



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-58133465-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-58133465-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PRECEDEX / DEXMEDETOMIDINA (COMO CLORHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÒN INYECTABLE POR INFUSIÒN / DEXMEDETOMIDINA (COMO CLORHIDRATO) 100 mcg / 1 ml; aprobada por Certificado N° 48.681.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PRECEDEX / DEXMEDETOMIDINA (COMO CLORHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÒN INYECTABLE POR INFUSIÒN / DEXMEDETOMIDINA (COMO CLORHIDRATO) 100 mcg / 1 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-104180454-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.681, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-58133465-APN-DGA#ANMAT



PRECEDEX
DEXMEDETOMIDINA 100 µg/ml
Solución inyectable para infusión

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

FORMULA

Cada ml de Precedex contiene:

Clorhidrato de dexmedetomidina 118 µg (equivalente a 100 µg de Dexmedetomidina base).
Cloruro de Sodio y Agua Inyectable c.s

ACCIÓN TERAPÉUTICAAgonista adrenorreceptor α_2 . Código ATC: N05CM18.**INDICACIONES**

Precedex está indicado para:

Sedación en la unidad de cuidados intensivos

Precedex está indicado para la sedación de pacientes previamente intubados y con ventilación mecánica durante el tratamiento en un entorno de cuidados intensivos mediante infusión intravenosa continua. En general, la infusión de Precedex No debería exceder las 24 h.

Precedex se ha administrado mediante infusión continua en pacientes con ventilación mecánica antes, durante o después de la extubación traqueal. No es necesario discontinuar la infusión de Precedex antes de la extubación.

Sedación consciente

Precedex está indicado para la sedación mediante infusión intravenosa continua de pacientes no intubados antes de procedimientos quirúrgicos y de otra índole y/o durante estos, para los siguientes procedimientos:

- Cuidado anestésico monitorizado (*Monitored Anesthesia Care, MAC*) con un bloqueo nervioso adecuado y/o infiltración local; e
- Intubación vigil con fibroscopio (*Awake Fiberoptic Intubation, AFI*) con preparación tópica adecuada de la vía respiratoria superior con las formulaciones locales de lidocaína.

Debido a datos insuficientes de seguridad y eficacia, no se recomienda la administración de Precedex para el uso en procedimientos distintos de los dos mencionados previamente.

Pacientes geriátricos (>65 años): Se recomienda ajustar la dosis en esta población (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Pacientes pediátricos: No se recomienda el uso de Precedex en niños (ver REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas medicamentosas en estudios clínicos; PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Poblaciones y afecciones: Pacientes pediátricos).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

IF-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

La Dexmedetomidina es un agonista adrenérgico α_2 relativamente selectivo que posee propiedades sedantes. La selectividad respecto de α_2 se observa en animales tras la infusión intravenosa lenta de dosis bajas e intermedias (de 10 a 300 mcg/kg). Se observa la actividad tanto de α_1 como de α_2 tras la infusión intravenosa lenta de dosis altas (≥ 1000 mcg/kg) o con la administración intravenosa rápida.

En un estudio con voluntarios sanos (n=10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de los límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria cuando se administró Precedex mediante infusión intravenosa con dosis dentro del rango de dosis recomendado (0,2 - 0,7 mcg/kg/hora).

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Después de la administración intravenosa, Dexmedetomidina presenta los siguientes parámetros farmacocinéticos: una fase de distribución rápida con una vida media de distribución ($t_{1/2}$) de aproximadamente de seis minutos, una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente dos horas; y un volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de aproximadamente 118 litros. La eliminación tiene un valor estimado de alrededor de 39 L/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación fue de 72 kg.

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

Tabla 1: Media \pm SD de los parámetros farmacocinéticos

Parámetro	Infusión de carga (min)/ Duración total de la infusión (hs)			
	10 min/12 hs	10 min/24 hs	10 min/24 hs	35 min/24 hs
	Concentración plasmática objetivo de dexmedetomidina (ng/ml) y dosis (mcg/kg/h)			
	0,3/0,17	0,3/0,17	0,6/0,33	1,25/0,70
$t_{1/2}^*$, h	1,78 \pm 0,30	2,22 \pm 0,59	2,23 \pm 0,21	2,50 \pm 0,61
CL, l/h	46,3 \pm 8,3	43,1 \pm 6,5	35,3 \pm 6,8	36,5 \pm 7,5
V_{ss} , litro	88,7 \pm 22,9	102,4 \pm 20,3	93,6 \pm 17,0	99,6 \pm 17,8
C_{ss} promedio [#] , ng/ml	0,27 \pm 0,05	0,27 \pm 0,05	0,67 \pm 0,10	1,37 \pm 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 hs respecto de la infusión de 12 hs y muestras entre 2,5 y 18 hs respecto de las infusiones de 24 hs).

El análisis de farmacocinética poblacional sugiere que la dexmedetomidina tiene un comportamiento farmacocinético similar con infusiones breves (<24 hs) y prolongadas (>24 hs), 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 mcg/kg/h a 1,4 mcg/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 hs, respectivamente, para duraciones de infusión superiores a las 24 hs.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de dexmedetomidina fue de aproximadamente 118 l. Se evaluó la unión a proteínas de dexmedetomidina en el plasma de

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1



PELZER S.P.A.
Verónica Paula Simiunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT



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.

Se exploró el potencial de desplazamiento de la unión a proteínas de dexmedetomidina de fentanilo, ketorolac, teofilina, digoxina y lidocaína *in vitro*, y se observaron cambios no significativos 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 hs 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 un 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 hs después de la infusión. 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.

Poblaciones y afecciones especiales

Pacientes pediátricos: Se evaluó la farmacodinamia de Precedex en 134 pacientes en cuatro estudios clínicos, y ésta reflejó las afecciones de los pacientes, el uso de otros agentes en la UCI, y los efectos de la dexmedetomidina. Los resultados de farmacocinética de 96 pacientes de 1 mes a <17 años en tres estudios clínicos demostraron que la eliminación de dexmedetomidina aumentó con la edad y la eliminación ajustada en función del peso disminuyó con la edad, y hubo valores de los pacientes pediátricos más grandes que se aproximaron a los valores de los adultos. Los resultados de farmacocinética de 28 pacientes de 28 semanas de edad gestacional a <1 mes en un estudio clínico demostraron valores de eliminación y eliminación ajustada en función del peso similares a los de niños mayores, de 6 a <17 años. Los datos de farmacocinética indican que la eliminación ajustada en función del peso es más rápida en el grupo de 1 a 24 meses y disminuye en los grupos de 2 a 17 años. No se recomienda el uso de Precedex en niños.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

IE-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



No se ha evaluado el uso de Precedex en relación con la sedación consciente en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos: El perfil farmacocinético de Precedex no se vio alterado por la edad. No hubo diferencias en la farmacocinética de Precedex entre sujetos jóvenes (18-40 años), de mediana edad (41-65 años) y de edad avanzada (>65 años). No obstante, en estudios clínicos, se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos en personas de edad avanzada, y se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis tanto de las infusiones de carga como de las de mantenimiento en pacientes de más de 65 años (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Sexo: No se observaron diferencias en la farmacocinética de Precedex entre los sexos.

Disfunción hepática: En sujetos con diversos grados de disfunción hepática (clases Child-Pugh A, B o C), los valores de eliminación de Precedex fueron más bajos que en sujetos sanos. Los valores medios de eliminación en pacientes con disfunción hepática leve, moderada y grave fueron del 74%, 64% y 53% de los valores observados en los sujetos sanos normales, respectivamente. Los valores medios de eliminación del fármaco libre fueron del 59%, 51% y 32% de los valores observados en los sujetos sanos normales, 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 infusiones de carga como de las de mantenimiento en pacientes con deterioro de la función hepática (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Disfunción renal: Los parámetros farmacocinéticos de Precedex ($C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC, $t_{1/2}$, Cl y V_{ss}) no fueron significativamente diferentes en pacientes con disfunción renal grave (eliminación de creatinina: <30 ml/min) en comparación con sujetos sanos. Después de la infusión de Precedex durante >24 hs, los parámetros farmacocinéticos con dexmedetomidina fueron similares a los de pacientes cuyos indicadores de laboratorio sugieren disfunción renal leve, moderada, grave o ausencia de esta.

Uso concomitante de opioides: En estudios en la Unidad de Cuidados Intensivos de <24 hs, entre el 41% y el 44% de los pacientes tratados con Precedex no recibieron sulfato de morfina para el dolor en comparación con valores del 15% al 19% en pacientes tratados con placebo. En estudios en la Unidad de Cuidados Intensivos en que los pacientes recibieron Precedex durante más de 24 hs, del 21% al 22% de los pacientes tratados con Precedex no recibieron fentanilo para el dolor, de modo similar a los pacientes tratados con control activo (agonistas de receptores de ácido gammaaminobutírico [GABA] O benzodiazepinas). En sedación consciente, del 39,6% al 56,6% de los pacientes tratados con Precedex no recibieron fentanilo para el dolor en comparación con el 11,1% de los pacientes tratados con placebo.

Sedación de duración más prolongada: En tres estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, con control activo en 1356 pacientes, se evaluó la infusión continua de Precedex en sedación en unidad de cuidados intensivos de duración más prolongada, con dosis de mantenimiento entre 0,2 y 1,4 mcg/kg/h. Los pacientes eran de unidades de cuidados intensivos médicas, quirúrgicas o traumatológicas; habían sido intubados al principio y recibían ventilación mecánica. El uso de Precedex más allá de las 24 hs se debe evaluar en forma individual (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones posológicas

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

PEIZER S.R.L.
Verónica Paula Simutic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT



- Precedex se debe usar únicamente en instalaciones con personal y equipos adecuados en materia de anestesia, reanimación y monitorización cardiovascular.
- Precedex no se debe usar, en general, por una duración mayor de 24 hs. Su uso continuado más allá de las 24 hs debe determinarse sobre la base de una evaluación atenta de las condiciones del paciente.
- Precedex se debe administrar mediante un dispositivo de infusión controlado con precisión adecuada.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis in) en comparación con sujetos sanos. Despué

Tratamiento inicial

- Precedex se debe usar en pacientes adultos intubados y sedados en un entorno de cuidados intensivos.
- 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 infusión de carga de hasta 1 mcg/kg durante 20 min, de ser necesario.

Mantenimiento

- Los pacientes adultos, por lo general, requerirán infusión de mantenimiento de 0,2 a 1,1 mcg/kg/h. La velocidad de la infusión 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 mcg/kg/h. Hay experiencia limitada con dosis más altas que 1,1 mcg/kg/h. No se debe intentar utilizar una dosis más alta que 1,4 mcg/kg/h.
- El uso de Precedex más allá de las 24 hs 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 infusión continua de Precedex después de la extubación se debe evaluar de manera individual. En pacientes posquirúrgicos en la UCI expuestos durante <24 hs, la dosis de Precedex se debe reducir a la mitad después de la extubación. En estudios clínicos, la media de tiempo de infusión continuada observada después de la extubación en estos pacientes posquirúrgicos en la UCI fue de, aproximadamente, 6,6 hs.
- Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis tanto de las infusiones 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 infusión de carga proporciona un inicio eficaz desde el punto de vista clínico de la sedación de 10 a 15 min después del inicio de la infusión.
- Para el uso en el cuidado anestésico monitorizado, se deben usar un bloqueo nervioso adecuado y/o infiltración local.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

IF-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



- Para intubación vigil con fibroscopio, la vía respiratoria superior se debe topicalizar con formulaciones adecuadas de lidocaína.

Tratamiento inicial

En pacientes adultos, por lo general, Precedex se inicia con una infusión de carga de 1 mcg/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 infusión de carga de 0,5 mcg/kg administrados durante 10 min.

Mantenimiento

La infusión de mantenimiento de Precedex, por lo general, se inicia con 0,6 mcg/kg/h y luego se ajusta hasta alcanzar el efecto clínico deseado con dosis que oscilen entre los 0,2 y 1 mcg/kg/h. La velocidad de la infusión 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 mcg/kg/h hasta la colocación de un tubo endotraqueal.

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.

Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis tanto de las infusiones de carga como de las de mantenimiento en pacientes con función hepática o renal deteriorada y en pacientes de más de 65 años.

Administración

Precedex se debe diluir en una solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta alcanzar la concentración requerida (4 mcg/ml) antes de la administración. La preparación de las soluciones es la misma, independientemente de que se trate de la dosis de carga o la infusión de mantenimiento.

Se deben emplear técnicas asépticas estrictas en todo momento durante la manipulación de Precedex.

Para preparar la infusión, retirar 2 ml del concentrado de Precedex y agregar a 48 ml de solución de Cloruro de Sodio al 0,9% hasta alcanzar un total de 50 ml. Agitar suavemente para mezclar bien.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y manchas antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Las soluciones que presenten turbidez, partículas, precipitados o manchas o filtraciones no deben usarse. Deseche la parte no utilizada.

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 inyectables, Cloruro de Sodio al 0,9% en agua, manitol en agua para inyectables al 20%.

Se ha demostrado que la dexmedetomidina es compatible con soluciones en agua de los siguientes fármacos cuando se los administró a través de inyecciones en Y: Tiopental sódico, Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio, Bromuro de Glucopirrolato, Clorhidrato de Fenilefrina.

Compatibilidad con la goma natural

Los estudios de compatibilidad han demostrado el potencial de absorción de Precedex respecto de determinados tipos de goma natural. Si bien Precedex se administra según el

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

PEIZER S.R.L.
Verónica Paula Simiunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IE-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT



efecto, se recomienda emplear componentes de administración elaborados con juntas sintéticas o juntas de goma natural recubiertas.

Incompatibilidades

La infusión 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 fármacos: anfotericina B, diazepam.

CONTRAINDICACIONES

Precedex está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Precedex debe ser administrado únicamente por personas capacitadas en el manejo de pacientes en unidades de cuidados intensivos o quirófanos. Debido a los efectos farmacológicos conocidos de Precedex, se debe supervisar de manera continua a los pacientes mientras reciben Precedex.

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

Cardiovasculares

Hipotensión, bradicardia y pausa sinusal: Se han informado episodios significativos desde el punto de vista clínico de bradicardia y pausa sinusal con Precedex en voluntarios adultos sanos, jóvenes con hipertonía vagal o con vías de administración diferentes, incluida la administración intravenosa rápida o en bolo.

Los informes de hipotensión y bradicardia se han asociado a la infusión de Precedex. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir la disminución o interrupción de la infusión 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., glucopirrolato, atropina) por vía intravenosa a fin de modificar el tono vagal. En estudios clínicos, el glucopirrolato 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 debe tener precaución al administrar Precedex a 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.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

IF-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

**Dependencia/Tolerancia**

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.

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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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 observado casos de poliuria después de la aprobación en pacientes que recibían infusión de Precedex. Se debe considerar la posibilidad de reducir o discontinuar la dosis en pacientes tratados con Precedex que desarrollen poliuria.

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 monitorear 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 hs, independientemente de la dosis, los eventos adversos más frecuentes relacionados con el retiro de Precedex en las 48 hs 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 produjeron taquicardia que requirió intervención en las 48 hs 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 sostén.

Sedación consciente

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

Información para el paciente

Precedex está indicado para la sedación durante períodos breves, por vía intravenosa. La dosis se debe individualizar y ajustar hasta alcanzar el efecto clínico deseado. La presión

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

PEZZER S.R.L.
Verónica Paula Simiunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IE-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT



arterial, la frecuencia cardíaca y los niveles de oxígeno se controlarán de manera continua durante la infusión de Precedex y también según resulte adecuado desde el punto de vista clínico tras la suspensión.

- Cuando la infusión de Precedex dure más de 6 hs, se les debe indicar a los pacientes que informen si sienten nerviosismo, agitación y cefalea, que pueden presentarse hasta 48 hs después de la discontinuación de Precedex.
- Asimismo, se les debe indicar a los pacientes que informen los síntomas que se puedan producir en el término de 48 hs después de la administración de Precedex, tales como: debilidad, confusión, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolor abdominal, necesidad imperiosa de consumir sal, diarrea, estreñimiento, mareos o vahídos.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: No se recomienda el uso de Precedex en niños (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Pacientes geriátricos: El perfil farmacocinético de Precedex no se vio alterado por la edad. No hubo diferencias en la farmacocinética de Precedex entre sujetos jóvenes (de 18 a 40 años), de mediana edad (de 41 a 65 años) y de edad avanzada (>65 años). 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 monitorear 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 o 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 POSOLOGÍA Y MODO 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 o más. La hipotensión se produjo con una mayor incidencia en los pacientes tratados con Precedex de 65 años o más (72%) y de 75 años o 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 4 (ver REACCIONES ADVERSAS). Con respecto a los pacientes mayores de 65 años, se recomienda una dosis de carga reducida de 0,5 mcg/kg administrada durante 10 min y se debe considerar la posibilidad de una reducción en la infusión de mantenimiento (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Embarazo

Mujeres embarazadas: No se realizaron estudios adecuados ni bien controlados acerca del uso de PRECEDEX en mujeres embarazadas. Se debe usar Precedex en el embarazo solamente si los beneficios potenciales justifican el potencial riesgo para el feto.

Trabajo de parto y parto: No se ha estudiado la seguridad de Precedex durante el trabajo de parto y el parto. Por consiguiente, no se recomienda usar Precedex durante el trabajo de parto y el parto, incluidos los partos por cesárea.

Lactancia

Mujeres en período de lactancia: Se desconoce si Precedex se excreta en la leche humana. El Precedex radiomarcado que se administró por vía subcutánea a ratas hembra en período de lactancia se excretó en la leche. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre Precedex a madres en período de lactancia.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


IF-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anestésicos, sedantes, somníferos, opioides

Es probable que la administración de Precedex de manera concomitante con anestésicos, sedantes, somníferos y opioides dé lugar a un aumento de los efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. No se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre Precedex e isoflurano, propofol, alfentanilo ni midazolam. No obstante, debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, durante la administración concomitante con Precedex, puede ser necesaria una reducción de la dosis de Precedex o del anestésico, sedante, somnífero u opioide concomitante.

Bloqueantes neuromusculares

En un estudio con 10 voluntarios adultos sanos, la administración de Precedex durante 45 min con 1 (una) concentración plasmática de 1 ng/ml no provocó aumentos significativos desde el punto de vista clínico en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

Fármacos con actividades cardiovasculares

Se sabe que Precedex está asociado con hipotensión y bradicardia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Sin embargo, también se lo 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.

Citocromo P450

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos no demostraron indicios de interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450 que puedan ser de relevancia clínica.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de reacciones adversas al fármaco

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

- Hipotensión, bradicardia y pausa sinusal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES),
- Hipertensión transitoria (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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.

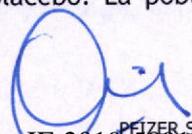
Reacciones adversas al fármaco del estudio clínico

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, es posible que los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos no reflejen los índices observados en la práctica, y no se los debe comparar con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco. La información de reacciones adversas medicamentosas de estudios clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y obtener índices aproximados.

Sedación en la unidad de cuidados intensivos

La información sobre eventos adversos se derivó de los estudios controlados con placebo de infusión 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 mcg/kg (desviación estándar [*standard deviation*, SD]: 2,86), la dosis media por hora fue de 0,51 mcg/kg/h (SD: 0,39) y la duración media de la infusión fue de 15,6 hs (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

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


 PEZER S.R.L.
 Verónica Paula Smúnic
 Co- Directora Técnica
 Apoderada Legal

IE-2010-58919787-APN-DGA#ANMAT



19 y 83 años, el 43% eran ≥ 65 años, el 73% eran hombres y el 97% eran caucásicos. Los eventos adversos emergentes del tratamiento observados con mayor frecuencia incluyeron hipotensión, hipertensión, náuseas, bradicardia, fiebre, vómitos, hipoxia, taquicardia y anemia (ver la Tabla 2).

Tabla 2: 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 infusión continua por períodos breves

Evento adverso	Aleatorizados a dexmedetomidina* (N=387)	Placebo con rescate de midazolam (N=181)	Placebo con rescate de propofol (N=198)
Hipotensión	28%	15%	10%
Hipertensión	16%	13%	23%
Náuseas	11%	9%	10%
Bradicardia	7%	3%	2%
Fiebre	5%	6%	4%
Vómitos	4%	6%	6%
Fibrilación auricular	4%	4%	3%
Hipoxia	4%	5%	3%
Taquicardia	3%	7%	3%
Hemorragia	3%	6%	4%
Anemia	3%	4%	1%
Sequedad bucal	3%	2%	<1%
Escalofríos	2%	3%	4%
Agitación	2%	3%	3%
Hiperpirexia	2%	3%	2%
Dolor	2%	3%	1%
Hiperglucemia	2%	3%	1%
Acidosis	2%	<1%	3%
Derrame pleural	2%	<1%	2%
Oliguria	2%	1%	<1%
Sed	2%	<1%	<1%

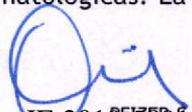
*Datos combinados de estudios realizados en pacientes adultos posquirúrgicos en recuperación en el entorno de una UCI.

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 hs. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos concordó, en general, con las enfermedades de base 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.

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 infusión 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

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


IE-2019-58919-787-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



de Precedex fue 53,6 mcg/kg, con una velocidad de perfusión media por hora de 0,76 mcg/kg/h (desviación estándar = 0,36 mcg/kg/h). La duración media de la infusión de Precedex fue 65,5 hs (desviación estándar = 59,70 hs). La mayoría de los pacientes (68,6%, 506/737) recibieron Precedex durante 72 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.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento se proporcionan en la Tabla 3 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tabla 3: 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

Término preferente	Control activo 1 (N=247)	Control activo 2 (N=372)	PRECEDEX (N=737)
Hipertensión	15%	33%	32%
Hipertensión que requirió intervención	12%	20%	17%
Hipotensión	11%	27%	31%
Hipotensión que requirió intervención	11%	14%	17%
Taquicardia	11%	32%	26%
Taquicardia que requirió intervención	6%	6%	7%
Bradicardia	10%	13%	25%
Bradicardia que requirió intervención	5%	1%	6%
Agitación	11%	13%	10%
Fibrilación auricular	12%	10%	8%
Ansiedad	8%	3%	7%
Hipopotasemia	2%	7%	7%
Náuseas	4%	2%	6%
Pirexia	2%	6%	5%
Diarrea	5%	3%	4%
Estreñimiento	1%	5%	4%
Anemia	2%	5%	4%
Hipoglucemia	1%	3%	4%
Delirio	7%	6%	4%
Insomnio	1%	2%	4%
Neumonía	2%	4%	4%
Vómitos	2%	3%	4%
Hiper glucemia	0%	2%	4%
Derrame pleural	11%	3%	3%
Insuficiencia respiratoria	5%	3%	3%
Síndrome de abstinencia	3%	2%	3%
Taquicardia supraventricular	4%	2%	3%
Síndrome disneico agudo	3%	1%	2%
Septicemia	1%	2%	2%
Complicación de intubación endotraqueal	3%	2%	2%

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 en intervenciones en que 318 pacientes adultos recibieron Precedex. Se usó midazolam como

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

PEPPER S.R.L.
Verónica Paula Simiúncic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-58910787-APN-DGA#ANMAT



medicamento de rescate en pacientes que recibieron Precedex o placebo. La dosis media total fue de 1,6 mcg/kg (rango: de 0,5 a 6,7), la dosis media por hora fue de 1,3 mcg/kg/h (rango: de 0,3 a 6,1) y la duración media de la infusión 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 4, 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.

Tabla 4: 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 vasculares		
Hipotensión ¹	173 (54%)	34 (30%)
Hipertensión ²	41 (13%)	27 (24%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Depresión respiratoria ⁵	117 (37%)	36 (32%)
Hipoxia ⁶	7 (2%)	3 (3%)
Bradipnea	5 (2%)	5 (4%)
Trastornos cardíacos		
Bradicardia ³	45 (14%)	4 (4%)
Taquicardia ⁴	17 (5%)	19 (17%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	10 (3%)	2 (2%)
Boca seca	8 (3%)	1 (1%)

¹ 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 infusión del fármaco del estudio, o presión arterial diastólica de <50 mmHg.

² 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 infusión del fármaco del estudio, o presión arterial diastólica de >100 mmHg.

³ La bradicardia se definió en términos absolutos y relativos como <40 lpm o un valor $\leq 30\%$ inferior al valor previo a la infusión del fármaco del estudio.

⁴ La taquicardia se definió en términos absolutos y relativos como >120 lpm o un valor $\geq 30\%$ superior al valor previo a la infusión del fármaco del estudio.

⁵ 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.

⁶ La hipoxia se definió en términos absolutos y relativos como SpO₂ del $<90\%$ o una disminución del 10% respecto del valor basal.

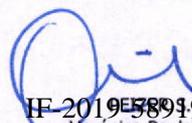
Reacciones adversas al fármaco después de la comercialización

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 fármaco.

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 fármaco.

Tabla 5: Eventos adversos que se presentaron durante el uso posterior a la aprobación de

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


IF-2019-58919787-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Precedex	
Sistema corporal	Término preferente
Cuerpo en general	Fiebre, hiperpirexia, hipovolemia, anestesia superficial, dolor, escalofríos
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, náuseas, vómitos
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-glutamyltranspeptidasa, 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
Trastornos psiquiátricos	Agitación, confusión, delirio, alucinación, ilusiones
Trastornos en los glóbulos rojos	Anemia
Trastornos renales	Aumento del nitrógeno ureico en sangre, oliguria, poliuria (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Renales)
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

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 mcg/kg/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 destacados observados en dos sujetos que alcanzaron las dosis más altas fueron bloqueo auriculoventricular de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó compromiso hemodinámico con el bloqueo auriculoventricular y el bloqueo cardíaco se resolvió espontáneamente en el término de 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 mcg/kg durante 10 min (dos veces la dosis de carga recomendada). Otros dos pacientes que recibieron una dosis de carga de 2 mcg/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 mcg/kg) tuvo un paro cardíaco y fue reanimado satisfactoriamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología. Entre otros:

- Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
- Hospital Pedro Elizalde (ex Casa Cuna): (011) 4300-2115
- Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

IF-2019-58919/87-APN-DGA#ANMAT
PELZER S.R.L.
Verónica Paula Simiúnic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C con excursiones permitidas entre 15°C y 30°C

Conservar en el envase original, hasta el momento de uso.

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.

PRESENTACIÓN

Precedex 100 µg/ml: se presenta en envases que contienen 5 viales de 2 ml cada uno.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.681

Elaborado por: HOSPIRA Inc, Rocky Mount, North Carolina 27801, Estados Unidos.
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 17/Jun/2016

Para mayor información sobre el producto, comunicarse al tel. (011) 4788 7000



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-58133465 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.22 14:07:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.22 14:07:05 -03:00