edad gestacional a < 17 años.

### **Farmacodinamia**

La Dexmedetomidina es un potente y altamente selectivo agonista de los adrenorreceptores alfa<sub>2</sub> con una gran cantidad de propiedades farmacológicas. Brinda sedación y analgesia. En un estudio en voluntarios sanos (N=10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria cuando se administró **PRECEDEX**<sup>®</sup> en infusión IV a dosis dentro del rango recomendado (0.2 - 0.7 mcg/kg/hora). **PRECEDEX**<sup>®</sup> permite que los pacientes puedan despertarse fácilmente y cooperar. Entre otras propiedades simpátolíticas se encuentran menor grado de ansiedad, estabilidad hemodinámica, disminución de la respuesta de las hormonas al estrés y reducción de la presión intraocular.

Se cree que la acción sedante de la Dexmedetomidina está mediada principalmente por los adrenorreceptores alfa<sub>2</sub> post sinápticos, que a su vez actúan sobre la proteína G sensible a la toxina pertussis, lo que provoca un aumento de la capacidad de conducción a través de los canales de potasio. El sitio de los efectos sedantes de la Dexmedetomidina ha sido atribuido al locus ceruleus. Se cree que la acción analgésica es mediada por un mecanismo de acción similar a nivel cerebral y en la médula espinal. La selectividad alfa<sub>2</sub> se ha demostrado después de dosis pequeñas y medianas administradas lentamente. La actividad alfa<sub>2</sub> y alfa<sub>1</sub> se ha observado después de una administración rápida o de dosis muy altas. La Dexmedetomidina no tiene afinidad por los receptores beta adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos o de la serotonina.

En estudios clínicos que evaluaron pacientes que requerían cuidados intensivos, los pacientes que recibieron Dexmedetomidina alcanzaron los niveles de sedación esperados, estuvieron menos ansiosos y mostraron una importante disminución en la necesidad de analgesia. Sin embargo, los pacientes pudieron despertarse fácilmente, cooperar y orientarse, lo que aumentó la facilidad de su manejo. En estudios de fase I llevados a cabo con voluntarios sanos, la Dexmedetomidina no provocó depresión respiratoria y demostró una atenuación de la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea al estrés. Estos efectos se confirmaron en estudios de fase III con pacientes que requerían cuidados intensivos. Se llevaron a cabo dos estudios de fase III sobre sedación en UCI para comparar los efectos del Clorhidrato de Dexmedetomidina con los del placebo donde se incluyó Propofol o Midazolam como medicaciones de rescate para la sedación. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil único del Clorhidrato de Dexmedetomidina.

### **Sedación en la unidad de cuidados intensivos:**

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina alcanzaron los niveles clínicamente indicados de sedación, según mediciones por los puntajes de sedación Ramsay, y pudieron despertarse fácilmente y cooperar.

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina también requirieron menos medicaciones sedantes de rescate desde el punto de vista estadístico que los pacientes tratados con placebo.

La Dexmedetomidina ha sido evaluada en la unidad de cuidados intensivos en 3 estudios clínicos doble ciego, controlados contra placebo. En los estudios clínicos, el Clorhidrato de Dexmedetomidina fue titulado hasta alcanzar el nivel de sedación deseado empleando una dosis de carga de 1 mcg/kg administrada durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h. Se emplearon dosis de apenas 0.05 mcg/kg/h con infusiones de hasta 24 horas.

Además, por lo menos el 60% de los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina no necesitaron Midazolam ni Propofol para alcanzar los niveles clínicamente indicados de sedación, en comparación con aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con placebo que requirieron >4mg de Midazolam o >50mg de Propofol. Además, un 21% de aquellos pacientes que recibieron Dexmedetomidina requirió solo niveles subterapéuticos de sedantes.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con dosis controlada se efectuó para evaluar la seguridad y eficacia de **PRECEDEX**<sup>®</sup> en pacientes pediátricos inicialmente intubados y mecánicamente ventilados (n=175) desde un mes hasta < 17 años de edad, requiriendo sedación en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos hasta por 24 horas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis alta de mantenimiento (0.1 – 1.4 mcg/Kg/h n=86) o dosis baja de mantenimiento (0.025-0.5 mcg/Kg/h n=89) después de recibir una dosis de carga durante 10 minutos. Los sujetos se agruparon también por edad; el grupo de edad I incluyó sujetos ≥ 1 mes a < 24 meses de edad; el grupo II incluyó sujetos ≥ 24 meses a < 17 años de edad. Dentro de cada grupo de tratamiento, las dosis se estratificaron de acuerdo a la presencia o ausencia de bypass cardiopulmonar (CBP).

El parámetro principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que no requirieron midazolam de rescate. Para los grupos combinados por edad, se observó un efecto dosis-respuesta no significativo (p=0.275), con más sujetos (54.3%) en el grupo de dosis nivel 2 que no requirieron rescate con midazolam para mantener el nivel de sedación buscado que los del grupo de dosis nivel 1 (44.6%) para edades de 1 mes a < 17 años. De esta manera, la eficacia de **PRECEDEX**<sup>®</sup> en niños no ha sido adecuadamente establecida.

#### **Analgésia:**

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina requirieron menos tratamiento desde el punto de vista estadístico, con un analgésico (morfina) que los pacientes tratados con placebo en la unidad de cuidados intensivos. Además, el 43% de los pacientes que recibieron Dexmedetomidina pudo prescindir del sulfato de morfina para aliviar el dolor vs. el 17% de los que recibieron placebo.

#### **Menor grado de ansiedad:**

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

#### **Estabilidad hemodinámica:**

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

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Dexmedetomidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dexmedetomidina.

## **7. PRECAUCIONES GENERALES**

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

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos existentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es un factor crítico para el mantenimiento del equilibrio hemodinámico.

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

La prevención de la hipotensión y de la bradicardia deberá tomar en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de Dexmedetomidina. Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos al recibir Dexmedetomidina. Por lo tanto, se deberá administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina. Además, en aquellas situaciones en las que se administren otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la coadministración de Dexmedetomidina podría tener efectos farmacodinámicos aditivos, debiendo administrarse con precaución y titularse cuidadosamente.

Con base en la experiencia clínica con Dexmedetomidina, ante la necesidad de intervención clínica, el

tratamiento podrá incluir la reducción o suspensión de la infusión de Dexmedetomidina, el aumento de la velocidad de administración de líquidos endovenosos, la elevación de las extremidades inferiores y el empleo de agentes presores.

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

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

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

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

Con base en el conocimiento de que la dexmedetomidina es metabolizada principalmente en el hígado, se debe considerar reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### **Embarazo:**

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

### **Trabajo de parto y parto:**

No se ha estudiado la seguridad del Clorhidrato de Dexmedetomidina durante el trabajo de parto ni en el parto, por lo tanto, no se recomienda su uso en obstetricia, incluyendo los partos por cesárea.

### **Lactancia:**

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

## 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

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

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

### **Tabla**

Episodios adversos emergentes y relacionados\* con el tratamiento que se presentaron en >1% de todos

los pacientes adultos tratados con Dexmedetomidina en estudios de sedación con infusión continua en UCI de Fase II/III

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

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

\*\* Diferencia estadísticamente significativa entre pacientes tratados con Dexmedetomidina aleatorizada y pacientes tratados con placebo,  $p \leq 0.05$ .

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

**Generales:**

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

**Trastornos cardíacos generales:**

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

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

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

**Trastornos gastrointestinales:**

Dolor abdominal, diarrea, eructación, ulceración mucosa.

**Trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos:**

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

**Trastornos hepáticos y biliares:**

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

**Trastornos metabólicos y nutricionales:**

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

**Trastornos musculoesqueléticos:**

Debilidad muscular.

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

Angina pectoris, infarto de miocardio, isquemia miocárdica.

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

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

**Trastornos psiquiátricos:**

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

**Trastornos del mecanismo de resistencia:**

Infección, infección micótica, sepsis.

**Sistema respiratorio:**

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

**Trastornos de piel y faneras:**

Rash eritematoso, sudoración aumentada.

**Trastornos urinarios:**

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

**Trastornos vasculares (extracardiacos):**

Hemorragia cerebral, isquemia periférica, trastorno vascular, vasodilatación

**Trastornos visuales:**

Diplopía, fotopsia, visión anormal.

**Trastornos leucocitarios:**

Leucocitosis

Pacientes Pediátricos

En una unidad de cuidados intensivos se estudiaron 319 pacientes pediátricos entre 28 semanas de edad gestacional a < 17 años de edad que recibieron dosis de mantenimiento de 0.05 mcg/Kg/h a 2.0 mcg/Kg/h hasta por 24 horas. Mientras que la eficacia en la población pediátrica no ha sido adecuadamente establecida, el perfil de seguridad en niños es similar al observado en adultos. Los eventos adversos emergentes más frecuentemente observados en pacientes pediátricos fueron hipertensión (13%), hiperglicemia (12%), hipotensión (10%), hipopotasemia (9%), pirexia (8%) y vómito (5%). Dentro de estos eventos reportados en pacientes pediátricos, los eventos de hiperglicemia e hipocalcemia ocurren con mayor frecuencia en niños que en adultos.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**Generales:**

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

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

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

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

**Bloqueantes neuromusculares:**

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina y rocuronio. En un estudio de 10 voluntarios sanos, la administración de **PRECEDEX**<sup>®</sup> durante 45 minutos a una concentración plasmática de 1 ng/mL no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

A la fecha se desconocen.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Dexmedetomidina. La Dexmedetomidina no

fue mutagénica *in vitro*, ni en presencia ni en ausencia de activación metabólica, según el ensayo de mutación reversa bacteriana (*E. coli* y *Salmonella thyphimurium*) y el ensayo de mutación en células de mamífero (linfoma de ratón).

No se registró evidencia de clastogenicidad en el ensayo citogenético *in vitro* (linfocitos humanos), como así tampoco en presencia y ausencia de activación metabólica.

En ratas la toxicidad fetal se observó en el aumento de pérdida post-implantación y reducción de crías vivas a dosis SC de 200 mcg/kg.

En un estudio de neurotoxicidad en ratas, en las que se inyectó **PRECEDEX**<sup>®</sup> subcutáneo (3 mcg/Kg/h o 30 mcg/Kg) a crías de 7 días de nacidas, no se produjo degeneración significativa en el núcleo límbico del tálamo y de la región cortical comparado con Ketamina (20 mg/Kg). Esto se determinó por medio de tinción histológica (plata, Fluoro-Jade B y Caspasa-3) para detectar neuroapoptosis y neurodegeneración en los cerebros de crías de rata postnatales.

En un estudio de neurotoxicidad prenatal en monos, la infusión de **PRECEDEX**<sup>®</sup> a monos embarazados a dosis de hasta 30 mcg/Kg/h (10 veces mayores que la dosis equivalente en humanos) durante 12 horas no indujo neuroapoptosis en los cerebros de los fetos de mono comparado con los controles (en el mismo estudio, infusión de Ketamina a dosis de 20-50 mg/Kg/h por 12 horas a sus madres dio como resultado una neuroapoptosis en los cerebros de los fetos de mono). Esto se determinó por tinción inmunohistoquímica para Caspasa 3 activada y TUNEL en los cerebros de los fetos de mono. No se ha establecido una correlación clínica de los hallazgos en estudios no clínicos.

#### **Embarazo: Efectos teratogénicos:** Embarazo Categoría C

No se observaron efectos teratogénicos después de la administración de dexmedetomidina a dosis subcutáneas por arriba de 200 mcg/kg en ratas de 5 a 16 días de gestación y dosis intravenosas arriba de 96 mcg/kg en ratas de 6 a 18 días de gestación. La dosis en ratas es aproximadamente 2 veces mayor a la dosis intravenosa recomendada en humanos (en una base de mcg/m<sup>2</sup>). La exposición en conejos es aproximadamente equivalente al máximo recomendado en humanos por vía intravenosa dosis basada en valores plasmáticos obtenidos por ABC (Área bajo la curva).

La dexmedetomidina radiomarcada administrada subcutáneamente en ratas preñadas demostró atravesar barrera placentaria.

No existen estudios adecuados y bien realizados en mujeres embarazadas. La Dexmedetomidina debería ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo en el feto.

### **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

El Clorhidrato de Dexmedetomidina deberá ser administrado únicamente por personas experimentadas en el manejo de pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de la Dexmedetomidina, los pacientes deberán ser controlados continuamente.

Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el Clorhidrato de Dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

#### **Adultos**

La dosis del Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser individualizada y titulada según el efecto clínico deseado. Para los pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h.

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

El Clorhidrato de Dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica.

Algunos pacientes que reciben Dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alertas al ser estimulados.

Este es un componente previsto de la sedación con Dexmedetomidina y no deberá considerarse como falta de eficacia en ausencia de otra sintomatología clínica. La Dexmedetomidina ha sido perfundida en forma



continúa en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación.  
No es necesario suspender la administración de Dexmedetomidina antes de la extubación.

**Función hepática dañada:**

Reducciones de la dosis deben ser consideradas para los pacientes con daño hepático, pues el Clorhidrato de Dexmedetomidina es metabolizado principalmente en el hígado.

**Función renal dañada:**

Puede ser necesario considerar reducciones de la dosificación.

**Ancianos:**

La Dexmedetomidina deberá titularse según la respuesta del paciente.

Los pacientes geriátricos (de más de 65 años) a menudo requieren dosis más bajas de Dexmedetomidina.

**Niños:**

La seguridad y eficacia de **PRECEDEX®** en niños no ha sido adecuadamente establecida. (Véase Farmacocinética y Farmacodinamia, Reacciones Secundarias y Adversas, y Precauciones y Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad).

**Administración:**

Para administrar el Clorhidrato de Dexmedetomidina se deberá emplear un dispositivo de infusión controlada.

La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del Clorhidrato de Dexmedetomidina.

Presentación concentrada de PRECEDEX® Solución 200 µg/2 mL:

La preparación de las soluciones de la infusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento.

Para preparar la infusión, retirar 2 mL del concentrado de Clorhidrato de Dexmedetomidina y agregar a 48 mL de Cloruro de Sodio al 0.9% para totalizar 50 mL. Agitar suavemente para mezclar bien. Un aparato de infusión controlada debe ser utilizado para administrar Clorhidrato de Dexmedetomidina.

Presentaciones premix de PRECEDEX® Solución 80 µg/20 mL, 200 µg/ 50 mL y 400 µg/ 100 mL:

No requiere dilución para su administración ya que viene lista para su infusión.

El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas.

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

Los frascos ampula están preparados para usarse en un solo paciente.

**Compatibilidad:**

El Clorhidrato de Dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se lo administra con los siguientes fluidos intravenosos y drogas: Ringer Lactato, Dextrosa al 5% en agua, Cloruro de Sodio al 0.9% en agua, Manitol al 20%, Tiopental Sódico, Etomidato, Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio, Succinilcolina, Besilato de Atracurio, Cloruro de Mivacurio, Bromuro de Glucopirrolato, Clorhidrato de Fenilefrina, Sulfato de Atropina, Midazolam, Sulfato de Morfina, Citrato de Fentanilo y un sustituto del plasma.

**Incompatibilidad:**

**PRECEDEX®**/Clorhidrato de Dexmedetomidina no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos o diluyentes excepto aquellos mencionados anteriormente.

**14. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO.**

**Sobredosis:**

Los efectos más notables observados en sujetos que alcanzaron las concentraciones plasmáticas más

elevadas fueron bloqueo AV de primer grado y bloqueo cardiaco de segundo grado. No se observó ningún compromiso hemodinámico con el bloqueo AV y el bloque cardíaco se resolvió espontáneamente en un minuto.

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

La tolerabilidad de **PRECEDEX®** se observó en un estudio en el que se les administró a sujetos sanos la dosis máxima recomendada, y aún mayor de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h o la concentración sanguínea máxima alcanzada en este estudio fue cerca de 13 veces mayor que el rango terapéutico. Los efectos observados más notables en dos sujetos que alcanzaron las dosis más altas fueron bloqueo A-V de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó compromiso hemodinámico con el bloqueo A-V, y el bloqueo cardiaco se resolvió espontáneamente dentro de un minuto.

En los estudios de sedación en la ICU, cinco pacientes resolvieron una sobredosis de **PRECEDEX®**; en dos pacientes no se reportaron síntomas, un paciente recibió una dosis de carga de 2 mcg/kg durante 10 minutos (el doble de dosis de carga recomendada); 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 durante 10 minutos, experimentaron bradicardia, hipotensión o ambos. Un paciente que recibió una dosis de carga en bolo de **PRECEDEX®** sin diluir (19.4 mcg/kg) tuvo un paro cardiaco, del cual fue exitosamente reanimado.

## 15. PRESENTACIONES

Presentación concentrada de PRECEDEX® Solución 200 µg/2 mL:  
Caja con 1, 5 o 25 frascos de 200µg/2mL e instructivo anexo.

Presentaciones premix de PRECEDEX® Solución 80 µg/20 mL, 200 µg/ 50 mL y 400 µg/ 100 mL:  
Caja con 10 frascos de 80µg/20mL e instructivo anexo.  
Charola con 20 frascos de 200µg /50mL e instructivo anexo.  
Charola con 10 frascos de 400µg/100mL e instructivo anexo.

## 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Almacenar en el envase original.  
Consérvese a no más de 30°C. Protéjase de la luz. No requiere refrigeración.  
Para reducir los riesgos microbiológicos, usar tan pronto como sea posible después de la dilución.  
En caso de necesidad, conservar entre 2 y 8°C durante no más de 24 horas.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Para uso exclusivo en la Unidad de Cuidados Intensivos.  
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante. No se administre si el cierre ha sido violado.  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
La presentación concentrada de Precedex® Solución 200µg/2mL debe diluirse.  
No se use en el embarazo, durante la lactancia, ni en menores de 18 años.  
Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.  
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx), al correo [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) y a la línea Pfizer 01800 401 2002

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V  
Km. 63 Carretera México-Toluca, Zona Industrial, C.P. 50140, Toluca, México

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 207M2000 SSA  
Clave de IPP:

### ®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 163300001T0120  
**Fecha de aprobación:** Enero 12 de 2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Nombre de quien elaboró
<b>Fecha de elaboración:</b>	Fecha de elaboración ( DD/MMM/YY)
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Nombre del médico quien revisó
<b>Fecha de Aprobación:</b>	Fecha en la que el responsable aprobó (DD/MMM/YY)
<b>Referencia:</b>	CDS DD/MMM/YY
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS (Describir brevemente el cambio)

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

### PRECEDEX®

Dexmedetomidina

Solución

200 µg/ 2 mL, 80µg/20 mL, 200 µg/ 50 mL y 400 µg/ 100 mL

Inyectable

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PRECEDEX®

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

*Dexmedetomidina*

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

##### Solución

El frasco ampula de PRECEDEX® Solución 200 µg/2 mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a de Dexmedetomidina	200 µg
Vehículo cbp	2 mL

El frasco ampula contiene 0.31 meq (7.1 mg) de sodio.

El frasco ampula de PRECEDEX® solución 80 µg/20 mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a de Dexmedetomidina	80 µg
Vehículo cbp	20 mL

El frasco ampula contiene 3.1 meq (71.3 mg) de sodio.

El frasco ampula de PRECEDEX® solución 200 µg/50 mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a de Dexmedetomidina	200 µg
Vehículo cbp	50 mL

El frasco ampula contiene 7.7 meq (177.0 mg) de sodio.

El frasco ampula de PRECEDEX® solución 400 µg/100 mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a de Dexmedetomidina	400 µg
Vehículo cbp	100 mL

El frasco ampula contiene 15.4 meq (354.1 mg) de sodio.

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

PRECEDEX® ha demostrado ser eficaz y seguro para lograr una adecuada sedación en pacientes sometidos a ventilación mecánica asistida cuando se administra antes, durante o después de la extubación traqueal. No es necesario discontinuar la infusión de PRECEDEX® antes de la extubación.

**PRECEDEX<sup>®</sup>** también está indicado en pacientes no intubados para lograr un estado de sedación consciente durante procedimientos quirúrgicos y diagnósticos.

## 5. CONTRAINDICACIONES

Dexmedetomidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dexmedetomidina.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

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

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos existentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es un factor crítico para el mantenimiento del equilibrio hemodinámico.

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

La prevención de la hipotensión y de la bradicardia deberá tomar en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de Dexmedetomidina. Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos al recibir Dexmedetomidina. Por lo tanto, se deberá administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina. Además, en aquellas situaciones en las que se administren otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la coadministración de Dexmedetomidina podría tener efectos farmacodinámicos aditivos, debiendo administrarse con precaución y titularse cuidadosamente.

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

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

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

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

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

Con base en el conocimiento de que la dexmedetomidina es metabolizada principalmente en el hígado, se debe considerar reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## 7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

**Embarazo:**

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

**Trabajo de parto y parto:**

No se ha estudiado la seguridad del Clorhidrato de Dexmedetomidina durante el trabajo de parto ni en el parto, por lo tanto, no se recomienda su uso en obstetricia, incluyendo los partos por cesárea.

**Lactancia:**

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

**8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

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

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

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

**Tabla**

Episodios adversos emergentes y relacionados\* con el tratamiento que se presentaron en >1% de todos los pacientes adultos tratados con Dexmedetomidina en estudios de sedación con infusión continua en UCI de Fase II/III

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

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

\*\* Diferencia estadísticamente significativa entre pacientes tratados con Dexmedetomidina aleatorizada y pacientes tratados con placebo,  $p \leq 0.05$ .

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

**Generales:**

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

**Trastornos cardíacos generales:**

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

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

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

**Trastornos gastrointestinales:**

Dolor abdominal, diarrea, eructación, ulceración mucosa.

**Trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos:**

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

**Trastornos hepáticos y biliares:**

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

**Trastornos metabólicos y nutricionales:**

Acidosis, acidosis láctica, acidosis respiratoria, diabetes mellitus, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipovolemia, hipopotasemia, hipoproteinemia, fosfatasa alcalina aumentada, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento del nitrógeno no proteico.

**Trastornos musculoesqueléticos:**

Debilidad muscular.

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

Angina pectoris, infarto de miocardio, isquemia miocárdica.

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

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

**Trastornos psiquiátricos:**

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

**Trastornos del mecanismo de resistencia:**

Infección, infección micótica, sepsis.

**Sistema respiratorio:**

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

**Trastornos de piel y faneras:**

Rash eritematoso, sudoración aumentada.

**Trastornos urinarios:**

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

**Trastornos vasculares (extracardiacos):**

Hemorragia cerebral, isquemia periférica, trastorno vascular, vasodilatación

**Trastornos visuales:**

Diplopía, fotopsia, visión anormal.

**Trastornos leucocitarios:**

Leucocitosis

**Pacientes Pediátricos**

En una unidad de cuidados intensivos se estudiaron 319 pacientes pediátricos entre 28 semanas de edad gestacional a < 17 años de edad que recibieron dosis de mantenimiento de 0.05 mcg/Kg/h a 2.0 mcg/Kg/h hasta por 24 horas. Mientras que la eficacia en la población pediátrica no ha sido adecuadamente establecida, el perfil de seguridad en niños es similar al observado en adultos. Los eventos adversos emergentes más frecuentemente observados en pacientes pediátricos fueron hipertensión (13%), hiperglicemia (12%), hipotensión (10%), hipopotasemia (9%), pirexia (8%) y vómito (5%). Dentro de estos eventos reportados en pacientes pediátricos, los eventos de hiperglicemia e hipocalcemia ocurren con mayor frecuencia en niños que en adultos.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**Generales:**

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

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

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

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

**Bloqueantes neuromusculares:**

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina y rocuronio. En un estudio de 10 voluntarios sanos, la administración de **PRECEDEX**<sup>®</sup> durante 45 minutos a una concentración plasmática de 1 ng/mL no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

**10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Dexmedetomidina. La Dexmedetomidina no fue mutagénica *in vitro*, ni en presencia ni en ausencia de activación metabólica, según el ensayo de mutación reversa bacteriana (*E. coli* y *Salmonella thyphimurium*) y el ensayo de mutación en células de mamífero (linfoma de ratón).

No se registró evidencia de clastogenicidad en el ensayo citogenético *in vitro* (linfocitos humanos), como así tampoco en presencia y ausencia de activación metabólica.

En ratas la toxicidad fetal se observó en el aumento de pérdida post-implantación y reducción de crías vivas a dosis SC de 200 mcg/kg.

En un estudio de neurotoxicidad en ratas, en las que se inyectó **PRECEDEX**<sup>®</sup> subcutáneo (3 mcg/Kg/h o 30 mcg/Kg) a crías de 7 días de nacidas, no se produjo degeneración significativa en el núcleo límbico del tálamo y de la región cortical comparado con Ketamina (20 mg/Kg). Esto se determinó por medio de tinción histológica (plata, Fluoro-Jade B y Caspasa-3) para detectar neuroapoptosis y neurodegeneración en los cerebros de crías de rata postnatales.

En un estudio de neurotoxicidad prenatal en monos, la infusión de **PRECEDEX**<sup>®</sup> a monos embarazados a dosis de hasta 30 mcg/Kg/h (10 veces mayores que la dosis equivalente en humanos) durante 12 horas no indujo neuroapoptosis en los cerebros de los fetos de mono comparado con los controles (en el mismo estudio, infusión de Ketamina a dosis de 20-50 mg/Kg/h por 12 horas a sus madres dio como resultado una neuroapoptosis en los cerebros de los fetos de mono). Esto se determinó por tinción inmunohistoquímica para Caspasa 3 activada y TUNEL en los cerebros de los fetos de mono. No se ha establecido una correlación clínica de los hallazgos en estudios no clínicos.

**Embarazo: Efectos teratogénicos:** Embarazo Categoría C

No se observaron efectos teratogénicos después de la administración de dexmedetomidina a dosis subcutáneas por arriba de 200 mcg/kg en ratas de 5 a 16 días de gestación y dosis intravenosas arriba de 96 mcg/kg en ratas de 6 a 18 días de gestación. La dosis en ratas es aproximadamente 2 veces mayor a la dosis intravenosa recomendada en humanos (en una base de mcg/m<sup>2</sup>). La exposición en conejos es aproximadamente equivalente al máximo recomendado en humanos por vía intravenosa dosis basada en valores plasmáticos obtenidos por ABC (Área bajo la curva).

La dexmedetomidina radiomarcada administrada subcutáneamente en ratas preñadas demostró atravesar barrera placentaria.

No existen estudios adecuados y bien realizados en mujeres embarazadas. La Dexmedetomidina debería ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo en el feto.



## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El Clorhidrato de Dexmedetomidina deberá ser administrado únicamente por personas experimentadas en el manejo de pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de la Dexmedetomidina, los pacientes deberán ser controlados continuamente.

Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el Clorhidrato de Dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

### Adultos

La dosis del Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser individualizada y titulada según el efecto clínico deseado. Para los pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h.

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

El Clorhidrato de Dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica.

Algunos pacientes que reciben Dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alertas al ser estimulados.

Este es un componente previsto de la sedación con Dexmedetomidina y no deberá considerarse como falta de eficacia en ausencia de otra sintomatología clínica. La Dexmedetomidina ha sido perfundida en forma continua en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación.

No es necesario suspender la administración de Dexmedetomidina antes de la extubación.

### Función hepática dañada:

Reducciones de la dosis deben ser consideradas para los pacientes con daño hepático, pues el Clorhidrato de Dexmedetomidina es metabolizado principalmente en el hígado.

### Función renal dañada:

Puede ser necesario considerar reducciones de la dosificación.

### Ancianos:

La Dexmedetomidina deberá titularse según la respuesta del paciente.

Los pacientes geriátricos (de más de 65 años) a menudo requieren dosis más bajas de Dexmedetomidina.

### Niños:

La seguridad y eficacia de **PRECEDEX**<sup>®</sup> en niños no ha sido adecuadamente establecida. (Véase Farmacocinética y Farmacodinamia, Reacciones Secundarias y Adversas, y Precauciones y Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad).

### Administración:

Para administrar el Clorhidrato de Dexmedetomidina se deberá emplear un dispositivo de infusión controlada.

La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del Clorhidrato de Dexmedetomidina.

#### Presentación concentrada de PRECEDEX<sup>®</sup> Solución 200 µg/2 mL:

La preparación de las soluciones de la infusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento.

Para preparar la infusión, retirar 2 mL del concentrado de Clorhidrato de Dexmedetomidina y agregar a 48 mL de Cloruro de Sodio al 0.9% para totalizar 50 mL. Agitar suavemente para mezclar bien. Un aparato de infusión controlada debe ser utilizado para administrar Clorhidrato de Dexmedetomidina.

#### Presentaciones premix de PRECEDEX<sup>®</sup> Solución 80 µg/20 mL, 200 µg/ 50 mL y 400 µg/ 100 mL:

No requiere dilución para su administración ya que viene lista para su infusión.

El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de la administración.

Los frascos ampula están preparados para usarse en un solo paciente.

**Compatibilidad:**

El Clorhidrato de Dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se lo administra con los siguientes fluidos intravenosos y drogas: Ringer Lactato, Dextrosa al 5% en agua, Cloruro de Sodio al 0.9% en agua, Manitol al 20%, Tloptental Sódico, Etomidato, Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio, Succinilcolina, Besilato de Atracurio, Cloruro de Mivacurio, Bromuro de Glucopirrolato, Clorhidrato de Fenilefrina, Sulfato de Atropina, Midazolam, Sulfato de Morfina, Citrato de Fentanilo y un sustituto del plasma.

**Incompatibilidad:**

**PRECEDEX**<sup>®</sup>/Clorhidrato de Dexmedetomidina no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos o diluyentes excepto aquellos mencionados anteriormente.

**12. SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO.**

**Sobredosis:**

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

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

La tolerabilidad de **PRECEDEX**<sup>®</sup> se observó en un estudio en el que se les administró a sujetos sanos la dosis máxima recomendada, y aún mayor de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h o la concentración sanguínea máxima alcanzada en este estudio fue cerca de 13 veces mayor que el rango terapéutico. Los efectos observados más notables en dos sujetos que alcanzaron las dosis más altas fueron bloqueo A-V de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó compromiso hemodinámico con el bloqueo A-V, y el bloqueo cardíaco se resolvió espontáneamente dentro de un minuto.

En los estudios de sedación en la ICU, cinco pacientes resolvieron una sobredosis de **PRECEDEX**<sup>®</sup>; en dos pacientes no se reportaron síntomas, un paciente recibió una dosis de carga de 2 mcg/kg durante 10 minutos (el doble de dosis de carga recomendada); 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 durante 10 minutos, experimentaron bradicardia, hipotensión o ambos. Un paciente que recibió una dosis de carga en bolo de **PRECEDEX**<sup>®</sup> sin diluir (19.4 mcg/kg) tuvo un paro cardíaco, del cual fue exitosamente reanimado.

**13. PRESENTACIONES**

Presentación concentrada de PRECEDEX<sup>®</sup> Solución 200 µg/2 mL:

Caja con 1, 5 o 25 frascos de 200µg/2mL e instructivo anexo.

Presentaciones premix de PRECEDEX<sup>®</sup> Solución 80 µg/20 mL, 200 µg/ 50 mL y 400 µg/ 100 mL:

Caja con 10 frascos de 80µg/20mL e instructivo anexo.

Charola con 20 frascos de 200µg /50mL e instructivo anexo.

Charola con 10 frascos de 400µg/100mL e instructivo anexo.

#### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Para uso exclusivo en la Unidad de Cuidados Intensivos.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante. No se administre si el cierre ha sido violado.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

La presentación concentrada de Precedex® Solución 200µg/2mL debe diluirse.

No se use en el embarazo, durante la lactancia, ni en menores de 18 años.

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx), al correo [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) y a la línea Pfizer 01800 401 2002

#### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V

Km. 63 Carretera México-Toluca, Zona Industrial, C.P. 50140, Toluca, México

#### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 207M2000 SSA

Clave de IPP:

®**Marca Registrada**

**Clave de IPP:** 163300001T0120

**Fecha de aprobación:** Enero 12 de 2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Nombre de quien elaboró
<b>Fecha de elaboración:</b>	Fecha de elaboración ( DD/MMM/YY)
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Nombre del médico quien revisó
<b>Fecha de Aprobación:</b>	Fecha en la que el responsable aprobó (DD/MMM/YY)
<b>Referencia:</b>	CDS DD/MMM/YY
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS (Describir brevemente el cambio)