



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-705-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-012977-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012977-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL, solicita autorización para importar la nueva concentración DEXMEDETOMIDINA 4ug/ml en la forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA, para la especialidad medicinal denominada PRECEDEX, inscripto bajo el Certificado N° 48.681.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96.

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER SRL a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de DEXMEDETOMIDINA 4ug/ml, en la forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA, siendo su fórmula cualicuantitativa: Cada frasco ampolla de 20 ml contiene: Clorhidrato de Dexmedetomidina 94 µg (equivalente a 80 µg de Dexmedetomidina base), Excipientes: Cloruro de sodio 180 mg, Agua para inyectables c.s.p. 20 ml; Cada frasco ampolla de 50 ml contiene: Clorhidrato de Dexmedetomidina 236 µg (equivalente a 200 µg de Dexmedetomidina base), Excipientes: Cloruro de sodio 450 mg, Agua para inyectables c.s.p. 50 ml; Cada frasco ampolla de 100 ml contiene: Clorhidrato de Dexmedetomidina 472 µg (equivalente a 400 µg de Dexmedetomidina base), Excipientes: Cloruro de sodio 900 mg, Agua para inyectables c.s.p. 100 ml; que será importada de Estados Unidos, siendo el establecimiento elaborador: HOSPIRA INC. 1776 NORTH CENTENNIAL DRIVE, McPHERSON, KS 67460-9301, ESTADOS UNIDOS; establecimiento acondicionador: HOSPIRA INC., 1776 NORTH CENTENNIAL DRIVE, McPHERSON, KS 67460-9301, ESTADOS UNIDOS; y siendo el laboratorio de control de calidad PFIZER SRL, CARLOS BERG 3669-CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

ARTICULO 2°.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración: DEXMEDETOMIDINA 4ug/ml en la forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA, en las presentaciones de contenido por unidad de venta: 20 ml, 50 ml y 100 ml; presentaciones de venta: 20 ml: 10 frascos ampolla, 50 ml: 10 frascos ampolla, 100 ml: 10 frascos ampolla y siendo su envase primario: Frasco ampolla de vidrio Tipo I transparente y con tapón bromobutílico.

ARTICULO 3°.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1° será de Venta Bajo Receta, que el período de vida útil es de: 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Conservar a Temperatura entre 15 ° C a 30° C.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de prospectos obrante en el documento IF-2018-39900509-APN-DERM#ANMAT, rótulo obrante en el documento IF-2018-40467596-APN-DERM#ANMAT; IF-2018-40467396-APN-DERM#ANMAT, IF-2018-40467811-APN-DERM#ANMAT, IF-2018-40465083-APN-DERM#ANMAT, IF-2018-40467712-APN-DERM#ANMAT, IF-2018-40464923-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive en el Certificado N° 48.681, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Inscribese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-012977-17-6

m.b.

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.10.03 16:47:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social



PROYECTO DE PROSPECTO

PRECEDEX PREMIX
DEXMEDETOMIDINA

4 µg/ml

Solución inyectable para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene: Clorhidrato de Dexmedetomidina 94 µg (equivalente a 80 µg de Dexmedetomidina base). Excipientes: Cloruro de sodio 180 mg, Agua para inyectables c.s.p. 20 ml.

Cada frasco ampolla de 50 ml contiene: Clorhidrato de Dexmedetomidina 236 µg (equivalente a 200 µg de Dexmedetomidina base). Excipientes: Cloruro de sodio 450 mg, Agua para inyectables c.s.p. 50 ml.

Cada frasco ampolla de 100 ml contiene: Clorhidrato de Dexmedetomidina 472 µg (equivalente a 400 µg de Dexmedetomidina base). Excipientes: Cloruro de sodio 900 mg, Agua para inyectables c.s.p. 100 ml.

Cada ml de Precedex Premix contiene 4,72 mcg de clorhidrato de dexmedetomidina equivalentes a 4 mcg de dexmedetomidina y 9 mg de cloruro de sodio en agua para inyectables. La solución no contiene conservantes, aditivos ni estabilizadores químicos. Es una solución estéril, no pirogénica, lista para usar, apta para perfusión intravenosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agonista adrenorreceptor α_2 . Código ATC: N05CM18.

INDICACIONES

Precedex Premix está indicado para:

Sedación en la unidad de cuidados intensivos

Precedex Premix 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 Premix no debería exceder las 24 h.

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

Sedación consciente

Precedex Premix 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 Premix para el uso en procedimientos distintos de los dos mencionados previamente.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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 Premix en niños (ver REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas medicamentosas en estudios clínicos; PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Poblaciones y afecciones: Pacientes pediátricos).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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 se mantuvieron dentro de límites normales y no se presentaron indicios de depresión respiratoria al administrar Precedex Premix mediante infusión intravenosa con dosis que se encontraran dentro del rango de dosis recomendado (0,2-0,7 mcg/kg/h).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

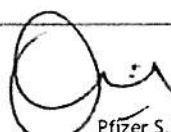
Después de la administración intravenosa, dexmedetomidina presenta los siguientes parámetros farmacocinéticos: una fase de distribución rápida con una vida media de distribución ($t_{1/2}$) de aproximadamente 6 min; una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente 2 hs; y un volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de aproximadamente 118 l. Se calcula que la eliminación es de aproximadamente 39 l/h. El peso corporal medio asociado a este cálculo de la eliminación 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 Premix 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).

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1



Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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 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 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 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.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

42



Poblaciones y afecciones especiales

Pacientes pediátricos: Se evaluó la farmacodinamia de Precedex Premix 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 Premix en niños.

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

Pacientes geriátricos: El perfil farmacocinético de Precedex Premix no se vio alterado por la edad. No hubo diferencias en la farmacocinética de Precedex Premix 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 Premix 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 Premix 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 Premix ($C_{m\grave{a}x}$, $T_{m\grave{a}x}$, 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 Premix 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 Premix 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 Premix durante más de 24 hs, del 21% al 22% de los pacientes tratados con Precedex Premix 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).

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

En sedación consciente, del 39,6% al 56,6% de los pacientes tratados con Precedex Premix 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 Premix 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 Premix 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

- Precedex Premix se debe usar únicamente en instalaciones con personal y equipos adecuados en materia de anestesia, reanimación y monitorización cardiovascular.
- Precedex Premix 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 Premix se debe administrar mediante un dispositivo de infusión controlado con precisión adecuada.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

Sedación en la unidad de cuidados intensivos

Tratamiento inicial

- Precedex Premix 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 Premix debe preceder el inicio de tratamiento con Precedex Premix.
- 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 Premix 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 Premix 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 Premix 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 Premix después de la extubación se debe evaluar de manera individual. En pacientes posquirúrgicos en la UCI expuestos durante <24 hs, la dosis de Precedex Premix 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.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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.
- 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 Premix 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 Premix, 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 Premix 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 Premix se presenta en envases de vidrio que contienen una solución premezclada y lista para usar de clorhidrato de dexmedetomidina en cloruro de sodio al 0,9% en agua para inyectables. No es necesario realizar nuevas diluciones de estas preparaciones.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse en forma visual para detectar la presencia de partículas 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

Se ha demostrado que Precedex Premix es compatible cuando se administra con los siguientes líquidos intravenosos: soluciones de lactato sódico compuestas inyectables, glucosa en agua para inyectables al 5%, cloruro de sodio en agua para inyectables al 0,9%, manitol en agua para inyectables al 20%.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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 glicopirrolato, clorhidrato de fenilefrina.

Compatibilidad con la goma natural

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

Incompatibilidades

La infusión de Precedex Premix 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 Premix no es compatible cuando se administra con los siguientes fármacos: anfotericina B, diazepam.

CONTRAINDICACIONES

Precedex Premix está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Precedex Premix 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 Premix, se debe supervisar de manera continua a los pacientes mientras reciben Precedex Premix.

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 Premix en voluntarios adultos sanos, jóvenes con hipertonia 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 Premix. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir la disminución o interrupción de la infusión de Precedex Premix, 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 Premix 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 Premix. No obstante, en algunos pacientes con una disfunción cardiovascular significativa, fueron necesarias medidas de reanimación más avanzadas.

Se debe tener precaución al administrar Precedex Premix a pacientes con bloqueo cardíaco avanzado y/o disfunción ventricular grave. Puesto que Precedex Premix 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.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aporerada Legal

En situaciones en que se administran otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la administración concómitante de Precedex Premix 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 periodo de mantenimiento asociados con los efectos vasoconstrictores de Precedex Premix 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

No se ha estudiado el potencial para provocar farmacodependencia de Precedex Premix en seres humanos. Precedex Premix 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 Premix 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 Premix. Se debe considerar la posibilidad de reducir o discontinuar la dosis en pacientes tratados con Precedex Premix que desarrollen poliuria.

Consideraciones perioperatorias

Excitabilidad: Se ha observado que algunos pacientes se encontraban excitables y alertas a los estímulos mientras recibían Precedex Premix. 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 Premix 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 Premix 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 Premix a adultos durante más de 24 hs, independientemente de la dosis, los eventos adversos más frecuentes relacionados con el retiro de Precedex Premix 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 Premix en el 8% de los pacientes, e hipertensión que requirió intervención en las 48 h posteriores a la discontinuación de Precedex Premix en el 4% de los pacientes. En caso de que se produzcan taquicardia y/o hipertensión tras la suspensión de Precedex Premix, se indica tratamiento de sostén.

Sedación consciente

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

Información para el paciente

Precedex Premix está indicado para la sedación durante periodos breves, por vía intravenosa. La dosis se debe individualizar y ajustar hasta alcanzar el efecto clínico deseado. La presión arterial, la frecuencia cardíaca y los niveles de oxígeno se controlarán de manera continua durante la infusión de Precedex Premix y también según resulte adecuado desde el punto de vista clínico tras la suspensión.

- Cuando la infusión de Precedex Premix 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 Premix.
- 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 Premix, 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 Premix en niños (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Pacientes geriátricos: El perfil farmacocinético de Precedex Premix no se vio alterado por la edad. No hubo diferencias en la farmacocinética de Precedex Premix 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 Premix. 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 Premix 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

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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 Premix en mujeres embarazadas. Se debe usar Precedex Premix 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 Premix durante el trabajo de parto y el parto. Por consiguiente, no se recomienda usar Precedex Premix durante el trabajo de parto y el parto, incluidos los partos por cesárea.

Lactancia

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anestésicos, sedantes, somníferos, opioides

Es probable que la administración de Precedex Premix 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 Premix e isoflurano, propofol, alfentanilo ni midazolam. No obstante, debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, durante la administración concomitante con Precedex Premix, puede ser necesaria una reducción de la dosis de Precedex Premix o del anestésico, sedante, somnífero u opioide concomitante.

Bloqueantes neuromusculares

En un estudio con 10 voluntarios adultos sanos, la administración de Precedex Premix 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 Premix 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 Premix se ha asociado a las siguientes reacciones adversas:

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal





- 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 Premix para la sedación en el entorno quirúrgico de la unidad de cuidados intensivos en que 387 pacientes adultos recibieron Precedex Premix. 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 Premix o placebo. La población tenía entre 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 periodos 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%

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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 Premix 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.

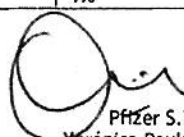
Sedación en la unidad de cuidados intensivos de duración más prolongada

La información de eventos adversos se deriva de estudios en que se administraron Precedex Premix 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 de Precedex Premix 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 Premix fue 65,5 hs (desviación estándar = 59,70 hs). La mayoría de los pacientes (68,6%, 506/737) recibieron Precedex Premix durante 72 o menos, y un 26,7% (197/737) durante 24 h o menos. La población con Precedex Premix 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 Premix y control activo. Los eventos adversos más frecuentes con Precedex Premix 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 Premix 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 Premix (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%

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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 Premix. Se usó midazolam como medicamento de rescate en pacientes que recibieron Precedex Premix 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 Premix y el comparador en ambos estudios.

Sistema corporal/evento adverso	Precedex (N=318)	Premix	Placebo (N=113)
	n (%)		n (%)
Trastornos vasculares			
Hipotensión ¹	173 (54%)		34 (30%)
Hipertensión ²	41 (13%)		27 (24%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del			

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1


Pfizer S.R.L.
Veronica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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

Reacciones adversas al fármaco después de la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Precedex Premix. 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 Premix durante el uso posterior a la aprobación del fármaco.

Tabla 5: Eventos adversos que se presentaron durante el uso posterior a la aprobación de Precedex Premix	
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 auriloventricular, paro cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco, inversión de la onda t del electrocardiograma, taquicardia, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

Pfizer S R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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 Premix 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 Premix 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 Premix 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 con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4 658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 15 y 30° C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Precedex Premix 80 mcg/20 ml se presenta en envases que contienen 10 frascos ampolla.
Precedex Premix 200 mcg/50 ml se presenta en envases que contienen 20 frascos ampolla.
Precedex Premix 400 mcg/100 ml se presenta en envases que contienen 10 frascos ampolla.
Los frascos ampolla son exclusivamente para un solo uso.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.681

Elaborado por: Hospira Inc, 1776 North Centennial Drive, McPherson, KS 67460, Estados Unidos.

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 17/Jun/2016

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD_Arg_RL:Canada_17JUN2016_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunc
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39900509-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Agosto de 2018

Referencia: 12977-17-6 PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.16 16:34:55 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.16 16:35:00 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO
ESTUCHE

PRECEDEX PREMIX
DEXMEDETOMIDINA 400 µg/ 100 ml
Solución inyectable para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Clorhidrato de dexmedetomidina 472 µg (equivalente a 400 µg de Dexmedetomidina base). Excipientes: Cloruro de sodio 900 mg, Agua para inyectables c.s.p. 100 ml.

LOTE:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura entre 15 y 30°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN: Envases que contienen 10 frascos ampolla.

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

Elaborado por: Hospira Inc, 1776 North Centennial Drive, McPherson, KS 67460, Estados Unidos.

Importado por: PFIZER S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza. Farmacéutica.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40467596-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Agosto de 2018

Referencia: 12977-17-6 ROTULO Estuche PRECEDEX PREMIX 400 ug 100 ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.21 12:59:34 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.21 12:59:35 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO
ETIQUETA

PRECEDEX PREMIX
DEXMEDETOMIDINA 80 µg/ 20 ml
Solución inyectable para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

LOTE:

VENCIMIENTO:

Vía Intravenosa.

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C. No congelar.

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

PFIZER S.R.L.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40467396-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Agosto de 2018

Referencia: 12977-17-6 ROTULO ETIQUETA PRECEDEX PREMIX 80 ug 20 ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.21 12:59:04 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.21 12:59:08 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO
ESTUCHE

PRECEDEX PREMIX
DEXMEDETOMIDINA 80 µg/ 20 ml
Solución inyectable para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Clorhidrato de dexmedetomidina 94 µg (equivalente a 80 µg de Dexmedetomidina base). Excipientes: Cloruro de sodio 180 mg, Agua para inyectables c.s.p. 20 ml.

LOTE:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura entre 15 y 30° C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN: Envases que contienen 10 frascos ampolla.

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

Elaborado por: Hospira Inc, 1776 North Centennial Drive, McPherson, KS 67460, Estados Unidos.

Importado por: PFIZER S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40467811-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Agosto de 2018

Referencia: 12977-17-6 ROTULO Estuche PRECEDEX PREMIX 80 ug 20 ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.21 13:00:06 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.21 13:00:08 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO
ETIQUETA

PRECEDEX PREMIX
DEXMEDETOMIDINA 200 µg/ 50 ml
Solución inyectable para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

LOTE:

VENCIMIENTO:

Vía Intravenosa.

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C. No congelar.

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

PFIZER S.R.L.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40465083-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Agosto de 2018

Referencia: 12977-17-6 ROTULO ETIQUETA PRECEDEX PREMIX 200 ug 50 ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.21 12:54:06 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.21 12:54:07 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO
ESTUCHE

PRECEDEX PREMIX
DEXMEDETOMIDINA 200 µg/ 50 ml
Solución inyectable para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Clorhidrato de dexmedetomidina 236 µg (equivalente a 200 µg de Dexmedetomidina base). Excipientes: Cloruro de sodio 450 mg, Agua para inyectables c.s.p. 50 ml.

LOTE:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN: Envases que contienen 20 frascos ampolla.

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

Elaborado por: Hospira Inc, 1776 North Centennial Drive, McPherson, KS 67460, Estados Unidos.

Importado por: PFIZER S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

24



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40467712-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Agosto de 2018

Referencia: 12977-17-6 ROTULO Estuche PRECEDEX PREMIX 200ug 50 ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.21 12:59:53 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.21 12:59:54 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO
ETIQUETA

PRECEDEX PREMIX
DEXMEDETOMIDINA 400 µg/ 100 ml
Solución inyectable para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

LOTE:

VENCIMIENTO:

Vía Intravenosa.

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C. No congelar.

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

PFIZER S.R.L.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40464923-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Agosto de 2018

Referencia: 12977-17-6 ROTULO ETIQUETA PRECEDEX PREMIX 400 ug 100 ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.21 12:53:43 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.21 12:53:45 -03'00'