



Precedex[®]

(Clorhidrato de Dexmedetomidina 100 µg/mL (200µg/2mL) como base)

Solución inyectable

ADVERTENCIAS

- (1) Debido a que el tratamiento con Precedex puede tener efectos adversos tales como hipotensión, hipertensión, bradicardia y fibrilación ventricular, lo cual puede llevar a un paro cardíaco, Precedex debe administrarse por médicos que entiendan los efectos farmacológicos del medicamento y que sean expertos en el manejo de los pacientes en el área de cuidados intensivos o bajo sedación no intubada y en instituciones médicas en las cuales los pacientes puedan observarse cuidadosa y continuamente en relación al estado general, (incluyendo estado respiratorio y hemodinamia) y en donde se pueda llevar a cabo la atención de urgencia adecuada cuando sea necesario. [Véase “Efectos adversos principales”].
- (2) Desde que se ha informado que la administración de Precedex fue asociada con episodios de cambios clínicamente importantes tales como bradicardia y paro sinusal en personas con tono vagal alto o con vías de administración que difieren de aquellas indicadas clínicamente, incluyendo la administración intravenosa rápida o en bolo, Precedex debe administrarse por infusión continua lenta (de acuerdo con las indicaciones dadas en Posología y método de administración) bajo observación cuidadosa del estado del paciente. Si cualquiera de estos episodios se observa, se debe llevar a cabo el tratamiento adecuado. [Véase “Efectos adversos principales”].

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Precedex solución inyectable para infusión IV de 200 µg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Vial de 2 mL contiene 200 µg (como dexmedetomidina).

Excipientes:

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 7.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Infusión Intravenosa.

Previa dilución.

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones terapéuticas

Sedación durante y después de la ventilación mecánica en el área de cuidados intensivos.

Sedación de pacientes no intubados en procedimientos quirúrgicos u otros bajo anestesia local.

Precauciones con respecto a las indicaciones.

Sedación de pacientes no intubados en procedimientos quirúrgicos u otros bajo anestesia local.

La eficacia y la seguridad de este medicamento no están establecidas para la intubación con broncofibroscopio con el paciente despierto; esta requiere anestesia general.

5.2 Posología y forma de administración

1. Sedación en pacientes durante y después de la ventilación mecánica bajo cuidados intensivos.

En adultos, el tratamiento con dexmedetomidina generalmente se inicia con una infusión intravenosa (IV) de carga de 6 µg/kg/hr durante 10 minutos, seguido por una infusión continua de 0.2 a 0.7 µg/kg/hr ajustada para lograr el nivel óptimo de sedación para el estado del paciente (dosis de mantenimiento). La administración puede iniciarse con la dosis de mantenimiento. La tasa de dosis se debe disminuir conforme al estado del paciente según sea adecuado.

2. Sedación de pacientes no intubados en procedimientos quirúrgicos u otros bajo anestesia local.

El régimen de dosificación habitual para los adultos es de infusión IV continua de dexmedetomidina a una dosis de 6 µg/kg/hr durante 10 minutos (dosis de carga), seguido por una infusión continua de dexmedetomidina a una dosis de 0.2 a 0.7 µg/kg/hr ajustada para lograr el nivel óptimo de sedación para el estado del paciente (dosis de mantenimiento). La tasa de dosis se debe disminuir conforme al estado del paciente según sea adecuado.

Precauciones con respecto a la dosificación y administración.

Común

- (1) El tratamiento con Precedex se debe iniciar a los pacientes cuya hemodinamia se ha mantenido estable y para quienes se ha garantizado el monitoreo continuo de parámetros, incluyendo hemodinamia y respiración.
- (2) Cuando ocurre un aumento transitorio en la presión arterial durante la infusión de carga, se debe disminuir la tasa de infusión de carga o considerar otras acciones adecuadas. [Precedex puede aumentar transitoriamente la presión arterial al inducir una vasoconstricción periférica].
- (3) Se recomienda que la infusión de mantenimiento se inicie en 0.4 µg/kg/hr. Se debe tener cuidado cuando la infusión de carga se cambia a la infusión de mantenimiento. Además, la tasa de dosis de mantenimiento no debe exceder 0.7 µg/kg/hr [se ha informado en estudios clínicos en el extranjero que la incidencia de eventos adversos del sistema respiratorio, el sistema psiconeurológico y el sistema cardiovascular está aumentando por la administración a una velocidad superior a 0.7 µg/kg/hr].
- (4) Se debe hacer una infusión continua de Precedex a una tasa baja utilizando bombas de infusión que puedan controlar adecuadamente la tasa de infusión.
- (5) Para preparar la infusión, se debe mezclar 2 mL de Precedex con 48 mL de suero fisiológico para tener un total de 50 mL (4 µg/mL). [Véase "Precauciones en la administración"].

Sedación en pacientes durante y después de la ventilación mecánica bajo cuidados intensivos.

Aunque Precedex puede ser administrado durante el periodo total de la ventilación mecánica y durante y después de la retirada de la misma la experiencia en el uso por la administración continua durante un periodo superior a 120 horas (5 días) es poco; por lo tanto, cuando la sedación sea necesaria para un periodo superior a 120 horas, se debe monitorear cuidadosamente el estado general de los pacientes.

5.3 Contraindicaciones

El uso de Precedex está contraindicado para los siguientes pacientes:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de Precedex.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

1. El cuidado en la administración (Precedex se debe administrar con precaución en los siguientes pacientes)

(1) Pacientes con enfermedades cardiovasculares.

[La hipotensión o la bradicardia pueden volverse más pronunciadas. Los pacientes se deben observar de cerca en relación a su estado general y la tasa de infusión de Precedex se debe ajustar en consecuencia. Los pacientes con bloqueo cardiaco severo, pueden desarrollar en particular bradicardia severa. La atropina y los marcapasos deben estar listos para usarse en caso de bradicardia].

(2) Pacientes con función cardiaca disminuida.

[Debido a que Precedex puede inducir a un aumento transitorio en la presión arterial durante la dosis de carga, la cual puede inducir a cambios hemodinámicos inesperados y serios, la tasa de infusión no se debe cambiar repentinamente y se debe ajustar cuidadosamente al monitorear la hemodinámica y el volumen de la hemorragia. Precedex se debe administrar cuidadosamente para mantener la hemodinámica apropiada. Los medicamentos cardiotónicos y vasoactivos se pueden utilizar en combinación con éste, cuando sea adecuado].

(3) Pacientes con hipovolemia.

[La Hipotensión puede volverse más pronunciada. La infusión de líquidos u otros procedimientos adecuados se deben llevar a cabo antes y durante el tratamiento con Precedex y la tasa de infusión de Precedex se debe ajustar cuidadosamente al observar de cerca el estado general de los pacientes. En pacientes con hipovolemia, la hipotensión es prolongada y el flujo sanguíneo hepático disminuye, lo cual puede retrasar la eliminación de la dexmedetomidina. Si esto ocurre, se debe considerar la reducción de la dosis. (Véase “Propiedades farmacocinéticas”)].

(4) Pacientes con insuficiencia hepática.

[Debido a que la depuración de la dexmedetomidina disminuye con el aumento de la severidad de la insuficiencia hepática, lo cual puede inducir a la potencialización de efectos sedantes y el desarrollo de efectos adversos, se debe considerar la reducción de dosis en pacientes con función hepática afectada. Los pacientes con función hepática afectada gravemente en particular se deben observar cuidadosamente en relación a su estado general y se debe ajustar la tasa de infusión en consecuencia. [(Véase “Propiedades farmacocinéticas” y “Estudios Clínicos”)].

(5) Pacientes con insuficiencia renal.

[Debido a que la potencialización de efectos sedantes y el desarrollo de efectos adversos son propensos a que ocurran, se debe considerar la reducción de la tasa de infusión. Precedex se debe administrar cuidadosamente con la observación del estado general de los pacientes. (Véase “Propiedades farmacocinéticas” y “Estudios Clínicos”).

(6) Pacientes de edad avanzada.

[Debido a que los niveles del funcionamiento fisiológico en pacientes de edad avanzada generalmente están disminuidos, es más probable que se desarrollen efectos adversos tales como hipotensión y bradicardia. (Véase “Uso en edad avanzada” y “Estudios clínicos”)].

(7) Pacientes que se someten a la purificación de la sangre.

[La profundidad de sedación se debe observar con frecuencia y la tasa de infusión de Precedex se debe ajustar cuando sea necesario. Se debe tener precaución adicional y se debe observar la profundidad de sedación y el estado hemodinámico cuando se inicia o se suspende la purificación de la sangre, cuando las columnas se intercambian o cuando se ajustan el volumen sanguíneo circulante o el grado de excreción de agua].

(8) Pacientes con un historial de dependencia a los medicamentos o hipersensibilidad a los medicamentos.

Precauciones Generales Importantes.

Común

- (1) Si se requiere transportar a un paciente con Precedex se debe efectuar monitoreo continuo de los parámetros, incluyendo la hemodinamia y la respiración, debiéndose acompañar de médicos expertos en el manejo de estos pacientes. Se debe poner especial cuidado en el cambio de los parámetros hemodinámicos, respiratorios, etc.
- (2) Debido a que Precedex produce un efecto analgésico por medio de la estimulación de receptores α_2 , se necesita tener cuidado para evitar la sobredosis de medicamentos analgésicos cuando se utiliza Precedex con otros medicamentos analgésicos.
- (3) Durante el tratamiento con Precedex, se debe ajustar la tasa de infusión del medicamento observando el estado general de los pacientes, para lograr un nivel óptimo de sedación. Los pacientes que reciben Precedex se pueden despertar fácilmente y responden inmediatamente cuando los estimulan. Este tipo de respuesta es característica de este medicamento y no se debe considerar como evidencia de falta de eficacia en la ausencia de otros signos y síntomas clínicos.
- (4) Cuando ocurre un aumento transitorio en la presión arterial durante la infusión de carga, se debe considerar una disminución en la tasa de infusión de ésta u otras acciones adecuadas. Cuando se desarrolla un aumento importante en la presión arterial, se deben tomar acciones adecuadas además de disminuir la tasa de infusión. [Véase “Precauciones con respecto a la dosificación y administración”].
- (5) La hipotensión o la bradicardia se pueden desarrollar en pacientes que reciban Precedex, especialmente en aquellos con tono vagal alto. Los pacientes se deben observar de cerca y se deben tomar medidas adecuadas si se observan dichos cambios. [Véase “Efectos adversos principales”].
- (6) Los signos vitales se deben monitorear durante el tratamiento con Precedex con el fin de observar detenidamente cambios en el sistema cardiovascular y llevar a cabo medidas adecuadas cuando sea necesario.
- (7) No se debe hacer una infusión de Precedex en catéteres para la infusión de sangre total o plasma.
- (8) Si Precedex se administra crónicamente y se detiene súbitamente, pueden ocurrir rebotes similares a aquellos observados para la clonidina. Los síntomas de dichos rebotes incluyen nerviosismo, agitación y dolores de cabeza, acompañados o seguidos por un aumento rápido en la presión arterial y de concentraciones elevadas de catecolaminas plasmáticas.

Sedación en pacientes durante y después de la ventilación mecánica bajo cuidados intensivos.

- (1) Precedex se debe administrar por médicos que sean expertos en el manejo de pacientes en el área de cuidados intensivos o en el manejo de pacientes durante cirugía y tratamiento y el conocimiento de los efectos farmacológicos de este medicamento. Los pacientes se deben observar cuidadosa y continuamente en relación al estado general. Los médicos deben asegurarse que el mantenimiento de control de la vía respiratoria, oxigenación, ventilación mecánica y hemodinámicos se puedan llevar a cabo cuando sea necesario.
- (2) Se debe observar de cerca el estado respiratorio de los pacientes durante y después del retiro de la ventilación mecánica y en aquellos que no recibieron ventilación mecánica.

Sedación de pacientes no intubados en procedimientos quirúrgicos u otros bajo anestesia local.

- (1) Este medicamento se debe administrar por un médico que sea experto en el manejo de pacientes no intubados bajo sedación, mediante un entendimiento adecuado del efecto farmacológico de este medicamento, quien controlará cuidadosa y continuamente el nivel de sedación y el estado general de los pacientes.
Además, debe estar preparado para llevar a cabo el manejo de la vía respiratoria, la ventilación, del respirador y el manejo cardiovascular.
- (2) Los pacientes bajo cirugía y en procedimientos deberán ser monitoreados por un médico que pueda

monitorear el estado general tales como: Estado de consciencia, condición respiratoria y dinámicas cardiovasculares, diferente al médico que llevó a cabo la cirugía y el procedimiento bajo anestesia local.

- (3) Use este medicamento conjuntamente con la administración de un medicamento adecuado para para aliviar el dolor.
- (4) En la anestesia epidural/espinal, se debe tener cuidado para el uso concomitante de Precedex; como iniciar la administración de Precedex después de que se haya establecido la hemodinamia por la administración de transfusiones.
- (5) Controle y monitoree cuidadosamente el estado general del paciente después de la cirugía/procedimiento hasta la recuperación. Sin embargo, advierta a los pacientes que no realicen actividades incluyendo operaciones de maquinaria peligrosa y conducir un automóvil hasta que los efectos de la sedación se eliminen completamente.

5.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Cuidado en la Administración Concomitante. (La administración concomitante de Precedex con cualquiera de los siguientes medicamentos se debe llevar a cabo con precaución).

Nombre del medicamento, etc.	Síntomas clínicos y contramedidas que se deben tomar.	Mecanismo y factores de riesgo.
<p>Benzodiacepinas [Midazolam, diazepam, etc.] Anestésicos generales [Propofol, sevoflurano¹, etc.] Anestésicos locales [Clorhidrato de lidocaína, etc.] Depresores del SNC [Clorhidrato de morfina, citrato de fentanil, barbitúricos, etc.]</p>	<p>Debido a la sedación, pueden potenciarse la anestesia o analgesia y la presión arterial, frecuencia cardiaca y /o frecuencia respiratoria pueden disminuir, por lo que se necesita tener cuidado en la administración con medidas tales como la reducción de la tasa de infusión cuando se utiliza Precedex con estos medicamentos. Dado que los efectos sedantes se pueden potenciar adicionalmente cuando Precedex se utiliza con otros medicamentos analgésicos/sedantes, pueden ser necesarias las medidas como la disminución en la dosis de Precedex o de los otros medicamentos sedantes/analgésicos.</p>	<p>Estos medicamentos potencian los efectos de los demás medicamentos (sedantes, analgésicos o efectos analgésicos y efectos en la hemodinamia).</p>

5.6 Fertilidad, embarazo y Lactancia

(1) No se ha establecido aún la seguridad de Precedex durante el embarazo y la lactancia. Es preferible que Precedex se administre durante el embarazo o el parto sólo si los beneficios terapéuticos esperados son evaluados y mayores que los posibles riesgos del tratamiento. En estudios con animales (ratas), la dexmedetomidina indujo una disminución en el número de fetos vivos y una disminución en el peso fetal y retraso de osificación, considerados relacionados a la distribución del medicamento en la placenta y disminución del flujo sanguíneo en el útero].

(2) No se conoce si Precedex se excreta en la leche materna. Precedex no se debe administrar a mujeres lactantes. Cuando se requiere el tratamiento con Precedex, las madres deben abstenerse de amamantar. [En estudios con animales la dexmedetomidina se excretó en la leche].

5.7 Efectos adversos

Sedación en pacientes durante y después de la ventilación mecánica bajo cuidados intensivos.

En el momento de la aprobación:

En el estudio de enlace nacional japonés (el periodo de administración de este medicamento: Hasta 24 horas), de 86 pacientes evaluados en relación a la seguridad con la administración de Precedex por 24 horas o menos, 31 pacientes (36.0%) experimentaron efectos adversos, incluyendo principalmente hipotensión en 11 pacientes (12.8%), hipertensión en 9 pacientes (10.5%) y náusea en 4 pacientes (4.7%). Cuando los pacientes incluidos en el estudio enlace japonés y los pacientes evaluados en relación a la seguridad en estudios clínicos en el extranjero de Precedex en pacientes en la UCI se analizaron conjuntamente, 464 de los 1022 pacientes (45.4%) experimentaron efectos adversos incluyendo principalmente hipotensión en 210 pacientes (20.5%), hipertensión en 94 (9.2%), náusea en 61 (6.0%), bradicardia en 60 (5.9%) y sequedad en la boca en 33 (3.2%).

En el estudio japonés de administración a largo plazo (periodo de administración de este medicamento: Hasta 28 días como máximo, más allá de 24 horas), de 75 pacientes evaluados en relación a la seguridad con uso a largo plazo de Precedex, 30 pacientes (40.0%) experimentaron efectos adversos, incluyendo principalmente hipotensión en 15 pacientes (20.0%), hipertensión en 12 pacientes (16.0%) y bradicardia en 3 pacientes (4.0%).

Los resultados anormales de laboratorio observados en pacientes que recibieron Precedex estuvieron dentro de los rangos normalmente observados en pacientes después de la cirugía.

En el momento de finalización del reexamen:

En el uso post-comercialización- los resultados de Vigilancia (en la primera aprobación y en casos tratados durante > 24 horas), mostraron: 239 casos de un total de 1619 (14.8%) presentaron reacciones adversas. Las principales reacciones adversas incluyen 73 casos de disminución en la presión arterial (4.5%), 60 de hipotensión (3.7%), 31 de aumento de AST (GOT) (1.9%), 24 de bradicardia (1.5%) y 17 de aumento de ALT (GPT) (1.1%).

Sedación en pacientes no intubados en procedimientos quirúrgicos u otros bajo anestesia local.

En el momento de la aprobación:

En el estudio comparativo doble ciego controlado con placebo, de 206 pacientes evaluados en relación a la seguridad, 166 pacientes (80.6%) experimentaron efectos adversos, incluyendo principalmente depresión respiratoria en 85 pacientes (41.3%), hipotensión en 84 pacientes (40.8%), bradicardia en 60 pacientes (29.1%), hipertensión en 24 pacientes (11.7%) e hipoxemia en 21 pacientes (10.2%).

Los resultados anormales de laboratorio observados en pacientes que recibieron Precedex estuvieron dentro del rango normalmente observado en pacientes después de la cirugía/tratamiento.

Común

(1) Efectos Adversos Principales

- 1) **Hipotensión** ($\geq 5\%$): Se puede desarrollar hipotensión. En caso de observar hipotensión, se deben llevar a cabo las medidas adecuadas tales como disminuir o parar la infusión de Precedex, aumentar la tasa de la administración IV de líquidos, elevación de las extremidades inferiores y uso de medicamentos presores.
- 2) **Hipertensión** ($\geq 5\%$): Se puede desarrollar hipertensión. En caso de observar hipertensión, se deben llevar a cabo las medidas adecuadas tales como disminuir o parar la infusión de Precedex y el uso de medicamentos antihipertensivos.
- 3) **Bradicardia** ($\geq 5\%$): Se puede desarrollar bradicardia. En caso de observar bradicardia, se deben llevar a cabo las medidas adecuadas tales como disminuir o parar la infusión de Precedex, administración intravenosa de medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina) para modificar el tono vagal y el uso de marcapasos.

- 4) **Fibrilación Ventricular** (0.1-<1%): Se puede desarrollar fibrilación ventricular. Si se observan episodios de ésta, se deben llevar a cabo las medidas adecuadas tales como la administración de medicamentos antiarrítmicos, desfibrilación y reanimación cardiopulmonar.
- 5) **Paro cardiaco** (0.1-<1%); **paro sinusal** (incidencia desconocida ^{nota}): Se pueden desarrollar paro cardiaco o paro sinusal. Si dichos episodios se observan, se deben llevar a cabo las medidas apropiadas tales como parar la infusión de Precedex, el uso de marcapasos, la desfibrilación, la reanimación cardiopulmonar y el uso de cardiotónicos.
- 6) **Hipoxemia** (1-<5%), **apnea**, **disnea** (0.1-<1%), **depresión respiratoria** ($\geq 5\%$), **glosoptosis** (0.1-<1%): Se pueden desarrollar hipoxemia, apnea transitoria, disnea, depresión respiratoria o glosoptosis. Si dichos episodios ocurren, se deben llevar a cabo las medidas adecuadas tales como disminuir o parar la infusión de Precedex, el establecimiento de vía aérea, la administración de oxígeno y estimulaciones glóticas.

*Nota: Esta información fue obtenida en estudios clínicos en la cual no fue evaluada la seguridad.

(2) Otros efectos adversos

Si se observan cualquiera de estos signos o síntomas listados a continuación, se deben tomar acciones adecuadas, dependiendo de la naturaleza y severidad del evento.

	$\geq 1\%$	0.1-<1%	<0.1	Incidencia desconocida ¹⁾
Psiquiátrico	Agitación	Ansiedad, confusión, alucinaciones, mareo, cefalea, paresia, delirium, somnolencia y agitación	Depresión, alucinaciones, nerviosismo, disminución del nivel de conciencia, neuralgia, neuritis, neuropatía, anestesia, distonía, trastorno del lenguaje, estupor y convulsiones	
Gastrointestinal	Vómito, náusea, sequedad de boca	Dolor abdominal, diarrea	Eructos	
Cardiovascular	Fibrilación auricular y taquicardia	Isquemia periférica, enfermedad vascular, fluctuación en la presión arterial, insuficiencia cardiaca, electrocardiograma anormal, cambios electrocardiográficos específicos, exacerbación de la hipertensión, infarto al miocardio, arritmia, arritmia ventricular, extrasístole, taquicardia supraventricular y taquicardia ventricular	Hemorragia cerebral, vasodilatación, enfermedad cerebrovascular, vasoespasmo, insuficiencia circulatoria, cianosis, enfermedad cardiaca, angina de pecho, isquemia al miocardio, arritmia auricular, bloqueo AV, bloqueo de rama, bloqueo cardiaco, inversión de las ondas T y taquicardia	

	≥1%	0.1-<1%	<0.1	Incidencia desconocida ¹⁾
			supraventricular	
Respiratorio		Atelectasia, broncoespasmo, hipercapnia, hipoventilación, derrame pleural, neumotórax, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria.	Bradipnea, tos, hemoptisis, neumonía, congestión pulmonar y enfermedad respiratoria	
Sensorial		Visión anormal	Diplopía, fotopsia y discomfórt ótico	
Sanguíneo		Hemorragia, anemia Trombocitopenia y leucocitosis	Trastorno de la coagulación, síndrome de coagulación intravascular diseminada y eosinofilia	
Hepático		Proporción A/G anormal, aumento de AST (GOT) en suero, aumento de ALT (GPT) en suero	Aumento en γ -GTP, ictericia y función hepática anormal	
Cutáneo		Hiperhidrosis	Erupción eritematosa	
Urogenital		Oliguria	Insuficiencia renal y retención urinaria.	Poliuria
Metabólico	Sed	Acidosis, acidosis respiratoria, hiperglucemia, hipercalemia, hipervolemia, hipoproteinemia y aumento en Nitrogeno No Proteico (NPN por sus siglas en inglés)	Aumento en la fosfatasa alcalina e hipocalemia	Hipernatremia
Otros	Fiebre, hipovolemia y dolor	Dolor de espalda, hiperpirexia, edema, escalofríos y síncope	Dolor de pecho, mialgia, infección, sepsis y malestar	Síndrome de Abstinencia de Drogas ²⁾

1) Las reacciones adversas de notificaciones espontáneas se describen como incidencia desconocida.

2) Por la interrupción brusca de la administración después de la administración a largo plazo, Precedex puede inducir síntomas de abstinencia. Cuando se considera la interrupción de la administración, la interrupción de la administración debe llevarse a cabo con cuidado, tal como disminución gradual de la dosis.

Uso en edad avanzada

Los pacientes de la tercera edad, en quienes los niveles de funcionamiento fisiológico generalmente están disminuidos, pueden ser propensos a la potencialización de efectos sedantes y el desarrollo de efectos adversos de Precedex. Se debe considerar la disminución en la tasa de infusión y Precedex se debe administrar cuidadosamente con observación estrecha del estado general de los pacientes.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Precedex en pacientes menores a 18 años de edad no se ha establecido (la experiencia clínica es limitada).

5.8 Sobredosis

La infusión rápida o inyección rápida en bolo de Precedex pueden causar hipertensión. Voluntarios sanos quienes recibieron una dosis excesiva de Precedex en estudios clínicos en el extranjero, experimentaron un bloqueo auriculoventricular de primer grado y un bloqueo cardíaco de segundo grado (la concentración plasmática de dexmedetomidina fue 13 veces mayor que la concentración observada en la dosis clínica recomendada). En estudios clínicos en el extranjero llevados a cabo para evaluar los efectos sedantes/analgésicos de Precedex en el área de cuidados intensivos, pacientes occidentales que recibieron una sobredosis de Precedex experimentaron bradicardia asociada con hipotensión, paro cardíaco (en pacientes que recibieron infusión rápida 20 veces mayor a la dosis clínica máxima recomendada) y otros eventos. La hipotensión se debe tratar con un aumento en la tasa de administración IV de líquidos, elevación de las extremidades inferiores y el uso de medicamentos presores. La bradicardia se debe tratar con administración intravenosa de medicamentos anticolinérgicos (tales como la atropina), dopamina, epinefrina u otros medicamentos adecuados, reanimación cardiopulmonar u otros procedimientos adecuados. Para el bloqueo auriculoventricular el bloqueo cardíaco y el paro cardíaco, se deben llevar a cabo la reanimación cardiopulmonar, la desfibrilación y el uso de cardiotónicos u otras medidas apropiadas.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La dexmedetomidina produce un efecto sedante por medio de receptores centrales α_2 ubicados en el locus cerúleo en el cerebro para inhibir el aumento en los niveles de excitación y alerta en las partes superiores del sistema central nervioso tales como la corteza cerebral.

Efectos sobre receptores α -adrenérgicos

En un estudio de la afinidad de la dexmedetomidina para receptores adrenérgicos α , la dexmedetomidina fue más selectiva para receptores α_2 que para receptores α_1 y sus afinidades (pKi) para central α_2 y receptores α_1 en la corteza cerebral de ratas fue de 9.27 y 6.16, respectivamente. La afinidad de la dexmedetomidina para receptores α_2 fue aproximadamente de 1300 veces que para receptores α_1 .

Efectos sedantes

En estudios en ratones, ratas y perros, la dexmedetomidina produjo efectos sedantes como el resultado de la estimulación de receptores adrenérgicos α_2 en el sistema nervioso central (tales como disminución en actividad espontánea, pérdida de reflejos de enderezamiento y aparición de cambios en el EEG indicando un efecto hipnótico).

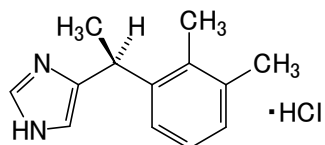
FISICOQUÍMICA

Nombre genérico: Clorhidrato de dexmedetomidina (JAN).

Nombre químico: (+)-(S)-4-[1-(2, 3- dimetilfenil) etilo]-1*H*-imidazol monoclorhidrato

Formula molecular y peso molecular: C₁₃H₁₆N₂ · HCl: 236.74

Estructura Química:



Descripción: La dexmedetomidina corresponde a cristales blancos o polvo cristalino.

Es totalmente soluble en agua, metanol o etanol (99.5).

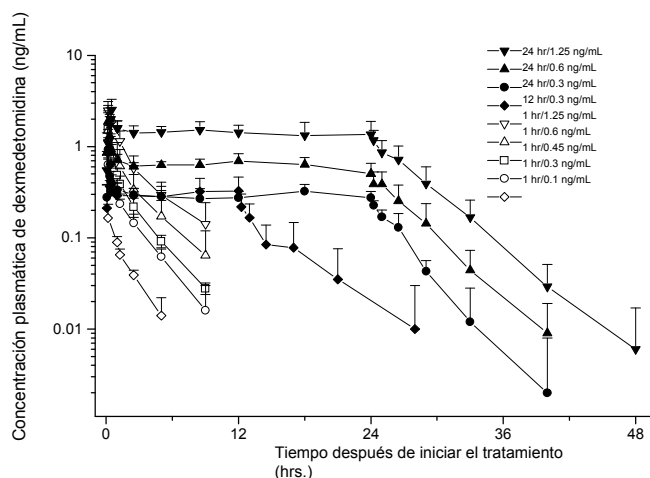
Punto de fusión: Alrededor de 157°C.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

1. Concentración plasmática

Las siguientes tabla y gráfica muestran cambios en el tiempo en la concentración plasmática de dexmedetomidina y los parámetros farmacocinéticos en un total de 54 voluntarios sanos japoneses masculinos y femeninos (9 grupos de 6 voluntarios/grupo; peso corporal promedio, alrededor de 66 kg) quienes recibieron Precedex a una dosis de carga de 1-6 µg/kg/hr por 10-35 minutos seguido por una infusión de mantenimiento a dosis de 0.056-0.7 µg/kg/hr por 50 minutos en 24 horas con el fin de lograr la concentración plasmática de dexmedetomidina meta de 0.1-1.25 ng/mL.

Parámetros farmacocinéticos	Promedio ± SD
t _{1/2} (hr)	2.39 ± 0.71
CL (L/hr)	35.47 ± 11.95
V _{ss} (L/kg)	1.54 ± 0.983



2. Metabolismo y Excreción⁵

En voluntarios adultos masculinos que recibieron una única administración intravenosa de 3H-clorhidrato de dexmedetomidina a 2.0 µg/kg, el compuesto parental principalmente se metabolizó con N-ácido glucurónico en dos conjugados, lo cual representa alrededor del 41% de la radioactividad total en el plasma. Los metabolitos se excretaron principalmente en la orina y alrededor del 85% de la radioactividad

total se excretó en la orina a las 24 horas después de la administración. A las 72 horas después de la administración, 93.8% y 2.2% de la radioactividad total se excretó en la orina y las heces, respectivamente.

La excreción de la dexmedetomidina fue rápida. No se detectaron cambios de la dexmedetomidina en la orina. El metabolismo de la dexmedetomidina depende en gran parte del flujo sanguíneo hepático.

3. Distribución

Estudios de la unión a proteínas de dexmedetomidina en humanos revelaron que el 94% o más de la dexmedetomidina en la sangre está unida a proteínas plasmáticas. La concentración en plasma de dexmedetomidina fue consistente entre 0.85 a 85 ng/mL sin diferencias entre los sexos y no se afectó por la presencia de otros medicamentos. La unión a proteínas de dexmedetomidina disminuyó en pacientes con insuficiencia hepática.

4. Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática

La siguiente tabla muestra la farmacocinética de la dexmedetomidina en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (correspondientes a los Grados A, B y C, de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh⁶, respectivamente) que recibieron una dosis única intravenosa del medicamento a 0.6 µg/kg por 10 minutos. La vida media de eliminación se prolongó considerablemente con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática. Las depuraciones del medicamento libre (por sus siglas en inglés, CL_f) también disminuyeron en asociación con la gravedad de la insuficiencia hepática y fueron de alrededor del 59%, 51% y 32% respectivamente, en comparación con las de los voluntarios sanos.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática

Parámetros farmacocinéticos	Voluntarios sanos (N=18)	Pacientes con insuficiencia hepática		
		Leve (N=6)	Moderado (N=7)	Severo (N=6)
Dosis total (µg)	39.9±6.7	36.9±9.0	38.8±11.7	45.2±5.1
Unión a proteínas (%)†	89.7±1.6	87.9±0.9	86.5±2.0	82.1±3.8
C _{max} (ng/mL)	0.901±0.487	0.930±0.319	0.877±0.498	0.760±0.244
C _{max,f} (ng/mL) †	0.103±0.016	0.120±0.025	0.123±0.090	0.136±0.027
ABC _∞ (ng·hr/mL)	1.02±0.28	1.30±0.42	1.74±0.59	2.03±0.26
t _{1/2} (hr)	2.45±0.47	3.87±1.70	5.39±2.19	7.45±1.44
CL (L/hr)	41.9±12.7	31.0±11.4	27.0±12.8	22.4±2.4
CL _f (L/hr) †	417.7±160.5	247.9±85.5	211.7±140.6	132.9±34.6
V _{ss} (L)	119.6±41.1	102.0±17.5	103.4±35.3	209.2±40.0
V _{ss,f} (L) †	1238.7±488.6	776.0±172.1	741.0±338.3	1166.9±217.1

Promedio ± S.D.

†: Los parámetros se obtuvieron de 12 voluntarios sanos y 3, 6 y 5 pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, respectivamente.

5. Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal

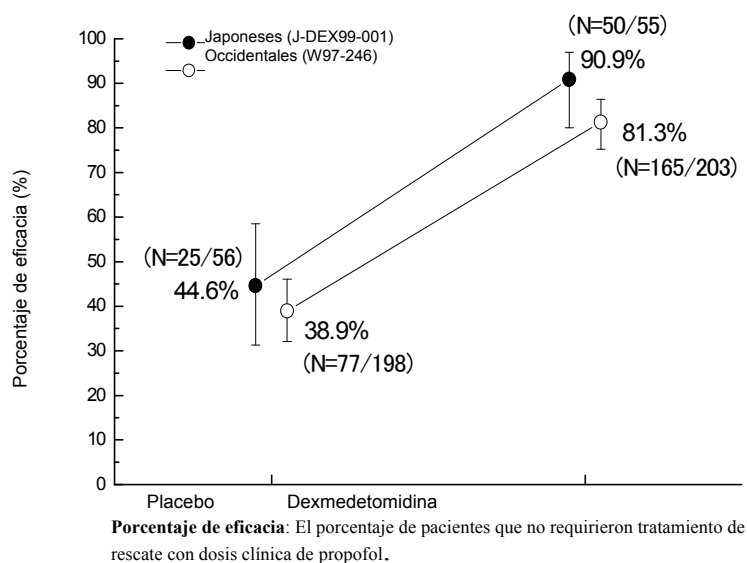
La farmacocinética de dexmedetomidina (C_{max}, T_{max}, ABC t_{1/2}, CL and V_{ss}) no fue considerablemente diferente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min) de aquellos en voluntarios sanos. Sin embargo, la farmacocinética de los metabolitos de dexmedetomidina no ha sido evaluada en pacientes con función renal afectada. Debido a que la mayoría de los metabolitos son excretados en la orina, es posible que los metabolitos puedan acumularse durante la infusión a largo plazo en pacientes con función renal afectada.

Estudios Clínicos

Eficacia de la sedación en pacientes bajo cuidados intensivos.

Un estudio de Fase I reveló que los efectos sedantes (evaluados utilizando la escala de sedación de Ramsay y la escala VAS) y la farmacocinética de dexmedetomidina no difieren considerablemente entre los sujetos japoneses y los occidentales.

Un estudio enlance doble ciego controlado con placebo se realizó en 111 pacientes japoneses tratados en la UCI después de someterse a una cirugía. La infusión intravenosa continua de este medicamento se realizó en el estudio en la tasa de dosis de 6 µg/kg/hr por 10 minutos, seguido por la administración intravenosa dentro del rango de 0.2 - 0.7 µg/kg/hr (la duración de la dosis fue de 24 horas como máximo). La proporción de casos que no requirieron dosis adicional de propofol en la dosis terapéutica durante la intubación se utilizó como el índice de acción sedante. La proporción fue del 90.9% (50/55) para aquellos que recibieron Precedex y 44.6% (25/56) para aquellos en el grupo control y considerablemente mayor para los pacientes que recibieron Precedex ($p < 0.0005$). Los resultados de este estudio concordaron con aquellos de un estudio similar en los Estados Unidos y Europa. En ese estudio, el porcentaje de pacientes que no requirieron administración adicional de morfina durante el período de intubación fue del 87.3% (48/55) para aquellos que recibieron Precedex y 75.0% (42/56) para aquellos que recibieron placebo y considerablemente mayor para los pacientes que recibieron Precedex ($p = 0.032$).



Tratamiento de rescate durante la intubación	Estudio enlance en Japón (J-DEX-99-001)		
	Grupo de dexmedetomidina (n=55)	Grupo placebo (n=56)	Valor P
Propofol			
0 mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)	<0.0005 ^{a)}
>0 mg – 50 mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)	
>50 mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)	
Morfina			

No utilizado	48 (87.3%)	42 (75.0%)	0.032 ^{b)}
Utilizado	7 (12.7%)	14 (25.0%)	
Tratamiento de rescate con propofol	Estudio de Fase III en el extranjero (W97-246)		
Propofol	Dexmedetomidina (N=203)	Grupo placebo (N=198)	Valor P
0 mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)	<0.0001 ^{a)}
>0 mg – 50 mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)	
>50 mg	38 (18.7%)	121(61.1%)	
Morfina			
No utilizado	93 (45.8%)	48 (24.2%)	<0.0001 ^{b)}
Utilizado	110 (54.2%)	150 (75.8%)	

a) Analizado utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con ajuste para la institución (puntuación = MODRIDIT).

b) Analizado utilizando la prueba Mantel-Haenszel con ajuste para la institución (puntuación = MODRIDIT).

Eficacia y seguridad de uso a largo plazo en cuidados intensivos.

Se realizó un estudio abierto para pacientes Japoneses en la UCI (n=75) que requirieron sedación por 24 horas o más para cuidados postquirúrgicos o enfermedad médica, para lo cual el medicamento se administró dentro del rango de 0.2-0.7 µg/kg/hr por un periodo superior a 24 horas hasta 28 días. En cuanto al criterio de valoración principal, la incidencia de reacciones adversas cardiovasculares (hipotensión, hipertensión y bradicardia), no mostró ninguna diferencia estadísticamente importante entre el primer periodo de tratamiento de 24 horas y el periodo de tratamiento de 24 horas posterior al primero, como se muestra en la siguiente tabla. En cuanto a la eficacia, el porcentaje de tiempo mantenido con niveles sedantes adecuados, definido según la Escala de Agitación-Sedación de Richmond (por sus siglas en inglés, RASS) de ≤0, durante el tratamiento con Precedex fue tan alto como el 95.5% durante el primer periodo de tratamiento de 24 horas y tan alto como el 70% y más durante el periodo de tratamiento de 24 horas posterior al primero.

Efecto Adverso	Dentro de 24 horas			Excede las 24 horas			Comparación de la incidencia entre los periodos de tiempo ^{b)} (valor-p)
	Número de casos de incidencias	Número de episodios	Incidencia ^{a)}	Número de casos de incidencias	Número de episodios	Incidencia ^{a)}	
Hipotensión	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
Hipertensión	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
Bradicardia	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

a) El valor calculado al dividir el número de episodios entre el número total de días de administración (número total de días de administración en cada caso: Dentro de 24 horas, 75.00, superior a 24 horas, 276.08) (unidad: Número de episodios/día del paciente).

b) Comparación de la incidencia entre los periodos de tiempo dentro de 24 y superior a 24 horas (prueba de puntuación).

Eficacia de sedación de pacientes no intubados en procedimientos quirúrgicos u otros bajo anestesia local.

Dos estudios comparativos doble ciego controlados con placebo aleatorios se realizaron para pacientes cuyo tiempo programado para la cirugía y el procedimiento se esperaba que excediera los 30 minutos. En el estudio bajo anestesia local tales como anestesia local por infiltración y anestesia conductiva (DEX-301: 162 sujeto), este medicamento se administró a la tasa de dosis de carga de 3 ó 6 µg/kg/hr por 10 minutos, seguido por la administración intravenosa dentro del rango de 0.2 - 0.7 µg/kg/hr. El nivel de sedación meta fue de 3 a 4 de la escala OAA/S. El Propofol y/o Fentanilo se administraron como sedantes adicionales o analgésicos adicionales según fue necesario. Para pacientes con ablación con catéter, el Fentanilo se administró antes de la cardioversión y la cauterización. Los porcentajes de pacientes que no requirieron propofol de rescate durante la administración del medicamento en estudio fue de 1.9% (1/53 pacientes) en el grupo placebo, 52.8% (28/53 pacientes) en el grupo de 3 µg/kg/hr, 57.1% (32/56 pacientes) en el grupo de 6 µg/kg/hr, con porcentajes considerablemente mayores en el grupo de 3 µg/kg/hr y el grupo de 6 µg/kg/hr que el grupo placebo (p<0.001 para ambas comparaciones).

<u>Estudio clínico bajo anestesia local tales como anestesia local por infiltración y anestesia conductiva (DEX-301)</u>			
	<u>Placebo</u> <u>(N=53)</u>	<u>Dosis de carga de</u> <u>3µg/kg/hr</u> <u>(N=53)</u>	<u>Dosis de carga de</u> <u>6µg/kg/hr</u> <u>(N=56)</u>
<u>No</u> <u>requirieron</u> <u>Propofol adicional</u>	1(1.9%)	28(52.8%)	32(57.1%)
<u>Requirieron</u> <u>Propofol adicional</u>	52(98.1%)	25(47.2%)	24(42.9%)
<u>Prueba^{a)}</u>		<0.001	<0.001

a) Prueba de Mantel-Haenszel que se ajusta para el tipo de cirugía/procedimiento (comparación entre el grupo placebo y cada grupo por el procedimiento de prueba cerrada).

En el estudio bajo anestesia espinal/epidérmica (DEX-303: 119 sujetos), este medicamento se administró a la tasa de dosis de carga de 1.5, 3 ó 6µg/kg/hr por 10 minutos, seguido por la administración intravenosa dentro del rango de 0.2 - 0.7 µg/kg/hr. También este medicamento se administró a la tasa de dosis de carga de 0.4µg/kg/hr por 10 minutos, la cual es la misma tasa de dosis como la tasa de dosis de mantenimiento, seguido por la administración intravenosa dentro del rango de 0.2 - 0.7 µg/kg/hr. El nivel de sedación meta fue de 3 a 4 de la escala OAA/S. El Propofol y/o Fentanilo se administraron como sedantes adicionales o analgésicos adicionales según fue necesario. El porcentaje de pacientes que no requirieron propofol de rescate durante la administración del medicamento en estudio fue del 22.7% (5/22 pacientes) en el grupo placebo, 13.0% (3/23 pacientes) en el grupo de 0.4 µg/kg/hr, 45.8% (11/24 pacientes) en el grupo de 1.5 µg/kg/hr, 68.0% (17/25 pacientes) en el grupo de 3 µg/kg/hr, 80.0% (20/25 pacientes) en el grupo de 6 µg/kg/hr, con porcentajes considerablemente mayores en el grupo de 3 µg/kg/hr y el grupo de 6 µg/kg/hr que el grupo placebo (p=0.003 y p<0.001, respectivamente).

Estudio clínico bajo anestesia raquídea/epidérmica (DEX-303)

	Placebo (N=22)	Dosis de carga de	Dosis de carga de	Dosis de carga de	Dosis de carga de
		0.4µg/kg/hr (N=23)	1.5µg/kg/hr (N=24)	3µg/kg/hr (N=25)	6µg/kg/hr (N=25)
<u>No requirieron Propofol Adicional</u>	5(22.7%)	3(13.0%)	11(45.8%)	17(68.0%)	20(80.0%)
<u>Requirieron Propofol adicional</u>	17(77.3%)	20(87.0%)	13(54.2%)	8(32.0%)	5(20.0%)
<u>Prueba^{b)}</u>		=	0.086	0.003	<0.001

b) Prueba de Mantel-Haenszel que se ajusta para el tipo de anestesia (comparación entre el grupo placebo y cada grupo por el procedimiento de prueba cerrada).

Resultados de estudios clínicos en pacientes de la tercera edad, pacientes con insuficiencia hepática, pacientes con insuficiencia renal y estudios en interacciones medicamentosas.

Un estudio de Fase 1 en el extranjero que compara pacientes de la tercera edad (>65 años de edad) y pacientes más jóvenes (18-65 años de edad) reveló que no hubo diferencias en parámetros farmacocinéticos ni diferencias clínicamente importantes en efectos farmacodinámicos (efectos sedantes, etc.) entre los pacientes de la tercera edad y los más jóvenes.

En un estudio clínico en el extranjero de dexmedetomidina en pacientes con insuficiencia hepática y voluntarios sanos, el retraso en la eliminación de dexmedetomidina, el incremento en la profundidad de sedación y la prolongación de sedación se observaron con el incremento en la gravedad de insuficiencia hepática. La incidencia de eventos adversos fue mayor para los pacientes con insuficiencia hepática (16/20) que para los voluntarios sanos (8/20).

En un estudio clínico en el extranjero de dexmedetomidina en pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos, no se encontraron diferencias importantes en ningún parámetro farmacocinético entre las dos poblaciones, pero los pacientes con insuficiencia renal severa tendieron a presentar más efectos sedantes potentes.

Un estudio en el extranjero sobre interacciones posibles entre la dexmedetomidina y los medicamentos sedantes (midazolam y propofol), un analgésico (alfentanilo) y una anestesia volátil (isoflurano) en voluntarios sanos reveló que no hubo interacciones farmacocinéticas, aunque el uso combinado de estos medicamentos resultó en la potencialización de efectos sedantes, analgésicos y anestésicos, respectivamente. No se observó ninguna interacción medicamentosa entre la dexmedetomidina y un medicamento bloqueante neuromuscular (rocuronio).

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio.
Agua para inyectables.

7.2 Incompatibilidades

Se conoce que existen incompatibilidades medicamentosas entre Precedex y los siguientes medicamentos (ocurre precipitación). Se debe tener cuidado de no mezclar Precedex y alguno de los siguientes medicamentos²⁾:

Anfotericina B y diazepam.

No se conocen incompatibilidades entre Precedex y los siguientes líquidos y medicamentos:

Solución de ringer, solución de glucosa al 5%, suero fisiológico, manitol al 20%, tiopental sódico, bromuro de vecuronio, cloruro de suxametonio, clorhidrato de fenilefrina, sulfato de atropina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanilo, dopamina, noradrenalina y dobutamina.

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

7.4 Precauciones especiales para su conservación

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado.

Después de la dilución debe administrarse inmediatamente. Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

7.5 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

(1) Precauciones en la preparación.

- 1) Durante el manejo de Precedex, se debe mantener siempre una técnica aséptica estricta.
- 2) Los tapones de goma de las ampollas se deben limpiar con hisopos con etanol o el equivalente antes de usarse.
- 3) Para preparar la infusión, 2 mL de Precedex se deben agregar a 48 mL de suero fisiológico para hacer un total de 50 mL. La mezcla se debe agitar ligeramente para mezclarla bien.
- 4) Los viales están destinados para un sólo uso. El medicamento restante se debe desechar.
- 5) Precedex diluido se debe usar inmediatamente después de su preparación.

(2) Precauciones en la administración.

- 1) Precedex se debe administrar de forma intravenosa, previa dilución recomendada anteriormente.
- 2) Cuando se hace la infusión continua de Precedex, se deben utilizar los dispositivos que puedan controlar la tasa de infusión adecuadamente (tales como bombas de infusión).

Teléfono: +511-615-2100 (Perú)

LLD_Per_Japan_21Mar2017_v1