



DOCUMENTO LOCAL DEL PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Clorhidrato de dexmedetomidina, solución inyectable
N.º del Documento del Producto: USPI LAB-1346-2.0 y USPI LAB-1346-3.0
Fecha de la Última Revisión: Mayo del 2021 y Agosto del 2022
Reemplaza a: Abril del 2016

PRECEDEX®

(Clorhidrato de dexmedetomidina, solución inyectable)

1 INDICACIONES Y USO

1.1 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 y no debe superar las 24 horas.

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

1.2 Sedación procedimental

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

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 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.

2.2 Información sobre dosis

Tabla 1: Información sobre dosis

INDICACIÓN	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
Comienzo de la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos	Para pacientes adultos: una infusión de carga de 1 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos. Para pacientes adultos que estaban en transición de un tratamiento sedante alternativo: Una dosis de carga podría no ser necesaria. Para pacientes mayores de 65 años de edad: se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.5)</i>].

	Para pacientes adultos con disfunción hepática: se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6), Farmacología Clínica (12.3)</i>].
Mantenimiento de la Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos	Para pacientes adultos: una infusión de mantenimiento de 0,2 a 0,7 mcg/kg/hora. La tasa de la infusión de mantenimiento deberá ajustarse para alcanzar el nivel de sedación deseado. Para pacientes mayores de 65 años de edad: se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.5)</i>]. Para pacientes adultos con disfunción hepática: se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6), Farmacología Clínica (12.3)</i>].
Comienzo de la sedación procedimental	Para pacientes adultos: una infusión de carga de 1 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos. En el caso de procedimientos menos invasivos tales como una cirugía oftalmológica, puede ser adecuada una infusión de carga de 0,5 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos. Para intubación con fibra óptica en pacientes adultos despiertos: una infusión de carga de 1 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos. Para pacientes mayores de 65 años de edad: una dosis de carga de 0,5 mcg/kg suministrada en un período de 10 minutos [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.5)</i>]. Para pacientes adultos con disfunción hepática: se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6), Farmacología Clínica (12.3)</i>].
Mantenimiento de la sedación procedimental	Para pacientes adultos: la infusión de mantenimiento se inicia generalmente con 0,6 mcg/kg/hora y se titula para alcanzar el efecto clínico deseado con dosis que varían entre 0,2 mcg/kg/hora y 1 mcg/kg/hora. La tasa de la infusión de mantenimiento deberá ajustarse para alcanzar el nivel de sedación objetivo. Para intubación con fibra óptica en pacientes adultos despiertos: se recomienda una infusión de mantenimiento de 0,7 mcg/kg/hora hasta que el tubo endotraqueal esté asegurado. Para pacientes mayores de 65 años de edad: se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.5)</i>]. Para pacientes adultos con disfunción hepática: se debe considerar una reducción de la dosis [<i>consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6), Farmacología Clínica (12.3)</i>].

2.3 Ajustes de Dosis

Debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser necesaria una reducción en la dosis de PRECEDEX u otros agentes anestésicos, sedativos, hipnóticos u opioides concomitantes cuando se administran de forma simultánea [*consulte Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

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 (5.8), Uso en Poblaciones Específicas (8.6), Farmacología Clínica (12.3)*].

2.4 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. No utilizar si el producto está decolorado o si hay precipitado.

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

Para preparar la infusión, retire 2 mL de PRECEDEX Solución para Inyección, y agregue a 48 mL de una inyección de cloruro de sodio al 0,9% a un total de 50 mL. Agitar suavemente para mezclar bien.

PRECEDEX Solución para Inyección, en cloruro de sodio al 0,9%, 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL)

PRECEDEX Solución para Inyección, en cloruro de sodio al 0,9% se proporciona en frascos de vidrio que contienen una solución premezclada, lista para su uso, de clorhidrato de dexmedetomidina en cloruro de sodio al 0,9% en agua. No es necesaria una dilución adicional de esta preparación.

2.5 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%

2.6 Compatibilidad con Caucho Natural

Los estudios de compatibilidad han demostrado el potencial de absorción que posee PRECEDEX para 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.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

La inyección de PRECEDEX (clorhidrato de dexmedetomidina) es una solución transparente e incolora, que debe usarse después de la dilución. Está disponible como:

- Vial unidosis de 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL).

PRECEDEX (clorhidrato de dexmedetomidina) en solución de cloruro sódico al 0,9% es una solución transparente e incolora, lista para usar. Está disponible como:

- Frasco de vidrio unidosis de 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL).

4 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a PRECEDEX o a cualquiera de sus excipientes.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 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.

5.2 Hipotensión, Bradicardia y Paro Sinusal

Se ha informado de 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 vía rápida intravenosa así como la administración en bolo.

Se han informado episodios de hipotensión y bradicardia con la infusión de PRECEDEX. Algunos de estos casos han resultado en fatalidades. 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 debe tener en cuenta que la administración intravenosa de agentes anticolinérgicos (como por ejemplo glicopirrolato o atropina) debe ser considerada 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, es posible esperar 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.

5.3 Hipertensión Transitoria

Se ha observado una hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga, en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales de PRECEDEX. Generalmente, no ha sido necesario tratamiento alguno para la hipertensión transitoria, a pesar de que puede ser aconsejable una reducción en la velocidad de infusión de carga.

5.4 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 la ausencia de otros signos clínicos y síntomas.

5.5 Abstinencia

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 tratamiento con el medicamento del 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 finalización del estudio con el 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 del estudio se produjeron en frecuencias <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

En pacientes adultos, no se observaron síntomas de abstinencia luego de la suspensión de infusiones a corto plazo de PRECEDEX (<6 horas).

5.6 Tolerancia y Taquifilaxia

Se ha asociado el uso de dexmedetomidina durante un período mayor a 24 horas con la tolerancia y la taquifilaxia y un aumento de reacciones adversas vinculado con la dosis [*consulte Reacciones Adversas (6.1)*].

5.7 Hipertermia o Pirexia

PRECEDEX puede inducir hipertermia o pirexia, que puede ser resistente a los métodos tradicionales de enfriamiento, tales como la administración de líquidos intravenosos refrigerados y medicamentos antipiréticos. Suspenda PRECEDEX si se sospecha hipertermia o pirexia relacionada con el fármaco y monitorice a los pacientes hasta que la temperatura corporal se normalice.

5.8 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 (2.2)*].

5.9 Información relacionada con los excipientes del medicamento

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del documento:

- Hipotensión, bradicardia y paro sinusal [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Hipertensión transitoria [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*]

6.1 Experiencia de los Estudios Clínicos

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

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 la que 1007 pacientes adultos recibieron PRECEDEX. La dosis total media fue de 7,4 mcg/kg (rango: 0,8 a 84,1), la dosis media por hora fue de 0,5 mcg/kg/h (rango: 0,1 a 6,0) y la duración media de infusión fue de 15,9 horas (rango: 0,2 a 157,2). El rango de edad de los pacientes osciló entre 17 y 88 años, un 43% tenía ≥ 65 años, un 77% eran hombres y un 93% eran caucásicos. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron con una incidencia $>2\%$ se muestran en la Tabla 2. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la hipotensión, la bradicardia y la sequedad bucal [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

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 de PRECEDEX controlados con placebo para la sedación en el ámbito de la Unidad de Cuidados Intensivos en la cual 387 pacientes adultos recibieron PRECEDEX por menos de 24 horas. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados incluyeron hipotensión, hipertensión, náuseas, bradicardia, fiebre, vómitos, hipoxia, taquicardia y anemia (consulte la Tabla 3).

Tabla 3: Eventos Adversos Emergentes del 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

Evento Adverso	Dexmedetomidina Aleatorizada (N = 387)	Placebo (N = 379)
Hipotensión	28%	13%
Hipertensión	16%	18%
Náuseas	11%	9%
Bradycardia	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 de sedación a largo plazo aleatorizado, 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 Emergentes en el Tratamiento que Ocurrieron en Pacientes Adultos Tratados con Dexmedetomidina o Midazolam en el Estudio de Sedación a Largo Plazo Aleatorizado, de Infusión Continua y con Comparador Activo en la Unidad de Cuidados Intensivos

Evento Adverso	Dexmedetomidina (N = 244)	Midazolam (N = 122)
Hipotensión ¹	56%	56%
Hipotensión que necesita de intervención	28%	27%
Bradicardia ²	42%	19%
Bradicardia que necesita de intervención	5%	1%
Hipertensión sistólica ³	28%	42%
Taquicardia ⁴	25%	44%
Taquicardia que requiere de intervención	10%	10%
Hipertensión diastólica ³	12%	15%
Hipertensión ³	11%	15%
Hipertensión que requiere de intervención [†]	19%	30%
Hipocalcemia	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%

[†] Incluye cualquier tipo de hipertensión.

¹ 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.

² 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.

³ 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.

⁴ 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 Emergentes del Tratamiento por la Tasa de Dosis de Mantenimiento Ajustada en el Grupo de PRECEDEX

PRECEDEX mcg/kg/h			
Evento Adverso	≤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 (14.2)*] en los cuales 318 pacientes adultos recibieron PRECEDEX. La dosis total media fue de 1,6 mcg/kg (rango: 0,5 a 6,7), la dosis media por hora fue de 1,3 mcg/kg/h (rango: 0,3 a 6,1) y la duración media de infusión fue de 1,5 horas (rango: 0,1 a 6,2). El rango de edad de los pacientes osciló entre 18 y 93 años, ASA I-IV, un 30% tenía ≥65 años, un 52% eran hombres y un 61% eran caucásicos.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron con una incidencia >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 (5.2)*]. 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 ¹	54%	30%
Depresión respiratoria ²	37%	32%
Bradicardia ³	14%	4%
Hipertensión ⁴	13%	24%
Taquicardia ⁵	5%	17%
Náuseas	3%	2%
Sequedad bucal	3%	1%
Hipoxia ⁶	2%	3%
Bradipnea	2%	4%

¹ 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.

- ² 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.
- ³ La bradicardia se definió en términos absolutos y relativos como <40 lpm o ≤30% menor que el valor de infusión previo al estudio.
- ⁴ 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.
- ⁵ La taquicardia se definió en términos absolutos y relativos como >120 lpm o ≥30% menor que el valor de infusión previo al estudio.
- ⁶ La hipoxia se definió en términos absolutos y relativos como SpO₂ <90% o una reducción del 10% del valor inicial.

6.2 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-glutamyl transferasa, electrocardiograma QT prolongado
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis, hipercalcemia, 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

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Anestésicos, Sedativos, Hipnóticos, Opioides

La administración en forma simultánea de PRECEDEX con anestésicos, sedativos, hipnóticos y opioides probablemente conduzca a un aumento de los 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, sedativos, hipnóticos u opioides concomitantes cuando se administran de forma simultánea.

7.2 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.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados aleatorizados e informes de casos publicados durante varias décadas de uso con dexmedetomidina administrada por vía intravenosa durante el embarazo no han identificado un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo; sin embargo, las exposiciones notificadas se produjeron después del primer trimestre. La mayoría de los datos disponibles se basan en estudios con exposiciones que ocurrieron en el momento del parto por cesárea, y estos estudios no han identificado un efecto adverso en los resultados maternos o las puntuaciones de Apgar en los bebés. Los datos disponibles indican que la dexmedetomidina atraviesa la placenta.

En estudios de reproducción en animales, la administración subcutánea de dexmedetomidina a ratas preñadas durante la organogénesis produjo toxicidad fetal que redujo la viabilidad fetal y la cantidad de fetos vivos a dosis 1,8 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 17,8 mcg/kg/día.

Cuando se administró dexmedetomidina por vía subcutánea a ratas preñadas a dosis inferiores a la dosis clínica desde el final del embarazo hasta la lactancia y el destete (*consulte Datos*) se produjo toxicidad en el desarrollo (pesos bajos de las crías y de las crías adultas, disminución de la fuerza de agarre F1,

aumento de la pérdida de implantación temprana y disminución de la viabilidad de la descendencia de segunda generación).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos mayores de nacimiento y abortos para la población indicada. Todos los embarazos tienen riesgos de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos mayores de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos animales

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas, en el que se administraron a las ratas preñadas dosis subcutáneas de dexmedetomidina de 200 mcg/kg/día (equivalentes a 1,8 veces la MRHD intravenosa de 17,8 mcg/kg/día basada en el área de superficie corporal [BSA, por sus siglas en inglés]) durante el período de organogénesis (Día de Gestación [GD, por sus siglas en inglés] 6 a 15), se observaron mayores pérdidas posimplantación y una reducción de fetos vivos en presencia de toxicidad materna (es decir, disminución del peso corporal). No se notificaron malformaciones.

No se observaron malformaciones ni toxicidad embrionario en un estudio de desarrollo embrionario en conejos en el que se administró dexmedetomidina por vía intravenosa a dosis de hasta 96 mcg/kg/día (aproximadamente la mitad de la exposición humana a la MRHD basada en el AUC) durante el período de organogénesis (GD 6 a 18).

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

En un estudio realizado sobre una rata preñada, se observó transferencia placentaria de dexmedetomidina cuando se administró dexmedetomidina radioetiquetada de forma subcutánea.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

En la bibliografía publicada disponible se informa de la presencia de dexmedetomidina en la leche humana tras su administración intravenosa (*consulte Datos*). No existe información sobre los efectos de la dexmedetomidina en el lactante ni sobre la producción de la leche. Aconsejar a las mujeres que vigilen al lactante por si presenta irritabilidad. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre del uso de PRECEDEX y cualquier efecto adverso potencial sobre lactante con el uso de PRECEDEX o de la condición subyacente.

Datos

En dos estudios clínicos publicados, se administró a 14 mujeres 6 mcg/kg/hora de dexmedetomidina por vía intravenosa durante 10 minutos después del parto, seguida de una infusión continua de 0,2-0,7 mcg/kg/hora. Se obtuvieron muestras de leche materna y de sangre materna a las 0, 6, 12 y 24 horas

después de interrumpir el tratamiento con dexmedetomidina. Las concentraciones plasmáticas y en leche de dexmedetomidina fueron detectables hasta 6 horas en la mayoría de los sujetos, hasta 12 horas en un sujeto e indetectables en todos a las 24 horas. La relación leche-plasma de la leche materna de un solo par y las concentraciones plasmáticas en cada punto de tiempo oscilaron entre 0,53 y 0,95. La dosis relativa en lactantes se estimó entre 0,02 y 0,098%.

8.4 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 ciego 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 criterios primarios de valoración de la 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.

8.5 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 (5.2)*]. Por lo tanto, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes mayores de 65 años [*consulte Dosis y Administración (2.2 y 2.3) y Farmacología Clínica (12.3)*].

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.

8.6 Deterioro Hepático

Ya que la eliminación de PRECEDEX disminuye según 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 (2.2 y 2.3) y Farmacología Clínica (12.3)*].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE MEDICAMENTOS

9.1 Sustancia Controlada

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

9.3 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 (5.5)*].

10 SOBREDOSIS

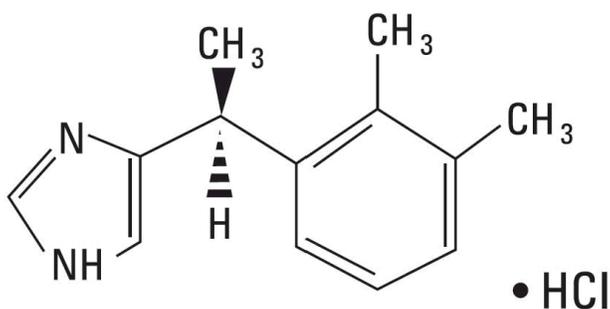
La tolerabilidad de PRECEDEX se analizó en un estudio en el que se administró a pacientes sanos adultos la dosis recomendada o una dosis mayor de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h. La concentración máxima en sangre alcanzada durante este estudio fue aproximadamente 13 veces más que el límite máximo del rango terapéutico. 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 dichos 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 y/o hipotensión. Un paciente que recibió una dosis en bolo de PRECEDEX sin diluir (19,4 mcg/kg) sufrió un paro cardíaco del que fue satisfactoriamente resucitado.

11 DESCRIPCIÓN

PRECEDEX (clorhidrato de dexmedetomidina) Solución para Inyección (100 mcg/mL) es una solución estéril, no pirogénica que es adecuada para infusión intravenosa tras la dilución. PRECEDEX (clorhidrato de dexmedetomidina) Solución para Inyección, en cloruro de sodio al 0,9% (4 mcg/mL) es una solución estéril, no pirogénica que es adecuada para infusión intravenosa.

PRECEDEX contiene hidrocloreuro de dexmedetomidina como principio activo. El clorhidrato de dexmedetomidina es un agonista alfa₂-adrenérgico central. El compuesto clorhidrato de dexmedetomidina es el S-enantiómero de medetomidina. El nombre químico del clorhidrato de dexmedetomidina es 1H Imidazol, 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-monoclorhidrato, (S). El clorhidrato de dexmedetomidina tiene un peso molecular de 236,7, su fórmula empírica es C₁₃H₁₆N₂ • 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.

La inyección de PRECEDEX está diseñada para usarse después de la dilución. Se presenta como una solución isotónica, transparente e incolora con un pH entre 4,5 y 7,0. Cada mL contiene 118 mcg de clorhidrato de dexmedetomidina (equivalente a 100 mcg o 0,1 mg de dexmedetomidina) y 9 mg de

cloruro de sodio en agua para inyección. La solución no contiene conservantes ni aditivos ni estabilizadores químicos.

PRECEDEX en inyección de cloruro sódico al 0,9% está listo para usarse. Se presenta como una solución isotónica, transparente e incolora con un pH entre 4,5 y 8,0. Cada mL contiene 4,72 mcg de hidrocloreto de dexmedetomidina (equivalente a 4 mcg o 0,004 mg de dexmedetomidina) y 9 mg de cloruro de sodio en agua para inyección. La solución no contiene conservantes ni aditivos ni estabilizadores químicos.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico:

Sistema Nervioso, Psicolépticos, Otros Hipnóticos y Sedantes.

Código ATC:

N05CM18.

12.1 Mecanismo de Acción

PRECEDEX es un agonista adrenérgico de acción central relativamente selectivo de receptores alfa₂ con propiedades sedantes. La selectividad de receptores alfa₂ puede observarse en animales luego de una infusión intravenosa lenta en dosis bajas y medias (10-300 mcg/kg). Tanto la actividad de alfa₁ como de alfa₂ puede observarse luego de una infusión intravenosa lenta en dosis altas (≥ 1000 mcg/kg) o con administraciones intravenosas rápidas.

12.2 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 prueba alguna de depresión respiratoria cuando se administró PRECEDEX mediante infusión intravenosa en dosis dentro del rango recomendado (0,2-0,7 mcg/kg/h).

12.3 Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa, la dexmedetomidina muestra los siguientes parámetros farmacocinéticos: una rápida fase de distribución con una distribución de vida media ($t_{1/2}$) 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 el aclaramiento es de aproximadamente 39 L/h. El peso corporal medio asociado con esta tasa de aclaramiento estimado es de 72 kg.

La dexmedetomidina exhibe parámetros farmacocinéticos lineales en el rango de dosis de 0,2-a 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) en 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 _{1/2} [*] , hora	1,78 ± 0,30	2,22 ± 0,59	2,23 ± 0,21	2,50 ± 0,61
CL, litro/hora	46,3 ± 8,3	43,1 ± 6,5	35,3 ± 6,8	36,5 ± 7,5
V _{ss} , litro	88,7 ± 22,9	102,4 ± 20,3	93,6 ± 17,0	99,6 ± 17,8
C _{ss} promedio #, ng/mL	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,67 ± 0,10	1,37 ± 0,20

Abreviaturas: t_{1/2} = semivida, CL = aclaramiento, V_{ss} = volumen de distribución en estado estacionario

* Presentado como media armónica y desviación pseudoestándar.

C_{ss} media = Concentración promedio en estado de equilibrio de la dexmedetomidina. La C_{ss} 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 a 1,4 mcg/kg/h para períodos >24 horas fueron similares a los parámetros farmacocinéticos (PK, por sus siglas en inglés) luego de la dosificación de mantenimiento de PRECEDEX para períodos <24 horas en otros estudios. Los valores de eliminación (CL), volumen de distribución (V) y t_{1/2} fueron de 39,4 L/h, 152 L y 2,67 horas, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) 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 importante por PRECEDEX.

Eliminación

Metabolismo

La dexmedetomidina atraviesa una biotransformación casi completa con cantidades muy pequeñas de dexmedetomidina 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.

Excreción

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 equilibrio de masas se demostró que después de nueve días se recuperó en la orina un promedio del 95% de la radiactividad, luego de la administración intravenosa de dexmedetomidina radioetiquetada, 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.

Poblaciones específicas

Pacientes masculinos y femeninos

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

Pacientes geriátricos

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).

Pacientes con 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 (5.8)*].

Paciente con Deterioro Renal

La farmacocinética de la dexmedetomidina ($C_{m\acute{a}x.}$, $T_{m\acute{a}x.}$, AUC, $t_{1/2}$, 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.

Estudios de 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.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

La dexmedetomidina no fue mutagénica *in vitro* 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 ésta. 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.

Deterioro de la Fertilidad

La fertilidad de las ratas hembra o macho no se vio afectada luego de la inyección diaria subcutánea de dosis de dexmedetomidina de hasta 54 mcg/kg (menos que la dosis intravenosa máxima recomendada para seres humanos sobre la base de mcg/m²) administrada desde 10 semanas antes del apareamiento a los machos, y 3 semanas antes del apareamiento y durante este a las hembras.

13.2 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.

14 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.

14.1 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 entre 0,2 y 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 del estudio se ajustó para mantener un puntaje de sedación de Ramsay ≥ 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 según se especifica 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 ≥ 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 ≥ 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	
Administración de Midazolam Clasificada			
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 entre 0,2 y 0,7 mcg/kg/h) luego de una infusión intravenosa de carga inicial de 1 mcg/kg durante 10 minutos. La infusión del medicamento del estudio se ajustó para mantener un puntaje de sedación de Ramsay ≥ 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 medición 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 notablemente mayor de los pacientes del grupo de PRECEDEX mantuvo un puntaje de sedación de Ramsay ≥ 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	
Administración de Propofol Clasificada			
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 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)*].

14.2 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, de 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				
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 (≤ 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 ≤ 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 ≥ 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 ≥ 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 ^a	% Sin Necesidad de Midazolam de Rescate	Intervalo de Confianza ^b sobre la Diferencia frente al Placebo	Dosis (en mg) Total Media (DE) de Midazolam de Rescate Necesario	Intervalos de Confianza ^b 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)	-

^a En función de la población con IDT que se define como todos los pacientes aleatorizados y tratados.

^b Aproximación normal al binomio con corrección de continuidad.

16 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original. No requiere refrigeración.

No utilizar si el producto está decolorado o si hay precipitado.

La inyección de PRECEDEX (clorhidrato de dexmedetomidina) 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) es transparente e incolora. La concentración se basa en la base de dexmedetomidina. Desechar la porción no utilizada.

La inyección de PRECEDEX (clorhidrato de dexmedetomidina en cloruro de sodio al 0,9%) (4 mcg/mL) es transparente e incolora. La concentración se basa en la base de dexmedetomidina. Desechar la porción no utilizada.

17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA PACIENTES

PRECEDEX está indicado para sedación intravenosa a corto plazo. La dosis debe ser individualizada y ajustada al efecto clínico deseado. La presión sanguínea, frecuencia cardíaca y niveles de oxígeno serán monitoreados continuamente durante la infusión de PRECEDEX y según sea clínicamente apropiado después de la interrupción.

- Cuando se realiza la infusión de PRECEDEX por más de 6 horas, los pacientes deberán ser informados para reportar nerviosismo, agitación, y dolores de cabeza que puedan ocurrir hasta por 48 horas.
- Adicionalmente, los pacientes deberán ser informados para reportar síntomas que pueden ocurrir durante las 48 horas posteriores a la administración de PRECEDEX tales como: debilidad, confusión, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolor abdominal, antojos de sal, diarrea, estreñimiento, mareos o aturdimiento.
- aconsejar a las madres en periodo de lactancia que estuvieron expuestas al PRECEDEX que vigilen la irritabilidad de los recién nacidos lactantes [*ver Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

18 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. USPI wEN-4272v03 (Abril del 2016)
2. USPI LAB-1346-2.0 (Mayo del 2021)
3. USPI LAB-1346-3.0 (Agosto del 2022)

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA): <https://www.fda.gov/default.htm>