Documento Local de Producto

Título de documento: Clorhidrato de dexmedetomidina
Reemplaza a: 07 de enero de 2020
Fecha efectiva: 31 de agosto de 2022

Nombre Del Producto:

PRECEDEX® 100 µg/1 mL
PRECEDEX® 200 µg/50 mL (4 µg/mL)
PRECEDEX® 400 µg/100 mL (4 µg/mL)

Clorhidrato de dexmedetomidina para infusión IV.
Venta bajo prescripción médica.

Dexmedetomidina HCl 4 µg/mL: No requiere dilución para administración.

Fórmula:

PRECEDEX® 200 µg/50 mL (4 µg/mL) y PRECEDEX® 400 µg/100 mL (4 µg/mL)
Cada mL contiene:
Clorhidrato de dexmedetomidina 4.72 µg (equivalente a 4.0 µg de dexmedetomidina base), cloruro de sodio y agua uso inyectable c.s.

PRECEDEX® 100 µg/1 mL
Cada mL contiene:
Clorhidrato de dexmedetomidina 118 µg (equivalente a 100 µg de dexmedetomidina base), cloruro de sodio y agua uso inyectable c.s.

Acción terapéutica:

Potente y altamente selectivo agonista de los adrenorreceptores alfa 2.

Indicaciones:

PRECEDEX® está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.

Farmacología Clínica:

Farmacodinamia

La dexmedetomidina es un agonista potente y altamente selectivo de los adrenorreceptores alfa 2 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 los límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria. PRECEDEX® permite que los pacientes puedan despertarse fácilmente y cooperar. Entre otras propiedades simpaticolíticas se encuentran: menor grado de ansiedad, estabilidad hemodinámica, disminución de la respuesta de las hormonas al estrés y la reducción de la presión intraocular. Se cree que la acción sedante de la dexmedetomidina está mediada principalmente por los adrenorreceptores alfa 2 postsinápticos, 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. Los efectos sedantes de la dexmedetomidina son debidos a su acción sobre el *locus ceruleus*. Se cree que la acción analgésica es mediada por mecanismos de acción similar a nivel cerebral y en la médula espinal. La selectividad alfa 2 se ha demostrado después de dosis pequeñas y medianas administradas lentamente.

La actividad alfa 2 y alfa 1 se ha observado después de una administración rápida o con dosis muy altas. La dexmedetomidina no tiene afinidad por los receptores betaadrenérgicos, 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 al estrés de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea. 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 la 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.

<u>Sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI):</u>
Los pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina alcanzaron los niveles clínicamente indicados de sedación, según mediciones por los puntajes de sedación de 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.
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 >4 mg de midazolam o >50 mg de propofol. Además, un 21% de aquellos pacientes que recibieron dexmedetomidina requirió solo niveles subterapéuticos de sedantes.

Analgesia:
Los pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina requirieron menos tratamientos, desde el punto de vista estadístico, con un analgésico (morfina) que los pacientes tratados con placebo en la unidad de cuidados intensivos.

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 cardiaca, lo que atenúo los aumentos en la presión y en la frecuencia cardiaca relacionados con el estrés observado en los pacientes tratados con placebo.

Farmacocinética

Después de la administración de PRECEDEX®, la dexmedetomidina exhibe las siguientes características farmacocinéticas: fase de distribución rápida con una vida media distribución ($t_{1/2}$) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado estable (VEE) de aproximadamente 118 litros. El aclaramiento tiene un valor estimado de alrededor de 39 L/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación de aclaramiento 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 de las proteínas del clorhidrato de dexmedetomidina se evaluó en el plasma de los 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 del clorhidrato de dexmedetomidina que se unió a las proteínas plasmáticas fue estadísticamente mucho menor en personas con deterioro hepático comparado 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 mostro un cambio imperceptible en la unión del clorhidrato con las proteínas plasmáticas.

Es poco probable que el clorhidrato de dexmedetomidina provoque cambios significativos desde el punto de vista clínico de la unión a las proteínas plasmáticas de estas medicaciones.

Farmacocinética en niños:
La farmacocinética de PRECEDEX® fue determinada en 124 niños ingresados en Unidades de Cuidado Intensivo, con edades entre las 28 semanas de edad gestacional hasta los 17 años, utilizando métodos para medir la farmacocinética. La depuración de PRECEDEX® ajustada por peso generalmente se encuentra disminuida y va en aumento con el aumento de la edad para los niños entre un mes de edad y los 17 años. La depuración de PRECEDEX® ajustada por peso en los neonatos entre las 28 semanas de edad gestacional hasta los menores de un mes de edad fue similar a la vista en niños mayores entre los 6 a los 17 años. El volumen de distribución ajustado por peso para PRECEDEX® fue constante en los rangos comprendidos entre las 28 semanas de edad gestacional y los 17 años.

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

Los valores de aclaramiento 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 aclaramiento del fármaco libre fueron de 59%, 51% y 32% de los observados en 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 ($C_{máx}$, $T_{máx}$, ABC, CL, $T_{1/2}$ y V_{ss}) no fue diferente con 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 ha sido evaluada 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 la función renal disminuida (ver Precauciones y Advertencias, Consideraciones de dosificación).

Sexo:
No se observó diferencia en la farmacocinética del clorhidrato de dexmedetomidina debido al sexo.

Pacientes de edad avanzada:
El perfil farmacocinético del clorhidrato de dexmedetomidina no fue alterado por la edad. Sin embargo, como ocurre con muchos medicamentos, los pacientes de edad avanzada

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 de edad avanzada (>65 años).

Estudios Clínicos:
Estudio de Práctica de Sedación en la Evaluación de Cuidados Intensivos (SPICE, Sedation Practice in Intensive Care Evaluation) III
En un estudio controlado aleatorizado publicado (estudio SPICE III) de 3094 pacientes adultos en UCI críticamente enfermos, la dexmedetomidina se utilizó como sedante principal y se comparó con el cuidado habitual.

No hubo diferencia significativa general en el criterio de valoración primario de mortalidad a los 90 días entre el grupo tratado con dexmedetomidina y el grupo con cuidado habitual (mortalidad de 29.1% en ambos grupos). En los análisis exploratorios de los subgrupos, la dexmedetomidina se asoció con una disminución de la mortalidad en pacientes mayores a la mediana de edad de 63.7 años (diferencia de riesgo -4.4; intervalo de confianza del 95% -8.7 a -0.1) en comparación con el cuidado habitual. Por el contrario, la dexmedetomidina se asoció con un aumento de la mortalidad en pacientes de edad menor o igual a la mediana de edad de 63.7 años (diferencia de riesgo 4.4; intervalo de confianza del 95% 0.8 a 7.9) en comparación con el cuidado habitual.

En el estudio publicado, la exposición a la dexmedetomidina fue mayor a 24 horas con una mediana de duración de tratamiento de 2.56 días (rango intercuartil, 1.10 a 5.23).
La administración de dexmedetomidina continuó de la forma clínicamente requerida por hasta 28 días después de la aleatorización.

El significado de estos hallazgos es desconocido, pero se deberían sopesar contra el beneficio clínico esperado de la dexmedetomidina en comparación con los sedantes alternativos en pacientes de 63.7 años o menores.

Contraindicaciones:

El clorhidrato de dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dexmedetomidina. Alergia a los componentes de la fórmula. En niños y pacientes menores de 18 años. Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos, hipotensión no controlada, enfermedad cerebrovascular aguda.

Precauciones y Advertencias:

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Puede producir taquifilaxia y tolerancia.

General.

El medicamento debe ser administrado solo por personas expertas en el manejo de pacientes en cuidados intensivos o quirófanos. Debido a los efectos farmacológicos

conocidos del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección, los pacientes deben ser monitoreados continuamente mientras reciben tratamiento.

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.

Durante la administración de dexmedetomidina, se recomienda un electrocardiograma continuo (ECG) de presión arterial y saturación de oxígeno.

La respiración debe controlarse en pacientes no intubados debido al riesgo de depresión respiratoria y, en algunos casos, apnea.

Hipotensión, bradicardia y paro sinusal.

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

Los informes de hipotensión y bradicardia se han asociado con la infusión de PRECEDEX®. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir reducir o detener la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina, aumentar la tasa de administración de líquido intravenoso, elevar las piernas y usar vasopresores. Para la prevención de la hipotensión y la bradicardia, debe considerarse la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de dexmedetomidina.

Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos cuando reciben dexmedetomidina. Por lo tanto, se debe administrar líquidos antes y durante la administración de dexmedetomidina.

Dado que el clorhidrato de dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por la estimulación del nervio vago, los médicos deben estar preparados para intervenir. Se debe considerar la administración intravenosa de agentes anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirrolato, atropina) para modificar el tono vagal. En ensayos clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducida por la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina. Sin embargo, en algunos pacientes con disfunción cardiovascular significativa, se requirieron medidas de reanimación más avanzadas.

Se debe tener precaución al administrar PRECEDEX® a pacientes con trastornos de bradicardia preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado) y/o disfunción ventricular severa (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia cardiaca, en quienes el tono simpático es factor crítico para mantener el equilibrio hemodinámico. Debido a que PRECEDEX® disminuye la actividad del sistema nervioso

simpático, se puede esperar que la hipotensión y/o bradicardia sean más pronunciadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica, y en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

En ensayos clínicos donde otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos se administraron junto con PRECEDEX®, no se observó un efecto farmacodinámico aditivo. No obstante, se debe tener precaución cuando dichos agentes se administran concomitantemente con PRECEDEX®.

Hipertensión transitoria.

Se ha observado hipertensión transitoria en algunos pacientes durante la dosis de carga y el periodo de mantenimiento en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos del clorhidrato de dexmedetomidina. La hipertensión transitoria a menudo se llama hipertensión paradójica en la literatura. Reducir la velocidad de infusión puede ser deseable. El tratamiento con un vasodilatador puede ser necesario. El uso de otros medicamentos concomitantes con un efecto sobre el sistema cardiovascular debe verificarse para descartar posibles interacciones.

Dependencia / Tolerancia.

El potencial de dependencia del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección no se ha estudiado en humanos. Sin embargo, dado que los estudios en roedores y primates han demostrado que PRECEDEX® exhibe acciones farmacológicas similares a las de la clonidina, es posible que PRECEDEX® produzca un síndrome de abstinencia similar a la clonidina tras la interrupción abrupta.

Endocrino y metabolismo.

La evidencia disponible es inadecuada para confirmar si la dexmedetomidina se asocia con una supresión adrenocortical significativa. La adecuación de la función adrenocortical debe evaluarse y gestionarse individualmente.

Hepático / Biliar / Pancreático.

Dado que el aclaramiento de dexmedetomidina disminuye con la gravedad de la insuficiencia hepática, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Dado que el aclaramiento de clorhidrato de dexmedetomidina disminuye con la gravedad de la insuficiencia hepática, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Renal.

Los productos de glucuronidación y oxidación de la dexmedetomidina se eliminan a través del riñón. Se recomienda precaución general en pacientes con insuficiencia renal grave, especialmente aquellos con comorbilidades.

Se han notificado casos de poliuria, con o sin hipernatremia, en pacientes que recibieron infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina que desarrollan poliuria.

Consideraciones perioperatorias.

Despierto: se ha observado que algunos pacientes que reciben clorhidrato de dexmedetomidina para inyección pueden despertarse y estar alertas cuando se los estimula. Esto por sí solo no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Excitabilidad.

Se ha observado que algunos pacientes que reciben PRECEDEX® son excitables y están alertas cuando son estimulados. Esto por sí solo no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Retirada.

Unidad de Cuidados Intensivos

El clorhidrato de dexmedetomidina está indicado para la sedación de pacientes adultos inicialmente intubados y ventilados mecánicamente que se recuperan en una unidad de cuidados postoperatorios o en cuidados intensivos. Durante el uso del medicamento en un entorno de cuidados intensivos, los pacientes deben ser monitoreados continuamente, especialmente por sus indicadores cardiovasculares de seguridad.

Con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina a adultos durante más de 24 horas, independientemente de la dosis, los eventos adversos más comunes relacionados con la abstinencia durante las 48 horas posteriores a la interrupción fueron ansiedad (6%), agitación (5%), náuseas (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómitos (3%). El manejo sintomático de estos eventos adversos puede ser necesario.

La taquicardia y la hipertensión asociadas con la catecolamina elevada pueden ocurrir, con o después de los eventos mencionados anteriormente. La taquicardia que requirió intervención durante las 48 horas posteriores a la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina ocurrió en el 8% de los pacientes, y la hipertensión que requirió intervención durante las 48 horas posteriores a la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina ocurrió en el 4% de los pacientes. Si se produce taquicardia y/o hipertensión después de la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección, está indicada una terapia de soporte.

Con la administración hasta 7 días, independientemente de la dosis, 12 (5%) sujetos de PRECEDEX® experimentaron al menos 1 evento relacionado con la abstinencia dentro de las primeras 24 horas después de suspender el fármaco del estudio y 7 (3%) sujetos de PRECEDEX® experimentaron al menos 1 evento 24 a 48 horas después del final del estudio de medicamentos. Los eventos más comunes fueron náuseas, vómitos y agitación.

Sedación consciente
No se observaron síntomas de abstinencia después de la interrupción de la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina a corto plazo (<6 horas) en sujetos adultos.

Hipertermia
PRECEDEX® puede inducir hipertermia que puede ser resistente a métodos de enfriamiento tradicionales. PRECEDEX® debe ser discontinuado y la hipertermia debe ser manejada con medidas médicas convencionales.

Riesgo de Mortalidad
El uso de dexmedetomidina por más de 24 horas se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes adultos en UCI críticamente enfermos de 63.7 años y menores en comparación con el cuidado habitual (ver sección Estudios clínicos).

Uso en Niños:

La seguridad y eficacia de PRECEDEX® en niños menores de 18 años no ha sido adecuadamente establecida, para la sedación procedimental o la sedación en UCI. Por lo tanto, PRECEDEX® no está recomendado en esta población.

Se estudiaron 319 pacientes pediátricos ingresados a unidades de cuidados intensivos, con edades comprendidas entre las 28 semanas de edad gestacional y los 17 años, que recibieron dosis de mantenimiento entre 0.05 µg/kg/h a 2.0 µg/kg/h, por 24 horas. Por esta razón, PRECEDEX® no se recomienda en esta población.

Tres estudios fundamentales de la sedación en la UCI no alcanzaron su criterio de valoración primario de eficacia y los datos de seguridad fueron insuficientes para caracterizar completamente el perfil de seguridad de PRECEDEX®. Un estudio abierto de sedación en la UCI realizado en pacientes japoneses cumplió con su criterio de valoración primario de eficacia.

Un estudio abierto realizado en pacientes pediátricos para el proceso de sedación tampoco cumplió su criterio de valoración de eficacia.

El perfil de seguridad de PRECEDEX® en estos estudios fue generalmente similar al de los adultos, aunque se observaron mayores frecuencias de eventos adversos de bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria en el estudio de sedación de la UCI en Japón.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con dosis controlada se efectuó para evaluar la seguridad y eficacia de PRECEDEX® en pacientes pediátricos inicialmente intubados y mecánicamente ventilados (n=175) desde un mes hasta < 17 años, 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 µg/Kg/h n=86) o dosis baja de mantenimiento (0.025-0.5 µg/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 incluyo sujetos ≥ 24 meses a < 17 años. Dentro de cada grupo de tratamiento, las dosis se estratificaron de acuerdo con 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® en niños no ha sido adecuadamente establecida. Para los sujetos que requirieron rescate con midazolam para mantener la sedación, la mediana de la dosis de rescate de midazolam fue baja (1.97-2.0 mg). Tanto la dosis Nivel 1 y la dosis nivel 2 fueron eficaces para mantener el nivel de sedación blanco [University of Michigan Sedation Scale (UMSS) 1 a 3 con un promedio de porcentaje de rango en tiempo > 94%.

Ver *Farmacocinética, Posología y Método de Administración y Efectos adversos*

Embarazo y Lactancia:

Uso en embarazo.

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados del uso de PRECEDEX® en mujeres embarazadas. Se ha demostrado en estudios publicados que la dexmedetomidina atraviesa la barrera placentaria tanto en animales como en humanos.

La limitada información disponible del uso de PRECEDEX® en el embarazo no es suficiente para informar un riesgo asociado al medicamento de defectos de nacimiento o abortos espontáneos. PRECEDEX® debe ser usado durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Se ha reportado que la exposición prenatal a la dexmedetomidina puede estar asociada con algún grado de discapacidad funcional en el nacimiento de algunos neonatos.

La administración perioperatoria de dexmedetomidina en mujeres embarazadas que recibieron anestesia general para la cesárea electiva se asoció con un mayor tiempo de recuperación clínica y extubación en comparación con otros agentes anestésicos.

Los efectos teratogénicos no fueron observados en ratas posterior a la administración subcutánea de dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (del día de

gestación 5 al 16) con dosis de hasta 200 µg/kg (representando una dosis aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada por vía intravenosa basada en el área superficial corporal) o en conejos después de la administración intravenosa de dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (del día de gestación 6 al día 18) con dosis de hasta 96 µg/kg (representando aproximadamente la mitad de la exposición máxima humana a la dosis máxima recomendada basado en la comparación del área plasmática bajo la curva de tiempo). Sin embargo, la toxicidad fetal, como se evidenció por pérdidas postimplantación y un número reducido de crías vivas, fue observada en ratas a una dosis subcutánea de 200 µg/kg. La dosis sin efecto en ratas fue 20 µg/kg (representando una dosis menos que la dosis máxima intravenosa recomendada basada en la comparación del área superficial corporal). En otro estudio de toxicidad reproductiva cuando la dexmedetomidina fue administrada subcutáneamente a ratas preñadas a 8 y 32 µg/kg (representando una dosis menor que la dosis intravenosa máxima recomendada basada en una comparación de área superficial corporal) a partir del día de gestación 16 hasta el destete, se observaron menores pesos en las descendencias. Además, cuando se permitió el apareamiento de los descendientes del grupo de 32 µg/kg, se observó una toxicidad fetal y embrional elevada y un desarrollo motor retardado en los descendientes de segunda generación.

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

Uso en lactancia.

La dexmedetomidina es excretada en la leche humana, pero no se han realizado estudios que evalúen los efectos de la dexmedetomidina en lactantes y en la producción de leche materna.

Los beneficios para el desarrollo y la salud proporcionados por la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la dexmedetomidina de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre la lactancia.

Una mujer en periodo de lactancia puede considerar la interrupción de la lactancia, así como extraerse y descartar la leche materna por 24 horas después de recibir dexmedetomidina, con el fin de minimizar la exposición potencial del neonato lactante al medicamento.

Efectos en la capacidad de conducir y de manipular maquinaria:

Se debe advertir a los pacientes que la realización de actividades que requieran alerta mental, como la operación de un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, así como la firma de documentos legales, puede verse afectada por un tiempo posterior a la sedación.

Posología y Método de Administración:

Ruta de administración: Intravenosa (IV).

Consideraciones de dosificación.

- El clorhidrato de dexmedetomidina debe usarse solo en instalaciones con personal adecuado y equipadas para anestesia, reanimación y monitoreo cardiovascular.

- El clorhidrato de dexmedetomidina generalmente no debe usarse por más de 24 horas. Su uso continuo durante más de 24 horas debe determinarse en función de una evaluación cuidadosa de las condiciones del paciente.

- El clorhidrato de dexmedetomidina debe administrarse utilizando un dispositivo de infusión controlado con precisión.

El clorhidrato de dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica.

No se han realizado suficientes estudios en niños menores de 18 años.

Algunos de los 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 infundida 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.

En el estudio SEDCOM [Richard R. Riker, MD; JAMA, February 4, 2009-Vol 301, No. 5] se administró dexmedetomidina en pacientes adultos de 0.2-1.4 µg/kg por hora [n=244]) o midazolam (0.02-0.1 mg/kg por hora [n=122]) con ajuste gradual de la dosis para alcanzar una sedación leve (RASS de entre -2 y +1) desde la inscripción hasta la extubación o después de 30 días y este estudio confirma que las velocidades de infusión de Dexmedetomidina de hasta 1.4 µg por hora durante más de 24 horas proporcionan una sedación similar a la que se obtiene con midazolam, son seguras, y se las asocia con mejoras en los resultados clínicos.

Dosis recomendada.

<u>Sedación de la Unidad de Cuidados Intensivos</u>

Inicio:

- El clorhidrato de dexmedetomidina se usa para pacientes adultos ya intubados y sedados en un entorno de cuidados intensivos.

- Una evaluación del nivel de sedación y la necesidad de clorhidrato de dexmedetomidina debe preceder al inicio del clorhidrato de dexmedetomidina.

- Para los pacientes que se convierten de una terapia sedante alternativa, generalmente no es necesaria una dosis de carga. El clorhidrato de dexmedetomidina se puede iniciar con una infusión de carga de hasta 1.0 µg/kg durante 20 minutos, si es necesario.

Mantenimiento:

- Los pacientes adultos generalmente requerirán una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.1 µg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para lograr el nivel óptimo de sedación.

  Se recomienda precaución cuando se usan dosis superiores a 0.7 µg/kg/h. La experiencia se limita a dosis superiores a 1.1 µg/kg/h. No intente una dosis superior a 1.4 µg/kg/h.

- El uso de dexmedetomidina durante más de 24 horas debe evaluarse individualmente. Los pacientes deben ser evaluados a intervalos regulares por la necesidad de continuar la sedación. La experiencia de clorhidrato de dexmedetomidina para inyección durante más de 4 días es limitada.

- Se puede agregar otro sedante intravenoso (por ejemplo, midazolam o propofol) de acuerdo con la evaluación clínica. También se pueden usar opioides o agentes bloqueantes neuromusculares, dependiendo de la evaluación individual.

<u>Sedación consciente</u>

Según la evaluación de Ramsay y Observer de las escalas de alerta/sedación, la infusión de carga proporciona un inicio de sedación clínicamente efectivo de 10 a 15 minutos después del inicio de la infusión.

Inicio:

- Para pacientes adultos, el clorhidrato de dexmedetomidina generalmente se inicia con una infusión de carga de 1 µg/kg durante 10 minutos.

- Para pacientes mayores de 65 años o para aquellos sometidos a procedimientos menos invasivos, como cirugía ocular, puede ser apropiada una infusión de carga de 0.5 µg/kg durante 10 minutos.

Mantenimiento:

- La infusión de mantenimiento de clorhidrato de dexmedetomidina generalmente se inicia a 0.6 µg/kg/h y se titula para lograr el efecto clínico deseado con dosis que varían de 0.2 a 1 µg/kg/h. La velocidad de infusión de mantenimiento debe ajustarse para alcanzar el nivel objetivo de sedación.

- Después de cargar la intubación de fibra óptica en un paciente despierto, se recomienda una dosis de mantenimiento fija de 0.7 µg/kg/h hasta que se asegure el tubo endotraqueal.

Ajuste en la dosis.

La dosis de dexmedetomidina debe titularse según la respuesta del paciente.

Debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser necesaria una reducción en la dosis de clorhidrato de dexmedetomidina u otros anestésicos concomitantes, sedantes, hipnóticos u opioides cuando se administra concomitantemente.

Se debe considerar una reducción de la dosis para las infusiones de carga y mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática y pacientes mayores de 65 años.

Administración.

Para administrar el clorhidrato de dexmedetomidina se deberá emplear un equipo/bomba de infusión controlada. La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del clorhidrato de dexmedetomidina. La preparación de las soluciones de la infusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento.

PRECEDEX® 200 µg/50 mL y PRECEDEX® 400 µg/100 mL: No requiere dilución para su administración ya que viene lista para infusión.

PRECEDEX® 100 µg/1 mL: 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. La solución final tiene una concentración de 4 µg/mL. Agitar suavemente para mezclar bien. Después de la dilución, el clorhidrato de dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas.

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

El producto está diseñado para usarse en un solo paciente.

Compatibilidades.

El clorhidrato de dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se administra con los siguientes fluidos intravenosos y medicamentos: Ringer Lactato, dextrosa al 5% en agua, cloruro de sodio al 0.9% en agua para inyección, manitol al 20% en agua para inyección, 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 sustituto de plasma.

Incompatibilidades.

PRECEDEX®/clorhidrato de dexmedetomidina no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos o diluyentes excepto aquellos mencionados anteriormente.

Interacciones medicamentosas:

Generales.

Estudios in vitro indican que es improbable que se produzcan interacciones 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 y 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.

Efectos adversos:

Los efectos adversos se informan en orden decreciente de frecuencia dentro de la clasificación por orden de sistemas.

<u>Reacciones adversas con una incidencia> 2% - población de sedación en UCI.</u>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.
Anemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.
Hipovolemia, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis.

Desórdenes psiquiátricos.
Agitación.

Trastornos cardíacos.
Bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia ventricular.

Trastornos vasculares.
Hipotensión, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.
Atelectasia, derrame pleural, hipoxia, edema pulmonar, sibilancias.

Desórdenes gastrointestinales.
Náuseas, boca seca, vómitos.

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración.
Pirexia, hipertermia, escalofríos, edema periférico.

Investigaciones.
Disminución en la producción de orina.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento.
Hemorragia posterior al procedimiento.

Reacciones adversas con una incidencia> 2% - Población con sedación en procedimientos.

Trastornos cardíacos.
Bradicardia, taquicardia.

Trastornos vasculares.
Hipotensión, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.
Depresión respiratoria, hipoxia, bradipnea.

Desórdenes gastrointestinales.
Náuseas, boca seca.

Informes posteriores a la comercialización
Además de los eventos informados durante los estudios clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de PRECEDEX® posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.
Anemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.
Acidosis, acidosis respiratoria, hipercalemia, aumento de fosfatasa alcalina, sed, hipoglucemia, hipernatremia.

Desórdenes psiquiátricos.
Agitación, confusión, delirio, alucinación, ilusión.

Trastornos del sistema nervioso.
Mareos, dolor de cabeza, neuralgia, neuritis, trastorno del habla, convulsiones.

Trastornos oculares.
Fotopsia, visión anormal.

Trastornos cardíacos.
Arritmia, arritmia ventricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco, inversión de la onda t, taquicardia, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, trastorno cardíaco, infarto de miocardio.

Trastornos vasculares.
Hemorragia, fluctuación de la presión arterial, hipertensión, hipotensión.

Trastornos torácicos y mediastínicos respiratorios.
Apnea, broncoespasmo, disnea, hipercapnia, hipoventilación, hipoxia, congestión pulmonar.

Desórdenes gastrointestinales.
Dolor abdominal, diarrea, vómitos, náuseas.

Trastornos hepatobiliares.
Aumento de la gamma-glutamil transpepsidasa, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, aumento de alanina transaminasa, aumento de aspartato aminotransferasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.
Aumento de la sudoración.

Trastornos renales y urinarios.
Aumento del nitrógeno ureico en sangre, oliguria, poliuria.

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración.
Pirexia, hiperpirexia, hipovolemia, anestesia ligera, dolor, rigor.

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

Episodio Adverso	Todos los pacientes tratados con PRECEDEX® (N=576)	PRECEDEX® aleatorizado (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 posibles, 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, $p \leq 0.05$.

Pediatría.

Los eventos adversos emergentes más frecuentemente observados en pacientes pediátricos fueron hipertensión (13%), hiperglicemia (12%), hipotensión (10%), hipocalemia (9%), pirexia (8%) y vómito (5%).

Dentro de estos eventos reportados en pacientes pediátricos, los eventos de hiperglicemia e hipocalemia ocurren con mayor frecuencia en niños que en adultos.

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 bloqueo cardiaco se resolvió espontáneamente en un minuto.

También se ha informado bradicardia con o sin hipotensión, y un caso de paro cardiaco 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®.

Almacenar en el envase original.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.