

AMM/FME/jcs
Nº Ref.:MT281041/11

**MODIFICA A HOSPIRA CHILE LTDA., RESPECTO
DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO PRECEDEX
SOLUCION INYECTABLE 100 mcg/mL,
REGISTRO SANITARIO Nº F-7209/10**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 6429/12
Santiago, 11 de abril de 2012

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de HOSPIRA CHILE LTDA., por la que solicita **aprobación de nuevo esquema posológico** para el producto farmacéutico **PRECEDEX SOLUCION INYECTABLE 100 mcg/mL**, registro sanitario Nº F-7209/10; el acuerdo de la Tercera Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 29 de marzo de 2012; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 1876 de 1995 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 334 del 25 de febrero de 2011 y Nº 597 del 30 de marzo de 2011, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **APRUEBASE nuevo esquema posológico** para el producto farmacéutico **PRECEDEX SOLUCION INYECTABLE 100 mcg/mL**, registro sanitario Nº **F-7209/10**, inscrito a nombre de **HOSPIRA CHILE LTDA.**

El nuevo esquema posológico consiste en: Forma de administración en 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 mcg/Kg/hr durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0,2 a 1,4 mcg/Kg/hr. La velocidad de la infusión debe ser ajustada para alcanzar el efecto clínico deseado".

2.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ

JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS

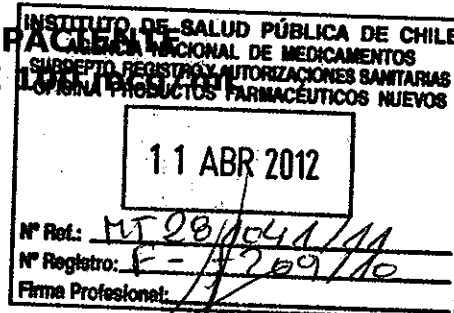
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE**PRECEDEX®****No. Lista 1638**

Dexmedetomidina HCl 100mcg/mL como base Clorhidrato de Dexmedetomidina para infusión IV previa dilución.

Expendio bajo receta médica

Fórmula:

Cada mL de **Precedex®** contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina 118 mcg (equivalente a 100 mcg de Dexmedetomidina base),

Cloruro de sodio y agua uso inyectable c.s.

Acción terapéutica:

~~Potente y altamente selectivo agonista adrenorreceptor alfa 2 (esta selectividad y potencia están avaladas con las siguientes referencias: 1. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α_2 -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. Drugs of the future 1993;18(1):49-56; 2. Flacke JW, Flacke WE. The use of α_2 -adrenergic agonist during general anaesthesia. Anaesth Pharm Rev 1993;1:268-83; 3. Maze M, Scarfini C, Cavaliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. Crit Care Clin. 2001;17(4):881-897; 4. Shizue Mazuki, Frank A. Dinunno, Michael J. Joyner, John H. Eisenach. Selective α_2 -adrenergic properties of dexmedetomidine over clonidine in the human forearm. J Appl. Physiol 99:587-592, 2005).~~

Indicaciones:

Indicado como sedante en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica prolongada.

Sedación de pacientes no intubados, durante y/o con anterioridad a procedimientos quirúrgicos u otros.

Farmacología Clínica:

Farmacodinamia: La Dexmedetomidina es un agonista ~~que actúa en forma altamente relativamente selectivo en los adrenorreceptores alfa2, en mucha mayor proporción que sobre los alfa1, siendo la relación de 1600:1 (Shizue Mazuki, Frank A. Dinunno, Michael J. Joyner, John H. Eisenach. Selective α_2 -adrenergic properties of dexmedetomidine over clonidine in the human forearm. J Appl. Physiol 99:587-592, 2005).~~ Brinda sedación y analgesia.

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 de 0,2-0,7 mcg/kg/hr. **Precedex®** permite que los pacientes puedan despertarse fácilmente y cooperar. Entre otras propiedades simpatolíticas se encuentran menor grado de ansiedad, estabilidad hemodinámica, disminución de la respuesta de las hormonas al estrés y reducción de la presión intraocular. Se cree que la acción sedante de la Dexmedetomidina está mediada principalmente por los adrenorreceptores alfa 2 post sinápticos, que a su vez actúan sobre la proteína G sensible a la toxina *pertussis*, lo que

FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

provoca un aumento de la capacidad de conducción a través de los canales de potasio. El sitio de los efectos sedantes de la Dexmedetomidina ha sido atribuido al locus ceruleus. Se cree que la acción analgésica es mediada por un mecanismo de acción similar a nivel cerebral y en la médula espinal. La selectividad alfa 2 se ha demostrado después de dosis pequeñas y medianas administradas lentamente.

La actividad alfa 2 y alfa 1 se ha observado después de una administración rápida o de dosis muy altas. La Dexmedetomidina no tiene afinidad por los receptores beta adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos o de la serotonina. En estudios clínicos que evaluaron pacientes que requerían cuidados intensivos, los pacientes que recibieron Dexmedetomidina alcanzaron los niveles de sedación esperados, estuvieron menos ansiosos y mostraron una importante disminución en la necesidad de analgesia. Sin embargo, los pacientes pudieron despertarse fácilmente, cooperar y orientarse, lo que aumentó la facilidad de su manejo. En estudios de fase I llevados a cabo con voluntarios sanos, la Dexmedetomidina no provocó depresión respiratoria y demostró una atenuación de la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea al estrés. Estos efectos se confirmaron en estudios de fase III con pacientes que requerían cuidados intensivos. Se llevaron a cabo dos estudios de fase III sobre sedación en UCI para comparar los efectos del Clorhidrato de Dexmedetomidina con los del placebo, donde se incluyó Propofol o Midazolam como medicaciones de rescate para la sedación. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil único del Clorhidrato de Dexmedetomidina.

Sedación en la unidad de cuidados intensivos:

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina alcanzaron los niveles clínicamente indicados de sedación, según mediciones por los puntajes de sedación de Ramsay, y pudieron despertarse fácilmente y cooperar. Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina también requirieron menos medicaciones sedantes de rescate desde el punto de vista estadístico que los pacientes tratados con placebo. La Dexmedetomidina ha sido evaluada en la unidad de cuidados intensivos en 3 estudios clínicos doble ciego, controlados contra placebo. En los estudios clínicos, el Clorhidrato de Dexmedetomidina fue titulado hasta alcanzar el nivel de sedación deseado empleando una dosis de carga de 1 mcg/Kg administrada durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0,2 a 1,4 mcg/Kg/hr. Se emplearon dosis de apenas 0.05 mcg/kg/h con infusiones de hasta 24 horas. Además, por lo menos el 60% de los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina no necesitaron Midazolam ni Propofol para alcanzar los niveles clínicamente indicados de sedación, en comparación con aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con placebo que requirieron >4mg de Midazolam o >50mg de Propofol. Además, un 21% de aquellos pacientes que recibieron Dexmedetomidina requirió solo niveles subterapéuticos de sedantes.

La evidencia actual de 2 estudios clínicos comparativos, de Dexmedetomidina con Midazolam (Estudio SEDCOM) y con Lorazepam (Estudio MENDS) muestra que en pacientes de unidad de cuidados intensivos en sedación a largo plazo en infusión continua, el fármaco es seguro y eficaz en rango de dosis de 0,2 hasta 1,5 mcg/Kg/hr.

En el estudio SEDCOM [Richard R. Riker, MD; JAMA, February 4, 2009—Vol 301, No. 5] se administró Dexmedetomidina a pacientes adultos a dosis de 0,2 - 1,4 µg/kg por hora [n=244] o midazolam (0,02-0,1 mg/kg por hora [n=122]) con ajuste gradual de la dosis para alcanzar una sedación leve (RASS de entre -2 y +1) desde la inclusión hasta la extubación o después de 30 días y este estudio confirma que las velocidades de infusión de dexmedetomidina de hasta 1,4 µg/kg por hora durante más de 24 horas proporcionan

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

una sedación similar a la que se obtiene con midazolam, son seguras y se las asocia con mejoras en los resultados clínicos.

En el estudio MENDS [Patrik P. Pandharipande, MD, MSCI; JAMA, December 12, 2007—Vol 298, No. 22] se administró Dexmedetomidina a pacientes adultos de UCI con ventilación mecánica, manejados con sedación dirigida individual, a dosis de 0,15 - 1,5 µg/kg por hora [n=52] o lorazepam (1 - 10 mg/hr [n=51]). Los pacientes fueron sedados con dexmedetomidina o lorazepam hasta por 120 horas. Los fármacos del estudio fueron titulados para alcanzar el nivel deseado de sedación, medido mediante la Escala de Richmond de agitación-sedación (RASS). Los pacientes fueron monitoreados dos veces por día para delirio usando el Método de evaluación de confusión para la UCI (CAM-ICU). La sedación con dexmedetomidina arrojó como resultado más días de vida sin delirio ni coma y una menor prevalencia de coma que en la sedación con lorazepam. Los pacientes sedados con dexmedetomidina pasaron más tiempo dentro de 1 punto RASS de su objetivo de sedación en comparación con los pacientes sedados con lorazepam. Este estudio confirma que las velocidades de infusión de dexmedetomidina de hasta 1,5 µg/kg por hora hasta por 120 horas proporcionan más tiempo en el nivel de sedación propuesto que con una infusión de lorazepam, son seguras y se las asocia con mejoras en los resultados clínicos.

Analgesia:

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina requirieron menos tratamiento, desde el punto de vista estadístico, con un analgésico (morfina) que los pacientes tratados con placebo en la unidad de cuidados intensivos. Además, el 43% de los pacientes que recibieron Dexmedetomidina pudo prescindir del sulfato de morfina para aliviar el dolor vs. el 17% de los que recibieron placebo.

Menor grado de ansiedad:

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina exhibieron menor grado de ansiedad, desde el punto de vista estadístico, que los pacientes tratados con placebo.

Estabilidad hemodinámica:

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina exhibieron menores valores de presión sanguínea y frecuencia cardíaca, lo que atenuó los aumentos en la presión y en la frecuencia cardíaca relacionados con el estrés observados en los pacientes tratados con placebo.

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 ($t_{1/2\alpha}$) de alrededor de seis minutos, vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado estable (VEE) de aproximadamente 118 litros. El clearance tiene un valor estimado de alrededor de 39 l/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación de clearance fue de 72 kg. La Dexmedetomidina se elimina casi totalmente metabolizada; un 95 % de la dosis

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

radiomarcada se excreta en la orina y un 4% en las heces. Los principales metabolitos excretados son glucurónidos. 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 comparada 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. Es poco probable que el Clorhidrato de Dexmedetomidina provoque cambios significativos desde el punto de vista clínico en la unión a las proteínas plasmáticas de estas medicaciones.

Deterioro hepático:

En pacientes con grados variables de deterioro hepático (Clase A, B o C de Child-Pugh), los valores de clearance fueron menores que en los sujetos sanos. Los valores de clearance 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 clearance de la droga libre fueron de 59%, 51% y 32% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente. Aunque el Clorhidrato de Dexmedetomidina se dosifica hasta alcanzar el efecto deseado, puede resultar necesario considerar una reducción de la dosis de acuerdo con el grado de deterioro hepático.

Deterioro renal:

La farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina (C_{max} , T_{max} , AUC, CL , $T_{1/2}$ y V_{ss}) no fue diferente en los pacientes con deterioro renal severo ($CL_{CR} < 30$ mL/min) comparada con la de los voluntarios sanos. Sin embargo, la farmacocinética de los metabolitos de la Dexmedetomidina no han sido evaluados en pacientes con función renal disminuida. Debido a que la mayoría de los metabolitos son excretados por la orina, es posible que los metabolitos se acumulen durante infusiones prolongadas en aquellos pacientes con función renal disminuida (ver Precauciones, Posología - Forma de administración).

Sexo:

No se observó diferencia en la farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina debido al sexo.

Pacientes geriátricos:

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Dexmedetomidina no fue alterado por la edad. Sin embargo, como ocurre con muchas drogas, los gerontes pueden ser más sensibles a los efectos de la Dexmedetomidina. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo, hubo una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en las personas arias (>65 años).

Niños:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Dexmedetomidina no se ha establecido en niños.

Posología –Forma de administración:**Nota:**

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 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0,2 a 1,4 mcg/Kg/hr. 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:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia del Clorhidrato de Dexmedetomidina en niños.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

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. 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 el Clorhidrato de Dexmedetomidina. Después de la dilución, 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. Las ampollas están preparadas 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, Dextrosa al 5% en agua, Cloruro de Sodio al 0.9% en agua, Manitol al 20%, Tiopental Sódico, Etomidato, Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio, Succinilcolina, Besilato de Atracurio, Cloruro de Mivacurio, Bromuro de Glucopirrolato, Clorhidrato de Fenilefrina, Sulfato de Atropina, Midazolam, Sulfato de Morfina, 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.

Contraindicaciones:

El Clorhidrato de Dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina.
Alergia a los componentes de la fórmula. Abuso y dependencia de drogas.

Advertencias:

El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser administrado sólo por personas capacitadas en el manejo de pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de la Dexmedetomidina, los pacientes deben ser controlados continuamente. Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el Clorhidrato de Dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina en algunos voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

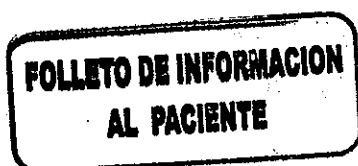
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

Precauciones:

Durante la administración de Dexmedetomidina se recomienda monitoreo electrocardiográfico (ECG), de la tensión arterial y de la saturación con oxígeno en forma continua. Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es un factor crítico para el mantenimiento del equilibrio hemodinámico. La administración de Dexmedetomidina puede reducir la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca. Debido a que la Dexmedetomidina reduce la actividad simpática, estos efectos podrán volverse muy pronunciados en pacientes con control nervioso autónomo desensibilizado (edad, diabetes, hipertensión crónica, cardiopatía severa). La prevención de la hipotensión y de la bradicardia deberá tomar en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de Dexmedetomidina. Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos al recibir Dexmedetomidina. Por lo tanto, se deberá administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina. 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. En base a 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. Los episodios clínicos de bradicardia o hipotensión podrán potenciarse cuando se coadministre Dexmedetomidina con Propofol o Midazolam. Por lo tanto, se deberá considerar la reducción de la dosis de Propofol o Midazolam. Los pacientes geriátricos de más de 65 años de edad, o los pacientes diabéticos hipovolémicos o con hipertensión arterial crónica son más propensos a la hipotensión y bradicardia con la administración de Dexmedetomidina. Todos los episodios que se presentaron se resolvieron espontáneamente o con tratamiento standard. Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga, asociada con los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales de la Dexmedetomidina y con las concentraciones plasmáticas relativamente superiores alcanzadas durante la infusión de carga. Ante la necesidad de intervención, podrá considerarse la reducción de la velocidad de esta infusión. Después de la dosis de carga predominan los efectos centrales de la Dexmedetomidina y la tensión arterial generalmente disminuye. Se han observado episodios clínicos de bradicardia y de paro sinusal asociados con la Dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con distintas vías de administración, incluyendo la administración en bolo o IV rápida de Dexmedetomidina. La Dexmedetomidina puede reducir el lagrimeo. Se podrá considerar la lubricación de los ojos del paciente al administrar Dexmedetomidina para evitar la sequedad corneana.

Interacciones medicamentosas Generales:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

Estudios *in vitro* 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:

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina y rocuronio. En un estudio de 10 voluntarios sanos, la administración de **Precedex**® durante 45 minutos a una concentración plasmática de 1 (un) ng/mL no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Dexmedetomidina. La Dexmedetomidina no fue mutagénica *in vitro*, ni en presencia ni en ausencia de activación metabólica, según el ensayo de mutación reversa bacteriana (*E. coli* y *Salmonella*) y el ensayo de mutación en células de mamíferos (linfoma de ratón). No se registró evidencia de clastogenicidad en el ensayo citogenético *in vitro* (linfocitos humanos), como así tampoco en presencia y ausencia de activación metabólica. En ratas se observó aumento de pérdida post-implantación y reducción de crías vivas a dosis SC de 200 mcg/kg.

Embarazo:

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto:

No se ha estudiado la seguridad del Clorhidrato de Dexmedetomidina durante el trabajo de parto ni en el parto, por lo tanto, no se recomienda su uso en obstetricia, incluyendo los partos por cesárea.

Lactancia:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

No se sabe si el Clorhidrato de Dexmedetomidina se excreta en la leche materna. Dado que numerosas drogas sí lo hacen, se deberá tener cuidado cuando se administre una infusión de Clorhidrato de Dexmedetomidina a mujeres en período de amamantamiento.

Pediatría:

La seguridad y eficacia del Clorhidrato de Dexmedetomidina en niños por debajo de los 18 años de edad no han sido estudiadas.

Geriatria:

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo se observó una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en pacientes >65 años después de la administración de Dexmedetomidina. Por lo tanto, se podrá considerar una reducción en la dosis cuando se administre a pacientes de más de 65 años de edad (Véase Precauciones, Generales).

Reacciones adversas:

Los efectos adversos incluyen los datos de estudios clínicos de sedación en UCI en los cuales 576 pacientes recibieron Clorhidrato de Dexmedetomidina. En forma global, los episodios adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados fueron hipotensión, hipertensión, bradicardia, boca seca y náuseas. La siguiente tabla ilustra los episodios adversos más frecuentemente informados como emergentes del tratamiento y relacionados con el mismo.

Tabla

Episodios adversos emergentes y relacionados* con el tratamiento que se presentaron en >1% de todos los pacientes tratados con Dexmedetomidina en estudios de sedación con infusión continua en UCI de Fase II/III * Relacionados con el tratamiento incluyen aquellos episodios considerados posible, o probablemente relacionados con el tratamiento según evaluación de los investigadores y aquellos episodios para los cuales la causalidad era desconocida/inespecífica.

Episodio Adverso	Todos los pacientes tratados con dexmedetomidina (N=576)	Dexmedetomidina Randomizada (N=387)	Placebo (N=379)
Hipotensión	121 (21%)	84 (22 %) **	16 (4 %)
Hipertensión	64 (11%)	47 (12 %) **	24 (6 %)
Bradicardia	35 (6%)	20 (5 %) **	6 (2 %)
Sequedad de Boca	26 (5%)	13 (3 %)	4 (1 %)
Náuseas	24 (4%)	16 (4 %)	20 (5 %)
Somnolencia	9 (2%)	3 (< 1 %)	3 (<1 %)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

**** Diferencia estadísticamente significativa entre pacientes tratados con Dexmedetomidina aleatorizada y pacientes tratados con placebo, $p \leq 0,05$.**

Los siguientes episodios adversos son episodios emergentes del tratamiento (incidencia $\leq 1\%$) durante los estudios de Fase II/III con infusiones continuas en UCI en base a los datos de todos los pacientes tratados con Dexmedetomidina (N=576). Si bien los episodios informados se produjeron durante el tratamiento con Dexmedetomidina, no necesariamente fueron provocados por ella.

Generales:

Reacciones alérgicas, ascitis, dolor de espalda, dolor de pecho, edema, edema (periférico), anestesia liviana, síncope, síndrome de abstinencia.

Trastornos cardíacos generales:

Fluctuaciones en la tensión arterial, insuficiencia circulatoria, cianosis, ECG anormal, trastornos cardíacos, hipertensión agravada, hipertensión pulmonar, hipotensión postural.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

Mareos, cefalea, neuralgia, neuritis, neuropatía, parestesia, parálisis, paresia, trastornos del habla.

Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, diarrea, eructación, ulceración mucosa.

Trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos:

Arritmia, arritmia auricular, arritmia ventricular, bloqueo AV, bloqueo de rama, paro cardíaco, extrasístoles, bloqueo cardíaco, inversión de la onda T, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular.

Trastornos hepáticos y biliares:

Relación AG aumentada, función hepática anormal, aumento en la GGT, TGO y TGP, ictericia.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Acidosis, acidosis láctica, acidosis respiratoria, diabetes mellitus, hiperglucemia, hiperkalemia, hipervolemia, hipokalemia, hipoproteinemia, fosfatasa alcalina aumentada, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento del nitrógeno no proteico.

Trastornos musculoesqueléticos:

Debilidad muscular.

Trastornos mio/endo/pericárdicos y valvulares:

Angina pectoris, infarto de miocardio, isquemia miocárdica.

Trastornos plaquetarios, sanguíneos y de la coagulación:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

Trastornos de la coagulación, coagulación intravascular diseminada, hematoma, anormalidades plaquetarias, protrombina disminuida, trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad, confusión, delirio, depresión, alucinaciones, ilusiones, nerviosismo.

Trastornos del mecanismo de resistencia:

Infección, infección micótica, sepsis.

Sistema respiratorio:

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, apnea, obstrucción bronquial, broncoespasmo, tos, disnea, enfisema, hemoptisis, hemotórax, hipercapnia, hipoventilación, faringitis, pleuresía, neumonía, neumotórax, congestión pulmonar, edema pulmonar, depresión respiratoria, trastorno respiratorio, insuficiencia respiratoria, aumento del esputo, estridor.

Trastornos de piel y faneras:

Rash eritematoso, sudoración aumentada.

Trastornos urinarios:

Hematuria, insuficiencia renal aguda, función renal anormal, retención urinaria.

Trastornos vasculares (extracardiácos):

Hemorragia cerebral, isquemia periférica, trastorno vascular, vasodilatación.

Trastornos visuales:

Diplopía, fotopsia, visión anormal.

Trastornos leucocitarios:

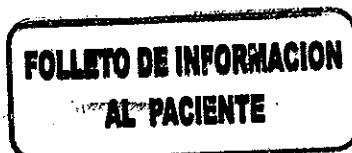
Leucocitosis.

Sobredosis:

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

También se ha informado bradicardia con o sin hipotensión, y un caso de paro cardíaco con respuesta favorable a las maniobras de resucitación en un paciente que recibió 20 veces la dosis máxima recomendada, debido a que el Clorhidrato de Dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por el estímulo vagal, los médicos deben estar preparados para intervenir. En estudios clínicos, la atropina y el glucopirrolato fueron efectivos en el tratamiento de la bradicardia inducida por el **Precedex®**.

Almacenar en el envase original.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. 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.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Precedex®-(Clorhidrato de Dexmedetomidina para infusión IV) 100 µg/mL como base.
Caja conteniendo 5 viales de 2 mL cada uno.

Hecho en EUA por:
Hospira, Inc.
Highway 301 North, Rocky Mount North Carolina, 27801, EUA

ADVERTENCIA:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. La seguridad y eficacia de este producto en mujeres embarazadas y en niños no ha sido establecida. La vía intravenosa sólo debe usarse cuando esté formalmente indicada o cuando la urgencia así lo requiera y/o cuando esté contraindicada otra vía de administración.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100mcg/mL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
COMITÉ DE FARMACOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
11 ABR 2012	
N° Ref:	MT-281041/11
N° Registro:	F-7209/10
Firma Profesional:	

PRECEDEX®**No. Lista 1638**

Dexmedetomidina HCl 100mcg/mL como base Clorhidrato de Dexmedetomidina para infusión IV previa dilución.

Expendio bajo receta médica

Fórmula:

Cada mL de **Precedex®** contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina 118 mcg (equivalente a 100 mcg de Dexmedetomidina base),

Cloruro de sodio y agua uso inyectable c.s.

Acción terapéutica:

~~Potente y altamente selectivo agonista adrenergico alfa 2 (esta selectividad y potencia están avaladas con las siguientes referencias: 1. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α_2 -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. Drugs of the future 1993;18(1):49-56; 2. Flacke JW, Flacke WE. The use of α_2 -adrenergic agonist during general anaesthesia. Anaesth Pharm Rev 1993;1:268-83; 3. Maze M, Searfani C, Cavaliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. Crit Care Clin. 2001;17(4):881-897; 4. Shizue Mazuki, Frank A. Dinunno, Michael J. Joyner, John H. Eisenach. Selective α_2 -adrenergic properties of dexmedetomidine over clonidine in the human forearm. J Appl. Physiol 99:587-592, 2005).~~

Indicaciones:

Indicado como sedante en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica prolongada.

Sedación de pacientes no intubados, durante y/o con anterioridad a procedimientos quirúrgicos u otros.

Farmacología Clínica:

Farmacodinamia: La Dexmedetomidina es un agonista ~~que actúa en forma altamente~~ relativamente selectivo en los adrenergicos alfa2, ~~en mucha mayor proporción que sobre los alfa1, siendo la relación de 1600:1 (Shizue Mazuki, Frank A. Dinunno, Michael J. Joyner, John H. Eisenach. Selective α_2 -adrenergic properties of dexmedetomidine over clonidine in the human forearm. J Appl. Physiol 99:587-592, 2005).~~ Brinda sedación y analgesia.

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 de 0,2-0,7 mcg/kg/hr. **Precedex®** permite que los pacientes puedan despertarse fácilmente y cooperar. Entre otras propiedades simpatolíticas se encuentran menor grado de ansiedad, estabilidad hemodinámica, disminución de la respuesta de las hormonas al estrés y reducción de la presión intraocular. Se cree que la acción sedante de la Dexmedetomidina está mediada principalmente por los adrenergicos alfa 2 post sinápticos, que a su vez actúan sobre la proteína G sensible a la toxina *pertussis*, lo que

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

provoca un aumento de la capacidad de conducción a través de los canales de potasio. El sitio de los efectos sedantes de la Dexmedetomidina ha sido atribuido al locus ceruleus. Se cree que la acción analgésica es mediada por un mecanismo de acción similar a nivel cerebral y en la médula espinal. La selectividad alfa 2 se ha demostrado después de dosis pequeñas y medianas administradas lentamente.

La actividad alfa 2 y alfa 1 se ha observado después de una administración rápida o de dosis muy altas. La Dexmedetomidina no tiene afinidad por los receptores beta adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos o de la serotonina. En estudios clínicos que evaluaron pacientes que requerían cuidados intensivos, los pacientes que recibieron Dexmedetomidina alcanzaron los niveles de sedación esperados, estuvieron menos ansiosos y mostraron una importante disminución en la necesidad de analgesia. Sin embargo, los pacientes pudieron despertarse fácilmente, cooperar y orientarse, lo que aumentó la facilidad de su manejo. En estudios de fase I llevados a cabo con voluntarios sanos, la Dexmedetomidina no provocó depresión respiratoria y demostró una atenuación de la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea al estrés. Estos efectos se confirmaron en estudios de fase III con pacientes que requerían cuidados intensivos. Se llevaron a cabo dos estudios de fase III sobre sedación en UCI para comparar los efectos del Clorhidrato de Dexmedetomidina con los del placebo, donde se incluyó Propofol o Midazolam como medicaciones de rescate para la sedación. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil único del Clorhidrato de Dexmedetomidina.

Sedación en la unidad de cuidados intensivos:

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina alcanzaron los niveles clínicamente indicados de sedación, según mediciones por los puntajes de sedación de Ramsay, y pudieron despertarse fácilmente y cooperar. Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina también requirieron menos medicaciones sedantes de rescate desde el punto de vista estadístico que los pacientes tratados con placebo. La Dexmedetomidina ha sido evaluada en la unidad de cuidados intensivos en 3 estudios clínicos doble ciego, controlados contra placebo. En los estudios clínicos, el Clorhidrato de Dexmedetomidina fue titulado hasta alcanzar el nivel de sedación deseado empleando una dosis de carga de 1 mcg/Kg administrada durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0,2 a 1,4 mcg/Kg/hr. Se emplearon dosis de apenas 0.05 mcg/kg/h con infusiones de hasta 24 horas. Además, por lo menos el 60% de los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina no necesitaron Midazolam ni Propofol para alcanzar los niveles clínicamente indicados de sedación, en comparación con aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con placebo que requirieron >4mg de Midazolam o >50mg de Propofol. Además, un 21% de aquellos pacientes que recibieron Dexmedetomidina requirió solo niveles subterapéuticos de sedantes.

La evidencia actual de 2 estudios clínicos comparativos, de Dexmedetomidina con Midazolam (Estudio SEDCOM) y con Lorazepam (Estudio MENDS) muestra que en pacientes de unidad de cuidados intensivos en sedación a largo plazo en infusión continua, el fármaco es seguro y eficaz en rango de dosis de 0,2 hasta 1,5 mcg/Kg/hr.

En el estudio SEDCOM [Richard R. Riker, MD; JAMA, February 4, 2009—Vol 301, No. 5] se administró Dexmedetomidina a pacientes adultos a dosis de 0,2 - 1,4 µg/kg por hora [n=244] o midazolam (0,02-0,1 mg/kg por hora [n=122]) con ajuste gradual de la dosis para alcanzar una sedación leve (RASS de entre -2 y +1) desde la inclusión hasta la extubación o después de 30 días y este estudio confirma que las velocidades de infusión de dexmedetomidina de hasta 1,4 µg/kg por hora durante más de 24 horas proporcionan

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

una sedación similar a la que se obtiene con midazolam, son seguras y se las asocia con mejoras en los resultados clínicos.

En el estudio MENDS [Patrik P. Pandharipande, MD, MSCI; JAMA, December 12, 2007—Vol 298, No. 22] se administró Dexmedetomidina a pacientes adultos de UCI con ventilación mecánica, manejados con sedación dirigida individual, a dosis de 0,15 - 1,5 µg/kg por hora [n=52]) o lorazepam (1 - 10 mg/hr [n=51]). Los pacientes fueron sedados con dexmedetomidina o lorazepam hasta por 120 horas. Los fármacos del estudio fueron titulados para alcanzar el nivel deseado de sedación, medido mediante la Escala de Richmond de agitación-sedación (RASS). Los pacientes fueron monitoreados dos veces por día para delirio usando el Método de evaluación de confusión para la UCI (CAM-ICU). La sedación con dexmedetomidina arrojó como resultado más días de vida sin delirio ni coma y una menor prevalencia de coma que en la sedación con lorazepam. Los pacientes sedados con dexmedetomidina pasaron más tiempo dentro de 1 punto RASS de su objetivo de sedación en comparación con los pacientes sedados con lorazepam. Este estudio confirma que las velocidades de infusión de dexmedetomidina de hasta 1,5 µg/kg por hora hasta por 120 horas proporcionan más tiempo en el nivel de sedación propuesto que con una infusión de lorazepam, son seguras y se las asocia con mejoras en los resultados clínicos.

Analgesia:

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina requirieron menos tratamiento, desde el punto de vista estadístico, con un analgésico (morfina) que los pacientes tratados con placebo en la unidad de cuidados intensivos. Además, el 43% de los pacientes que recibieron Dexmedetomidina pudo prescindir del sulfato de morfina para aliviar el dolor vs. el 17% de los que recibieron placebo.

Menor grado de ansiedad:

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina exhibieron menor grado de ansiedad, desde el punto de vista estadístico, que los pacientes tratados con placebo.

Estabilidad hemodinámica:

Los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina exhibieron menores valores de presión sanguínea y frecuencia cardíaca, lo que atenuó los aumentos en la presión y en la frecuencia cardíaca relacionados con el estrés observados en los pacientes tratados con placebo.

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 ($t_{1/2\alpha}$) de alrededor de seis minutos, vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado estable (VEE) de aproximadamente 118 litros. El clearance tiene un valor estimado de alrededor de 39 l/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación de clearance fue de 72 kg. La Dexmedetomidina se elimina casi totalmente metabolizada; un 95 %de la dosis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

radiomarcada se excreta en la orina y un 4% en las heces. Los principales metabolitos excretados son glucurónidos. 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 comparada 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. Es poco probable que el Clorhidrato de Dexmedetomidina provoque cambios significativos desde el punto de vista clínico en la unión a las proteínas plasmáticas de estas medicaciones.

Deterioro hepático:

En pacientes con grados variables de deterioro hepático (Clase A, B o C de Child-Pugh), los valores de clearance fueron menores que en los sujetos sanos. Los valores de clearance 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 clearance de la droga libre fueron de 59%, 51% y 32% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente. Aunque el Clorhidrato de Dexmedetomidina se dosifica hasta alcanzar el efecto deseado, puede resultar necesario considerar una reducción de la dosis de acuerdo con el grado de deterioro hepático.

Deterioro renal:

La farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina (C_{max} , T_{max} , AUC , CL , $T_{1/2}$ y V_{ss}) no fue diferente en los pacientes con deterioro renal severo (CL_{CR} : <30 mL/min) comparada con la de los voluntarios sanos. Sin embargo, la farmacocinética de los metabolitos de la Dexmedetomidina no han sido evaluados en pacientes con función renal disminuida. Debido a que la mayoría de los metabolitos son excretados por la orina, es posible que los metabolitos se acumulen durante infusiones prolongadas en aquellos pacientes con función renal disminuida (ver Precauciones, Posología - Forma de administración).

Sexo:

No se observó diferencia en la farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina debido al sexo.

Pacientes geriátricos:

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Dexmedetomidina no fue alterado por la edad. Sin embargo, como ocurre con muchas drogas, los gerontes pueden ser más sensibles a los efectos de la Dexmedetomidina. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo, hubo una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en las personas arias (>65 años).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

Niños:

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Dexmedetomidina no se ha establecido en niños.

Posología –Forma de administración:

Nota:

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 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0,2 a 1,4 mcg/Kg/hr. 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL****Niños:**

No se ha estudiado la seguridad y eficacia del Clorhidrato de Dexmedetomidina en niños.

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. 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 el Clorhidrato de Dexmedetomidina. Después de la dilución, 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. Las ampollas están preparadas 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, Dextrosa al 5% en agua, Cloruro de Sodio al 0.9% en agua, Manitol al 20%, Tiopental Sódico, Etomidato, Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio, Succinilcolina, Besilato de Atracurio, Cloruro de Mivacurio, Bromuro de Glucopirrolato, Clorhidrato de Fenilefrina, Sulfato de Atropina, Midazolam, Sulfato de Morfina, 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.

Contraindicaciones:

El Clorhidrato de Dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina.
Alergia a los componentes de la fórmula. Abuso y dependencia de drogas.

Advertencias:

El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser administrado sólo por personas capacitadas en el manejo de pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de la Dexmedetomidina, los pacientes deben ser controlados continuamente. Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el Clorhidrato de Dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

episodios clínicos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina en algunos voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

Precauciones:

Durante la administración de Dexmedetomidina se recomienda monitoreo electrocardiográfico (ECG), de la tensión arterial y de la saturación con oxígeno en forma continua. Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradycárdicos severos preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es un factor crítico para el mantenimiento del equilibrio hemodinámico. La administración de Dexmedetomidina puede reducir la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca. Debido a que la Dexmedetomidina reduce la actividad simpática, estos efectos podrán volverse muy pronunciados en pacientes con control nervioso autónomo desensibilizado (edad, diabetes, hipertensión crónica, cardiopatía severa). La prevención de la hipotensión y de la bradicardia deberá tomar en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de Dexmedetomidina. Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos al recibir Dexmedetomidina. Por lo tanto, se deberá administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina. 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. En base a 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. Los episodios clínicos de bradicardia o hipotensión podrán potenciarse cuando se coadministre Dexmedetomidina con Propofol o Midazolam. Por lo tanto, se deberá considerar la reducción de la dosis de Propofol o Midazolam. Los pacientes geriátricos de más de 65 años de edad, o los pacientes diabéticos hipovolémicos o con hipertensión arterial crónica son más propensos a la hipotensión y bradicardia con la administración de Dexmedetomidina. Todos los episodios que se presentaron se resolvieron espontáneamente o con tratamiento standard. Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga, asociada con los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales de la Dexmedetomidina y con las concentraciones plasmáticas relativamente superiores alcanzadas durante la infusión de carga. Ante la necesidad de intervención, podrá considerarse la reducción de la velocidad de esta infusión. Después de la dosis de carga predominan los efectos centrales de la Dexmedetomidina y la tensión arterial generalmente disminuye. Se han observado episodios clínicos de bradicardia y de paro sinusal asociados con la Dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con distintas vías de administración, incluyendo la administración en bolo o IV rápida de Dexmedetomidina. La Dexmedetomidina puede reducir el lagrimeo. Se podrá considerar la lubricación de los ojos del paciente al administrar Dexmedetomidina para evitar la sequedad corneana.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

Interacciones medicamentosas Generales:

Estudios *in vitro* 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:

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina y rocuronio. En un estudio de 10 voluntarios sanos, la administración de **Precedex**® durante 45 minutos a una concentración plasmática de 1 (un) ng/mL no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Dexmedetomidina. La Dexmedetomidina no fue mutagénica *in vitro*, ni en presencia ni en ausencia de activación metabólica, según el ensayo de mutación reversa bacteriana (*E. coli* y *Salmonella*) y el ensayo de mutación en células de mamíferos (linfoma de ratón). No se registró evidencia de clastogenicidad en el ensayo citogenético *in vitro* (linfocitos humanos), como así tampoco en presencia y ausencia de activación metabólica. En ratas se observó aumento de pérdida post-implantación y reducción de crías vivas a dosis SC de 200 mcg/kg.

Embarazo:

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto:

No se ha estudiado la seguridad del Clorhidrato de Dexmedetomidina durante el trabajo de parto ni en el parto, por lo tanto, no se recomienda su uso en obstetricia, incluyendo los partos por cesárea.

Lactancia:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL

No se sabe si el Clorhidrato de Dexmedetomidina se excreta en la leche materna. Dado que numerosas drogas sí lo hacen, se deberá tener cuidado cuando se administre una infusión de Clorhidrato de Dexmedetomidina a mujeres en período de amamantamiento.

Pediatría:

La seguridad y eficacia del Clorhidrato de Dexmedetomidina en niños por debajo de los 18 años de edad no han sido estudiadas.

Geriatria:

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo se observó una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en pacientes >65 años después de la administración de Dexmedetomidina. Por lo tanto, se podrá considerar una reducción en la dosis cuando se administre a pacientes de más de 65 años de edad (Véase Precauciones, Generales).

Reacciones adversas:

Los efectos adversos incluyen los datos de estudios clínicos de sedación en UCI en los cuales 576 pacientes recibieron Clorhidrato de Dexmedetomidina. En forma global, los episodios adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados fueron hipotensión, hipertensión, bradicardia, boca seca y náuseas. La siguiente tabla ilustra los episodios adversos más frecuentemente informados como emergentes del tratamiento y relacionados con el mismo.

Tabla

Episodios adversos emergentes y relacionados* con el tratamiento que se presentaron en >1% de todos los pacientes tratados con Dexmedetomidina en estudios de sedación con infusión continua en UCI de Fase II/III * Relacionados con el tratamiento incluyen aquellos episodios considerados posible, o probablemente relacionados con el tratamiento según evaluación de los investigadores y aquellos episodios para los cuales la causalidad era desconocida/inespecífica.

Episodio Adverso	Todos los pacientes tratados con dexmedetomidina (N=576)	Dexmedetomidina Randomizada (N=387)	Placebo (N=379)
Hipotensión	121 (21%)	84 (22 %) **	16 (4 %)
Hipertensión	64 (11%)	47 (12 %) **	24 (6 %)
Bradicardia	35 (6%)	20 (5 %) **	6 (2 %)
Sequedad de Boca	26 (5%)	13 (3 %)	4 (1 %)
Náuseas	24 (4%)	16 (4 %)	20 (5 %)
Somnolencia	9 (2%)	3 (< 1 %)	3 (<1 %)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

**** Diferencia estadísticamente significativa entre pacientes tratados con Dexmedetomidina aleatorizada y pacientes tratados con placebo, $p \leq 0,05$.**

Los siguientes episodios adversos son episodios emergentes del tratamiento (incidencia $\leq 1\%$) durante los estudios de Fase II/III con infusiones continuas en UCI en base a los datos de todos los pacientes tratados con Dexmedetomidina (N=576). Si bien los episodios informados se produjeron durante el tratamiento con Dexmedetomidina, no necesariamente fueron provocados por ella.

Generales:

Reacciones alérgicas, ascitis, dolor de espalda, dolor de pecho, edema, edema (periférico), anestesia liviana, síncope, síndrome de abstinencia.

Trastornos cardíacos generales:

Fluctuaciones en la tensión arterial, insuficiencia circulatoria, cianosis, ECG anormal, trastornos cardíacos, hipertensión agravada, hipertensión pulmonar, hipotensión postural.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

Mareos, cefalea, neuralgia, neuritis, neuropatía, parestesia, parálisis, paresia, trastornos del habla.

Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, diarrea, eructación, ulceración mucosa.

Trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos:

Arritmia, arritmia auricular, arritmia ventricular, bloqueo AV, bloqueo de rama, paro cardíaco, extrasístoles, bloqueo cardíaco, inversión de la onda T, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular.

Trastornos hepáticos y biliares:

Relación AG aumentada, función hepática anormal, aumento en la GGT, TGO y TGP, ictericia.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Acidosis, acidosis láctica, acidosis respiratoria, diabetes mellitus, hiperglucemia, hiperkalemia, hipervolemia, hipokalemia, hipoproteinemia, fosfatasa alcalina aumentada, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento del nitrógeno no proteico.

Trastornos musculoesqueléticos:

Debilidad muscular.

Trastornos mio/endo/pericárdicos y valvulares:

Angina pectoris, infarto de miocardio, isquemia miocárdica.

Trastornos plaquetarios, sanguíneos y de la coagulación:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

Trastornos de la coagulación, coagulación intravascular diseminada, hematoma, anormalidades plaquetarias, protrombina disminuida, trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad, confusión, delirio, depresión, alucinaciones, ilusiones, nerviosismo.

Trastornos del mecanismo de resistencia:

Infección, infección micótica, sepsis.

Sistema respiratorio:

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, apnea, obstrucción bronquial, broncoespasmo, tos, disnea, enfisema, hemoptisis, hemotórax, hipercapnia, hipoventilación, faringitis, pleuresía, neumonía, neumotórax, congestión pulmonar, edema pulmonar, depresión respiratoria, trastorno respiratorio, insuficiencia respiratoria, aumento del esputo, estridor.

Trastornos de piel y faneras:

Rash eritematoso, sudoración aumentada.

Trastornos urinarios:

Hematuria, insuficiencia renal aguda, función renal anormal, retención urinaria.

Trastornos vasculares (extracardiácos):

Hemorragia cerebral, isquemia periférica, trastorno vascular, vasodilatación.

Trastornos visuales:

Diplopía, fotopsia, visión anormal.

Trastornos leucocitarios:

Leucocitosis.

Sobredosis:

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

También se ha informado bradicardia con o sin hipotensión, y un caso de paro cardíaco con respuesta favorable a las maniobras de resucitación en un paciente que recibió 20 veces la dosis máxima recomendada, debido a que el Clorhidrato de Dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por el estímulo vagal, los médicos deben estar preparados para intervenir. En estudios clínicos, la atropina y el glucopirrolato fueron efectivos en el tratamiento de la bradicardia inducida por el **Precedex®**.

Almacenar en el envase original.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/mL**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. 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.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Precedex®-(Clorhidrato de Dexmedetomidina para infusión IV) 100 µg/mL como base.
Caja conteniendo 5 viales de 2 mL cada uno.

Hecho en EUA por:
Hospira, Inc.
Highway 301 North, Rocky Mount North Carolina, 27801, EUA

ADVERTENCIA:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. La seguridad y eficacia de este producto en mujeres embarazadas y en niños no ha sido establecida. La vía intravenosa sólo debe usarse cuando esté formalmente indicada o cuando la urgencia así lo requiera y/o cuando esté contraindicada otra vía de administración.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**