

REF. RF2189541/24

REG. ISP F-28278/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 µg/250 mL
(Dexmedetomidina Clorhidrato)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PRECEDEX Solución Inyectable 1000 µg/250 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de Precedex contiene:

Clorhidrato de dexmedetomidina 4,72 µg (equivalente a 4 µg de dexmedetomidina base) y 9 mg de cloruro de sodio en agua para inyección. La solución no contiene conservantes ni aditivos ni estabilizadores químicos.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable para perfusión IV.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicado como sedante en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica prolongada. Sedación de pacientes no intubados, durante v/o con anterioridad a procedimientos quirúrgicos u otros.

Pediátricos

Pediátricos (<18 años): No se recomienda el uso de Precedex[®] en niños (ver secciones 4.7 Reacciones adversas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Geriátricos

Geriátricos (>65 años): Se recomienda ajustar la dosis en esta población (ver sección 4.2 Dosis y método de administración).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

4.2 Dosis y método de administración

Consideraciones de dosificación

- Precedex se debe usar únicamente en instalaciones con personal y equipos adecuados en materia de anestesia, reanimación y monitorización cardiovascular.
- Precedex está indicado para la sedación intravenosa a corto plazo. Precedex no se debe usar, en general, por una duración mayor de 24 horas. Su uso continuado más allá de las 24 horas debe determinarse sobre la base de una evaluación atenta de las condiciones del paciente.
- Precedex se debe administrar mediante un dispositivo de perfusión controlado con precisión adecuada.
- La respiración debe ser monitoreada en pacientes no intubados debido al riesgo de depresión respiratoria y en algunos casos apnea.
- La dosis debe individualizarse y ajustarse al efecto clínico deseado.

Información de asesoramiento para pacientes

- Se debe informar a los pacientes que la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los niveles de oxígeno se controlarán continuamente durante la perfusión de Precedex y, según corresponda clínicamente, después de la suspensión.
- Cuando se perfunde Precedex durante más de 6 horas, se debe informar a los pacientes para que notifiquen el nerviosismo, la agitación y los dolores de cabeza que pueden presentarse hasta 48 horas después de la suspensión de Precedex.
- Adicionalmente, se debe informar a los pacientes para que reporten los síntomas que pueden presentarse dentro de las 48 horas posteriores a la administración de Precedex, como: debilidad, confusión, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolor abdominal, antojos de sal, diarrea, estreñimiento, mareos o aturdimiento.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

Sedación en la unidad de cuidados intensivos

Tratamiento inicial

- Precedex se debe usar en pacientes adultos intubados y sedados en un entorno de cuidados intensivos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

- Una evaluación del nivel de sedación y la necesidad de Precedex debe preceder el inicio de tratamiento con Precedex.
- En el caso de pacientes convertidos de un tratamiento sedante alternativo, por lo general, no es necesaria una dosis de carga. Se debe iniciar la administración de Precedex con una perfusión de carga de hasta 1 µg/kg durante 20 minutos, de ser necesario.

Mantenimiento

- Los pacientes adultos, por lo general, requerirán perfusión de mantenimiento de 0,2 a 1,1 µg/kg/h. La velocidad de la perfusión de mantenimiento se debe ajustar hasta alcanzar el grado de sedación óptimo. Se debe recomendar la precaución cuando se utilizan dosis más altas que 0,7 µg/kg/h. Hay experiencia limitada con dosis más altas que 1,1 µg/kg/h. No se debe intentar utilizar una dosis más alta que 1,4 µg/kg/h.
- El uso de Precedex más allá de las 24 horas se debe evaluar de modo individual. Los pacientes deben ser evaluados en intervalos regulares en función de la necesidad de sedación continuada. La experiencia de Precedex durante más de 4 días es limitada.
- Se debe agregar otro sedante intravenoso (p. ej., midazolam o propofol) de conformidad con la evaluación clínica. También se pueden usar opioides o bloqueantes neuromusculares, sobre la base de una evaluación individual.
- La necesidad de perfusión continua de Precedex después de la extubación se debe evaluar de manera individual. En pacientes posquirúrgicos en la UCI expuestos durante <24 horas, la dosis de Precedex se debe reducir a la mitad después de la extubación. En estudios clínicos, la media de tiempo de perfusión continuada observada después de la extubación en estos pacientes posquirúrgicos en la UCI fue de, aproximadamente, 6,6 horas.
- Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis tanto de las perfusiones de carga como de las de mantenimiento en pacientes con función hepática deteriorada y en pacientes de más de 65 años.

Sedación consciente

- Sobre la base de las Escalas de la Evaluación de Vigilia/Sedación de Ramsay y por parte del Observador, la perfusión de carga proporciona un inicio eficaz desde el punto de vista clínico de la sedación de 10 a 15 minutos después del inicio de la perfusión.
- Para el uso en el cuidado anestésico monitorizado, se deben usar un bloqueo nervioso adecuado y/o infiltración local.
- Para intubación con fibroscopio, debería aplicarse en la vía respiratoria superior anestesia tópica con formulaciones adecuadas de lidocaína.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Tratamiento inicial

- En pacientes adultos, por lo general, Precedex se inicia con una perfusión de carga de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 10 min.
- En pacientes de más de 65 años o en quienes se realicen procedimientos menos invasivos, tales como cirugías oftalmológicas, puede ser adecuada una perfusión de carga de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrados durante 10 min.

Mantenimiento

- La perfusión de mantenimiento de Precedex, por lo general, se inicia con 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y luego se ajusta hasta alcanzar el efecto clínico deseado con dosis que oscilen entre los 0,2 y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. La velocidad de la perfusión de mantenimiento se debe ajustar hasta alcanzar el grado de sedación deseado.
- Después de la carga en casos de intubación vigil con fibroscopio, se recomienda una dosis fija de mantenimiento de 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ hasta que el tubo endotraqueal esté asegurado.

Ajuste de dosis

Debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de Precedex o de otros anestésicos, sedantes, somníferos u opioides concomitantes cuando se los administre simultáneamente.

Geriátricos: Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis tanto de las perfusiones de carga como de las de mantenimiento en pacientes de más de 65 años.

Insuficiencia hepática: Se debe considerar una reducción de la dosis tanto para las perfusiones de carga como para las de mantenimiento en pacientes con función hepática alterada.

Insuficiencia renal: Se recomienda precaución general en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.1 Indicaciones terapéuticas).

Pediátricos: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de clorhidrato de dexmedetomidina en niños (ver secciones 4.1 Indicaciones terapéuticas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Reconstitución

Precedex[®] solución inyectable 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se suministra en recipientes de vidrio que contienen una solución de clorhidrato de dexmedetomidina premezclada y lista para usar en cloruro de sodio al 0,9% en agua para inyección. No es necesario diluir más estas preparaciones (ver sección 6.3 Precauciones especiales de almacenamiento).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Administración

Compatibilidad con otros líquidos

Precedex[®] ha demostrado ser compatible cuando se lo administra con los siguientes fluidos intravenosos: Solución de Ringer lactato, dextrosa al 5% en agua para inyección, cloruro de sodio al 0,9% en agua para inyección, manitol en agua para inyección al 20%.

Se ha demostrado que la dexmedetomidina es compatible con soluciones acuosas de los siguientes medicamentos cuando se los administró a través de inyecciones en Y: tiopental sódico, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, bromuro de glicopirrolato, clorhidrato de fenilefrina.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para verificar su claridad, partículas, precipitados y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No se deben utilizar soluciones que muestren turbidez, partículas, precipitados, decoloración o fugas. Deseche la porción no utilizada.

Compatibilidad con la goma natural

Los estudios de compatibilidad han demostrado el potencial de absorción de Precedex respecto a determinados tipos de goma natural. Si bien Precedex se administra según el efecto, se recomienda emplear componentes de administración elaborados con juntas sintéticas o juntas de goma natural recubiertas.

Incompatibilidades

La perfusión de Precedex no debe administrarse de manera concomitante con sangre, suero o plasma a través del mismo catéter intravenoso, puesto que no se ha establecido la compatibilidad física.

Se ha demostrado que Precedex no es compatible cuando se administra con los siguientes medicamentos: anfotericina B, diazepam.

Dosis olvidada

Esta información no está disponible para este medicamento.

4.3 Contraindicaciones

Precedex[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación, incluyendo cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase, ver sección 6. Particularidades farmacéuticas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Generales

Precedex debe ser administrado sólo por personas capacitadas en el manejo de pacientes en la unidad de cuidados intensivos o quirófanos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de Precedex, los pacientes deben ser controlados continuamente.

Riesgo de mortalidad

En un ensayo controlado pragmático publicado (SPICE III), 3904 pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) de adultos enfermos críticamente ventilados fueron asignados al azar a dexmedetomidina como sedante primario o cuidado habitual. No hubo diferencia general en la mortalidad a los 90 días entre el grupo de dexmedetomidina y el grupo de cuidado habitual (mortalidad del 29,1% en ambos grupos), pero se observó heterogeneidad del efecto de la edad sobre la mortalidad. En un análisis exploratorio de subgrupos, la dexmedetomidina se asoció con una mayor mortalidad en comparación con el cuidado habitual en pacientes menores de la mediana de edad de 63,7 años (diferencia de riesgo 4,4; intervalo de confianza del 95 %: 0,8 a 7,9).

En un análisis posterior publicado del estudio SPICE III, la dexmedetomidina se asoció con una mayor mortalidad en pacientes de 65 años y menores (tasa de probabilidades 1,26; intervalo de confianza del 95 %: 1,02 a 1,56) en comparación con el cuidado habitual. Aunque se desconoce el mecanismo, la heterogeneidad del efecto de la edad sobre la mortalidad fue más prominente en pacientes ingresados por razones distintas a la atención posoperatoria y aumentó con el aumento de la gravedad de la enfermedad según las puntuaciones de la Evaluación de la Salud Crónica y Fisiología Aguda (APACHE, por sus siglas en inglés) II (sin el componente de edad).

Se desconoce la importancia de estos hallazgos, pero deben sopesarse frente al beneficio clínico esperado de la dexmedetomidina en comparación con sedantes alternativos en pacientes más jóvenes.

Cardiovascular

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

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

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

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

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

Dependencia/Tolerancia

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

Endocrinas y metabólicas

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)

Hipertermia

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

Hepáticas/Biliares/Pancreáticas

Puesto que la eliminación de Precedex disminuye con la gravedad de la disfunción hepática, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática (ver sección 4.2 Dosis y método de administración).

Consideraciones perioperatorias**Excitabilidad**

- Se ha observado que algunos pacientes se encontraban excitables y alertas a los estímulos mientras recibían Precedex. Esto no debe considerarse por sí solo un indicio de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Abstinencia**Unidad de cuidados intensivos**

- Precedex[®] está indicado para la sedación de pacientes adultos previamente intubados y con ventilación mecánica, en recuperación en una unidad de cuidados posoperatorios o en un entorno de cuidados intensivos. Durante el uso de Precedex en un entorno de cuidados intensivos, se debe monitorizar a los pacientes de manera continua, particularmente en función de sus indicadores de seguridad cardiovascular.
- Con la administración de Precedex a adultos durante más de 24 h, independientemente de la dosis, los eventos adversos más frecuentes relacionados con el retiro de Precedex en las 48 h posteriores a la discontinuación fueron ansiedad (6%), agitación (5%), náuseas (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómitos (3%). Es posible que sea necesario administrar tratamiento sintomático para estos eventos adversos.
- La taquicardia y la hipertensión asociadas con catecolaminas elevadas pueden producirse con los eventos mencionados previamente o después de ellos. Se produjo taquicardia que requirió intervención en las 48 h posteriores a la discontinuación de Precedex en el 8% de los pacientes, e hipertensión que requirió intervención en las 48 h posteriores a la discontinuación de Precedex[®] en el 4% de los pacientes. En caso de que se produzcan taquicardia y/o hipertensión tras la suspensión de Precedex, se indica tratamiento de soporte.

Sedación consciente

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Renales

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

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

Poblaciones especiales**Pediátricos**

No se recomienda el uso de Precedex en niños (ver secciones 4.7 Reacciones adversas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Geriátricos

El perfil farmacocinético de Precedex no se vio alterado por la edad. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe prestar atención a la selección de la dosis en estos pacientes, y puede ser útil monitorizar la función renal.

Sedación en la unidad de cuidados intensivos

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

Sedación consciente

En los estudios clínicos, 131 pacientes en total eran mayores de 65 años. Un total de 47 pacientes tenían 75 años y más. La hipotensión se produjo con una mayor incidencia en los pacientes tratados con Precedex[®] de 65 años y más (72%) y de 75 años y más (74%) en comparación con los pacientes de <65 años (47%). Los criterios preespecificados en relación con los signos vitales que se deben informar como reacciones adversas se incluyen en notas al pie debajo de la Tabla 3 (ver sección 4.7 Reacciones adversas). Con respecto a los pacientes mayores de 65 años, se recomienda una dosis de carga reducida de 0,5 µg/kg administrada durante 10 minutos y se debe considerar la posibilidad de una reducción en la perfusión de mantenimiento (ver sección 4.2 Dosis y método de administración).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**Interacciones medicamento-medicamento**

Los medicamentos enumerados en esta tabla se basan en informes de casos o estudios de interacción de medicamentos, o interacciones potenciales debido a la magnitud y gravedad esperadas de la interacción (es decir, aquellos identificados como contraindicados).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

[Nombre propio/común]	Fuente de evidencia	Efecto	Comentario clínico
Anestésicos/sedantes/hipnóticos/opiáceos	EC	Es probable que la administración de Precedex 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 Precedex y el isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a posibles interacciones farmacodinámicas, cuando se coadministren con Precedex podrá ser necesaria una reducción en la dosis de Precedex o del anestésico, sedante, hipnótico u opioide concomitante.
Citocromo P450	T	Los estudios <i>in vitro</i> en microsomas hepáticos humanos no demostraron indicios de interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450 que puedan ser de relevancia clínica.	Sin relevancia clínica conocida.
Medicamentos con actividades cardiovasculares	T	Se sabe que Precedex está asociado con hipotensión y bradicardia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Sin embargo, también se le puede asociar con hipertensión transitoria o paradójica que podría producirse durante el tratamiento inicial y en el tratamiento de mantenimiento.	Se deben repasar los medicamentos concomitantes que actúen en el sistema cardiovascular, además de disminuir la dosis de dexmedetomidina y/o usar un vasodilatador.
Bloqueantes neuromusculares	EC	En un estudio de 10 voluntarios adultos 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.	Sin relevancia clínica conocida.

Leyenda: C = Caso de estudio; EC = Ensayo clínico; T = Teórico

Interacciones entre medicamentos y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio

No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres embarazadas

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que la dexmedetomidina atraviesa la barrera placentaria en estudios publicados tanto en animales como en humanos.

La limitada información disponible sobre el uso de Precedex durante el embarazo no es suficiente para informar un riesgo de malformaciones congénitas o aborto espontáneo asociado con el medicamento. Precedex debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Se ha informado que la exposición prenatal a la dexmedetomidina puede estar asociada con algún grado de deterioro funcional al nacer en algunos recién nacidos.

Trabajo de parto y parto: La administración perioperatoria de dexmedetomidina en mujeres embarazadas que recibieron anestesia general para una cesárea electiva se asoció con un tiempo más largo para la recuperación clínica y la extubación en comparación con otros agentes anestésicos.

Por lo tanto, no se recomienda Precedex durante el trabajo de parto y el parto, incluidos los partos por cesárea.

Lactancia

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

4.7 Reacciones adversas

Resumen de reacciones adversas

El uso de Precedex[®] se ha asociado a las siguientes reacciones adversas:

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Reacciones adversas en estudios clínicos

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas. Las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos; por lo tanto, pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no debe compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento. La información de reacciones adversas medicamentosas de estudios clínicos puede ser útil para identificar y aproximar las tasas de reacciones adversas a los medicamentos en el uso real.

Sedación en la unidad de cuidados intensivos

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

Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento que se produjeron en >1% de todos los pacientes adultos tratados con dexmedetomidina en los estudios aleatorizados, controlados con placebo, de sedación en la unidad de cuidados intensivos mediante perfusión continua por períodos breves

Sistema corporal / Evento adverso	Aleatorizados a dexmedetomidina* (N=387)	Placebo con rescate de midazolam (N=181)	Placebo con rescate de propofol (N=198)
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático			
Anemia	3%	4%	1%
Trastornos cardíacos			
Fibrilación auricular	4%	4%	3%
Bradicardia	7%	3%	2%
Taquicardia	3%	7%	3%
Trastornos gastrointestinales			
Sequedad bucal	3%	2%	<1%
Náuseas	11%	9%	10%
Sed	2%	<1%	<1%
Vómitos	4%	6%	6%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Sistema corporal / Evento adverso	Aleatorizados a dexmedetomidina* (N=387)	Placebo con rescate de midazolam (N=181)	Placebo con rescate de propofol (N=198)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración			
Fiebre	5%	6%	4%
Hiperpirexia	2%	3%	2%
Dolor	2%	3%	1%
Rigidez	2%	3%	4%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Acidosis	2%	<1%	3%
Hiper glucemia	2%	3%	1%
Trastornos del sistema nervioso			
Agitación	2%	3%	3%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Hipoxia	4%	5%	3%
Derrame pleural	2%	<1%	2%
Trastornos renales y urinarios			
Oliguria	2%	1%	<1%
Trastornos vasculares			
Hemorragia	3%	6%	4%
Hipotensión	28%	15%	10%
Hipertensión	16%	13%	23%

*Datos combinados de estudios realizados en pacientes adultos posquirúrgicos en recuperación en el entorno de una UCI.

Sedación en la unidad de cuidados intensivos de duración más prolongada

La información de eventos adversos se deriva de estudios en que se administraron Precedex o un control activo como perfusión continua para el mantenimiento de la sedación en las Unidades de Cuidados Intensivos de tres estudios que incluyeron pacientes adultos de unidades de cuidados intensivos médicas, quirúrgicas y traumatológicas. La dosis media total de Precedex fue 53,6 µg/kg, con una velocidad de perfusión media por hora de 0,76 µg/kg/h (desviación estándar = 0,36 µg/kg/h). La duración media de la perfusión de Precedex fue 65,5 h (desviación estándar = 59,70 h). La mayoría de los pacientes (68,6%, 506/737) recibieron Precedex durante 72 horas o menos, y un 26,7% (197/737) durante 24 h o menos. La población con Precedex tenía entre 18 y 97 años, el 49,5% eran ≥65 años, el 59% eran hombres y el 91,3% eran caucásicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Los eventos adversos emergentes del tratamiento se proporcionan en la Tabla 2 y reflejan los índices de incidencia en los grupos de Precedex y control activo. Los eventos adversos más frecuentes con Precedex fueron hipotensión y bradicardia, en consonancia con efectos fisiológicos de los agonistas adrenérgicos α_2 (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Tabla 2: Eventos adversos emergentes del tratamiento que se produjeron en >2% de los pacientes con Precedex en estudios de sedación en la unidad de cuidados intensivos por períodos prolongados¹

Sistema corporal / Evento adverso	Control activo 1 N=247	Control activo 2 N=372	Precedex N=737
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático			
Anemia	2%	5%	4%
Trastornos cardiacos			
Fibrilación auricular	12%	10%	8%
Bradicardia	10%	13%	25%
Bradicardia que requiere intervención	5%	1%	6%
Taquicardia	11%	32%	26%
Taquicardia supraventricular	4%	2%	3%
Taquicardia que requiere intervención	6%	6%	7%
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	4%	2%	6%
Diarrea	5%	3%	4%
Estreñimiento	1%	5%	4%
Vómito	2%	3%	4%
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración			
Pirexia	2%	6%	5%
Infecciones e infestaciones			
Sepsis	1%	2%	2%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos			
Complicación de la intubación endotraqueal	3%	2%	2%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia	0%	2%	4%
Hipoglucemia	1%	3%	4%
Hipopotasemia	2%	7%	7%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Sistema corporal / Evento adverso	Control activo 1 N=247	Control activo 2 N=372	Precedex N=737
Trastornos del sistema nervioso			
Agitación	11%	13%	10%
Síndrome de abstinencia	3%	2%	3%
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	8%	3%	7%
Delirio	7%	6%	4%
Insomnio	1%	2%	4%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Síndrome de distrés respiratorio agudo	3%	1%	2%
Insuficiencia respiratoria	5%	3%	3%
Derrame pleural	11%	3%	3%
Neumonía	2%	4%	4%
Trastornos vasculares			
Hipertensión	15%	33%	32%
Hipertensión que requiere intervención	12%	20%	17%
Hipotensión	11%	27%	31%
Hipotensión que requiere intervención	11%	14%	17%

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

Sedación consciente

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)

Tabla 3: Eventos adversos con una incidencia de >2% — Población adulta con sedación consciente

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

¹ La bradicardia se definió en términos absolutos y relativos como <40 lpm o un valor $\leq 30\%$ inferior al valor previo a la perfusión del medicamento del estudio.

² La taquicardia se definió en términos absolutos y relativos como >120 lpm o un valor $\geq 30\%$ superior al valor previo a la perfusión del medicamento del estudio.

³ La depresión respiratoria se definió en términos absolutos y relativos como frecuencia respiratoria (FR) de <8 lpm o una disminución del >25% respecto del valor basal.

⁴ La hipoxia se definió en términos absolutos y relativos como SpO₂ del <90% o una disminución del 10% respecto del valor basal.

⁵ La hipotensión se definió en términos absolutos y relativos como presión arterial sistólica de <80 mmHg o $\leq 30\%$ inferior al valor previo a la perfusión del medicamento del estudio, o presión arterial diastólica de <50 mmHg.

⁶ La hipertensión se definió en términos absolutos y relativos como presión arterial sistólica de >180 mmHg o $\geq 30\%$ superior al valor previo a la perfusión del medicamento del estudio, o presión arterial diastólica de >100 mmHg.

Reacciones adversas en ensayos clínicos – Pediátricos

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Reacciones adversas poscomercialización

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

La hipotensión y la bradicardia fueron las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la administración de Precedex durante el uso posterior a la aprobación del medicamento.

Tabla 4: Eventos adversos que se presentaron durante el uso posterior a la aprobación de Precedex

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

4.8 Sobredosis

La tolerabilidad de Precedex se evaluó en un estudio en el que se les administraron dosis iguales y superiores a la dosis recomendada de 0,2 a 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ a sujetos adultos sanos. La concentración máxima en sangre alcanzada en este estudio fue aproximadamente 6 veces el límite superior del rango terapéutico. Los efectos más notables observados en dos sujetos que alcanzaron las concentraciones plasmáticas más elevadas fueron bloqueo AV de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó ningún compromiso hemodinámico con el bloqueo AV y el bloqueo cardíaco se resolvió espontáneamente en un minuto.

Cuatro pacientes adultos recibieron una sobredosis de Precedex en los estudios de sedación en la unidad de cuidados intensivos. Un paciente recibió una dosis de carga de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 10 min (dos veces la dosis de carga recomendada). Otros dos pacientes que recibieron una dosis de carga de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 10 min presentaron bradicardia y/o hipotensión. Un paciente que recibió una dosis de carga en bolo de Precedex no diluido (19,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) tuvo un paro cardíaco y fue reanimado satisfactoriamente.

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de medicamentos, comuníquese con su centro regional de control de envenenamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Precedex es un agonista adrenérgico α_2 relativamente selectivo que posee propiedades sedantes. La selectividad respecto de α_2 se observa en animales tras la perfusión intravenosa lenta de dosis bajas e intermedias (de 10 a 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Se observa la actividad tanto de α_1 como de α_2 tras la perfusión intravenosa lenta de dosis altas (≥ 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) o con la administración intravenosa rápida.

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

Ensayos clínicos

Ensayos clínicos por indicación

La seguridad y la eficacia de Precedex se evaluó en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, en 1.185 pacientes.

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos <24 horas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados por placebo incluyeron 754 pacientes adultos tratados en una unidad quirúrgica de cuidados intensivos. Inicialmente, todos los pacientes se intubaron y se les administró ventilación mecánica. Estos ensayos evaluaron las propiedades sedantes del clorhidrato de dexmedetomidina mediante la comparación de la cantidad de medicamento de rescate (midazolam en un ensayo y propofol en el segundo) necesaria para obtener un nivel específico de sedación (mediante la escala de sedación estandarizada de Ramsay) entre clorhidrato de dexmedetomidina y placebo desde el comienzo del tratamiento hasta la extracción del tubo o una duración total del tratamiento de 24 horas. El nivel de la Escala de Sedación de Ramsay se muestra en la Tabla 5.

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

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

El análisis primario prospectivo evaluó los efectos sedantes de Precedex[®] en comparación con el porcentaje de pacientes que alcanzaron un puntaje de sedación de Ramsay ≥ 3 durante la intubación sin la administración de medicación de rescate adicional. Un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo de clorhidrato de dexmedetomidina mantuvieron un puntaje de sedación de Ramsay ≥ 3 sin la administración de midazolam de rescate en comparación con el grupo de placebo (ver la Tabla 6).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Tabla 6: Administración de Midazolam como medicamento de rescate durante la intubación (ITT), Estudio Uno			
	Placebo N=175	Precedex N=178	Valor <i>p</i>
Administración de midazolam categorizado			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	<0,001*
0-4 mg	34 (19%)	36 (20%)	
>4 mg	98 (56%)	34 (19%)	

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

*Chi cuadrado.

En un segundo estudio, se aleatorizaron 198 pacientes adultos a quienes se administró placebo y 203 pacientes a quienes se administró Precedex por perfusión intravenosa, a una dosis de 0.4 µg/kg/h (con un ajuste permitido entre 0,2 y 0,7 µg/kg/h) después de una perfusión de carga inicial de un µg/kg por vía intravenosa durante 10 minutos. Se ajustó la perfusión del medicamento del estudio para mantener un puntaje de sedación de Ramsay de ≥ 3 . Se permitió a los pacientes recibir propofol de “rescate” según fuera necesario para aumentar la perfusión del medicamento del estudio. Además, se administró sulfato de morfina según fuera necesario para el dolor.

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo de Precedex[®] en comparación con el grupo de placebo mantuvo un puntaje de sedación Ramsay de ≥ 3 sin recibir ningún rescate de propofol (ver la Tabla 7).

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

* Chi cuadrado

Sedación Consciente

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

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

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

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

Se administró a los pacientes de manera aleatoria una perfusión de carga de Precedex 1 µg/kg, 0,5 µg/kg, o placebo (solución salina normal) durante 10 minutos seguido por una perfusión de mantenimiento a partir de 0,6 µg/kg/h. La perfusión de mantenimiento del medicamento del estudio se pudo titular de 0,2 µg/kg/h a 1 µg/kg/h para obtener el puntaje de sedación objetivo (Escala de Evaluación del Observador del Estado de Alerta/Sedación ≤4). Se permitió a los pacientes recibir midazolam de rescate según fuera necesario para obtener y/o mantener una Escala de Evaluación del Observador del Estado de Alerta/Sedación ≤4. Después de obtener el nivel deseado de sedación, se aplicó un bloqueo anestésico a nivel local o regional. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de Precedex y los grupos de comparación.

Los resultados de eficacia demostraron que Precedex fue más efectivo que el grupo comparador cuando se utilizó para sedación de pacientes no intubados que necesitaban cuidado con anestesia controlado durante procedimientos quirúrgicos y otros procedimientos (ver Tabla 9).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

En el Estudio 2, se evaluaron las propiedades de sedación de Precedex mediante la comparación del porcentaje de pacientes adultos que necesitaban midazolam de rescate para obtener o mantener un nivel de sedación específico mediante el puntaje de la Escala de Sedación de Ramsay ≥ 2 (Tabla 5). Se administró a los pacientes de manera aleatoria una perfusión de carga de Precedex[®] 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, o placebo (solución salina normal) durante 10 minutos seguido por una perfusión fija de mantenimiento de 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Después de obtener el nivel de sedación deseado, se llevó a cabo la topicalización de las vías aéreas con formulaciones a base de lidocaína. Se permitió a los pacientes recibir midazolam de rescate según fuera necesario para obtener y/o mantener una Escala de Sedación de Ramsay ≥ 2 . Las características demográficas fueron similares entre los grupos de Precedex[®] y los grupos de comparación. Para conocer los resultados de eficacia, ver la Tabla 9.

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

Estudio	Grupo de Tratamiento	Cantidad de Pacientes Adultos Inscritos ^a	% que No Necesitaron rescate con midazolam	Intervalo de confianza ^b en la diferencia frente a placebo	Dosis Total Media (DE) de midazolam de Rescate Necesaria	Intervalos de Confianza ^b de la dosis promedio de rescate
Estudio 1	Precedex 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	134	40	37 (27;48)	1,4 (1,7)	-2,7 (-3,4; -2,0)
	Precedex 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	129	54	51 (40;62)	0,9 (1,5)	-3,1 (-3,8; -2,5)
	Placebo	63	3	–	4,1 (3,0)	–
Estudio 2	Precedex 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	55	53	39 (20;57)	1,1 (1,5)	-1,8 (-2,7; -0,9)
	Placebo	50	14	–	2,9 (3,01)	–

Notas:

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

^b Aproximación normal al binomio con corrección de continuidad.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, la dexmedetomidina exhibe las siguientes características farmacocinéticas: fase de distribución rápida con una vida media de distribución ($t_{1/2}$) 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. La depuración tiene un valor estimado de alrededor de 39 l/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación de depuración fue de 72 kg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

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

Tabla 10: Media ±SD de los parámetros farmacocinéticos

Parámetro	Perfusión de carga (min)/ Duración total de la perfusión (h)			
	10 min/12 h	10 min/24 h	10 min/24 h	35 min/24 h
	Concentración plasmática objetivo de dexmedetomidina (ng/mL) y dosis (µg/kg/h)			
	0,3/0,17	0,3/0,17	0,6/0,33	1,25/0,70
t _{1/2} [*] , h	1,78 ± 0,30	2,22 ± 0,59	2,23 ± 0,21	2,50 ± 0,61
CL, L/h	46,3 ± 8,3	43,1 ± 6,5	35,3 ± 6,8	36,5 ± 7,5
V _{ss} , litro	88,7 ± 22,9	102,4 ± 20,3	93,6 ± 17,0	99,6 ± 17,8
C _{ss} promedio [#] , ng/mL	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,67 ± 0,10	1,37 ± 0,20

* Presentado como media armónica y pseudodesviación estándar.

C_{ss} promedio = Concentración promedio en estado estacionario de dexmedetomidina (muestras entre 2,5 y 9 h respecto de la perfusión de 12 h y muestras entre 2,5 y 18 h respecto de las perfusiones de 24 h).

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

Distribución

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)

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

Metabolismo

La dexmedetomidina sufre una biotransformación prácticamente completa con una cantidad muy reducida de dexmedetomidina excretada en la orina y las heces. La biotransformación incluye tanto la glucuronidación directa como el metabolismo mediado por el citocromo P450. Las principales vías metabólicas de la dexmedetomidina son: N-glucuronidación directa para inactivar metabolitos; hidroxilación alifática (mediada principalmente por CYP2A6 con un papel menor de CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 Y CYP2C19) de la dexmedetomidina para generar 3-hidroxi-dexmedetomidina, el glucurónido de 3-hidroxi-dexmedetomidina, y 3-carboxi-dexmedetomidina; y N-metilación de la dexmedetomidina para generar 3-hidroxi N-metil-dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil-dexmedetomidina, y dexmedetomidina- N-metil O-glucurónido.

Eliminación

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

Poblaciones especiales y Condiciones

- **Pacientes Pediátricos**

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

No se ha evaluado la administración de Precedex para sedación consciente en pacientes pediátricos.

- **Pacientes geriátricos**

El perfil farmacocinético del clorhidrato de dexmedetomidina no fue alterado por la edad. No se observaron diferencias en la farmacocinética de clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes jóvenes (de 18 a 40 años), de mediana edad (de 41 a 65 años) y ancianos (>65 años). Sin embargo, en los ensayos clínicos se observó una mayor incidencia de eventos adversos en pacientes ancianos y se debe considerar reducir la dosis para perfusiones de carga y mantenimiento en pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.2 Dosis y método de administración).

- **Género**

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

- **Insuficiencia hepática**

En pacientes con grados variables de deterioro hepático (Clase A, B o C de Child-Pugh), los valores de depuración fueron menores que en los sujetos sanos. Los valores de depuración promedio en pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo fueron de 74%, 64% y 53% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente. Los valores promedio de depuración del medicamento libre fueron de 59%, 51% y 32% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente. En estudios clínicos, se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos en estos pacientes, y se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis tanto de las perfusiones de carga como de las de mantenimiento en pacientes con deterioro de la función hepática (ver sección 4.2 Dosis y método de administración).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

- **Insuficiencia renal**

La farmacocinética del Clorhidrato de Dexmedetomidina ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, AUC, CL, $T_{1/2}$ y V_{ss}) no fue diferente en los pacientes con deterioro renal severo (CLCR: <30 mL/min) comparada con la de los voluntarios sanos. Después de la perfusión de Precedex durante >24 horas, los parámetros de farmacocinética para dexmedetomidina fueron similares a los de los pacientes cuyos indicadores de laboratorio señalan deterioro leve, moderado, severo o nulo.

- **Administración concomitante de opioides**

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

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

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

- **Sedación de Duración Prolongada:**

En tres ensayos clínicos activos aleatorizados doble ciego efectuados en 1356 pacientes, se evaluó la perfusión continua de Precedex en la sedación de la unidad de cuidados intensivos con dosis de mantenimiento comprendidas entre 0,2 y 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Los pacientes provenían de unidades de cuidados intensivos traumáticos, quirúrgicos o médicos e inicialmente se intubaron y recibieron ventilación mecánica. La administración de Precedex durante un período mayor a 24 horas se debe evaluar en cada caso (ver sección 4.2 Dosis y método de administración).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Toxicología General

Toxicidad aguda

La dosis no letal más alta por inyecciones intravenosas fue de 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en ratones, ratas y perros en ambos sexos.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)

Toxicología a largo plazo

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

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

Carcinogenicidad

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

Genotoxicidad

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

Toxicología reproductiva y del desarrollo

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

No se observaron efectos teratogénicos después de la administración de dexmedetomidina en dosis subcutáneas de hasta 200 µg/kg en ratas desde el día 5 hasta el día 16 de gestación y dosis intravenosas de hasta 96 µg/kg en conejos desde el día 6 hasta el día 18 de gestación. La dosis en ratas es aproximadamente 2 veces la dosis intravenosa humana recomendada máxima en una base µg/m². La exposición en conejos es aproximadamente igual a la de los humanos a la dosis intravenosa máxima recomendada basada en los valores del área plasmática debajo de la curva. Sin embargo, se observó toxicidad fetal, como lo demuestra el aumento de pérdida posimplantación y reducción de crías vivas a dosis SC de 200 µg/kg.

La dosis sin efecto fue de 20 µg/kg (menos que la dosis intravenosa humana recomendada máxima en una base de µg/m²). En otro estudio reproductivo cuando la dexmedetomidina se administró por vía subcutánea a ratas gestantes desde la gestación 16 hasta la lactancia, causó un menor peso de las crías a 8 y 32 µg/kg, así como toxicidad fetal y embriocida de la segunda generación a una dosis de 32 µg/kg (menor que la dosis intravenosa humana recomendada máxima en una base µg/m²). La dexmedetomidina también produjo un retraso en el desarrollo motor en crías a una dosis de 32 µg/kg (menor que la dosis máxima recomendada de humano por vía intravenosa sobre una base µg/m²). No se observaron tales efectos con una dosis de 2 µg/kg (menor que la dosis intravenosa máxima recomendada en base µg/m²). Se observó transferencia placentaria de dexmedetomidina cuando se administró dexmedetomidina radiomarcada por vía subcutánea a ratas preñadas.

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

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

Estudios de baja tolerancia

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

Toxicología Especial

La dexmedetomidina administrada por vía subcutánea (SC) en ratones usando las pruebas de rotarod y de tracción indicó que era un relajante muscular deficiente y que alteraba la coordinación motora solo a las dosis claramente sedantes de 0,01 y 0,1 mg/kg.

REF. RF2189541/24

REG. ISP F-28278/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRECEDEX SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mcg/ 250mL
(DEXMEDETOMIDINA)**

La dexmedetomidina administrada por vía subcutánea en dosis de hasta 0,3 mg/kg en ratas alimentadas demostró una elevación significativa y dependiente de la dosis de los niveles de glucosa en sangre, con una correlación negativa con los niveles de insulina inmunorreactiva en plasma. La secreción de insulina se inhibió casi totalmente a partir de la dosis de 0,1 mg/kg. La dexmedetomidina no mostró ningún efecto sobre el nivel de ácidos grasos libres.

La dexmedetomidina administrada por vía intravenosa carece de actividad clara en el SNC hasta 0,001 mg/kg en ratones y ratas; a dosis más altas ($\geq 0,003$ mg/kg), la dexmedetomidina indujo claros efectos depresores del SNC.

Microbiología

No se requiere información microbiológica para este medicamento.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio y agua para inyectables c.s.

6.2 Período de eficacia

24 meses

6.3 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en el envase original.

Almacenar a no más de **25° C.**

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla de vidrio tipo I con 250 mL de solución inyectable.

Documento Referencia utilizado para la actualización: Canadá 30Mar2023

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono: 800392348