

PRECEDEX®

PRECEDEX®

Dexmedetomidina HCl 4µg/mL:

80 µg/ 20 mL, 200 µg/50 mL, 400 µg/100 mL.

Clorhidrato de Dexmedetomidina para infusión IV

No requiere dilución para administración.

Venta bajo prescripción médica.

Fórmula:

Cada mL contiene:

Clorhidrato de Dexmedetomidina 4.72 µg
(equivalente a 4.0 µg de Dexmedetomidina base),
Cloruro de sodio y agua uso inyectable c.s.

Acción terapéutica:

Potente y altamente selectivo agonista de los adrenerreceptores alfa 2.

Indicaciones

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

Farmacología Clínica:

Farmacodinamia

La Dexmedetomidina es un potente y altamente selectivo agonista de los adrenerreceptores alfa 2 con una gran cantidad de propiedades farmacológicas. Brinda sedación y analgesia. En un estudio en voluntarios sanos (N=10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de los límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria. PRECEDEX® permite que los pacientes puedan despertarse fácilmente y cooperar. Entre otras propiedades simpaticolíticas se encuentran: menor grado de ansiedad, estabilidad hemodinámica, disminución de la respuesta de las hormonas al estrés y la reducción de la presión intraocular. Se cree que la acción sedante de la Dexmedetomidina está mediada principalmente por los adrenerreceptores alfa 2 post sinápticos, que a su vez actúan sobre la proteína G sensible a

la toxina pertussis, lo que provoca un aumento de la capacidad de conducción a través de los canales de potasio. Los efectos sedantes de la Dexmedetomidina son debidos a su acción sobre el *locus ceruleus*. Se cree que la acción analgésica es mediada por mecanismos de acción similar a nivel cerebral y en la médula espinal. La selectividad alfa 2 se ha demostrado después de dosis pequeñas y medianas administradas lentamente.

La actividad alfa 2 y alfa 1 se ha observado después de una administración rápida o con dosis muy altas. La Dexmedetomidina no tiene afinidad por los receptores 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 al estrés de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea. Estos efectos se confirmaron en estudios de fase III con pacientes que requerían cuidados intensivos. Se llevaron a cabo dos estudios de fase III sobre la sedación en UCI para comparar los efectos del Clorhidrato de Dexmedetomidina con los del placebo, donde se incluyó Propofol o Midazolam como medicaciones de rescate para la sedación. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil único del Clorhidrato de Dexmedetomidina.

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. Además, por lo menos el 60% de los pacientes tratados con Clorhidrato de Dexmedetomidina no necesitaron Midazolam ni Propofol para alcanzar los niveles clínicamente indicados de sedación, en comparación con aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con placebo que requirieron > 4 mg de Midazolam o >50 mg de Propofol. Además, un 21% de aquellos pacientes que recibieron Dexmedetomidina requirió solo niveles subterapéuticos de sedantes.

Analgesia:

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

Menor grado de ansiedad.

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

Estabilidad hemodinámica:

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

Farmacocinética

Después de la administración de PRECEDEX®/Clorhidrato de Dexmedetomidina, la Dexmedetomidina exhibe las siguientes características farmacocinéticas: fase de distribución rápida con una vida media

distribución ($t_{1/2\alpha}$) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado estable (VEE) de aproximadamente 118 litros. El aclaramiento tiene un valor estimado de alrededor de 39L/h. el peso corporal promedio asociado con esta estimación de aclaramiento fue de 72 kg.

La Dexmedetomidina se elimina casi totalmente metabolizada; un 95% de la dosis radiomarcada se excreta en la orina y un 4% en las heces. Los principales metabolitos excretados son glucurónidos.

La unión de las proteínas del Clorhidrato de Dexmedetomidina se evaluó en el plasma de los hombres y mujeres sanos: la unión promedio fue de 94% y constante con todas las concentraciones estudiadas. La unión a las proteínas fue similar en mujeres y hombres.

La fracción del Clorhidrato de Dexmedetomidina que se unió a las proteínas plasmáticas fue estadísticamente mucho menor en personas con deterioro hepático comparado con la de los voluntarios sanos. La posibilidad de desplazamiento de la unión del Clorhidrato de Dexmedetomidina por parte de Fentanilo, Ketorolaco, Teofilina, Digoxina y Lidocaína fue explorada *in vitro*, lo que mostro un cambio imperceptible en la unión del clorhidrato con las proteínas plasmáticas.

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

Farmacocinética en niños:

La farmacocinética de Precedex® fue determinada en 124 niños ingresados en Unidades de Cuidado Intensivo, con edades entre las 28 semanas de edad gestacional hasta los 17 años, utilizando métodos para medir la farmacocinética. La depuración de Precedex® ajustada por peso generalmente se encuentra disminuida y va en aumento con el aumento de la edad para los niños

entre un mes de edad y los 17 años. La depuración de Precedex® ajustada por peso en los neonatos entre las 28 semanas de edad gestacional hasta los menores de un mes de edad fue similar a la vista en niños mayores entre los 6 a los 17 años de edad. El volumen de distribución ajustado por peso para Precedex® fue constante en los rangos comprendidos entre las 28 semanas de edad gestacional y los 17 años de edad.

Deterioro hepático:

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

Los valores de aclaramiento promedio en pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo fueron de 74%, 64%, y 53%, de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente.

Los valores promedio de aclaramiento de la droga libre fueron de 59%, 51% y 32% de los observados en voluntarios sanos, respectivamente. Aunque el Clorhidrato de Dexmedetomidina se dosifica hasta alcanzar el efecto deseado, puede resultar necesario considerar una reducción de la dosis de acuerdo con el grado de deterioro hepático.

Deterioro renal:

La farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina (C_{max} , T_{max} , AUC, CL, $T_{1/2}$ y Vss) no fue diferente con los pacientes con deterioro renal severo (CL CR : <30mL/min) comparada con la de los voluntarios sanos.

Sin embargo, la farmacocinética de los metabolitos de la Dexmedetomidina no ha sido evaluada en pacientes con función renal disminuida. Debido a que la mayoría de los metabolitos son excretados por la orina, es posible que los metabolitos se acumulen durante infusiones prolongadas en aquellos pacientes con la función renal disminuida (ver Precauciones, 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 ancianas (>65 años).

Niños:

La seguridad y eficacia de Precedex® en niños no ha sido adecuadamente establecida.

Se estudiaron 319 pacientes pediátricos ingresados a unidades de cuidados intensivos, con edades comprendidas entre las 28 semanas de edad gestacional y los 17 años, que recibieron dosis de mantenimiento entre 0.05 µg/kg/h a 2.0 µg/kg/h, por 24 horas. *Ver Farmacocinética, dosificación y eventos adversos*

Función hepática dañada:

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

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.

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:

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con dosis controlada se efectuó para evaluar la seguridad y eficacia de PRECEDEX® en pacientes pediátricos inicialmente intubados y mecánicamente ventilados (n=175) desde un mes hasta < 17 años de edad, requiriendo sedación en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos hasta por 24 horas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis alta de mantenimiento (0.1 – 1.4 mcg/Kg/h n=86) o dosis baja de mantenimiento (0.025-0.5 mcg/Kg/h n=89) después de recibir una dosis de carga durante 10 minutos. Los sujetos se agruparon también por edad; el grupo de edad I incluyó sujetos ≥ 1 mes a < 24 meses de edad; el grupo II incluyó sujetos ≥ 24 meses a < 17 años de edad. Dentro de cada grupo de tratamiento, las dosis se estratificaron de acuerdo a la presencia o ausencia de bypass cardiopulmonar (CBP).

El parámetro principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que no requirieron midazolam de rescate. Para los grupos combinados por edad, se observó un efecto dosis-respuesta no significativo (p=0.275), con más sujetos (54.3%) en el grupo de dosis nivel 2 que no requirieron rescate con midazolam para mantener el nivel de sedación buscado que los del grupo de dosis nivel 1 (44.6%) para edades de 1 mes a < 17 años. De esta manera, La eficacia de PRECEDEX® en niños no ha sido adecuadamente establecida. Para los sujetos que requirieron rescate con midazolam para mantener la sedación, la mediana de la dosis de rescate de midazolam fue baja (1.97-2.0 mg). Tanto la dosis Nivel 1 y la dosis nivel 2 fueron eficaces para mantener el nivel de sedación blanco [University of Michigan Sedation

Scale (UMSS) 1 a 3 con un promedio de porcentaje de rango en tiempo > 94%.

Administración:

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

PRECEDEX®(4µg/ml): No requiere dilución para su administración ya que viene lista para su infusión.

Un Equipo/Bomba de infusión controlada debe ser utilizado para administrar el Clorhidrato de Dexmedetomidina.

El Clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas.

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

El producto está diseñado para usarse en un solo paciente.

Compatibilidad:

El Clorhidrato de Dexmedetomidina ha demostrado ser compatible cuando se 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 sustituto de 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 formula
En niños y Pacientes menores de 18 años .

Precauciones y Advertencias

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con abuso y dependencia de drogas .

Puede producir taquifilaxia y tolerancia.

Durante la administración de Dexmedetomidina se recomienda monitoreo electrocardiográfico (ECG), de la tensión arterial y de la saturación de oxígeno en forma continua.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos preexistentes (bloqueo cardiaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia cardiaca, 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 cardiaca. 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 deberán 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 co-administración de dexmedetomidina podría tener efectos farmacodinámicos aditivos, debiéndose administrarse con precaución, y titularse cuidadosamente.”

Dosificación y Grupo Etario:



Para pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 µg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.4 µg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ser ajustada para alcanzar el nivel de sedación deseado.

No hay estudios suficientes en niños y menores de 18 años

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 de los pacientes que reciben Dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alertas al ser estimulados. Este es un componente previsto de la sedación con Dexmedetomidina y no deberá considerarse como falta de eficacia en ausencia de otra sintomatología clínica. La Dexmedetomidina ha sido 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.

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

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 exmedetomidina y el Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministren con Clorhidrato de Dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis con estos agentes.

Bloqueantes neuromusculares:

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas

con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina y rocuronio.

Efectos adversos:



Los efectos adversos incluyen los datos de estudios clínicos de sedación en UCI en los cuales 576 pacientes recibieron Clorhidrato de Dexmedetomidina.

En forma global, los episodios adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados fueron hipotensión, bradicardia, boca seca y náusea.

La siguiente tabla ilustra los episodios adversos más frecuentemente informados como emergentes del tratamiento y relacionados con el mismo.

Tabla

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

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

*Relacionados con el tratamiento incluyen aquellos episodios considerados posibles, o probablemente relacionados con el tratamiento según evaluación de los investigadores y aquellos episodios para los cuales la causalidad era desconocida/inespecífica.

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

Pediatría

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

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

Sobredosis:

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

También se ha informado bradicardia con o sin hipotensión, y un caso de paro cardiaco con respuesta favorable a las maniobras de resucitación en un paciente que recibió 20 veces la dosis máxima recomendada, debido a que el Clorhidrato de Dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por el estímulo vagal, los médicos deben estar preparados para intervenir.

En estudios clínicos, la atropina y el glucopirrolato fueron efectivos en el tratamiento de la bradicardia inducida por el PRECEDEX®

Almacenar en el envase original.

Almacenar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. No requiere refrigeración.

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.

Hecho en EUA por:

Hospira, Inc.
ubicada en 1776 North Centennial Drive,
McPherson, KS 67460-1247, USA

EUA

Importado y distribuido por:

Colombia: Hospira Limitada, Bogotá D.C.
Colombia.

Precedex 80 µg/ 20 mL RS INVIMA 2016M-0016772

Precedex 200 µg/ 50 mL INVIMA 2016M-0016770

Precedex 400 µg/ 100 mL INVIMA 2016M-0016769