

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

PRECEDEX®

Dexmedetomidina

Solución

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

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PRECEDEX®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Dexmedetomidina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

PRECEDEX® es un agonista alfa₂-adrenérgico relativamente selectivo con propiedades sedantes. La selectividad alfa₂ se observa en animales después de infusión intravenosa lenta de dosis bajas y medias (10-300 µg / kg). Tanto la actividad alfa₁ como la alfa₂ se observan después de infusión intravenosa lenta de dosis altas (≥1,000 µg / kg) o con administración intravenosa rápida.

En un estudio realizado en voluntarios sanos (N = 10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de los límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria cuando se administró Precedex® por infusión intravenosa a dosis dentro del intervalo de dosis pre establecido (0.2 - 0.7 µg / Kg / h).

Farmacocinética

Después de la administración intravenosa de **PRECEDEX®** (clorhidrato de dexmedetomidina), la 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 eliminación terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) 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 exhibe una farmacocinética lineal en el rango de la pauta de 0.2 a 0.7 µg/kg/h cuando se administra mediante infusión intravenosa durante hasta 24 horas. La Tabla 1 muestra los principales parámetros de farmacocinética durante la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina (después de las dosis de carga adecuadas) en tasas de infusión de mantenimiento de 0.17 µg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 0.3 mg/mL) durante 12 y 24 horas, 0.33 µg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 0.6 ng/mL) durante 24 horas, y 0.70 µg/kg/h (concentración plasmática objetivo de 1.25 ng/mL) durante 24 horas.

Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos Promedio ± DE				
Parámetro	Infusión de Carga (min)/Duración total de la infusión (horas)			
	10 min/12 horas	10 min/24 horas	10 min/24 horas	35 min/24 horas
	Concentración objetivo de dexmedetomidina (ng/mL) y Dosis (µg/kg/h)			
	0.3/0.17	0.3/0.17	0.6/0.33	1.25/0.70
$t_{1/2}^*$, hora	1.78 ± 0.30	2.22 ± 0.59	2.23 ± 0.21	2.50 ± 0.61
CL, litro/hora	46.3 ± 8.3	43.1 ± 6.5	35.3 ± 6.8	36.5 ± 7.5
V_{ss}, litro	88.7 ± 22.9	102.4 ± 20.3	93.6 ± 17.0	99.6 ± 17.8
N.º de C_{ss} promedio, ng/mL	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.67 ± 0.10	1.37 ± 0.20

*Presentada como un promedio armónica y pseudo desviación estándar.

N.º de C_{ss} promedio = concentración promedio en estado de estable de dexmedetomidina (muestras de 2.5 a 9 horas en infusiones de 12 horas y muestras de 2.5 a 18 horas en infusiones de 24 horas).

Los análisis farmacocinéticos de la población indican un comportamiento farmacocinético similar de dexmedetomidina con infusiones a corto plazo (<24 horas) y a largo plazo (>24 horas), incluyendo la falta de acumulación de dexmedetomidina. La farmacocinética lineal se puede observar en la administración en un rango de dosis de 0.2 µg/kg/h hasta 1.4 µg/kg/h para todos los períodos de tiempo. Los valores de depuración (CL), volumen de distribución (Vd) y $t_{1/2}$ fueron 39.4 L/h, 152 L y 2.67 horas, respectivamente, para infusiones con duración de más de 24 horas.

Distribución

El volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) de dexmedetomidina es de aproximadamente 118 litros. La unión a las proteínas del clorhidrato de dexmedetomidina se evaluó en el plasma de hombres y mujeres sanos: la unión promedio fue de 94% y constante con todas las concentraciones estudiadas. La unión a las proteínas fue similar en mujeres y hombres.

La fracción de clorhidrato de dexmedetomidina que se unió a las proteínas plasmáticas fue estadísticamente mucho menor en personas con deterioro hepático en comparación con la de los voluntarios sanos.

La posibilidad de desplazamiento de la unión del clorhidrato de dexmedetomidina por parte de fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína fue explorada *in vitro*, lo que mostró un cambio imperceptible en la unión del clorhidrato con las proteínas plasmáticas.

La posibilidad de desplazamiento de la unión de fenitoina, warfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina y digoxina por parte del clorhidrato de dexmedetomidina fue explorada *in vitro* y ninguno de estos compuestos pareció ser desplazado significativamente por la droga en estudio.

Metabolismo

Dexmedetomidina se somete a una biotransformación casi completa por lo que hay muy poca excreción de dexmedetomidina sin cambios en orina y heces. La biotransformación implica la glucuronidación y metabolismo mediado por citocromo P450. Las principales vías metabólicas de dexmedetomidina son: N-glucuronidación directa a metabolitos inactivos: 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-glucurónido.

Eliminación

La vida media ($t_{1/2}$) de eliminación terminal de dexmedetomidina es de aproximadamente 2 horas y la depuración se calcula en aproximadamente 39 L/h. Un estudio de balance de masa demostró que después de nueve días, se recuperaba un promedio de 95% la radioactividad en la orina y 4% en las heces después de la administración intravenosa de dexmedetomidina radiomarcada. No se detectó dexmedetomidina sin cambios en la orina. Aproximadamente el 85% de la radioactividad recuperada en la orina se excretó en el plazo de las 24 horas después de la infusión. El fraccionamiento de la radioactividad excretada por la orina demostró que los productos de N-glucuronidación representaban aproximadamente 34% en la excreción urinaria acumulativa. Además, la hidroxilación alifática del medicamento primario para formar 3-hidroxi-dexmedetomidina, glucurónido de 3-hidroxi-dexmedetomidina, y 3-ácido carboxílico-dexmedetomidina en conjunto representaban aproximadamente 14% de la dosis en la orina. La N-metilación de dexmedetomidina para formar 3 hidroxi N-metil dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil dexmedetomidina, y N metil O glucurónido dexmedetomidina representaba aproximadamente el 18% de la dosis en la orina. El metabolito de N Metil en sí mismo era un componente menor de circulación y no se pudo detectar en la orina. No se ha identificado aproximadamente el 28% de los metabolitos en orina.

En perros Beagle, dexmedetomidina se eliminó rápidamente después de administrar una dosis de 50 µg/kg por vía intravenosa con una $t_{1/2}$ media aparente de 0.68 horas; la $t_{1/2}$ de la eliminación plasmática fue ligeramente más prolongada después de la aplicación de la dosis intramuscular (IM).

Las ratas que recibieron una dosis intravenosa de 20 µg /kg de [³H]dexmedetomidina mostraron una radioactividad relacionada con el medicamento distribuida ampliamente en todo el cuerpo, con las más altas concentraciones medias en sangre, plasma y tejidos seleccionados entre 0.25 y 12 horas después de la dosis.

La [³H] dexmedetomidina se metabolizó ampliamente en ratas. Se excretó menos de 1% de la dosis en la orina como medicamento primario. Los principales metabolitos urinarios incluyeron metabolitos COOH, OH, G OH, SO₃OH, M-2, y M-5. Los niveles del metabolito SO₃OH fueron superiores en la orina de hembras que en la de machos. Los patrones fecales generalmente se asemejaban a los encontrados en la

orina.

El metabolismo de [³H]dexmedetomidina en perros Beagle fue similar al observado en ratas. Se estudió la excreción biliar de [³H]dexmedetomidina después de la administración IV y SC en ratas con una cánula implantada en el conducto biliar; en promedio, se recuperó 51.6% y 45.4% de la dosis radioactiva en la bilis de las ratas 24 horas después de la administración IV y SC, respectivamente. Los principales metabolitos biliares fueron los glucurónidos de un metabolito hidroxilado (G OH) y un conjugado no identificado, M-2. Los metabolitos no identificados representaron 12% a 18% de la dosis.

La excreción láctea, la distribución en tejidos y la transferencia placentaria de la radioactividad se estudiaron en ratas después de la administración de una dosis de 0.015 mg/kg SC de [³H] dexmedetomidina. La radioactividad se distribuyó en tejidos maternos y atravesó la placenta para distribución en tejidos fetales. Se detectó radioactividad relacionada con el medicamento en la leche de las madres a las 0.5 horas y alcanzaron una concentración media mínima a las 4 horas. Posteriormente, los niveles de radioactividad en leche se redujeron a niveles no detectables a las 72 horas. La proporción leche:plasma fue inferior a 1 en todos los puntos temporales de recolección, lo que indica que la radioactividad no estaba acumulada en la leche.

ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de Precedex® 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 ciegos, 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 del 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.

Puntaje clínico	Nivel de Sedación Alcanzado
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®** por infusión 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 infusión de carga inicial de una dosis intravenosa por µg/kg durante más de 10 minutos. Se ajustó la velocidad de la infusión del medicamento del estudio para mantener un puntaje de sedación de Ramsay de ≥3. Se permitió a los pacientes recibir midazolam de

“rescate” según necesidad para aumentar la infusión 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**[®] en comparación con el porcentaje de pacientes que alcanzaron un puntaje de sedación de Ramsay ≥ 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 ≥ 3 sin la administración de midazolam de rescate en comparación con el grupo de placebo (consulte la Tabla 3).

Tabla 3: Administración de Midazolam como medicamento de rescate durante la intubación (ITT)			
Estudio Uno			
	Placebo N=175	Precedex [®] N=178	Valor p
Administración de midazolam categorizado			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	<0.001*
0-4 mg	34 (19%)	36 (20%)	
>4 mg	98 (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**[®] por infusión intravenosa, a una dosis de 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (con un ajuste permitido entre 0.2 y 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) después de una infusión de carga inicial de un $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía intravenosa durante 10 minutos. Se ajustó la infusión del medicamento del estudio para mantener un puntaje de sedación de Ramsay de ≥ 3 . Se permitió a los pacientes recibir propofol de “rescate” según fuera necesario para aumentar la infusión 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**[®] en comparación con el grupo de placebo mantuvo un puntaje de sedación Ramsay de ≥ 3 sin recibir ningún rescate de propofol (consulte la Tabla 4).

Tabla 4: Administración de propofol como medicamento de rescate durante la intubación (ITT)			
Estudio Dos			
	Placebo N=198	Precedex [®] N=203	Valor p
Administración categorizada de propofol			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	<0.001*
0-50 mg	30 (15%)	43 (21%)	
>50 mg	121 (61%)	38 (19%)	

*Chi cuadrada

Sedación Consciente

La seguridad y eficacia de **PRECEDEX**[®] 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**[®] en pacientes adultos con una variedad de cirugías/procedimientos programados realizados bajo anestesia controlada. En el Estudio 2, se evaluó a **PRECEDEX**[®] 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**[®] 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 5).

Tabla 5: Evaluación del Observador del Estado de Alerta/Sedación

Categorías de la Evaluación				
Capacidad de respuesta	Habla	Expresión facial	Ojos	Puntaje compuesto
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 infusión de carga de **PRECEDEX**[®] 1 µg/kg, 0.5 µg/kg, o placebo (solución salina normal) durante 10 minutos seguido por una infusión de mantenimiento a partir de 0.6 µg/kg/h. La infusión 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 bloque anestésico a nivel local o regional. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de **PRECEDEX**[®] y los grupos de comparación. Los resultados de eficacia demostraron que **PRECEDEX**[®] 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 6).

En el Estudio 2, se evaluaron las propiedades de sedación de **PRECEDEX**[®] 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 infusión de carga de **PRECEDEX**[®] 1 µg/kg, o placebo (solución salina normal) durante 10 minutos seguido por una infusión 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**[®] y los grupos de comparación. Para conocer los resultados de eficacia, consulte la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados Clave de Eficacia de Estudios de Sedación Consciente

Estudio	Grupo de Tratamiento	Cantidad de Pacientes Adultos Inscritos ^a	% que No Necesitaron rescate con midazolam	Intervalo de confianza ^b en la diferencia frente a placebo	Dosis Total Media (DE) de midazolam de Rescate Necesaria	Intervalos de Confianza ^b de la dosis promedio de rescate
Estudio	Precedex [®]	134	40	37 (27,48)	1.4 (1.7)	-2.7 (-3.4, -2.0)

1	0.5 µg/kg					
	Precedex® 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® 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:

^a En base a la población de ITT definida como todos aleatorizados y tratados

^b Aproximación normal al binomio con corrección de continuidad.

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 ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de eventos adversos en estos pacientes y se debe considerar una reducción de dosis para las infusiones de carga y mantenimiento en pacientes con función hepática deteriorada.

Deterioro renal:

La farmacocinética del clorhidrato de dexmedetomidina ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, AUC, CL, $T_{1/2}$ y Vss) no fue diferente en los pacientes con deterioro renal severo (CL_{CR} : <30 mL/min) comparada con la de los voluntarios sanos. Después de la infusión de Precedex® 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® 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® a los pacientes durante más de 24 horas, del 21% al 22% de los pacientes a quienes se les administró PRECEDEX® no recibieron fentanilo para el dolor de manera similar a los pacientes tratados con control activo (Agonistas del GABA o benzodiazepinas).

Sedación de Duración Prolongada:

En tres ensayos clínicos activos aleatorizados doble ciego efectuados en 1,356 pacientes, se evaluó la infusión continua de PRECEDEX® en la sedación de la unidad de cuidados intensivos con dosis de mantenimiento comprendidas entre 0.2 y 1.4 µg/kg/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® durante un período mayor a 24 horas se debe evaluar en cada caso.

Género:

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

Pacientes Ancianos:

El perfil farmacocinético del clorhidrato de dexmedetomidina no fue alterado por la edad. No se observaron diferencias en la farmacocinética de clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes jóvenes (de 18 a 40 años), de mediana edad (de 41 a 65 años) y ancianos (>65 años). Sin embargo, en los ensayos clínicos se observó una mayor incidencia de eventos adversos en pacientes ancianos y se debe considerar reducir la dosis para infusiones de carga y mantenimiento en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes Pediátricos:

La farmacodinamia de PRECEDEX® 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 la depuración de dexmedetomidina aumentó a mayor edad y la depuración ajustada por peso de **PRECEDEX**[®] 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**[®] 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**[®] a niños.

No se ha evaluado la administración de **PRECEDEX**[®] para sedación consciente en pacientes pediátricos.

Farmacodinamia

La Dexmedetomidina es un potente y altamente selectivo agonista de los adrenorreceptores alfa₂ con una gran cantidad de propiedades farmacológicas. Brinda sedación y analgesia. Se observó selectividad de alfa₂ en animales después de la infusión intravenosa lenta de dosis bajas y medias (de 10 a 300 µg/kg). Se observó actividad de alfa₁ y alfa₂ después de la infusión intravenosa lenta de dosis elevadas (≥1000 µg/kg) o con administración intravenosa rápida.

En un estudio en voluntarios sanos (N=10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria cuando se administró **PRECEDEX**[®] en infusión IV a dosis dentro del rango recomendado (0.2 - 0.7 µg/kg/hora).

Farmacodinamia Primaria:

La administración de dexmedetomidina por vía subcutánea (SC) a ratones mediante las pruebas de Rotarod y tracción indicó que se trataba de un relajante muscular insuficiente y que afectaba la coordinación motora solamente en las dosis claramente sedantes de 0.01 y 0.1 mg/kg.

Farmacodinamia Secundaria:

La administración de dexmedetomidina por vía subcutánea en dosis de hasta 0.3 mg/kg en ratas alimentadas demostró un importante aumento de los niveles de glucosa en sangre dependiente de la dosis, con correlación negativa con los niveles de insulina inmunorreactiva en plasma. La secreción de insulina se inhibió casi totalmente a partir de la dosis de 0.1 mg/kg. Dexmedetomidina no mostró ningún efecto sobre el nivel de los ácidos grasos libres.

La administración de dexmedetomidina por vía intravenosa está exenta de una clara actividad sobre el SNC de hasta 0.001 mg/kg en ratones y ratas; en dosis más elevadas (≥0.003 mg/kg), dexmedetomidina fue inductora de efectos depresivos claros del SNC.

6. CONTRAINDICACIONES

Dexmedetomidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dexmedetomidina o a cualquier ingrediente en la formulación o componente del envase.

7. PRECAUCIONES GENERALES

General

La administración de clorhidrato de dexmedetomidina solamente deben realizarla personas idóneas en el manejo de pacientes en el ámbito de cuidados intensivos o la sala de operaciones. Debido a los efectos farmacológicos conocidos de clorhidrato de dexmedetomidina, se debe monitorear continuamente a los pacientes mientras se les administra clorhidrato de dexmedetomidina.

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

Precedex[®] está indicado para sedación intravenosa a corto plazo. La posología se debe individualizar y

titular para obtener el efecto clínico deseado.

Durante la administración de dexmedetomidina se recomienda monitoreo del ritmo cardíaco, de la tensión arterial y de la saturación con oxígeno en forma continua. Y según fuera clínicamente apropiado después de la interrupción del tratamiento.

Cuando se administra **PRECEDEX**[®] mediante infusión durante más de 6 horas, los pacientes deben informar si sienten nervios, agitación y dolor de cabeza que se pueden producir durante hasta 48 horas después de discontinuar la administración de **PRECEDEX**[®].

Además, los pacientes deben informar los síntomas que se pueden producir en el plazo de las 48 horas posteriores a la administración de **PRECEDEX**[®] tales como: debilidad, confusión, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolor abdominal, deseo por comer alimentos salados, diarrea, estreñimiento, mareos o aturdimiento.

Cardiovascular

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos existentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa

La administración de dexmedetomidina puede reducir la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca. Debido a que la dexmedetomidina reduce la actividad simpática, la hipotensión y/o bradicardia podrán volverse muy pronunciados en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus, hipertensión crónica y en pacientes ancianos. Además, en aquellas situaciones en las que se administren otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la coadministración de Dexmedetomidina podría tener efectos farmacodinámicos aditivos, debiendo administrarse con precaución y titularse cuidadosamente.

Ha habido informes de hipotensión y bradicardia que se han asociado a la infusión de **PRECEDEX**[®]. Con base en la experiencia clínica con dexmedetomidina, ante la necesidad de intervención clínica, el tratamiento podrá incluir la reducción o suspensión de la infusión de dexmedetomidina, el aumento de la velocidad de administración de líquidos endovenosos, la elevación de las extremidades inferiores y el empleo de agentes presores. Dado que 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 los agentes anticolinérgicos (p. ej., glicopirrolato, atropina) para modificar el tono vagal. En estudios clínicos, se observó eficacia de atropina y glicopirrolato en el tratamiento de bradicardia inducida por **PRECEDEX**[®]. Sin embargo, en algunos pacientes con disfunción cardiovascular importante, se necesitaron medidas de resucitación más avanzadas.

Hipertensión Transitoria

Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga y el periodo de mantenimiento, asociada con los efectos vasoconstrictores periféricos de la dexmedetomidina, podrá considerarse la reducción de la velocidad de esta infusión. La bibliografía generalmente hace referencia a la hipertensión transitoria como hipertensión paradójica. Podría ser necesario realizar un tratamiento con un vasodilatador. Se debe analizar la administración de otros medicamentos concomitantes con efectos sobre el sistema cardiovascular para descartar posibles interacciones del medicamento.

Se han observado episodios clínicos importantes de bradicardia y de paro sinusal asociados con la dexmedetomidina en voluntarios adultos jóvenes sanos con elevado tono vagal o con distintas vías de administración, incluyendo la administración en bolo o IV rápida de dexmedetomidina.

Dependencia/Tolerancia

PRECEDEX[®] no es una sustancia controlada según la Ley de Medicamentos y Sustancias Controladas, pero solamente deben administrarla profesionales de la salud. No se ha estudiado la posible dependencia de **PRECEDEX**[®] en seres humanos. **PRECEDEX**[®] exhibe acciones farmacológicas similares a las de clonidina y es posible que dexmedetomidina genere un síndrome de abstinencia similar a clonidina al momento de la discontinuación.

Sistema Endocrínológico y Metabolismo

La evidencia disponible no es adecuada para confirmar si dexmedetomidina está asociada con supresión

adrenocortical importante. Se debe evaluar y manejar la idoneidad de la función adrenocortical de manera individual.

Sistema Hepático/Biliar/Pancreático

Dado que la depuración de **PRECEDEX**[®] se reduce con la severidad del deterioro hepático, se debe considerar reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.

Renal

Los productos de glucuronidación y oxidación de dexmedetomidina se eliminan por vía renal. Se recomienda tener precaución general en pacientes con deterioro importante de la función renal, en especial, en pacientes con comorbilidades.

Se han informado casos de poliuria, con o sin hipernatremia, en pacientes a quienes se les administra una infusión de **PRECEDEX**[®]. 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**[®] que desarrollan poliuria.

Consideraciones Peri-Operatorias

Despertabilidad: se ha demostrado que algunos pacientes a quienes se les administra **PRECEDEX**[®] están despiertos y alertas cuando reciben estimulación. 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[®] solamente se debe administrar para sedación de pacientes adultos con intubación inicial y ventilación mecánica que se están recuperando en una unidad de cuidados postoperatorios o en un ambiente de cuidados intensivos. Durante la administración de **PRECEDEX**[®] en un ambiente de cuidados intensivos, se debe controlar continuamente a los pacientes, en particular, sus indicadores de seguridad cardiovascular.

Cuando se administró **PRECEDEX**[®] a pacientes adultos durante más de 24 horas, independientemente de la dosis, los eventos adversos más comunes relacionados con la abstinencia de **PRECEDEX**[®] después de 48 horas fueron ansiedad (6%), agitación (5%), náusea (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómito (3%). Podría ser necesario aplicar un manejo sintomático de estos eventos adversos.

Se podría producir taquicardia e hipertensión asociados con catecolamina elevada, junto con los eventos enumerados anteriormente o después de ellos. En el 8% de los pacientes, se observó taquicardia donde fue necesario tratar al paciente en el plazo de las 48 horas de la interrupción del tratamiento con **PRECEDEX**[®], y en el 4% de los pacientes se observó hipertensión y fue necesario tratar al paciente en el plazo de las 48 horas después de la interrupción del tratamiento con **PRECEDEX**[®]. Si se produce taquicardia o hipertensión después de la interrupción del tratamiento con **PRECEDEX**[®], se debe administrar tratamiento de apoyo.

Sedación Consciente

No se observaron síntomas de abstinencia después de la interrupción del tratamiento con **PRECEDEX**[®] (<6 horas) en pacientes adultos.

Pacientes Pediátricos

PRECEDEX[®] no se recomienda para administración de niños.

Pacientes Geriátricos

El perfil de farmacocinética de **PRECEDEX**[®] no se vio alterado por la edad. No se observaron diferencias en la farmacocinética de **PRECEDEX**[®] en pacientes jóvenes (de 18 a 40 años), de mediana edad (de 41 a

65 años), y ancianos (>65 años). Debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de sufrir mayor deterioro renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis para estos pacientes y resultaría útil realizar un control de la función renal.

Sedación en Unidad de Cuidados Intensivos

En los estudios clínicos, 1,094 pacientes eran mayores de 65 años. 372 pacientes eran mayores de 75 años. En el caso de los pacientes mayores de 65 años, se observó una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión después de la administración de **PRECEDEX**[®]. Por lo tanto, se debe considerar reducir la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Sedación Consciente

En los estudios clínicos, 131 pacientes eran mayores de 65 años. 47 pacientes eran mayores de 75 años. En pacientes tratados con **PRECEDEX**[®], se observó hipotensión con mayor incidencia en mayores de 65 años (72%) y mayores de 75 años (74%) en comparación con los pacientes <65 años (47%). Los criterios especificados previamente para los signos vitales se informan como reacciones adversas. Se recomienda reducir la dosis de carga de 0.5 µg/kg durante 10 minutos y reducir la infusión de mantenimiento para aquellos pacientes mayores de 65 años de edad.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se ha demostrado, en estudios publicados tanto de animales como de humanos, que la dexmedetomidina atraviesa la barrera placentaria.

La limitada información disponible sobre la administración de **PRECEDEX**[®] durante el embarazo no es suficiente para informar un riesgo asociado con el medicamento de presentar defectos de nacimiento o un aborto espontáneo. El clorhidrato de dexmedetomidina debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Se ha informado que la exposición prenatal a la dexmedetomidina puede estar asociada con cierto grado de deterioro funcional en el momento del nacimiento en algunos neonatos.

Se asoció la administración perioperatoria de dexmedetomidina en mujeres embarazadas a las cuales se les administró anestesia general para una cesárea electiva con un mayor tiempo de recuperación clínica y de extubación, en comparación con otros agentes anestésicos.

Lactancia:

La dexmedetomidina se excreta en la leche materna. Se observó que **PRECEDEX**[®] radiomarcado administrado por vía subcutánea a ratas hembras durante la lactancia se excretó en la leche, pero no se han realizado estudios que evalúen los efectos de la dexmedetomidina en niños lactantes ni en la producción de leche materna.

Se deben considerar los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna, junto con las necesidades clínicas de la madre de recibir tratamiento con dexmedetomidina y cualquier evento adverso potencial que pueda tener la dexmedetomidina sobre el niño lactante.

Las mujeres en período de lactancia deben considerar interrumpir la lactancia, y extraer la leche mediante bombeo y desecharla durante las 24 horas posteriores a la administración de dexmedetomidina, con el objetivo de minimizar una potencial exposición del neonato lactante al medicamento.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Descripción

La administración de dexmedetomidina se ha asociado con las siguientes reacciones adversas serias:

- Hipotensión, bradicardia y paro sinusal (consulte **PRECAUCIONES GENERALES**).
- Hipertensión transitoria (consulte **PRECAUCIONES GENERALES**).

Las reacciones adversas más comunes derivadas del tratamiento que se producen en más del 2% de los pacientes adultos en los estudios de la Unidad de Cuidados Intensivos y sedación consciente comprenden hipotensión, bradicardia y boca seca.

Reacciones Adversas del Medicamento en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica y no se deben comparar con las tasas en ensayos clínicos de otro medicamento. La información de reacciones adversas del medicamento resulta útil para identificar los eventos adversos relacionados con el medicamento y las tasas aproximadas.

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

La información de los eventos adversos deriva de ensayos de infusión continua de dexmedetomidina controlada por placebo para sedación en un ambiente de unidad de cuidados intensivos quirúrgicos en el cual se administró dexmedetomidina a 387 pacientes adultos. En estos estudios, la dosis total media fue de 7.06 µg/kg (DE = 2.86), la dosis media por hora fue 0.51 µg/kg/h (DE = 0.39) y la duración media de la infusión fue de 15.6 horas (rango: de 0.17 a 29.08). Se administró midazolam o propofol como medicamento de rescate de pacientes adultos a quienes se administraba dexmedetomidina o placebo. La edad de la población del estudio estaba comprendida entre 19 y 83 años de edad, 43% ≥65 años de edad, 73% eran hombres y 97% eran caucásicos. En general, los eventos adversos emergentes del tratamiento observados con mayor frecuencia incluyeron hipotensión, hipertensión, náusea, bradicardia, fiebre, vómito, hipoxia, taquicardia y anemia (consulte la Tabla 7 a continuación).

Tabla 7: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que Ocurren en >1% De Todos los Pacientes Adultos Tratados con Dexmedetomidina en Estudios de Sedación de la Unidad de Cuidados Intensivos a Corto Plazo con Infusión Continua, Aleatorizada, Controlada con Placebo			
Evento Adverso	Dexmedetomidina Aleatorizada*	Placebo con Rescate de Midazolam	Placebo con rescate de Propofol
	(N=387)	(N=181)	(N=198)
Hipotensión	28%	15%	10%
Hipertensión	16%	13%	23%
Náusea	11%	9%	10%
Bradicardia	7%	3%	2%
Fiebre	5%	6%	4%
Vómito	4%	6%	6%
Fibrilación Auricular	4%	4%	3%
Hipoxia	4%	5%	3%
Taquicardia	3%	7%	3%
Hemorragia	3%	6%	4%
Anemia	3%	4%	1%
Boca seca	3%	2%	<1%
Escalofríos intensos	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 efectuados a pacientes post quirúrgicos que se recuperan en un ambiente de UCI.

No se recomienda la administración de dexmedetomidina a niños. Se realizaron tres estudios preliminares, dos en 42 neonatos entre 28 y 44 semanas de gestación y uno en 175 niños entre 1 mes y <17 años de edad, todos en ambiente de cuidados intensivos durante 24 horas como máximo. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue en general coherente con las afecciones de la enfermedad subyacente, con los demás medicamentos administrados en este grupo de pacientes y fueron similares a los observados en adultos. Los eventos adversos más frecuentes emergentes del tratamiento en neonatos entre 28 y 44 semanas de gestación fueron enojo (6/42, 14.3%) e hipocalcemia (3/42, 7.1%). En el caso de los niños de entre 1 mes y <17 años de edad, los eventos adversos más frecuentes emergentes del tratamiento fueron hipocalcemia (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 enojo en neonatos e hipocalcemia en niños mayores se producen con mayor frecuencia en pacientes pediátricos que en adultos.

Sedación de mayor duración en Unidad de Cuidados Intensivos

La información de eventos adversos deriva de los estudios en los que se administra dexmedetomidina o control con principio activo administrado como infusión continua para el mantenimiento de la sedación en Unidades de Cuidados Intensivos en tres estudios que incluyeron a pacientes adultos derivados de unidades de cuidados intensivos médicos, quirúrgicos y de traumatismos. La dosis media total de dexmedetomidina fue 53.6 µg/kg con una tasa de infusión media por hora de 0.76 µg/kg/h (desviación estándar = 0.36 µg/kg/h). La duración media de la infusión de dexmedetomidina fue 65.5 horas (desviación estándar = 59.70 horas). A la mayoría de los pacientes (68.6%, 506/737) se les administró dexmedetomidina durante 72 horas o menos, y a 26.7% (197/737) durante 24 horas o menos. La población de dexmedetomidina estaba comprendida entre 18 y 97 años de edad, 49.5% ≥65 años de edad, 59% eran hombres y 91.3% eran caucásicos.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento se proporcionan en la tabla a continuación y reflejan las tasas de incidencia de los grupos de dexmedetomidina y control activo. Los eventos adversos más frecuentes emergentes de la administración de dexmedetomidina fueron hipotensión y bradicardia, lo que es coherente con los efectos fisiológicos agonistas alfa-2-adrenérgicos (consulte **PRECAUCIONES GENERALES**).

Tabla 8: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que se Producen en >2% de Pacientes a quienes se administra dexmedetomidina en Estudios de Sedación a Largo Plazo en la Unidad de Cuidados Intensivos¹

Término Preferido	Control Activo 1 N=247	Control Activo 2 N=372	Precedex™ N=737
Hipertensión	15%	33%	32%
Hipertensión que requiere intervención	12%	20%	17%
Hipotensión	11%	27%	31%
Hipotensión que requiere intervención	11%	14%	17%
Taquicardia	11%	32%	26%
Taquicardia que requiere intervención	6%	6%	7%
Bradicardia	10%	13%	25%
Bradicardia que requiere intervención	5%	1%	6%
Agitación	11%	13%	10%
Fibrilación auricular	12%	10%	8%
Ansiedad	8%	3%	7%
Hipocaliemia	2%	7%	7%
Náusea	4%	2%	6%

Término Preferido	Control Activo 1 N=247	Control Activo 2 N=372	Precedex™ N=737
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%
Vómito	2%	3%	4%
Hiper glucemia	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 de dificultad respiratoria aguda	3%	1%	2%
Sepsis	1%	2%	2%
Complicación por intubación endotraqueal	3%	2%	2%

1 Se podría administrar a los pacientes analgésicos o sedantes de manera concomitante durante el tratamiento si fuera clínicamente necesario.

Sedación Consciente

La información relacionada con los eventos adversos deriva de dos ensayos de sedación consciente en los cuales se administró dexmedetomidina a 318 pacientes adultos. Se administró midazolam como medicamento de rescate para los pacientes a quienes se administraba dexmedetomidina o placebo. La dosis media total por hora fue de 1.6 µg/kg (rango: de 0.5 a 6.7), la dosis media por hora fue 1.3 µg/kg/h (rango: de 0.3 a 6.1) y la duración media de la infusión fue de 1.5 horas (rango: de 0.1 a 6.2). La población estaba comprendida entre 18 y 93 años de edad, el 30% ≥ 65 años de edad, 52% hombres y 61% caucásicos.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento que se producen con una incidencia de >2% se proporcionan en la Tabla 9. Los eventos adversos más frecuentes fueron hipotensión, bradicardia y boca seca. Los criterios especificados previamente para los signos vitales que se informan como reacciones adversas están incluidos al pie de la tabla. La disminución de la frecuencia respiratoria y la hipoxia fue similar entre **PRECEDEX®** y los grupos de comparación en ambos estudios.

Tabla 9: Eventos Adversos con Incidencia > 2% - Población de Adultos bajo Sedación Consciente

Sistema Corporal/Evento Adverso	Dexmedetomidina N = 318	Placebo N = 113
	n (%)	n (%)
Trastornos vasculares		
Hipotensión ¹	173 (54%)	34 (30%)
Hipertensión ²	41 (13%)	27 (24%)
Trastornos, respiratorios, torácicos y del mediastino		
Depresión respiratoria ⁵	117 (37%)	36 (32%)
Hipoxia ⁶	7 (2%)	3 (3%)
Bradipnea	5 (2%)	5 (4%)
Trastornos cardíacos		
Bradicardia ³	45 (14%)	4 (4%)
Taquicardia ⁴	17 (5%)	19 (17%)
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	10 (3%)	2 (2%)

Sistema Corporal/Evento Adverso	Dexmedetomidina N = 318	Placebo N = 113
Boca seca	8 (3%)	1 (1%)

- 1 La hipotensión se define en términos absolutos y relativos como presión arterial sistólica de <80 mmHg o $\leq 30\%$ menor que el valor al momento de la infusión del medicamento antes del estudio o presión arterial diastólica de <50 mmHg
- 2 La hipertensión se define en términos absolutos y relativos como presión arterial sistólica de >180 mmHg o $\geq 30\%$ mayor que el valor al momento de la infusión del medicamento antes del estudio o presión arterial diastólica de >100 mmHg.
- 3 Bradicardia se define en términos absolutos y relativos como <40 latidos por minuto o $\leq 30\%$ menor que el valor al momento de la infusión del medicamento antes del estudio.
- 4 Taquicardia se define en términos absolutos y relativos como >120 latidos por minuto o $\geq 30\%$ mayor que el valor al momento de la infusión del medicamento antes del estudio.
- 5 Depresión respiratoria se define en términos absolutos y relativos como tasa respiratoria (TR) <8 latidos por minuto o reducción del >25% del valor basal.
- 6 Hipoxia se define en términos absolutos y relativos como $SpO_2 < 90\%$ o reducción del 10% del valor basal.

Reacciones Adversas al Medicamento Después de la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la administración después de la aprobación de dexmedetomidina. Dado que estas reacciones las ha informado la población de manera voluntaria y con un tamaño incierto, no siempre es posible calcular la frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

La hipotensión y bradicardia fueron las reacciones adversas más comunes asociadas con la administración de dexmedetomidina durante la administración posterior a la aprobación del medicamento.

Tabla 10: Eventos Adversos Presentados Después de la Aprobación: Administración de dexmedetomidina	
Sistema Corporal	Término Preferido
Cuerpo en General	Fiebre, hiperpirexia, hipovolemia, anestesia leve, dolor, escalofríos intensos
Trastornos Cardiovasculares, General	Variación en la presión arterial, trastornos cardíacos, hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio
Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico	Mareos, dolor de cabeza, neuralgia, neuritis, trastorno del habla, convulsiones
Trastornos del Sistema Gastrointestinal	Dolor abdominal, diarrea, vómito, náusea
Trastorno del Ritmo Cardíaco y la Frecuencia Cardíaca	Arritmia, arritmia ventricular, bradicardia, hipoxia, Bloqueo atrioventricular, paro cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco, inversión de la onda t, taquicardia, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular
Trastornos del Sistema Hepático y Biliar	Aumento de gamma-glutamil transpeptidasa, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, aumento de alanina transaminasa, aumento de aspartato aminotransferasa
Trastornos Metabólicos y Nutricionales	Acidosis, acidosis respiratoria, hipercalcemia, aumento de fosfatasa alcalina, sed, hipoglucemia, hipernatremia
Trastornos Psiquiátricos	Agitación, confusión, delirio, alucinaciones, ilusión
Trastornos de Glóbulos Rojos	Anemia
Trastornos Renales	Aumento del nitrógeno ureico en sangre, oliguria, poliuria (Consulte además PRECAUCIONES Y GENERALES, Renal)
Trastornos del Sistema Respiratorio	Apnea, broncoespasmo, disnea, hipercapnia, Hipoventilación, hipoxia, congestión pulmonar
Trastornos de la Piel y Anexos	Aumento de sudor
Trastornos Vasculares	Hemorragia
Trastornos de la Visión	Fotopsia, visión anormal

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Citocromo P-450: Estudios *in vitro* efectuados en microsomas de hígado humano indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 clínicamente significativas.

Anestésicos/sedantes/hipnóticos/opiáceos:

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

Estudios específicos han confirmado estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la dexmedetomidina y el isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministren con clorhidrato de dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis con estos agentes.

Bloqueantes neuromusculares:

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

Medicamentos con actividad cardiovascular:

Es conocido que **PRECEDEX**[®] se asocia con hipotensión y bradicardia, en especial durante la administración inicial. Sin embargo, también podría estar asociado con hipertensión transitoria o paradójica que se puede producir durante la administración inicial y el mantenimiento. Se deben revisar los medicamentos concomitantes que actúan sobre el sistema cardiovascular, además de la reducción de la dosis de dexmedetomidina y/o el uso de un vasodilatador.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

A la fecha se desconocen.

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

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con dexmedetomidina. La dexmedetomidina no fue mutagénica, según los ensayos de mutación reversa bacteriana de Ames (*E. coli* y *Salmonella*) y el ensayo de mutación en células de mamífero (linfoma de ratón L5178/tk^{+/+}), ensayos citogénicos con linfocitos humanos *in vitro* y ensayos con micronúcleos en ratones *in vivo*.

No se registró evidencia de clastogenicidad. No se observaron aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas en presencia y ausencia de activación metabólica.

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

Toxicidad Aguda

La dosis no mortal más alta mediante inyección intravenosa fue 1,000 µg/kg en ratones, ratas y perros de ambos sexos.

En un estudio de neurotoxicidad en ratas, en las que se inyectó **PRECEDEX**[®] subcutáneo (3 µg/Kg/h, 10 µg/Kg o 30 µg/Kg) a crías de 7 días de nacidas, no se produjo degeneración significativa en el núcleo límbico del tálamo y de la región cortical comparado con Ketamina (20 mg/Kg), lo que generó muerte celular neuronal y degeneración importante. Esto se determinó por medio de tinción histológica (plata, Fluoro-Jade B y Caspasa-3) para detectar neuroapoptosis y neurodegeneración en los cerebros de crías de rata postnatales.

Toxicología a Largo Plazo

Se realizó un estudio de infusión por IV durante dos semanas a perros adultos para investigar el posible efecto de dexmedetomidina en parámetros toxicológicos, patológicos y secreción hormonal. Las dosis de dexmedetomidina de 50 o 100 µg/kg/día se toleraron bien y los efectos relacionados con el tratamiento (sedación, hipotermia (↓ de 3 °C a 4 °C) se revirtieron al final del periodo de recuperación. La administración de dexmedetomidina aumentó la secreción de cortisol, redujo la secreción de LH en machos, redujo la secreción de TSH y a un nivel de dosis de 100 µg/kg/día redujo la secreción de cortisol estimulada por ACTH.

Las ratas a quienes se administró dexmedetomidina por vía I.V. durante cuatro semanas en dosis de hasta 160 µg/kg/día mostraron episodios de sedación y piloerección en todas las dosis, mientras que solo se observó exoftalmia en la dosis más elevada. No se produjeron muertes. Con base en las leves reducciones del timo y el peso corporal relacionadas con el medicamento a 160 µg/kg/día, la dosis sin efecto tóxico (NTED) de dexmedetomidina se determinó en 40 µg/kg/día.

Toxicología Reproductiva

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

En un estudio de fertilidad (Segmento I) efectuado en ratas con dosis de hasta 54 µg/kg/día de administración subcutánea se demostró que la dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) para F0 machos y hembras fue de 54 µg/kg/día para afectar los índices de fertilidad y 6 µg/kg/día para toxicidad sistémica. El NOAEL para el desarrollo de F1 se consideró en 6 µg/kg/día.

En un estudio de neurotoxicidad prenatal en monos, la infusión de **PRECEDEX**[®] a monas embarazadas a dosis de hasta 30 µg/Kg/h (10 veces mayores que la dosis equivalente en humanos) durante 12 horas no indujo neuroapoptosis en los cerebros de los fetos de mono comparado con los controles (en el mismo estudio, infusión de Ketamina a dosis de 20-50 mg/Kg/h por 12 horas a sus madres dio como resultado una neuroapoptosis en los cerebros de los fetos de mono). Esto se determinó por tinción inmunohistoquímica para Caspasa 3 activada y TUNEL en los cerebros de los fetos de mono.

Embarazo: Efectos teratogénicos:

Embarazo Categoría C

No se observaron efectos teratogénicos después de la administración de dexmedetomidina a dosis subcutáneas hasta 200 µg/kg en ratas de 5 a 16 días de gestación y dosis intravenosas hasta 96 µg/kg en conejos de 6 a 18 días de gestación. La dosis en ratas es aproximadamente 2 veces mayor a la dosis intravenosa recomendada en humanos (en una base de mcg/m²). La exposición en conejos es aproximadamente equivalente al máximo recomendado en humanos por vía intravenosa dosis basada en valores plasmáticos obtenidos por ABC (Área bajo la curva). Sin embargo, se observó toxicidad fetal, como se evidenció por el aumento de las pérdidas post-implantación y la disminución de los cachorros vivos, en ratas a dosis subcutánea de 200 µg/ kg.

La dosis sin efecto fue 20 µg/kg (menor que la dosis máxima recomendada de administración por vía intravenosa a seres humanos por µg/m²). En otro estudio de reproducción donde se administró dexmedetomidina por vía subcutánea a ratas embarazadas y día de gestación 16 hasta el momento de amamantar, se observó menor peso en cachorros a 8 y 32 µg/kg y toxicidad fetal y embrionaria de las crías de segunda generación a una dosis de 32 µg/kg (menor que la dosis máxima recomendada de administración por vía intravenosa a seres humanos por µg/m²). No se observaron estos efectos en una dosis de 2 µg/kg (menor que la dosis máxima recomendada de administración por vía intravenosa a seres humanos por µg/m²).

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

En conejos, se investigó la influencia de dexmedetomidina sobre la teratogenicidad (Segmento II) después de la administración IV en dosis hasta 96 µg/kg/día. El NOAEL fue 96 µg/kg/día para toxicidad materna y 96 µg/kg/día para desarrollo de F1. No era posible administrar una dosis más elevada. No se observó teratogenicidad en ningún nivel de dosis sometido a prueba.

Se examinó el desarrollo prenatal y postnatal (Estudio del Segmento III) en ratas con dosis de hasta 32 µg/kg/día administrado por vía subcutánea. El NOAEL fue 8 µg/kg/día para toxicidad maternal y 2 µg/kg/día para desarrollo de F1.

Estudios de Tolerancia Local

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Adultos

La dosis del clorhidrato de dexmedetomidina debe ser individualizada y titulada según el efecto clínico deseado. Para los pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de clorhidrato de dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 µg /kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.4 µg /kg/h.

En el estudio SEDCOM [Richard R. Riker, MD; JAMA, 2009-02-04-Vol 301, No. 5] se administra 0.2 a 1.4 µg/kg por hora [n = 244] de dexmedetomidina o midazolam (0.02 a 0.1 mg/kg por hora [n = 122]) a pacientes adultos con un ajuste gradual de la dosis para lograr una sedación leve (RASS comprendido entre -2 y +1) a partir de la inscripción en el estudio hasta la extubación o después de 30 días. Este estudio confirma que las velocidades de infusión de dexmedetomidina hasta 1.4 µg/kg por hora durante más de 24 horas ofrece sedación similar a la obtenida con midazolam, son seguras y están asociadas con mejoras en los resultados clínicos.

En general, no se debe administrar **PRECEDEX**[®] durante más de 24 horas. La administración continua durante más de 24 horas se debe determinar en función de la evaluación cuidadosa de la afección del paciente.

La administración de Precedex durante más de 24 horas se debe evaluar en forma individual. Se debe evaluar a los pacientes en intervalos regulares a fin de determinar la necesidad de continuar con la sedación. La experiencia de Precedex durante más de 4 días es limitada.

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

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

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

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

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

Función hepática dañada:

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

Función renal dañada:

Puede ser necesario considerar reducciones de la dosificación.

Ancianos:

La dexmedetomidina deberá titularse según la respuesta del paciente.

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

Niños:

La seguridad y eficacia de **PRECEDEX**[®] en niños no ha sido adecuadamente establecida. (Véase **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, Y PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**).

Administración:

Para administrar el clorhidrato de dexmedetomidina se deberá emplear un dispositivo de infusión controlada.

La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del clorhidrato de dexmedetomidina.

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

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

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

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

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

El clorhidrato de dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas.

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

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

Compatibilidad:

El clorhidrato de dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se lo administra con los siguientes fluidos intravenosos y drogas: Ringer lactato, solución glucosada al 5% , cloruro de sodio al 0.9% , manitol al 20%, tiopental sódico, etomidato, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, succinilcolina, besilato de atracurio, cloruro de mivacurio, bromuro de glucopirrolato, clorhidrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanilo y un sustituto del plasma.

Incompatibilidad:

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

14. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO.

Sobredosis:

La tolerabilidad de **PRECEDEX**[®] se observó en un estudio en el que se les administró a sujetos sanos la dosis máxima recomendada, y aún mayor de 0.2 a 1.4 µg/kg/h o la concentración sanguínea máxima alcanzada en este estudio fue cerca de 6 veces mayor que el rango terapéutico. Los efectos observados más notables en dos sujetos que alcanzaron las dosis más altas fueron bloqueo A-V de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó compromiso hemodinámico con el bloqueo A-V, y el bloqueo cardíaco se resolvió espontáneamente dentro de un minuto.

En los estudios de sedación en la ICU, cuatro pacientes adultos recibieron una sobredosis de **PRECEDEX**[®] en los estudios de sedación en la unidad de cuidados intensivos. Un paciente recibió una dosis de carga de 2 µg/kg durante 10 minutos (el doble de dosis de carga recomendada). Otros dos pacientes que recibieron

una dosis de carga de 2 µg/kg durante 10 minutos, experimentaron bradicardia, hipotensión o ambos. Un paciente que recibió una dosis de carga en bolo de **PRECEDEX**® sin diluir (19.4 µg/kg) tuvo un paro cardiaco, del cual fue exitosamente reanimado.

15. PRESENTACIONES

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

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

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

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

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

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

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Almacenar en el envase original.

Consérvese a no más de 30°C. Protéjase de la luz. No requiere refrigeración.

Para reducir los riesgos microbiológicos, usar tan pronto como sea posible después de la dilución.

En caso de necesidad, conservar entre 2 y 8°C durante no más de 24 horas.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Para uso exclusivo en la Unidad de Cuidados Intensivos.

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

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

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

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

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

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 207M2000 SSA

Clave de IPP:

®**Marca Registrada**

Clave de IPP: 193300415J0131

Fecha de aprobación: May 14, 2020

Para control Interno de Pfizer

Elaboró: Víctor Cesar Moreno

Fecha de elaboración: 05-Ago-19

Médico que revisó y aprobó:	Norma Edith torres
Fecha de Aprobación:	
Referencia:	CLD Canada June 2019
Motivo y descripción del cambio:	Cambios en las secciones: 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 9. Reacciones secundarias y adversas, 13. Dosis y vía de administración, 18. Nombre y Domicilio del laboratorio

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

PRECEDEX®

Dexmedetomidina

Solución

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

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PRECEDEX®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Dexmedetomidina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

5. CONTRAINDICACIONES

Dexmedetomidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dexmedetomidina o a cualquier ingrediente en la formulación o componente del envase.

6. PRECAUCIONES GENERALES

General

La administración de clorhidrato de dexmedetomidina solamente deben realizarla personas idóneas en el manejo de pacientes en el ámbito de cuidados intensivos o la sala de operaciones. Debido a los efectos farmacológicos conocidos de clorhidrato de dexmedetomidina, se debe monitorear continuamente a los pacientes mientras se les administra clorhidrato de dexmedetomidina.

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

Precedex® está indicado para sedación intravenosa a corto plazo. La posología se debe individualizar y titular para obtener el efecto clínico deseado.

Durante la administración de dexmedetomidina se recomienda monitoreo del ritmo cardíaco, de la tensión arterial y de la saturación con oxígeno en forma continua. Y según fuera clínicamente apropiado después de la interrupción del tratamiento.

Cuando se administra **PRECEDEX®** mediante infusión durante más de 6 horas, los pacientes deben informar si sienten nervios, agitación y dolor de cabeza que se pueden producir durante hasta 48 horas después de discontinuar la administración de **PRECEDEX®**.

Además, los pacientes deben informar los síntomas que se pueden producir en el plazo de las 48 horas posteriores a la administración de **PRECEDEX®** tales como: debilidad, confusión, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolor abdominal, deseo por comer alimentos salados, diarrea, estreñimiento, mareos o aturdimiento.

Cardiovascular

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos existentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa

La administración de dexmedetomidina puede reducir la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca. Debido a que la dexmedetomidina reduce la actividad simpática, la hipotensión y/o bradicardia podrán volverse muy pronunciados en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus, hipertensión crónica y en pacientes ancianos. Además, en aquellas situaciones en las que se administren otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la coadministración de Dexmedetomidina podría tener efectos farmacodinámicos aditivos, debiendo administrarse con precaución y titularse cuidadosamente.

Ha habido informes de hipotensión y bradicardia que se han asociado a la infusión de **PRECEDEX®**. Con base en la experiencia clínica con dexmedetomidina, ante la necesidad de intervención clínica, el tratamiento podrá incluir la reducción o suspensión de la infusión de dexmedetomidina, el aumento de la velocidad de administración de líquidos endovenosos, la elevación de las extremidades inferiores y el empleo de agentes presores. Dado que 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 los agentes anticolinérgicos (p. ej., glicopirrolato, atropina) para modificar el tono vagal. En estudios clínicos, se observó eficacia de atropina y glicopirrolato en el tratamiento de bradicardia inducida por **PRECEDEX®**. Sin embargo, en algunos pacientes con disfunción cardiovascular importante, se necesitaron medidas de resucitación más avanzadas.

Hipertensión Transitoria

Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga y el periodo de mantenimiento, asociada con los efectos vasoconstrictores periféricos de la dexmedetomidina, podrá considerarse la reducción de la velocidad de esta infusión. La bibliografía generalmente hace referencia a la hipertensión transitoria como hipertensión paradójica. Podría ser necesario realizar un tratamiento con un vasodilatador. Se debe analizar la administración de otros medicamentos concomitantes con efectos sobre el sistema cardiovascular para descartar posibles interacciones del medicamento.

Se han observado episodios clínicos importantes de bradicardia y de paro sinusal asociados con la dexmedetomidina en voluntarios adultos jóvenes sanos con elevado tono vagal o con distintas vías de administración, incluyendo la administración en bolo o IV rápida de dexmedetomidina.

Dependencia/Tolerancia

PRECEDEX[®] no es una sustancia controlada según la Ley de Medicamentos y Sustancias Controladas, pero solamente deben administrarla profesionales de la salud. No se ha estudiado la posible dependencia de **PRECEDEX**[®] en seres humanos. **PRECEDEX**[®] exhibe acciones farmacológicas similares a las de clonidina y es posible que dexmedetomidina genere un síndrome de abstinencia similar a clonidina al momento de la discontinuación.

Sistema Endocrínológico y Metabolismo

La evidencia disponible no es adecuada para confirmar si dexmedetomidina está asociada con supresión adrenocortical importante. Se debe evaluar y manejar la idoneidad de la función adrenocortical de manera individual.

Sistema Hepático/Biliar/Pancreático

Dado que la depuración de **PRECEDEX**[®] se reduce con la severidad del deterioro hepático, se debe considerar reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.

Renal

Los productos de glucuronidación y oxidación de dexmedetomidina se eliminan por vía renal. Se recomienda tener precaución general en pacientes con deterioro importante de la función renal, en especial, en pacientes con comorbilidades.

Se han informado casos de poliuria, con o sin hipernatremia, en pacientes a quienes se les administra una infusión de **PRECEDEX**[®]. 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**[®] que desarrollan poliuria.

Consideraciones Peri-Operatorias

Despertabilidad: se ha demostrado que algunos pacientes a quienes se les administra **PRECEDEX**[®] están despiertos y alertas cuando reciben estimulación. 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[®] solamente se debe administrar para sedación de pacientes adultos con intubación inicial y ventilación mecánica que se están recuperando en una unidad de cuidados postoperatorios o en un ambiente de cuidados intensivos. Durante la administración de **PRECEDEX**[®] en un ambiente de cuidados intensivos, se debe controlar continuamente a los pacientes, en particular, sus indicadores de seguridad cardiovascular.

Cuando se administró **PRECEDEX**[®] a pacientes adultos durante más de 24 horas, independientemente de la dosis, los eventos adversos más comunes relacionados con la abstinencia de **PRECEDEX**[®] después de

48 horas fueron ansiedad (6%), agitación (5%), náusea (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómito (3%). Podría ser necesario aplicar un manejo sintomático de estos eventos adversos.

Se podría producir taquicardia e hipertensión asociados con catecolamina elevada, junto con los eventos enumerados anteriormente o después de ellos. En el 8% de los pacientes, se observó taquicardia donde fue necesario tratar al paciente en el plazo de las 48 horas de la interrupción del tratamiento con **PRECEDEX**[®], y en el 4% de los pacientes se observó hipertensión y fue necesario tratar al paciente en el plazo de las 48 horas después de la interrupción del tratamiento con **PRECEDEX**[®]. Si se produce taquicardia o hipertensión después de la interrupción del tratamiento con **PRECEDEX**[®], se debe administrar tratamiento de apoyo.

Sedación Consciente

No se observaron síntomas de abstinencia después de la interrupción del tratamiento con **PRECEDEX**[®] (<6 horas) en pacientes adultos.

Pacientes Pediátricos

PRECEDEX[®] no se recomienda para administración de niños.

Pacientes Geriátricos

El perfil de farmacocinética de **PRECEDEX**[®] no se vio alterado por la edad. No se observaron diferencias en la farmacocinética de **PRECEDEX**[®] en pacientes jóvenes (de 18 a 40 años), de mediana edad (de 41 a 65 años), y ancianos (>65 años). Debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de sufrir mayor deterioro renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis para estos pacientes y resultaría útil realizar un control de la función renal.

Sedación en Unidad de Cuidados Intensivos

En los estudios clínicos, 1,094 pacientes eran mayores de 65 años. 372 pacientes eran mayores de 75 años. En el caso de los pacientes mayores de 65 años, se observó una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión después de la administración de **PRECEDEX**[®]. Por lo tanto, se debe considerar reducir la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Sedación Consciente

En los estudios clínicos, 131 pacientes eran mayores de 65 años. 47 pacientes eran mayores de 75 años. En pacientes tratados con **PRECEDEX**[®], se observó hipotensión con mayor incidencia en mayores de 65 años (72%) y mayores de 75 años (74%) en comparación con los pacientes <65 años (47%). Los criterios especificados previamente para los signos vitales se informan como reacciones adversas. Se recomienda reducir la dosis de carga de 0.5 µg/kg durante 10 minutos y reducir la infusión de mantenimiento para aquellos pacientes mayores de 65 años de edad.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se ha demostrado, en estudios publicados tanto de animales como de humanos, que la dexmedetomidina atraviesa la barrera placentaria.

La limitada información disponible sobre la administración de **PRECEDEX**[®] durante el embarazo no es suficiente para informar un riesgo asociado con el medicamento de presentar defectos de nacimiento o un aborto espontáneo. El clorhidrato de dexmedetomidina debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Se ha informado que la exposición prenatal a la dexmedetomidina puede estar asociada con cierto grado de deterioro funcional en el momento del nacimiento en algunos neonatos.

Se asoció la administración perioperatoria de dexmedetomidina en mujeres embarazadas a las cuales se les administró anestesia general para una cesárea electiva con un mayor tiempo de recuperación clínica y de extubación, en comparación con otros agentes anestésicos.

Lactancia:

La dexmedetomidina se excreta en la leche materna. Se observó que **PRECEDEX®** radiomarcado administrado por vía subcutánea a ratas hembras durante la lactancia se excretó en la leche, pero no se han realizado estudios que evalúen los efectos de la dexmedetomidina en niños lactantes ni en la producción de leche materna

Se deben considerar los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna, junto con las necesidades clínicas de la madre de recibir tratamiento con dexmedetomidina y cualquier evento adverso potencial que pueda tener la dexmedetomidina sobre el niño lactante.

Las mujeres en período de lactancia deben considerar interrumpir la lactancia, y extraer la leche mediante bombeo y desecharla durante las 24 horas posteriores a la administración de dexmedetomidina, con el objetivo de minimizar una potencial exposición del neonato lactante al medicamento.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Descripción

La administración de dexmedetomidina se ha asociado con las siguientes reacciones adversas serias:

- Hipotensión, bradicardia y paro sinusal (consulte **PRECAUCIONES GENERALES**).
- Hipertensión transitoria (consulte **PRECAUCIONES GENERALES**).

Las reacciones adversas más comunes derivadas del tratamiento que se producen en más del 2% de los pacientes adultos en los estudios de la Unidad de Cuidados Intensivos y sedación consciente comprenden hipotensión, bradicardia y boca seca.

Reacciones Adversas del Medicamento en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica y no se deben comparar con las tasas en ensayos clínicos de otro medicamento. La información de reacciones adversas del medicamento resulta útil para identificar los eventos adversos relacionados con el medicamento y las tasas aproximadas.

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

La información de los eventos adversos deriva de ensayos de infusión continua de dexmedetomidina controlada por placebo para sedación en un ambiente de unidad de cuidados intensivos quirúrgicos en el cual se administró dexmedetomidina a 387 pacientes adultos. En estos estudios, la dosis total media fue de 7.06 µg/kg (DE = 2.86), la dosis media por hora fue 0.51 µg/kg/h (DE = 0.39) y la duración media de la infusión fue de 15.6 horas (rango: de 0.17 a 29.08). Se administró midazolam o propofol como medicamento de rescate de pacientes adultos a quienes se administraba dexmedetomidina o placebo. La edad de la población del estudio estaba comprendida entre 19 y 83 años de edad, 43% ≥65 años de edad, 73% eran hombres y 97% eran caucásicos. En general, los eventos adversos emergentes del tratamiento observados con mayor frecuencia incluyeron hipotensión, hipertensión, náusea, bradicardia, fiebre, vómito, hipoxia, taquicardia y anemia (consulte la Tabla 7 a continuación).

<p>Tabla 7: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que Ocurren en >1% De Todos los Pacientes Adultos Tratados con Dexmedetomidina en Estudios de Sedación de la Unidad de Cuidados Intensivos a Corto Plazo con Infusión Continua, Aleatorizada, Controlada con Placebo</p>
--

Evento Adverso	Dexmedetomidina Aleatorizada*	Placebo con Rescate de Midazolam	Placebo con rescate de Propofol
	(N=387)	(N=181)	(N=198)
Hipotensión	28%	15%	10%
Hipertensión	16%	13%	23%
Náusea	11%	9%	10%
Bradicardia	7%	3%	2%
Fiebre	5%	6%	4%
Vómito	4%	6%	6%
Fibrilación Auricular	4%	4%	3%
Hipoxia	4%	5%	3%
Taquicardia	3%	7%	3%
Hemorragia	3%	6%	4%
Anemia	3%	4%	1%
Boca seca	3%	2%	<1%
Escalofríos intensos	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 efectuados a pacientes post quirúrgicos que se recuperan en un ambiente de UCI.

No se recomienda la administración de dexmedetomidina a niños. Se realizaron tres estudios preliminares, dos en 42 neonatos entre 28 y 44 semanas de gestación y uno en 175 niños entre 1 mes y <17 años de edad, todos en ambiente de cuidados intensivos durante 24 horas como máximo. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue en general coherente con las afecciones de la enfermedad subyacente, con los demás medicamentos administrados en este grupo de pacientes y fueron similares a los observados en adultos. Los eventos adversos más frecuentes emergentes del tratamiento en neonatos entre 28 y 44 semanas de gestación fueron enojo (6/42, 14.3%) e hipocalcemia (3/42, 7.1%). En el caso de los niños de entre 1 mes y <17 años de edad, los eventos adversos más frecuentes emergentes del tratamiento fueron hipocalcemia (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 enojo en neonatos e hipocalcemia en niños mayores se producen con mayor frecuencia en pacientes pediátricos que en adultos.

Sedación de mayor duración en Unidad de Cuidados Intensivos

La información de eventos adversos deriva de los estudios en los que se administra dexmedetomidina o control con principio activo administrado como infusión continua para el mantenimiento de la sedación en Unidades de Cuidados Intensivos en tres estudios que incluyeron a pacientes adultos derivados de unidades de cuidados intensivos médicos, quirúrgicos y de traumatismos. La dosis media total de dexmedetomidina fue 53.6 µg/kg con una tasa de infusión media por hora de 0.76 µg/kg/h (desviación estándar = 0.36 µg/kg/h). La duración media de la infusión de dexmedetomidina fue 65.5 horas (desviación estándar = 59.70 horas). A la mayoría de los pacientes (68.6%, 506/737) se les administró dexmedetomidina durante 72 horas o menos, y a 26.7% (197/737) durante 24 horas o menos. La población de dexmedetomidina estaba comprendida entre 18 y 97 años de edad, 49.5% ≥65 años de edad, 59% eran hombres y 91.3% eran caucásicos.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento se proporcionan en la tabla a continuación y reflejan las tasas de incidencia de los grupos de dexmedetomidina y control activo. Los eventos adversos más

frecuentes emergentes de la administración de dexmedetomidina fueron hipotensión y bradicardia, lo que es coherente con los efectos fisiológicos agonistas alfa-2-adrenérgicos (consulte **PRECAUCIONES GENERALES**).

Tabla 8: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que se Producen en >2% de Pacientes a quienes se administra dexmedetomidina en Estudios de Sedación a Largo Plazo en la Unidad de Cuidados Intensivos¹

Término Preferido	Control Activo 1 N=247	Control Activo 2 N=372	Precedex™ N=737
Hipertensión	15%	33%	32%
Hipertensión que requiere intervención	12%	20%	17%
Hipotensión	11%	27%	31%
Hipotensión que requiere intervención	11%	14%	17%
Taquicardia	11%	32%	26%
Taquicardia que requiere intervención	6%	6%	7%
Bradicardia	10%	13%	25%
Bradicardia que requiere intervención	5%	1%	6%
Agitación	11%	13%	10%
Fibrilación auricular	12%	10%	8%
Ansiedad	8%	3%	7%
Hipocaliemia	2%	7%	7%
Náusea	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%
Vómito	2%	3%	4%
Hiper glucemia	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 de dificultad respiratoria aguda	3%	1%	2%
Sepsis	1%	2%	2%
Complicación por intubación endotraqueal	3%	2%	2%

¹ Se podría administrar a los pacientes analgésicos o sedantes de manera concomitante durante el tratamiento si fuera clínicamente necesario.

Sedación Consciente

La información relacionada con los eventos adversos deriva de dos ensayos de sedación consciente en los cuales se administró dexmedetomidina a 318 pacientes adultos. Se administró midazolam como medicamento de rescate para los pacientes a quienes se administraba dexmedetomidina o placebo. La dosis media total por hora fue de 1.6 µg/kg (rango: de 0.5 a 6.7), la dosis media por hora fue 1.3 µg/kg/h (rango: de 0.3 a 6.1) y la duración media de la infusión fue de 1.5 horas (rango: de 0.1 a 6.2). La población estaba comprendida entre 18 y 93 años de edad, el 30% ≥ 65 años de edad, 52% hombres y 61% caucásicos.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento que se producen con una incidencia de >2% se proporcionan en la Tabla 9. Los eventos adversos más frecuentes fueron hipotensión, bradicardia y boca seca. Los criterios especificados previamente para los signos vitales que se informan como reacciones

adversas están incluidos al pie de la tabla. La disminución de la frecuencia respiratoria y la hipoxia fue similar entre **PRECEDEX**[®] y los grupos de comparación en ambos estudios.

Tabla 9: Eventos Adversos con Incidencia > 2% - Población de Adultos bajo Sedación Consciente

Sistema Corporal/Evento Adverso	Dexmedetomidina N = 318	Placebo N = 113
	n (%)	n (%)
Trastornos vasculares		
Hipotensión ¹	173 (54%)	34 (30%)
Hipertensión ²	41 (13%)	27 (24%)
Trastornos, respiratorios, torácicos y del mediastino		
Depresión respiratoria ⁵	117 (37%)	36 (32%)
Hipoxia ⁶	7 (2%)	3 (3%)
Bradipnea	5 (2%)	5 (4%)
Trastornos cardíacos		
Bradicardia ³	45 (14%)	4 (4%)
Taquicardia ⁴	17 (5%)	19 (17%)
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	10 (3%)	2 (2%)
Boca seca	8 (3%)	1 (1%)

1 La hipotensión se define en términos absolutos y relativos como presión arterial sistólica de <80 mmHg o ≤30% menor que el valor al momento de la infusión del medicamento antes del estudio o presión arterial diastólica de <50 mmHg

2 La hipertensión se define en términos absolutos y relativos como presión arterial sistólica de >180 mmHg o ≥30% mayor que el valor al momento de la infusión del medicamento antes del estudio o presión arterial diastólica de >100 mmHg.

3 Bradicardia se define en términos absolutos y relativos como <40 latidos por minuto o ≤30% menor que el valor al momento de la infusión del medicamento antes del estudio.

4 Taquicardia se define en términos absolutos y relativos como >120 latidos por minuto o ≥30% mayor que el valor al momento de la infusión del medicamento antes del estudio.

5 Depresión respiratoria se define en términos absolutos y relativos como tasa respiratoria (TR) <8 latidos por minuto o reducción del >25% del valor basal.

6 Hipoxia se define en términos absolutos y relativos como SpO₂ < 90% o reducción del 10% del valor basal.

Reacciones Adversas al Medicamento Después de la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la administración después de la aprobación de dexmedetomidina. Dado que estas reacciones las ha informado la población de manera voluntaria y con un tamaño incierto, no siempre es posible calcular la frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

La hipotensión y bradicardia fueron las reacciones adversas más comunes asociadas con la administración de dexmedetomidina durante la administración posterior a la aprobación del medicamento.

Tabla 10: Eventos Adversos Presentados Después de la Aprobación: Administración de dexmedetomidina	
Sistema Corporal	Término Preferido
Cuerpo en General	Fiebre, hiperpirexia, hipovolemia, anestesia leve, dolor, escalofríos intensos
Trastornos Cardiovasculares, General	Variación en la presión arterial, trastornos cardíacos, hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio
Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico	Mareos, dolor de cabeza, neuralgia, neuritis, trastorno del habla, convulsiones
Trastornos del Sistema Gastrointestinal	Dolor abdominal, diarrea, vómito, náusea
Trastorno del Ritmo Cardíaco y la Frecuencia Cardíaca	Arritmia, arritmia ventricular, bradicardia, hipoxia, Bloqueo atrioventricular, paro cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco, inversión de la onda t, taquicardia, taquicardia supraventricular,

	taquicardia ventricular
Trastornos del Sistema Hepático y Biliar	Aumento de gamma-glutamyl transpeptidasa, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, aumento de alanina transaminasa, aumento de aspartato aminotransferasa
Trastornos Metabólicos y Nutricionales	Acidosis, acidosis respiratoria, hipercalcemia, aumento de fosfatasa alcalina, sed, hipoglucemia, hipernatremia
Trastornos Psiquiátricos	Agitación, confusión, delirio, alucinaciones, ilusión
Trastornos de Glóbulos Rojos	Anemia
Trastornos Renales	Aumento del nitrógeno ureico en sangre, oliguria, poliuria (Consulte además PRECAUCIONES Y GENERALES, Renal)
Trastornos del Sistema Respiratorio	Apnea, broncoespasmo, disnea, hipercapnia, Hipoventilación, hipoxia, congestión pulmonar
Trastornos de la Piel y Anexos	Aumento de sudor
Trastornos Vasculares	Hemorragia
Trastornos de la Visión	Fotopsia, visión anormal

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Citocromo P-450: Estudios *in vitro* efectuados en microsomas de hígado humano indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 clínicamente significativas.

Anestésicos/sedantes/hipnóticos/opiáceos:

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

Estudios específicos han confirmado estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la dexmedetomidina y el isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministren con clorhidrato de dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis con estos agentes.

Bloqueantes neuromusculares:

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

Medicamentos con actividad cardiovascular:

Es conocido que **PRECEDEX**[®] se asocia con hipotensión y bradicardia, en especial durante la administración inicial. Sin embargo, también podría estar asociado con hipertensión transitoria o paradójica que se puede producir durante la administración inicial y el mantenimiento. Se deben revisar los medicamentos concomitantes que actúan sobre el sistema cardiovascular, además de la reducción de la dosis de dexmedetomidina y/o el uso de un vasodilatador.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con dexmedetomidina. La dexmedetomidina no fue mutagénica, según los ensayos de mutación reversa bacteriana de Ames (*E. coli* y *Salmonella*) y el ensayo de mutación en células de mamífero (linfoma de ratón L5178/tk⁺), ensayos citogénicos con linfocitos humanos *in vitro* y ensayos con micronúcleos en ratones *in vivo*.

No se registró evidencia de clastogenicidad. No se observaron aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas en presencia y ausencia de activación metabólica.

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

Toxicidad Aguda

La dosis no mortal más alta mediante inyección intravenosa fue 1,000 µg/kg en ratones, ratas y perros de ambos sexos.

En un estudio de neurotoxicidad en ratas, en las que se inyectó **PRECEDEX**[®] subcutáneo (3 µg/Kg/h, 10 µg/Kg o 30 µg/Kg) a crías de 7 días de nacidas, no se produjo degeneración significativa en el núcleo límbico del tálamo y de la región cortical comparado con Ketamina (20 mg/Kg), lo que generó muerte celular neuronal y degeneración importante. Esto se determinó por medio de tinción histológica (plata, Fluoro-Jade B y Caspasa-3) para detectar neuroapoptosis y neurodegeneración en los cerebros de crías de rata postnatales.

Toxicología a Largo Plazo

Se realizó un estudio de infusión por IV durante dos semanas a perros adultos para investigar el posible efecto de dexmedetomidina en parámetros toxicológicos, patológicos y secreción hormonal. Las dosis de dexmedetomidina de 50 o 100 µg/kg/día se toleraron bien y los efectos relacionados con el tratamiento (sedación, hipotermia (↓ de 3 °C a 4 °C) se revirtieron al final del periodo de recuperación. La administración de dexmedetomidina aumentó la secreción de cortisol, redujo la secreción de LH en machos, redujo la secreción de TSH y a un nivel de dosis de 100 µg/kg/día redujo la secreción de cortisol estimulada por ACTH.

Las ratas a quienes se administró dexmedetomidina por vía I.V. durante cuatro semanas en dosis de hasta 160 µg/kg/día mostraron episodios de sedación y piloerección en todas las dosis, mientras que solo se observó exoftalmia en la dosis más elevada. No se produjeron muertes. Con base en las leves reducciones del timo y el peso corporal relacionadas con el medicamento a 160 µg/kg/día, la dosis sin efecto tóxico (NTED) de dexmedetomidina se determinó en 40 µg/kg/día.

Toxicología Reproductiva

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

En un estudio de fertilidad (Segmento I) efectuado en ratas con dosis de hasta 54 µg/kg/día de administración subcutánea se demostró que la dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) para F0 machos y hembras fue de 54 µg/kg/día para afectar los índices de fertilidad y 6 µg/kg/día para toxicidad sistémica. El NOAEL para el desarrollo de F1 se consideró en 6 µg/kg/día.

En un estudio de neurotoxicidad prenatal en monos, la infusión de **PRECEDEX**[®] a monas embarazadas a dosis de hasta 30 µg/Kg/h (10 veces mayores que la dosis equivalente en humanos) durante 12 horas no indujo neuroapoptosis en los cerebros de los fetos de mono comparado con los controles (en el mismo estudio, infusión de Ketamina a dosis de 20-50 mg/Kg/h por 12 horas a sus madres dio como resultado una neuroapoptosis en los cerebros de los fetos de mono). Esto se determinó por tinción inmunohistoquímica para Caspasa 3 activada y TUNEL en los cerebros de los fetos de mono.

Embarazo: Efectos teratogénicos:

Embarazo Categoría C

No se observaron efectos teratogénicos después de la administración de dexmedetomidina a dosis subcutáneas hasta 200 µg/kg en ratas de 5 a 16 días de gestación y dosis intravenosas hasta 96 µg/kg en conejos de 6 a 18 días de gestación. La dosis en ratas es aproximadamente 2 veces mayor a la dosis intravenosa recomendada en humanos (en una base de mcg/m²). La exposición en conejos es aproximadamente equivalente al máximo recomendado en humanos por vía intravenosa dosis basada en valores plasmáticos obtenidos por ABC (Área bajo la curva). Sin embargo, se observó toxicidad fetal, como se evidenció por el aumento de las pérdidas post-implantación y la disminución de los cachorros vivos, en ratas a dosis subcutánea de 200 µg/ kg.

La dosis sin efecto fue 20 µg/kg (menor que la dosis máxima recomendada de administración por vía intravenosa a seres humanos por µg/m²). En otro estudio de reproducción donde se administró dexmedetomidina por vía subcutánea a ratas embarazadas y día de gestación 16 hasta el momento de amamantar, se observó menor peso en cachorros a 8 y 32 µg/kg y toxicidad fetal y embrionaria de las crías de segunda generación a una dosis de 32 µg/kg (menor que la dosis máxima recomendada de administración por vía intravenosa a seres humanos por µg/m²). No se observaron estos efectos en una dosis de 2 µg/kg (menor que la dosis máxima recomendada de administración por vía intravenosa a seres humanos por µg/m²).

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

En conejos, se investigó la influencia de dexmedetomidina sobre la teratogenicidad (Segmento II) después de la administración IV en dosis hasta 96 µg/kg/día. El NOAEL fue 96 µg/kg/día para toxicidad materna y 96 µg/kg/día para desarrollo de F1. No era posible administrar una dosis más elevada. No se observó teratogenicidad en ningún nivel de dosis sometido a prueba.

Se examinó el desarrollo prenatal y postnatal (Estudio del Segmento III) en ratas con dosis de hasta 32 µg/kg/día administrado por vía subcutánea. El NOAEL fue 8 µg/kg/día para toxicidad maternal y 2 µg/kg/día para desarrollo de F1.

Estudios de Tolerancia Local

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

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Adultos

La dosis del clorhidrato de dexmedetomidina debe ser individualizada y titulada según el efecto clínico deseado. Para los pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de clorhidrato de dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 µg /kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.4 µg /kg/h.

En el estudio SEDCOM [Richard R. Riker, MD; JAMA, 2009-02-04-Vol 301, No. 5] se administra 0.2 a 1.4 µg/kg por hora [n = 244] de dexmedetomidina o midazolam (0.02 a 0.1 mg/kg por hora [n = 122]) a pacientes adultos con un ajuste gradual de la dosis para lograr una sedación leve (RASS comprendido entre -2 y +1) a partir de la inscripción en el estudio hasta la extubación o después de 30 días. Este estudio confirma que las velocidades de infusión de dexmedetomidina hasta 1.4 µg/kg por hora durante más de 24 horas ofrece sedación similar a la obtenida con midazolam, son seguras y están asociadas con mejoras en los resultados clínicos.

En general, no se debe administrar **PRECEDEX**® durante más de 24 horas. La administración continua durante más de 24 horas se debe determinar en función de la evaluación cuidadosa de la afección del paciente.

La administración de Precedex durante más de 24 horas se debe evaluar en forma individual. Se debe evaluar a los pacientes en intervalos regulares a fin de determinar la necesidad de continuar con la

sedación. La experiencia de Precedex durante más de 4 días es limitada.

La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ser ajustada para alcanzar el efecto clínico deseado. El clorhidrato de dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica. Algunos pacientes que reciben dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alertas al ser estimulados. Este es un componente previsto de la sedación con dexmedetomidina y no deberá considerarse como falta de eficacia en ausencia de otra sintomatología clínica. La dexmedetomidina ha sido perfundida en forma continua en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación. No es necesario suspender la administración de dexmedetomidina antes de la extubación.

Función hepática dañada:

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

Función renal dañada:

Puede ser necesario considerar reducciones de la dosificación.

Ancianos:

La dexmedetomidina deberá titularse según la respuesta del paciente.

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

Niños:

La seguridad y eficacia de **PRECEDEX**[®] en niños no ha sido adecuadamente establecida. (Véase **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, Y PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**).

Administración:

Para administrar el clorhidrato de dexmedetomidina se deberá emplear un dispositivo de infusión controlada.

La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del clorhidrato de dexmedetomidina.

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

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

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

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

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

El clorhidrato de dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas.

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

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

Compatibilidad:

El clorhidrato de dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se lo administra con los siguientes fluidos intravenosos y drogas: Ringer lactato, solución glucosada al 5% , cloruro de sodio al 0.9% , manitol al 20%, tiopental sódico, etomidato, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, succinilcolina, besilato de atracurio, cloruro de mivacurio, bromuro de glucopirrolato, clorhidrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanilo y un sustituto del plasma.

Incompatibilidad:

Pfizer Mexico

LLD_Mex_Canadian Label_04Junio2019_v1

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

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO.

Sobredosis:

La tolerabilidad de **PRECEDEX**[®] se observó en un estudio en el que se les administró a sujetos sanos la dosis máxima recomendada, y aún mayor de 0.2 a 1.4 µg/kg/h o la concentración sanguínea máxima alcanzada en este estudio fue cerca de 6 veces mayor que el rango terapéutico. Los efectos observados más notables en dos sujetos que alcanzaron las dosis más altas fueron bloqueo A-V de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó compromiso hemodinámico con el bloqueo A-V, y el bloqueo cardíaco se resolvió espontáneamente dentro de un minuto.

En los estudios de sedación en la ICU, cuatro pacientes adultos recibieron una sobredosis de **PRECEDEX**[®] en los estudios de sedación en la unidad de cuidados intensivos. Un paciente recibió una dosis de carga de 2 µg/kg durante 10 minutos (el doble de dosis de carga recomendada). Otros dos pacientes que recibieron una dosis de carga de 2 µg/kg durante 10 minutos, experimentaron bradicardia, hipotensión o ambos. Un paciente que recibió una dosis de carga en bolo de **PRECEDEX**[®] sin diluir (19.4 µg/kg) tuvo un paro cardíaco, del cual fue exitosamente reanimado.

13. PRESENTACIONES

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

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

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

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

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

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Para uso exclusivo en la Unidad de Cuidados Intensivos.

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

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

La presentación concentrada de **PRECEDEX**[®] Solución 200µg/2mL debe diluirse.

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

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

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 207M2000 SSA

Clave de IPP:

Pfizer Mexico

LLD_Mex_Canadian Label_04Junio2019_v1

®Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415J0131

Fecha de aprobación: 14 May, 2020

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno
Fecha de elaboración:	05-Ago-19
Médico que revisó y aprobó:	Norma Edith torres
Fecha de Aprobación:	
Referencia:	CLD Canada June 2019
Motivo y descripción del cambio:	Cambios en las secciones: 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 9. Reacciones secundarias y adversas, 13. Dosis y vía de administración, 18. Nombre y Domicilio del laboratorio