

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PRECEDEX<sup>®</sup> SOLUCIÓN INYECTABLE 200 µg/ 2 mL**  
**(Dexmedetomidina Clorhidrato)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PRECEDEX<sup>®</sup> Solución Inyectable 200 µg/ 2 mL

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mL de Precedex<sup>®</sup> contiene:

Clorhidrato de dexmedetomidina 118 µg (equivalente a 100 µg de dexmedetomidina base).

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Solución inyectable.

**4. PARTICULARIDADES CLINICAS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Clorhidrato de dexmedetomidina es un sedante alfa 2 con propiedades analgésicas indicado para uso en adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Indicado como sedante en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica prolongada. Sedación de pacientes no intubados durante y/o con anterioridad a procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos.

**4.2 Posología y método de administración**

**Forma de administración**

**Adultos:** La dosis de clorhidrato de dexmedetomidina debe ser individualizada y titulada según el efecto clínico deseado. Para los pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de clorhidrato de dexmedetomidina con una dosis de carga de 1,0 µg/kg/h durante 10 minutos, seguida de una perfusión de mantenimiento de 0,2 a 1,4 µg/kg/h. La velocidad de perfusión debe ser ajustada para alcanzar el efecto clínico deseado.

**Nota**

Clorhidrato de dexmedetomidina deberá ser administrado únicamente por personas experimentadas en el manejo de pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de dexmedetomidina, los pacientes deberán ser controlados continuamente. Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, 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 endovenosa rápida o en bolo.

Clorhidrato de dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica. Algunos pacientes que reciben dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alerta 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.

Dexmedetomidina ha sido perfundida en forma continua en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación. No es necesario suspender la administración de dexmedetomidina antes de la extubación.

### **Función hepática dañada**

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

### **Función renal dañada**

Puede ser necesario considerar reducciones de la dosificación.

### **Ancianos**

Dexmedetomidina deberá titularse según la respuesta del paciente. Los pacientes geriátricos (de más de 65 años) a menudo requieren dosis más bajas de dexmedetomidina.

### **Niños**

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con dosis controlada se efectuó para evaluar la seguridad y eficacia de Precedex<sup>®</sup> en pacientes pediátricos inicialmente intubados y mecánicamente ventilados (n=175) desde un mes hasta < 17 años, 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 incluyó 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 (CPB).

El parámetro principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que no requirieron midazolam de rescate. Para los grupos combinados por edad, se observó un efecto dosis-respuesta no significativo (p=0,275), con más sujetos (54,3%) en el grupo de dosis nivel 2 que no requirieron rescate con midazolam para mantener el nivel de sedación buscado que los del grupo de dosis nivel 1 (44,6%) para edades de 1 mes a < 17 años. De esta manera, la eficacia de Precedex<sup>®</sup> en niños no ha sido adecuadamente establecida.

Para los sujetos que requirieron midazolam de rescate para el mantenimiento de la sedación, la dosis media de midazolam de rescate fue baja (1,97 a 2,0 mg). Tanto la dosis Nivel 1 y la dosis Nivel 2 fueron eficaces en el mantenimiento de un nivel de sedación objetivo [Universidad de Michigan Sedación Escala (UMSS) 1 a 3] con una media de porcentaje de tiempo en el intervalo de > 94%.

## **Administración**

Para administrar clorhidrato de dexmedetomidina se deberá emplear un dispositivo de perfusión controlada. La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la perfusión de clorhidrato de dexmedetomidina. La preparación de las soluciones de la perfusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento. Para preparar la perfusión, retirar 2 mL del concentrado de clorhidrato de dexmedetomidina y agregar a 48 mL de cloruro de sodio al 0,9% para totalizar 50 mL. Agitar suavemente para mezclar bien. Un aparato de perfusión controlada debe ser utilizado para administrar clorhidrato de dexmedetomidina. Después la dilución, clorhidrato de dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. Las ampollas están preparadas para usarse en un solo paciente.

## **Compatibilidad**

Clorhidrato de dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se lo administra con los siguientes fluidos intravenosos y drogas: Ringer lactato, dextrosa al 5% en agua, cloruro de sodio al 0,9% en agua, manitol al 20%, tiopental sódico, etomidato, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, succinilcolina, besilato de atracurio, cloruro de mivacurio, bromuro de glucopirrolato, clorhidrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina y citrato de fentanilo.

## **Incompatibilidad**

Precedex<sup>®</sup> (clorhidrato de dexmedetomidina) no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos o diluyentes excepto aquellos mencionados anteriormente.

Precedex<sup>®</sup> ha demostrado ser incompatible cuando se administra con los siguientes medicamentos: anfotericina B, diazepam.

## **4.3 Contraindicaciones**

Clorhidrato de dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dexmedetomidina o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase (ver sección 6.1 Lista de excipientes). Abuso y dependencia de drogas.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

### **Generales**

Clorhidrato de dexmedetomidina debe ser administrado sólo por personas capacitadas en el manejo de pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos o quirófanos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de dexmedetomidina, los pacientes deben ser controlados continuamente.

Se debe monitorear la respiración en pacientes no intubados debido al riesgo de depresión respiratoria y, en algunos casos, apnea.

## **Cardiovascular**

### **Hipotensión, bradicardia y paro sinusal**

Se han informado episodios significativos desde el punto de vista clínico de bradicardia y paro sinusal con Precedex<sup>®</sup> administrado en voluntarios adultos jóvenes, sanos con tono vagal alto o con diferentes vías de administración incluyendo perfusión rápida o en bolo.

Reportes de hipotensión y bradicardia han sido asociados con la perfusión de Precedex<sup>®</sup>. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir la disminución o interrupción de la perfusión de Precedex<sup>®</sup>, el aumento de la velocidad de administración de líquidos por vía intravenosa, la elevación de los miembros inferiores y el uso de vasopresores. Puesto que Precedex<sup>®</sup> tiene potencial para aumentar la bradicardia inducida por estímulos vagales, los médicos deben estar preparados para intervenir. Se debe considerar la posibilidad de administrar anticolinérgicos (p. ej., glicopirrolato, atropina) por vía intravenosa a fin de modificar el tono vagal. En estudios clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron eficaces en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducida por Precedex<sup>®</sup>. No obstante, en algunos pacientes con una disfunción cardiovascular significativa, fueron necesarias medidas de reanimación más avanzadas.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco avanzado y/o disfunción ventricular grave. Puesto que Precedex<sup>®</sup> disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, cabe esperar que la hipotensión y/o bradicardia sean más marcadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica, y en pacientes de edad avanzada.

En situaciones en que se administran otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la administración concomitante de Precedex<sup>®</sup> podría tener un efecto farmacodinámico aditivo y se debe realizar con precaución.

### **Hipertensión transitoria**

Se han observado casos de hipertensión transitoria durante la dosis de carga y el período de mantenimiento asociados con los efectos vasoconstrictores de Precedex<sup>®</sup> en algunos pacientes. La hipertensión transitoria con frecuencia se denomina hipertensión paradójica en la bibliografía. Puede ser deseable una reducción en la velocidad de perfusión. Es posible que sea necesario administrar tratamiento con un vasodilatador. Se debe revisar el uso de otros medicamentos concomitantes con un efecto en el sistema cardiovascular para descartar posibles interacciones medicamentosas.

## **Dependencia/Tolerancia**

Precedex<sup>®</sup> no es una sustancia controlada de conformidad con la Ley de Fármacos y Sustancias Controladas [Controlled Drugs and Substances Act], sino que es usada únicamente por profesionales de atención médica. No se ha estudiado el potencial para provocar farmacodependencia de Precedex<sup>®</sup> en seres humanos. Precedex<sup>®</sup> presenta acciones farmacológicas similares a las de la clonidina, es posible que dexmedetomidina produzca un síndrome de abstinencia similar al de la clonidina al discontinuarla.

## **Endocrinas y metabólicas**

La evidencia disponible no es adecuada para confirmar si dexmedetomidina está asociada con una supresión corticosuprarrenal significativa. La adecuación de la función corticosuprarrenal se debe evaluar y tratar de manera individual.

## **Hipertermia**

Precedex<sup>®</sup> puede inducir hipertermia que puede ser resistente a los métodos de enfriamiento tradicionales. Precedex<sup>®</sup> debe suspenderse en caso de fiebre inexplicable sostenida y la hipertermia debe tratarse con medidas médicas convencionales. No se sabe si la dexmedetomidina es segura para usar en individuos sensibles a la hipertermia maligna, por lo tanto, no se recomienda.

## **Hepáticas/Biliares/Pancreáticas**

Puesto que la depuración de Precedex<sup>®</sup> disminuye con la gravedad de la disfunción hepática, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

## **Renales**

Los productos de la glucuronidación y oxidación de dexmedetomidina se eliminan a través del riñón. En el caso de pacientes con disfunción renal grave, especialmente aquellos con comorbilidades, se recomienda tener precaución en general.

Se han informado casos de poliuria, con o sin hipernatremia, en pacientes a quienes se les administra una perfusión de Precedex<sup>®</sup>. En ensayos clínicos, la tasa de hipernatremia fue de aproximadamente 1% en adultos y niños. Se debe considerar reducir o discontinuar la dosis en pacientes tratados con Precedex<sup>®</sup> que desarrollan poliuria.

## **Consideraciones perioperatorias**

### **Excitabilidad**

Se ha observado que algunos pacientes se encontraban excitables y alertas a los estímulos mientras recibían Precedex<sup>®</sup>. Esto no debe ser considerado por sí solo como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros síntomas y signos clínicos.

### **Abstinencia**

#### **Unidad de Cuidados Intensivos**

Precedex<sup>®</sup> está indicado para la sedación de pacientes adultos previamente intubados y con ventilación mecánica, en recuperación en una unidad de cuidados posoperatorios o en un entorno de cuidados intensivos. Durante el uso de Precedex<sup>®</sup> en un entorno de cuidados intensivos, se debe monitorizar a los pacientes de manera continua, particularmente en función de sus indicadores de seguridad cardiovascular.

Con la administración de Precedex<sup>®</sup> a adultos durante más de 24 h, independientemente de la dosis, los eventos adversos más frecuentes relacionados con el retiro de Precedex<sup>®</sup> en las 48 h posteriores a la discontinuación fueron: ansiedad (6%), agitación (5%), náuseas (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómitos (3%). Es posible que sea necesario administrar tratamiento sintomático para estos eventos adversos.

La taquicardia y la hipertensión asociadas con catecolaminas elevadas pueden producirse con los eventos mencionados previamente o después de ellos. Se produjo taquicardia que requirió intervención en las 48 h posteriores a la discontinuación de Precedex<sup>®</sup> en el 8% de los pacientes, e hipertensión que requirió intervención en las 48 h posteriores a la discontinuación de Precedex<sup>®</sup>.

en el 4% de los pacientes. En caso de que se produzcan taquicardia y/o hipertensión tras la suspensión de Precedex<sup>®</sup>, se indica tratamiento de soporte.

### **Sedación consciente**

No se observaron síntomas de abstinencia tras discontinuar la perfusión de Precedex<sup>®</sup> administrada durante períodos breves (<6 h) en sujetos adultos.

### **Información para el paciente**

Precedex<sup>®</sup> está indicado para la sedación durante períodos breves, por vía intravenosa. La dosis se debe individualizar y ajustar hasta alcanzar el efecto clínico deseado. La presión arterial, la frecuencia cardíaca y los niveles de oxígeno se controlarán de manera continua durante la perfusión de Precedex<sup>®</sup> y también según resulte adecuado desde el punto de vista clínico tras la suspensión.

- Cuando la perfusión de Precedex<sup>®</sup> dure más de 6 h, se les debe indicar a los pacientes que informen si sienten nerviosismo, agitación y cefalea, que pueden presentarse hasta 48 h después de la discontinuación de Precedex<sup>®</sup>.
- Asimismo, se les debe indicar a los pacientes que informen los síntomas que se puedan producir en el término de 48 h después de la administración de Precedex<sup>®</sup>, tales como: debilidad, confusión, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolor abdominal, necesidad imperiosa de consumir sal, diarrea, estreñimiento, mareos o vahídos.

### **Poblaciones especiales**

#### **Pediatría**

La seguridad y eficacia de clorhidrato de dexmedetomidina en niños por debajo de los 18 años no han sido estudiadas. No se recomienda el uso de Precedex<sup>®</sup> en niños.

#### **Geriatria**

El perfil farmacocinético de Precedex<sup>®</sup> no se vio alterado por la edad. No hubo diferencias en la farmacocinética de Precedex<sup>®</sup> entre sujetos jóvenes (de 18 a 40 años), de mediana edad (de 41 a 65 años) y de edad avanzada (>65 años). Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe prestar atención a la selección de la dosis en estos pacientes, y puede ser útil monitorizar la función renal.

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

En los estudios clínicos, 1094 pacientes en total eran mayores de 65 años. Un total de 372 pacientes tenían 75 años o más. En los pacientes mayores de 65 años, se observó una mayor incidencia de la bradicardia e hipotensión tras la administración de Precedex<sup>®</sup>. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en los pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

### **Sedación consciente**

En los estudios clínicos, 131 pacientes en total eran mayores de 65 años. Un total de 47 pacientes tenían 75 años o más. La hipotensión se produjo con una mayor incidencia en los pacientes tratados con Precedex<sup>®</sup> de 65 años o más (72%) y de 75 años o más (74%) en comparación con los pacientes de <65 años (47%). Los criterios preespecificados en relación con los signos vitales que se deben

informar como reacciones adversas se incluyen en notas al pie debajo de la Tabla 3 (ver sección 4.7 Reacciones adversas).

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Anestésicos/sedantes/hipnóticos/opioides**

Es probable que la administración de clorhidrato de dexmedetomidina junto con anestésicos, sedantes, hipnóticos u opioides 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 dexmedetomidina y el isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministran con clorhidrato de dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis con estos agentes.

##### **Bloqueantes neuromusculares:**

En un estudio de 10 voluntarios sanos, la administración de Precedex® durante 45 minutos a una concentración plasmática de 1 (un) ng/mL no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

##### **Fármacos con actividades cardiovasculares**

Se sabe que Precedex® está asociado con hipotensión y bradicardia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Sin embargo, también se lo puede asociar con hipertensión transitoria o paradójica que podría producirse durante el tratamiento inicial y en el tratamiento de mantenimiento. Se deben reparar los medicamentos concomitantes que actúen en el sistema cardiovascular, además de disminuir la dosis de dexmedetomidina y/o usar un vasodilatador.

##### **Citocromo P450**

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos no demostraron indicios de interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450 que puedan ser de relevancia clínica.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados 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. Clorhidrato de dexmedetomidina debe ser utilizado durante el embarazo sólo 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.

## Trabajo de Parto y Parto

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. Por lo tanto, no se recomienda Precedex<sup>®</sup> durante el trabajo de parto y el parto, incluidas las cesáreas.

## Lactancia

La dexmedetomidina se excreta en la leche materna con niveles detectables que caen por debajo del límite de detección después de 24 horas. Se desconocen los efectos sobre la producción de leche y el riesgo para los lactantes. Por lo tanto, los beneficios de la lactancia materno y el riesgo potencial para el lactante se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de dexmedetomidina.

### 4.7 Reacciones adversas

El uso de Precedex<sup>®</sup> se ha asociado a las siguientes reacciones adversas:

- Hipotensión, bradicardia y paro sinusal (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso),
- Hipertensión transitoria (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Las reacciones emergentes del tratamiento más frecuentes, que se produjeron en más del 2% de los pacientes adultos en estudios tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos como de sedación consciente, incluyen hipotensión, bradicardia y sequedad de boca.

### Reacciones adversas al fármaco del estudio clínico

*Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, es posible que los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos no reflejen los índices observados en la práctica, y no se los debe comparar con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco. La información de reacciones adversas medicamentosas de estudios clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y obtener índices aproximados.*

### Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

La información sobre eventos adversos se derivó de los estudios controlados con placebo de perfusión continua de Precedex<sup>®</sup> para la sedación en el entorno quirúrgico de la Unidad de Cuidados Intensivos en que 387 pacientes adultos recibieron Precedex<sup>®</sup>. En estos estudios, la dosis media total fue de 7,06 µg/kg (desviación estándar [*standard deviation*, SD]: 2,86), la dosis media por hora fue de 0,51 µg/kg/h (SD: 0,39) y la duración media de la perfusión fue de 15,6 h (rango: de 0,17 a 29,08). Se usaron midazolam o propofol como medicamento de rescate en pacientes adultos que recibieron Precedex<sup>®</sup> o placebo. La población tenía entre 19 y 83 años, el 43% eran ≥65 años, el 73% eran hombres y el 97% eran caucásicos. Los eventos adversos emergentes del tratamiento observados con mayor frecuencia incluyeron hipotensión, hipertensión, náuseas, bradicardia, fiebre, vómitos, hipoxia, taquicardia y anemia (vea la Tabla 1).

|   |
|---|
| <b>Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento que se produjeron en &gt;1% de todos los pacientes adultos tratados con dexmedetomidina en los estudios aleatorizados, controlados con placebo, de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos mediante perfusión continua por períodos breves</b> |
|---|



| Evento adverso   | Aleatorizados a dexmedetomidina* (N=387) | Placebo con rescate de midazolam (N=181) | Placebo con rescate de propofol (N=198) |
|--|--|--|---|
| Hipotensión  | 28%                                      | 15%                                      | 10%                                     |
| Hipertensión   | 16%                                      | 13%                                      | 23%                                     |
| Náuseas  | 11%                                      | 9%                                       | 10%                                     |
| Bradicardia  | 7%                                       | 3%                                       | 2%                                      |
| Fiebre   | 5%                                       | 6%                                       | 4%                                      |
| Vómitos  | 4%                                       | 6%                                       | 6%                                      |
| Fibrilación auricular  | 4%                                       | 4%                                       | 3%                                      |
| Hipoxia  | 4%                                       | 5%                                       | 3%                                      |
| Taquicardia  | 3%                                       | 7%                                       | 3%                                      |
| Hemorragia   | 3%                                       | 6%                                       | 4%                                      |
| Anemia   | 3%                                       | 4%                                       | 1%                                      |
| Sequedad bucal   | 3%                                       | 2%                                       | <1%                                     |
| Escalofríos  | 2%                                       | 3%                                       | 4%                                      |
| Agitación  | 2%                                       | 3%                                       | 3%                                      |
| Hiperpirexia   | 2%                                       | 3%                                       | 2%                                      |
| Dolor  | 2%                                       | 3%                                       | 1%                                      |
| Hiperglucemia  | 2%                                       | 3%                                       | 1%                                      |
| Acidosis   | 2%                                       | <1%                                      | 3%                                      |
| Derrame pleural  | 2%                                       | <1%                                      | 2%                                      |
| Oliguria   | 2%                                       | 1%                                       | <1%                                     |
| Sed  | 2%                                       | <1%                                      | <1%                                     |
| *Datos combinados de estudios realizados en pacientes adultos posquirúrgicos en recuperación en el entorno de una UCI. |  |  |   |

No se recomienda el uso de Precedex<sup>®</sup> en niños. Se llevaron a cabo tres estudios preliminares, dos en 42 neonatos de 28 a 44 semanas de edad gestacional y uno en 175 niños de 1 mes a <17 años, todos en un entorno de cuidados intensivos durante hasta 24 h. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos concordó, en general, con las enfermedades de base y los demás medicamentos usados en este grupo de pacientes, y fue similar al que se observó en adultos. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes en neonatos entre 28 y 44 semanas de edad gestacional fueron irritabilidad (6/42, 14,3%) e hipopotasemia (3/42, 7,1%). En el caso de niños con edades comprendidas entre 1 mes y <17 años, los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron hipopotasemia (14/175, 8,0%), pirexia (12/175, 6,9%), hipotensión (11/175, 6,3%) y agitación (9/175, 5,1%). Entre estos eventos informados en pacientes pediátricos, los eventos de irritabilidad en neonatos e hipopotasemia en niños más grandes se producen con mayor frecuencia en pacientes pediátricos que en adultos.

### **Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos de duración más prolongada**

La información de eventos adversos se deriva de estudios en que se administraron Precedex<sup>®</sup> o un control activo como perfusión continua para el mantenimiento de la sedación en las Unidades de Cuidados Intensivos de tres estudios que incluyeron pacientes adultos de unidades de cuidados intensivos médicas, quirúrgicas y traumatológicas. La dosis media total de Precedex<sup>®</sup> fue 53,6 µg/kg, con una velocidad de perfusión media por hora de 0,76 µg/kg/h (desviación estándar = 0,36 µg/kg/h). La duración media de la perfusión de Precedex<sup>®</sup> fue 65,5 h (desviación estándar = 59,70 h). La mayoría de los pacientes (68,6%, 506/737) recibieron Precedex<sup>®</sup> durante 72 horas o

menos, y un 26,7% (197/737) durante 24 h o menos. La población con Precedex<sup>®</sup> tenía entre 18 y 97 años, el 49,5% eran  $\geq 65$  años, el 59% eran hombres y el 91,3% eran caucásicos.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento se proporcionan en la Tabla 2 y reflejan los índices de incidencia en los grupos de Precedex<sup>®</sup> y control activo. Los eventos adversos más frecuentes con Precedex<sup>®</sup> fueron hipotensión y bradicardia, en consonancia con efectos fisiológicos de los agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$  (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

**Tabla 2: Eventos adversos emergentes del tratamiento que se produjeron en >2% de los pacientes con Precedex<sup>®</sup> en estudios de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos por periodos prolongados<sup>1</sup>**

| Término preferente                      | Control activo 1 (N=247) | Control activo 2 (N=372) | Precedex <sup>®</sup> (N=737) |
|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Hipertensión                            | 15%                      | 33%                      | 32%                           |
| Hipertensión que requirió intervención  | 12%                      | 20%                      | 17%                           |
| Hipotensión                             | 11%                      | 27%                      | 31%                           |
| Hipotensión que requirió intervención   | 11%                      | 14%                      | 17%                           |
| Taquicardia                             | 11%                      | 32%                      | 26%                           |
| Taquicardia que requirió intervención   | 6%                       | 6%                       | 7%                            |
| Bradicardia                             | 10%                      | 13%                      | 25%                           |
| Bradicardia que requirió intervención   | 5%                       | 1%                       | 6%                            |
| Agitación                               | 11%                      | 13%                      | 10%                           |
| Fibrilación auricular                   | 12%                      | 10%                      | 8%                            |
| Ansiedad                                | 8%                       | 3%                       | 7%                            |
| Hipopotasemia                           | 2%                       | 7%                       | 7%                            |
| Náuseas                                 | 4%                       | 2%                       | 6%                            |
| Pirexia                                 | 2%                       | 6%                       | 5%                            |
| Diarrea                                 | 5%                       | 3%                       | 4%                            |
| Estreñimiento                           | 1%                       | 5%                       | 4%                            |
| Anemia                                  | 2%                       | 5%                       | 4%                            |
| Hipoglucemia                            | 1%                       | 3%                       | 4%                            |
| Delirio                                 | 7%                       | 6%                       | 4%                            |
| Insomnio                                | 1%                       | 2%                       | 4%                            |
| Neumonía                                | 2%                       | 4%                       | 4%                            |
| Vómitos                                 | 2%                       | 3%                       | 4%                            |
| Hiperglucemia                           | 0%                       | 2%                       | 4%                            |
| Derrame pleural                         | 11%                      | 3%                       | 3%                            |
| Insuficiencia respiratoria              | 5%                       | 3%                       | 3%                            |
| Síndrome de abstinencia                 | 3%                       | 2%                       | 3%                            |
| Taquicardia supraventricular            | 4%                       | 2%                       | 3%                            |
| Síndrome disneico agudo                 | 3%                       | 1%                       | 2%                            |
| Septicemia                              | 1%                       | 2%                       | 2%                            |
| Complicación de intubación endotraqueal | 3%                       | 2%                       | 2%                            |

<sup>1</sup> Los pacientes podían recibir analgésicos o sedantes de manera concomitante durante el tratamiento en la medida en que fuera requerido desde el punto de vista clínico.

### Sedación consciente

La información sobre eventos adversos proviene de dos estudios de sedación consciente en los que 318 pacientes adultos recibieron Precedex<sup>®</sup>. Se usó midazolam como medicamento de rescate en pacientes que recibieron Precedex<sup>®</sup> o placebo. La dosis media total fue de 1,6 µg/kg (rango: de 0,5 a 6,7), la dosis media por hora fue de 1,3 µg/kg/h (rango: de 0,3 a 6,1) y la duración media de la perfusión fue de 1,5 h (rango: de 0,1 a 6,2). La población tenía entre 18 y 93 años, el 30% eran mayores ≥65 años, el 52% eran hombres y el 61% eran caucásicos.

En la Tabla 3, se presentan los eventos adversos emergentes del tratamiento que se produjeron con una incidencia de >2%. Los eventos adversos más frecuentes fueron hipotensión, bradicardia y sequedad bucal. Los criterios preespecificados en relación con los signos vitales a informar como reacciones adversas se incluyen en notas al pie debajo de la tabla. La disminución en la frecuencia respiratoria y la hipoxia fueron similares entre los grupos de Precedex y el comparador en ambos estudios.

| <b>Tabla 3: Eventos adversos con una incidencia de &gt;2% — Población adulta con sedación consciente</b>  |                                     |                        |
|---|-------------------------------------|------------------------|
| <b>Sistema corporal/evento adverso</b>  | <b>Precedex<sup>®</sup> (N=318)</b> | <b>Placebo (N=113)</b> |
|   | <b>n (%)</b>                        | <b>n (%)</b>           |
| Trastornos vasculares   |                                     |                        |
| Hipotensión <sup>1</sup>  | 173 (54%)                           | 34 (30%)               |
| Hipertensión <sup>2</sup>   | 41 (13%)                            | 27 (24%)               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino  |                                     |                        |
| Depresión respiratoria <sup>5</sup>   | 117 (37%)                           | 36 (32%)               |
| Hipoxia <sup>6</sup>  | 7 (2%)                              | 3 (3%)                 |
| Bradipnea   | 5 (2%)                              | 5 (4%)                 |
| Trastornos cardíacos  |                                     |                        |
| Bradicardia <sup>3</sup>  | 45 (14%)                            | 4 (4%)                 |
| Taquicardia <sup>4</sup>  | 17 (5%)                             | 19 (17%)               |
| Trastornos gastrointestinales   |                                     |                        |
| Náuseas   | 10 (3%)                             | 2 (2%)                 |
| Boca seca   | 8 (3%)                              | 1 (1%)                 |
| <sup>1</sup> La hipotensión se definió en términos absolutos y relativos como presión arterial sistólica de <80 mmHg o ≤30% inferior al valor previo a la perfusión del fármaco del estudio, o presión arterial diastólica de <50 mmHg.<br><sup>2</sup> La hipertensión se definió en términos absolutos y relativos como presión arterial sistólica de >180 mmHg o ≥30% superior al valor previo a la perfusión del fármaco del estudio, o presión arterial diastólica de >100 mmHg.<br><sup>3</sup> La bradicardia se definió en términos absolutos y relativos como <40 lpm o un valor ≤30% inferior al valor previo a la perfusión del fármaco del estudio.<br><sup>4</sup> La taquicardia se definió en términos absolutos y relativos como >120 lpm o un valor ≥30% superior al valor previo a la perfusión del fármaco del estudio.<br><sup>5</sup> La depresión respiratoria se definió en términos absolutos y relativos como frecuencia respiratoria (FR) de <8 lpm o una disminución del >25% respecto del valor basal.<br><sup>6</sup> La hipoxia se definió en términos absolutos y relativos como SpO <sub>2</sub> del <90% o una disminución del 10% respecto del valor basal. |                                     |                        |

### **Reacciones adversas al fármaco después de la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Precedex<sup>®</sup>. Puesto que estas reacciones fueron informadas voluntariamente en una población de un tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

La hipotensión y la bradicardia fueron las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la administración de Precedex<sup>®</sup> durante el uso posterior a la aprobación del fármaco.

| <b>Sistema corporal</b>   | <b>Término preferente</b>   |
|---|---|
| Cuerpo en general   | Fiebre, hiperpirexia, hipovolemia, anestesia superficial, dolor, escalofríos  |
| Trastornos cardiovasculares, General                                      | Fluctuaciones en la presión arterial, trastornos cardíacos, hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio   |
| Trastornos del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico | Mareos, cefalea, neuralgia, neuritis, trastorno del habla, convulsiones   |
| Trastornos gastrointestinales   | Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos  |
| Frecuencia cardíaca y trastornos del ritmo                                | Arritmia, arritmia ventricular, bradicardia, hipoxia, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco, inversión de la onda t del electrocardiograma, taquicardia, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular |
| Trastornos hepatobiliares   | Aumento de la gamma-glutamyl-transpeptidasa, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa  |
| Trastornos nutricionales y metabólicos                                    | Acidosis, acidosis respiratoria, hiperpotasemia, aumento de la fosfatasa alcalina, sed, hipoglucemia, hipernatremia   |
| Trastornos psiquiátricos  | Agitación, confusión, delirio, alucinación, ilusiones   |
| Trastornos en los glóbulos rojos  | Anemia  |
| Trastornos renales  | Aumento del nitrógeno ureico en sangre, oliguria, poliuria (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)  |
| Trastornos del sistema respiratorio                                       | Apnea, broncoespasmo, disnea, hipercapnia, hipoventilación, hipoxia, congestión pulmonar  |
| Trastornos de la piel y faneras   | Aumento de la sudoración  |
| Trastornos vasculares   | Hemorragia  |
| Trastornos de la visión   | Fotopsia, visión anormal  |

### **4.8 Sobredosis**

La tolerabilidad de Precedex<sup>®</sup> se evaluó en un estudio en el que se les administraron dosis iguales y superiores a la dosis recomendada de 0,2 a 1,4 µg/kg/h a sujetos adultos sanos. La concentración máxima en sangre alcanzada en este estudio fue aproximadamente 6 veces el límite superior del

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

Cuatro pacientes adultos recibieron una sobredosis de Precedex<sup>®</sup> en los estudios de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos. Un paciente recibió una dosis de carga de 2 µg/kg durante 10 min (dos veces la dosis de carga recomendada). Otros dos pacientes que recibieron una dosis de carga de 2 µg/kg durante 10 min presentaron bradicardia y/o hipotensión. Un paciente que recibió una dosis de carga en embolada de Precedex<sup>®</sup> no diluido (19,4 µg/kg) tuvo un paro cardíaco y fue reanimado satisfactoriamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **Mecanismo de acción**

Precedex<sup>®</sup> es un agonista adrenérgico  $\alpha_2$  relativamente selectivo que posee propiedades sedantes. La selectividad respecto de  $\alpha_2$  se observa en animales tras la perfusión intravenosa lenta de dosis bajas e intermedias (de 10 a 300 µg/kg). Se observa la actividad tanto de  $\alpha_1$  como de  $\alpha_2$  tras la perfusión intravenosa lenta de dosis altas ( $\geq 1.000$  µg/kg) o con la administración intravenosa rápida.

En un estudio con voluntarios sanos (N = 10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno se mantuvieron dentro de límites normales y no se presentaron indicios de depresión respiratoria al administrar Precedex<sup>®</sup> mediante perfusión intravenosa con dosis que se encontraran dentro del rango de dosis recomendado (0,2–0,7 µg/kg/h).

## **ENSAYOS CLÍNICOS**

La seguridad y la eficacia de Precedex<sup>®</sup> se evaluó en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, en 1,185 pacientes.

### **Resultados del estudio**

#### **Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos <24 horas**

Dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados por placebo incluyeron 754 pacientes adultos tratados en una unidad quirúrgica de cuidados intensivos. Inicialmente, todos los pacientes se intubaron y se les administró ventilación mecánica. Estos ensayos evaluaron las propiedades sedantes de clorhidrato de dexmedetomidina mediante la comparación de la cantidad de medicamento de rescate (midazolam en un ensayo y propofol en el segundo) necesaria para obtener un nivel específico de sedación (mediante la escala de sedación estandarizada de Ramsay) entre clorhidrato de dexmedetomidina y placebo desde el comienzo del tratamiento hasta la extracción del tubo o una duración total del tratamiento de 24 horas. El nivel de la Escala de Sedación de Ramsay se muestra en la siguiente tabla.

| <b>Puntaje clínico</b> | <b>Nivel de Sedación Alcanzado</b>  |
|------------------------|---|
| 6                      | Dormido, sin respuesta  |
| 5                      | Dormido, con respuesta lenta al ligero golpe glabellar o estímulo auditivo fuerte             |
| 4                      | Dormido, pero con respuesta enérgica al ligero golpe glabellar o estímulos auditivos intensos |
| 3                      | Paciente que obedece órdenes  |
| 2                      | Paciente colaborador, orientado y tranquilo   |
| 1                      | Paciente ansioso, agitado o inquieto  |

En el primer estudio, se aleatorizaron 175 pacientes para que recibieran placebo y 178 pacientes para que recibieran Precedex<sup>®</sup> por perfusión intravenosa a una dosis de 0,4 µg/kg/h (con un ajuste permitido comprendido entre 0,2 y 0,7 µg/kg/h) después de la perfusión de carga inicial de una dosis intravenosa de 1 µg/kg durante más de 10 minutos. Se ajustó la velocidad de la perfusión del medicamento del estudio para mantener un puntaje de sedación de Ramsay de  $\geq 3$ . Se permitió a los pacientes recibir midazolam de “rescate” según necesidad para aumentar la perfusión del medicamento en estudio. Además, se administró sulfato de morfina para calmar el dolor según fuera necesario.

El análisis primario prospectivo evaluó los efectos sedantes de Precedex<sup>®</sup> en comparación con el porcentaje de pacientes que alcanzaron un puntaje de sedación de Ramsay  $\geq 3$  durante la intubación sin la administración de medicación de rescate adicional. Un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo de clorhidrato de dexmedetomidina mantuvieron un puntaje de sedación de Ramsay  $\geq 3$  sin la administración de midazolam de rescate en comparación con el grupo de placebo (consulte la Tabla 6).

| <b>Estudio Uno</b>                       | Placebo<br>N=175 | Precedex<br>N=178 | Valor <i>p</i> |
|--|------------------|-------------------|----------------|
| Administración de midazolam categorizado |                  |                   |                |
| 0 mg                                     | 43<br>(25%)      | 108 (61%)         | <0,001*        |
| 0-4 mg                                   | 34<br>(19%)      | 36 (20%)          |                |
| >4 mg                                    | 98<br>(56%)      | 34 (19%)          |                |

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

\*Chi cuadrado.

En un segundo estudio, se aleatorizaron 198 pacientes adultos a quienes se administró placebo y 203 pacientes a quienes se administró Precedex<sup>®</sup> por perfusión intravenosa, a una dosis de 0,4 µg/kg/h (con un ajuste permitido entre 0,2 y 0,7 µg/kg/h) después de una perfusión de carga inicial de un µg/kg por vía intravenosa durante 10 minutos. Se ajustó la perfusión del medicamento del estudio para mantener un puntaje de sedación de Ramsay de  $\geq 3$ . Se permitió a los pacientes recibir propofol de “rescate” según fuera necesario para aumentar la perfusión del medicamento del estudio. Además, se administró sulfato de morfina según fuera necesario para el dolor.

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo de Precedex<sup>®</sup> en comparación con el grupo de placebo mantuvo un puntaje de sedación Ramsay de  $\geq 3$  sin recibir ningún rescate de propofol (consulte la Tabla 7).

| <b>Tabla 7: Administración de propofol como medicamento de rescate durante la intubación (ITT)</b> |                  |                   |                |
|--|------------------|-------------------|----------------|
| <b>Estudio Dos</b>   | Placebo<br>N=198 | Precedex<br>N=203 | Valor <i>p</i> |
| Administración categorizada de propofol  |                  |                   |                |
| 0 mg   | 47<br>(24%)      | 122 (60%)         | <0,001*        |
| 0-50 mg  | 30<br>(15%)      | 43 (21%)          |                |
| >50 mg   | 121<br>(61%)     | 38 (19%)          |                |

### **Sedación consciente**

La seguridad y eficacia de Precedex<sup>®</sup> para la sedación de pacientes adultos no intubados antes y/o durante los procedimientos quirúrgicos y otros procedimientos se evaluaron en dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, doble ciegos, controlados por placebo. En el Estudio 1, se evaluaron las propiedades de sedación de Precedex<sup>®</sup> en pacientes adultos con una variedad de cirugías electivas/procedimientos programados realizados bajo anestesia controlada. En el Estudio 2, se evaluó a Precedex<sup>®</sup> en pacientes adultos bajo intubación fibroóptica despiertos antes de llevar a cabo el procedimiento quirúrgico o de diagnóstico.

En el Estudio 1, se evaluaron las propiedades de sedación de Precedex<sup>®</sup> mediante la comparación del porcentaje de pacientes adultos que no necesitan midazolam de rescate para obtener un nivel específico de sedación mediante la Evaluación del Observador de Alerta/Escala de Sedación (Tabla 8).

**Tabla 8: Evaluación del Observador del Estado de Alerta/Sedación**

| <b>Categorías de la Evaluación</b> |              |                         |             |                          |
|------------------------------------|--------------|-------------------------|-------------|--------------------------|
| <b>Capacidad de respuesta</b>      | <b>Habla</b> | <b>Expresión facial</b> | <b>Ojos</b> | <b>Puntaje compuesto</b> |
|                                    |              |                         |             |                          |

|  |   |  |   |                    |
|--|---|--|---|--------------------|
| Responde rápidamente al nombre en tono verbal normal                       | Normal  | Normal                                       | Transparentes, sin ptosis                               | 5 (alerta)         |
| Respuesta letárgica al nombre en tono verbal normal                        | Ligeramente lenta o trabada                     | Relajación leve                              | Vidriados o con leve ptosis (menos de la mitad del ojo) | 4                  |
| Responde solamente después de escuchar el nombre en voz alta y/o reiterada | Arrastra las palabras o predominantemente lenta | Relajación marcada (distensión de mandíbula) | Vidriados y con ptosis marcada (la mitad del ojo o más) | 3                  |
| Responde solo después de un leve empujón o sacudida                        | Se entienden pocas palabras                     | --   | --  | 2                  |
| No responde ante un leve empujón o sacudida                                | --  | --   | --  | 1 (sueño profundo) |

Se administró a los pacientes de manera aleatoria una perfusión de carga de Precedex<sup>®</sup> 1 µg/kg, 0,5 µg/kg, o placebo (solución salina normal) durante 10 minutos seguido por una perfusión de mantenimiento a partir de 0,6 µg/kg/h. La perfusión de mantenimiento del medicamento del estudio se pudo titular de 0,2 µg/kg/h a 1 µg/kg/h para obtener el puntaje de sedación objetivo (Escala de Evaluación del Observador del Estado de Alerta/Sedación ≤4). Se permitió a los pacientes recibir midazolam de rescate según fuera necesario para obtener y/o mantener una Escala de Evaluación del Observador del Estado de Alerta/Sedación ≤4. Después de obtener el nivel deseado de sedación, se aplicó un bloqueo anestésico a nivel local o regional. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de Precedex<sup>®</sup> y los grupos de comparación. Los resultados de eficacia demostraron que Precedex<sup>®</sup> fue más efectivo que el grupo comparador cuando se utilizó para sedación de pacientes no intubados que necesitaban cuidado con anestesia controlado durante procedimientos quirúrgicos y otros procedimientos (ver Tabla 9).

En el Estudio 2, se evaluaron las propiedades de sedación de Precedex<sup>®</sup> mediante la comparación del porcentaje de pacientes adultos que necesitaban midazolam de rescate para obtener o mantener un nivel de sedación específico mediante el puntaje de la Escala de Sedación de Ramsay ≥2 (Tabla 6). Se administró a los pacientes de manera aleatoria una perfusión de carga de Precedex<sup>®</sup> de 1 µg/kg, o placebo (solución salina normal) durante 10 minutos seguido por una perfusión fija de mantenimiento de 0,7 µg/kg/h. Después de obtener el nivel de sedación deseado, se llevó a cabo la topicalización de las vías aéreas con formulaciones a base de lidocaína. Se permitió a los pacientes recibir midazolam de rescate según fuera necesario para obtener y/o mantener una Escala de Sedación de Ramsay ≥2. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de Precedex<sup>®</sup> y los grupos de comparación. Para conocer los resultados de eficacia, consulte la Tabla 9.



**Tabla 9: Resultados Clave de Eficacia de Estudios de Sedación Consciente**

| Estudio   | Grupo de Tratamiento            | Cantidad de Pacientes Adultos Inscritos <sup>a</sup> | % que No Necesitaron rescate con midazolam | Intervalo de confianza <sup>b</sup> en la diferencia frente a placebo | Dosis Total Media (DE) de midazolam de Rescate Necesaria | Intervalos de confianza <sup>b</sup> de la dosis promedio de rescate |
|-----------|---------------------------------|--|--|---|--|--|
| Estudio 1 | Precedex <sup>®</sup> 0,5 µg/kg | 134  | 40   | 37 (27,48)  | 1,4 (1,7)  | -2,7 (-3,4, -2,0)  |
|           | Precedex <sup>®</sup> 1 µg/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 | Precedex <sup>®</sup> 1 µg/kg   | 55   | 53   | 39 (20,57)  | 1,1 (1,5)  | -1,8 (-2,7, -0,9)  |
|           | Placebo                         | 50   | 14   | –   | 2,9 (3,01)   | –  |

Notas:

<sup>a</sup> En base a la población de ITT definida como todos aleatorizados y tratados

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, dexmedetomidina exhibe las siguientes características farmacocinéticas: fase de distribución rápida con una vida media de distribución ( $t_{1/2a}$ ) de alrededor de seis minutos, vida media de depuración terminal ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado estable ( $V_{EE}$ ) de aproximadamente 118 litros. La depuración tiene un valor estimado de alrededor de 39 L/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación de depuración fue de 72 kg.

Dexmedetomidina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 0,2 a 0,7 µg/kg/h cuando se administra mediante perfusión intravenosa durante un máximo de 24 h. La Tabla 10 muestra los principales parámetros farmacocinéticos correspondientes a la perfusión de Precedex<sup>®</sup> realizada (después de dosis de carga apropiadas) con velocidades de perfusión de mantenimiento de 0,17 µg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 0,3 ng/mL) durante 12 y 24 h, 0,33 µg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 0,6 ng/mL) durante 24 h y 0,70 µg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 1,25 ng/mL) durante 24 h.

| <b>Tabla 10: Media <math>\pm</math>SD de los parámetros farmacocinéticos</b>   |  |                    |                    |                    |
|--|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Parámetro</b>   | <b>Perfusión de carga (min)/ Duración total de la perfusión (h)</b>                                  |                    |                    |                    |
|  | <b>10 min/12 h</b>   | <b>10 min/24 h</b> | <b>10 min/24 h</b> | <b>35 min/24 h</b> |
|  | <b>Concentración plasmática objetivo de dexmedetomidina (ng/mL) y dosis (<math>\mu</math>g/kg/h)</b> |                    |                    |                    |
|  | <b>0,3/0,17</b>  | <b>0,3/0,17</b>    | <b>0,6/0,33</b>    | <b>1,25/0,70</b>   |
| $t_{1/2}^*$ , h  | 1,78 $\pm$ 0,30  | 2,22 $\pm$ 0,59    | 2,23 $\pm$ 0,21    | 2,50 $\pm$ 0,61    |
| CL, l/h  | 46,3 $\pm$ 8,3   | 43,1 $\pm$ 6,5     | 35,3 $\pm$ 6,8     | 36,5 $\pm$ 7,5     |
| $V_{ss}$ , litro   | 88,7 $\pm$ 22,9  | 102,4 $\pm$ 20,3   | 93,6 $\pm$ 17,0    | 99,6 $\pm$ 17,8    |
| $C_{ss}$ promedio <sup>#</sup> , ng/mL   | 0,27 $\pm$ 0,05  | 0,27 $\pm$ 0,05    | 0,67 $\pm$ 0,10    | 1,37 $\pm$ 0,20    |
| * Presentado como media armónica y pseudodesviación estándar.<br># $C_{ss}$ promedio = Concentración promedio en estado estacionario de dexmedetomidina (muestras entre 2,5 y 9 h respecto de la perfusión de 12 h y muestras entre 2,5 y 18 h respecto de las perfusiones de 24 h). |  |                    |                    |                    |

El análisis de farmacocinética poblacional sugiere que dexmedetomidina tiene un comportamiento farmacocinético similar con perfusiones breves (<24 h) y prolongadas (>24 h), lo que incluye la falta de acumulación de dexmedetomidina. Puede observarse una farmacocinética lineal en la administración a lo largo del rango de dosis de 0,2  $\mu$ g/kg/h a 1,4  $\mu$ g/kg/h, en todos los períodos. Los valores de depuración (Cl), volumen de distribución (V) y  $t_{1/2}$  fueron 39,4 L/h, 152 L y 2,67 h, respectivamente, para duraciones de perfusión superiores a las 24 h.

### **Distribución**

El volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{ss}$ ) de dexmedetomidina fue de aproximadamente 118 litros. Se evaluó la unión a proteínas de dexmedetomidina en el plasma de sujetos sanos normales de sexo masculino y femenino. La unión a proteínas promedio fue del 94% y fue constante entre las diferentes concentraciones plasmáticas evaluadas. La unión a proteínas fue similar entre hombres y mujeres. La fracción de dexmedetomidina que se unió a proteínas plasmáticas fue significativamente menor en sujetos con disfunción hepática en comparación con sujetos sanos.

Se exploró el potencial de desplazamiento de la unión a proteínas de dexmedetomidina de fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína *in vitro*, y se observaron cambios insignificantes en la unión a proteínas plasmáticas de dexmedetomidina. Se exploró el potencial de desplazamiento de la unión a proteínas de fenitoína, warfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina y digoxina por dexmedetomidina *in vitro* y ninguno de estos compuestos pareció ser desplazado de manera significativa por dexmedetomidina.

### **Metabolismo**

Dexmedetomidina sufre una biotransformación prácticamente completa con una cantidad muy reducida de dexmedetomidina excretada en la orina y las heces. La biotransformación incluye tanto la glucuronidación directa como el metabolismo mediado por el citocromo P450. Las principales vías metabólicas de dexmedetomidina son: N-glucuronidación directa para inactivar metabolitos; hidroxilación alifática (mediada principalmente por CYP2A6 y en menor medida por 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-glucurónico.

### **Depuración**

La vida media de depuración terminal ( $t_{1/2}$ ) de dexmedetomidina es de aproximadamente 2 h y se estima que la depuración es de aproximadamente 39 L/h. Un estudio de balance de masas demostró que, después de nueve días de la administración intravenosa de dexmedetomidina radiomarcada, un promedio del 95% de la radiactividad se recuperó en la orina y el 4% en las heces. No se detectó dexmedetomidina intacta en la orina. Aproximadamente el 85% de la radiactividad recuperada en la orina se excretó en el término de 24 h después de la perfusión. El fraccionamiento de la radiactividad excretada en orina demostró que los productos de la N-glucuronidación representaron aproximadamente el 34% de la excreción urinaria acumulada. Además, los productos de la hidroxilación alifática del fármaco original, 3-hidroxi-dexmedetomidina, glucurónico de 3-hidroxi-dexmedetomidina, y ácido 3-carboxílico-dexmedetomidina, juntos representaron aproximadamente el 14% de la dosis en la orina. Los productos de la N-metilación de dexmedetomidina, 3-hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina, y N-metil O-glucurónico dexmedetomidina, representaron aproximadamente el 18% de la dosis en la orina. El metabolito N-Metil por sí mismo fue un componente circulante menor y no fue detectado en orina. No se identificó, aproximadamente, al 28% de los metabolitos urinarios.

### **Poblaciones especiales y condiciones**

#### **Pacientes pediátricos**

La farmacodinamia de Precedex<sup>®</sup> se determinó en 134 pacientes en cuatro ensayos clínicos y reflejan las condiciones de la enfermedad del paciente, la administración de otros agentes en la UCI y los efectos de dexmedetomidina. Los resultados de farmacocinética de 96 pacientes comprendidos entre 1 mes y <17 años en tres ensayos clínicos demostró que depuración de dexmedetomidina aumentó a mayor edad y la depuración ajustada por peso de Precedex<sup>®</sup> disminuyó generalmente con el incremento de edad, con valores de niños mayores acercándose a aquellos de los adultos. Los resultados de farmacocinética de 28 pacientes desde edad gestacional en la semana 28 hasta <1 mes en un ensayo clínico, demostró que los valores de la depuración y la depuración ajustada por peso de Precedex<sup>®</sup> fue similar a la observada con niños mayores de 6 a <17 años de edad. Los datos farmacocinéticos indican que la depuración ajustada por el peso es más rápida en el grupo de 1 a 24 meses y se reduce en el grupo de 2 a 17 años. No se recomienda administrar Precedex<sup>®</sup> a niños.

No se ha evaluado la administración de Precedex<sup>®</sup> para sedación consciente en pacientes pediátricos.

#### **Sexo**

No se observó diferencia en la farmacocinética de clorhidrato de dexmedetomidina debido al género.

#### **Deterioro hepático**

En pacientes con grados variables de deterioro hepático (Clase A, B o C de Child-Pugh), los valores de depuración fueron menores que en los sujetos sanos. Los valores de depuración 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 depuración del fármaco libre fueron de 59%, 51% y 32% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente. En estudios clínicos, se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos en estos pacientes, y se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis tanto de las perfusiones de carga como de las de mantenimiento en pacientes con deterioro de la función hepática.

### **Deterioro renal**

La farmacocinética de clorhidrato de dexmedetomidina ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , ABC, CL,  $T_{1/2}$  y  $V_{ss}$ ) no fue diferente en los pacientes con deterioro renal severo ( $CL_{CR}$ :  $<30$  mL/min) comparada con la de los voluntarios sanos. Después de la perfusión de Precedex<sup>®</sup> durante  $>24$  horas, los parámetros de farmacocinética para dexmedetomidina fueron similares a los de los pacientes cuyos indicadores de laboratorio señalan deterioro leve, moderado, severo o nulo.

### **Administración concomitante de opioides**

En estudios realizados en la Unidad de Cuidados Intensivos  $<24$  horas, del 41% al 44% de los pacientes tratados con Precedex<sup>®</sup> no recibieron sulfato de morfina para el dolor en comparación con un porcentaje del 15% al 19% de los pacientes tratados con placebo.

En los estudios realizados en la Unidad de Cuidados Intensivos donde se administró Precedex<sup>®</sup> a los pacientes durante más de 24 horas, del 21% al 22% de los pacientes a quienes se les administró Precedex<sup>®</sup> no recibieron fentanilo para el dolor de manera similar a los pacientes tratados con control activo (Agonistas del GABA o benzodiazepinas).

En la sedación consciente, el 39,6-56,6% de los pacientes tratados con Precedex<sup>®</sup> no recibieron fentanilo para el dolor frente al 11,1% de los pacientes tratados con placebo.

### **Sedación de duración prolongada**

En tres ensayos clínicos activos aleatorizados doble ciego efectuados en 1,356 pacientes, se evaluó la perfusión continua de Precedex<sup>®</sup> en la sedación de la Unidad de Cuidados Intensivos con dosis de mantenimiento comprendidas entre 0,2 y 1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Los pacientes provenían de unidades de cuidados intensivos traumáticos, quirúrgicos o médicos e inicialmente se intubaron y recibieron ventilación mecánica. La administración de Precedex<sup>®</sup> durante un período mayor a 24 horas se debe evaluar en cada caso.

## **5.3 Datos de seguridad preclínica**

### **Toxicidad aguda**

La dosis no letal más alta por inyecciones intravenosas fue de 1.000  $\mu\text{g} / \text{kg}$  en ratones, ratas y perros en ambos sexos.

En un estudio de neurotoxicidad en ratas, las crías postnatales del día 7 inyectadas por vía subcutánea con Precedex<sup>®</sup> (3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) no produjeron degeneración significativa en los núcleos talámicos límbicos y las regiones corticales límbicas en comparación con ketamina (20 mg / kg), que dio como resultado una muerte y degeneración celular neuronal significativa. Esto se determinó mediante tinción histológica (plata, Fluoro-Jade B y Caspase-3) para detectar neuroapoptosis y neurodegeneración en cerebros de crías de ratas postnatales.

### **Toxicología a largo plazo**

Se realizó un estudio de perfusión intravenosa de dos semanas en perros adultos para investigar el efecto potencial de dexmedetomidina en los parámetros toxicológicos, patológicos y de secreción de hormonas. Dexmedetomidina a 50 o 100 µg/kg/día fue bien tolerada, con efectos relacionados con el tratamiento (sedación, hipotermia (↓ 3-4 ° C)) revertidos al final del período de recuperación. Dexmedetomidina aumentó la secreción de cortisol, disminuyó la secreción de LH en los hombres, disminuyó la secreción de TSH, y en el nivel de dosis de 100 µg/kg/día, disminuyó la secreción de cortisol estimulada por ACTH.

Las ratas que recibieron dexmedetomidina por administración IV durante cuatro semanas con dosis de hasta 160 µg / kg / día mostraron sedación y piloerección en todas las dosis, con exoftalmos observado sólo en la dosis más alta. No hubo muertes. En base a las pequeñas disminuciones relacionadas con el fármaco en el timo y los pesos corporales a 160 µg/kg/día, se determinó que la dosis de efecto no tóxico (NTED por sus siglas en inglés) de dexmedetomidina era de 40 µg/kg/día.

### **Carcinogenicidad**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad animal con dexmedetomidina.

### **Genotoxicidad**

No se encontró que dexmedetomidina fuera mutagénica en los ensayos de *Ames Salmonella* y *E. coli*, ensayo de linfoma de ratón L5178/tk<sup>+/-</sup>, ensayos de citogénicos de linfocitos humanos in vitro y ensayos de micronúcleos de ratón in vivo. No se observaron aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas en presencia o ausencia de activación metabólica. Dexmedetomidina no demostró actividad clastogénica.

### **Toxicología reproductiva**

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo con dexmedetomidina en ratas y conejos.

Un estudio de fertilidad (Segmento I) en ratas con dosis de hasta 54 µg/kg/día administradas por vía subcutánea mostró que el Nivel de efectos adversos no observados (NOAEL por sus siglas en inglés) para F0 hombres y mujeres fue de 54 µg/kg/día para índices de fertilidad y 6 µg/kg/día para la toxicidad sistémica. El NOAEL para el desarrollo de F1 se consideró a 6 µg/kg/día.

En un estudio de neurotoxicidad de monos prenatales, la perfusión de Precedex<sup>®</sup> a monas preñadas a dosis de hasta 30 µg/kg/h (dosis equivalente humana 10X) durante 12 horas no indujo neuroapoptosis en cerebros de monos fetales en comparación con los controles. En el mismo estudio, la perfusión de ketamina a 20-50 mg / kg / h durante 12 horas a las madres resultó en neuroapoptosis significativa en cerebros de monos fetales. Esto se determinó mediante tinción inmunohistoquímica para la caspasa 3 activada y TUNEL en cerebros de monos fetales.

No se observaron efectos teratogénicos después de la administración de dexmedetomidina en dosis subcutáneas de hasta 200 µg/kg en ratas desde el día 5 hasta el día 16 de gestación y dosis intravenosas de hasta 96 µg/kg en conejos desde el día 6 hasta el día 18 de gestación. La dosis en ratas es aproximadamente 2 veces la dosis intravenosa humana recomendada máxima en una base

$\mu\text{g}/\text{m}^2$ . La exposición en conejos es aproximadamente igual a la de los humanos a la dosis intravenosa máxima recomendada basada en los valores del área plasmática debajo de la curva.

En ratas se observó aumento de pérdida post-implantación y reducción de crías vivas a dosis subcutáneas de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

La dosis sin efecto fue de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (menos que la dosis intravenosa humana recomendada máxima en una base de  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). En otro estudio reproductivo cuando dexmedetomidina se administró por vía subcutánea a ratas gestantes desde la gestación 16 hasta la lactancia, causó un menor peso de las crías a 8 y 32  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , así como toxicidad fetal y embriotoxicidad de la segunda generación a una dosis de 32  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (menor que la dosis intravenosa humana recomendada máxima en una base  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). Dexmedetomidina también produjo un retraso en el desarrollo motor en crías a una dosis de 32  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (menor que la dosis máxima recomendada de humano por vía intravenosa sobre una base  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). No se observaron tales efectos con una dosis de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (menor que la dosis intravenosa máxima recomendada en base  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). Se observó transferencia placentaria de dexmedetomidina cuando se administró dexmedetomidina radiomarcada por vía subcutánea a ratas preñadas.

En conejos, se investigó la influencia de dexmedetomidina sobre la teratogenicidad (Segmento II) después de la administración IV en dosis de hasta 96  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . El NOAEL fue de 96  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  para la toxicidad materna y 96  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  para el desarrollo de F1. No fue posible una dosis más alta. No se observó teratogenicidad en ningún nivel de dosis probado.

El desarrollo prenatal y postnatal (estudio del segmento III) se examinó en ratas a dosis de hasta 32  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  administradas por vía subcutánea. El NOAEL fue de 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  para la toxicidad materna y 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  para el desarrollo de F1.

### **Estudios locales de tolerancia**

Se demostró que una solución de dexmedetomidina era levemente irritante en ratas cuando se inyectaba por vía intramuscular.

## **6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio y agua para inyectables, c.s.

### **6.2 Período de eficacia**

24 meses.

### **6.3 Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenado a no más de 30°C.

#### **6.4 Naturaleza y contenido del envase**

Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa, debidamente sellado, que contiene frasco-ampolla de vidrio USP tipo I de capacidad 2 mL, transparente, rotulados, con tapón de hule de bromobutilo y sello de aluminio, con etiqueta autoadhesiva, más folleto de información al paciente en su interior.

**Documento Referencia utilizado para la actualización:  
Canadá 8Ene2020**

**Para mayor información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.  
Depto. Médico.  
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.  
Teléfono: 2-22412035