

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexmedetomidine Kabi 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidin-hydrochlorid, to odpovídá 100 mikrogramům dexmedetomidinu.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 200 mikrogramů dexmedetomidinu.

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje 400 mikrogramů dexmedetomidinu.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 1 000 mikrogramů dexmedetomidinu.

Koncentrace konečného roztoku po naředění je 4 mikrogramy/ml nebo 8 mikrogramů/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, bezbarvý roztok, pH 4,5–7,0.

Osmolarita: cca 290 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), kteří vyžadují úroveň sedace, jež není hlubší než vybuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation) hodnotě 0 až -3).

K sedaci neintubovaných dospělých pacientů před a/nebo během diagnostických nebo chirurgických zákroků vyžadujících sedaci, tj. procedurální/bdělá sedace.

4.2 Dávkování a způsob podání

K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), kteří vyžadují úroveň sedace, jež není hlubší než vybuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation) hodnotě 0–3).

Pouze k nemocničnímu použití. Dexmedetomidine Kabi musí podávat odborný zdravotnický pracovník se zkušenostmi s léčbou pacientů vyžadujících intenzivní péči.

Dávkování

Pacienti, kteří jsou již intubováni a dostali sedativum, mohou být převedeni na dexmedetomidin s počáteční rychlostí infuze 0,7 mikrogramu/kg/h, kterou lze pak postupně upravovat v rozmezí dávky

od 0,2 do 1,4 mikrogramu/kg/h, aby v závislosti na reakci pacienta bylo dosaženo požadované úrovně sedace. U oslabených pacientů je třeba zvážit nižší počáteční rychlost infuze. Dexmedetomidin je velmi silný a rychlost infuze se uvádí za **hodinu**. Po úpravě dávky může trvat dosažení nového ustáleného stavu sedace až jednu hodinu.

Maximální dávka

Maximální dávka 1,4 mikrogramu/kg/h nesmí být překročena. Pacienti, u kterých se nedosáhne adekvátní hladiny sedace s maximální dávkou dexmedetomidinu, musí být převedeni na alternativní sedativum.

Použití nasycovací dávky Dexmedetomidinu Kabi při sedaci na JIP se nedoporučuje, neboť je spojeno se vzrůstem nežádoucích účinků. V případě potřeby lze podat propofol nebo midazolam, dokud nejsou stanoveny klinické účinky dexmedetomidinu.

Délka používání

Nejsou žádné zkušenosti s používáním Dexmedetomidinu Kabi po dobu delší než 14 dnů. Používání Dexmedetomidinu Kabi déle, než je toto období, je nutné pravidelně přehodnocovat.

K sedaci neintubovaných dospělých pacientů před a/nebo během diagnostických nebo chirurgických zákroků vyžadujících sedaci, tj. procedurální/bdělá sedace.

Dexmedetomidine Kabi musí podávat pouze lékař se zkušenostmi s anestezií pacientů na operačním sále nebo během diagnostických výkonů. Jestliže se Dexmedetomidine Kabi podává k bdělé sedaci, pacienti musí být nepřetržitě monitorováni osobami, které se neúčastní vedení diagnostického nebo chirurgického zákroku. Pacienti musí být nepřetržitě monitorováni kvůli časným známkám hypotenze, hypertenze, bradykardie, respirační deprese, obstrukce dýchacích cest, apnoe, dyspnoe a/nebo poruchy saturace kyslíkem (viz bod 4.8).

Podání kyslíku musí být okamžitě dostupné a v případě indikace okamžitě zahájené. Saturace kyslíkem musí být monitorována pulsním oxymetrem.

Dexmedetomidine Kabi se podává jako nasycovací infuze následovaná udržovací infuzí. V závislosti na výkonu může být potřebná současně podaná lokální anestezie nebo analgezie, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Doplňková analgezie nebo sedativa (např. opioidy, midazolam nebo propofol) se doporučují v případě bolestivých procedur nebo pokud je nutné prohloubení sedace. Farmakokinetický distribuční poločas Dexmedetomidinu Kabi byl odhadnut na přibližně 6 minut, což je spolu s účinkem dalších podaných přípravků nutné vzít v úvahu při posuzování vhodné doby potřebné pro titraci na požadovaný klinický účinek přípravku Dexmedetomidine Kabi.

Zahájení procedurální sedace:

- Nasycovací infuze dávkou 1,0 mikrogram/kg během 10 minut. U méně invazivních procedur, jako je oční chirurgie, může být dostatečná nasycovací infuze dávkou 0,5 mikrogramu/kg během 10 minut.

Udržování procedurální sedace:

- Udržovací infuze je obvykle zahajována dávkou 0,6–0,7 mikrogramu/kg/h a je titrována k dosažení požadovaného klinického účinku dávkami v rozmezí 0,2 až 1 mikrogramu /kg/h. Rychlost udržovací infuze musí být upravena tak, aby bylo dosaženo požadované úrovně sedace.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů většinou není potřeba přizpůsobovat dávku (viz bod 5.2). U starších pacientů může být vyšší riziko hypotenze (viz bod 4.4), ale dostupná omezená data z procedurální sedace nenaznačují přímou souvislost s dávkou.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nevyžaduje žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Dexmedetomidin se metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater se musí používat s opatrností. Lze zvážit snížení udržovací dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Dexmedetomidine Kabi u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

Způsob podání

Intravenózní podání

Dexmedetomidine Kabi se musí podávat pouze jako zředěná intravenózní infuze pomocí kontrolovaného infuzního přístroje.

Návod k ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pokročilá srdeční blokáda (stupeň 2 nebo 3) bez zajištění kardiostimulací.

Nekontrolovaná hypotenze.

Akutní cerebrovaskulární stavy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

Dexmedetomidine Kabi je určen k použití na jednotce intenzivní péče, operačním sále a během diagnostických procedur. Používání v jiném prostředí se nedoporučuje. U všech pacientů se během infuze přípravku Dexmedetomidine Kabi musí provádět nepřetržité monitorování srdce. U neintubovaných pacientů je třeba kvůli riziku respirační deprese a v některých případech apnoe monitorovat respiraci (viz bod 4.8).

Bylo hlášeno, že čas do zotavení po použití dexmedetomidinu je přibližně jedna hodina. Při použití u ambulantních pacientů je nutné pacienta pečlivě sledovat nejméně 1 hodinu (nebo déle, v závislosti na individuálním stavu pacienta) a lékařský dohled má pokračovat nejméně další hodinu, aby se zajistila bezpečnost pacienta.

Obecná opatření

Dexmedetomidine Kabi se nesmí podávat jako bolusová dávka a u pacientů na JIP není doporučena nasycovací dávka. Uživatelé proto musí být připraveni na podání alternativního sedativa kvůli akutní kontrole agitovanosti nebo během procedur, zvláště v několika prvních hodinách léčby. Během procedurální sedace se může použít malý bolus jiného sedativa, pokud se požaduje rychlý nástup sedace. U některých pacientů, kteří dostávali přípravek Dexmedetomidine Kabi, byla při stimulaci pozorována probuditelnost a bdělost. To samo se nemá považovat za důkaz nedostatečného účinku, nejsou-li přítomny další klinické známky a symptomy.

Dexmedetomidin obvykle nezpůsobuje hlubokou sedaci a pacienti mohou být snadno vzbuzeni.

Dexmedetomidin proto není vhodný u pacientů, kteří netolerují tento profil účinků, např. u pacientů vyžadujících nepřetržitou hlubokou sedaci.

Dexmedetomidine Kabi se nesmí používat jako celková indukční anestetická látka pro intubaci ani k zajištění sedace při použití myorelaxancia.

Na rozdíl od jiných sedativ nemá dexmedetomidin antikonvulzivní účinek, a tak nepotlačuje epileptickou aktivitu.

Je třeba dbát opatrnosti při kombinování dexmedetomidinu s jinými látkami se sedativními nebo kardiovaskulárními účinky, neboť se mohou projevit aditivní účinky.

Dexmedetomidine Kabi není určen pro pacientem řízenou sedaci. Odpovídající údaje nejsou k dispozici.

Jestliže je Dexmedetomidine Kabi použit u ambulantních pacientů, pacienti musí být propuštěni do péče vhodné osoby. Pacienty je třeba poučit, aby se vyhnuli po určitou dobu řízení motorových vozidel a dalším nebezpečným činnostem a aby neužívali jiná léčiva, která mohou vyvolat sedaci (např. benzodiazepiny, opioidy, alkohol). Pro doporučení tohoto časového intervalu je třeba zvážit účinky dexmedetomidinu, konkrétní výkon, současně podanou léčbu, věk a stav pacienta.

Opatrnosti je třeba při podávání dexmedetomidinu starším pacientům. Pacienti nad 65 let mohou být při podání dexmedetomidinu, včetně nasycovací dávky, více náchylní k hypotenzi. Je třeba zvážit redukci dávky. Viz bod 4.2.

Mortalita u pacientů ve věku ≤ 65 let na JIP

V pragmatické randomizované kontrolované studii SPICE III se 3 904 kriticky nemocnými dospělými pacienty na JIP byl dexmedetomidin použit jako primární sedativum a porovnán s obvyklou péčí. Nebyl žádný celkový rozdíl v 90denní mortalitě mezi dexmedetomidinem a skupinou s obvyklou péčí (mortalita 29,1 % v obou skupinách), ale byla pozorována heterogenita vlivu věku na mortalitu. Dexmedetomidin byl spojen se zvýšenou mortalitou ve věkové skupině ≤ 65 let (poměr šancí 1,26; 95% interval důvěryhodnosti 1,02 až 1,56) ve srovnání s alternativními sedativy. Zatímco mechanismus není jasný, tato heterogenita vlivu věku na mortalitu byla nejvýraznější u pacientů přijatých z jiných důvodů než pooperační péče a zvyšovala se s rostoucím skóre APACHE II a s klesajícím věkem. Tyto nálezy je třeba porovnat s očekávaným klinickým přínosem dexmedetomidinu ve srovnání s alternativními sedativy u mladších pacientů.

Kardiovaskulární účinky a opatření

Dexmedetomidin snižuje tepovou frekvenci a krevní tlak prostřednictvím centrální sympatolýzy, ale při vyšších koncentracích způsobuje periferní vazokonstrikci, která vede k hypertenzi (viz bod 5.1). Dexmedetomidin není proto vhodný u pacientů s těžkou kardiovaskulární nestabilitou.

Je třeba dbát opatrnosti při podávání dexmedetomidinu pacientům s preexistující bradykardií. Údaje o účincích dexmedetomidinu u pacientů s tepem <60 jsou velmi omezené a těmto pacientům je třeba věnovat mimořádnou péči. Bradykardie obvykle nevyžaduje léčbu, ale běžně reagovala na anticholinergika nebo na snížení dávky tam, kde to bylo nutné.

Pacienti s výbornou fyzickou kondicí a pomalým klidovým tepem mohou být obzvláště citliví na bradykardické účinky agonistů alfa-2 receptorů a byly hlášeny případy přechodné sinusové zástavy. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární blokádě (viz bod 4.8).

Hypotenzní účinky dexmedetomidinu mohou mít větší význam u pacientů s preexistující hypotenzí (obzvláště nereagují-li na vazopresiva), hypovolemií, chronickou hypotenzí nebo sníženou funkční rezervou, jako jsou pacienti s těžkou ventrikulární dysfunkcí a starší osoby, a v těchto případech je nutná mimořádná péče (viz bod 4.3). Hypotenze obvykle nevyžaduje specifickou léčbu, ale tam, kde je to nutné, musí být uživatelé připraveni zasáhnout pomocí snížení dávky, podání tekutin a/nebo vazokonstrikčních látek.

Pacienti s poruchou periferní autonomní činnosti (např. v důsledku poranění míchy) mohou mít po zahájení podávání dexmedetomidinu výraznější hemodynamické změny, proto mají být léčeni opatrně.

Přechodná hypertenze byla pozorována především během nasycovací dávky v souvislosti s periferními vazokonstrikčními účinky dexmedetomidinu a nasycovací dávka se při sedaci u pacientů na JIP nedoporučuje. Léčba hypertenze obvykle nebyla nutná, ale může být vhodné snížit rychlost kontinuální infuze.

Lokální vazokonstrikce při vyšších koncentracích může mít větší význam u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo těžkou cerebrovaskulární chorobou, které je nutné pozorně monitorovat. Snížení dávky nebo vysazení léku je třeba zvážit u pacientů, u nichž se objeví známky srdeční nebo cerebrální ischemie.

Vzhledem k možnému zvýšení rizika hypotenze nebo bradykardie je třeba při používání dexmedetomidinu spolu se spinální nebo epidurální anestezií postupovat opatrně.

Pacienti s poruchou funkce jater

Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, jelikož nadměrné dávky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků, nadměrné sedace a prodlouženého účinku, jako výsledek snížené clearance dexmedetomidinu.

Pacienti s neurologickými poruchami

Zkušenosti s dexmedetomidinem u těžkých neurologických poruch, jako je poranění hlavy a stav po neurochirurgickém výkonu, jsou omezené a přípravek se má používat opatrně, hlavně je-li vyžadována hluboká sedace.

Dexmedetomidin může snížit průtok krve mozkem a intrakraniální tlak, což by se mělo zvážit při volbě léčby.

Ostatní

Alfa-2 agonisté se při náhlém vysazení po dlouhém používání vzácně pojí s abstinenčními reakcemi. Tuto možnost je třeba zvážit, jakmile se u pacienta projeví agitovanost a hypertenze krátce po vysazení dexmedetomidinu.

Dexmedetomidin může indukovat hypertermii, která může být rezistentní na obvyklé metody ochlazování. Léčba dexmedetomidinem se musí ukončit v případech přetrvávající nevysvětlitelné horečky. Nedoporučuje se použít u pacientů citlivých na maligní hypertermii.

V souvislosti s léčbou dexmedetomidinem byl hlášen diabetes insipidus. Pokud dojde k polyurii, doporučuje se přerušit léčbu dexmedetomidinem a zkontrolovat sérovou hladinu sodíku a osmolalitu moči.

Dexmedetomidine Kabi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podávání dexmedetomidinu s anestetiky, sedativy, hypnotiky a opioidy pravděpodobně vede k zesílení účinků, včetně účinku sedativního, anestetického a kardiopulmonálního. Specifické studie potvrdily zvýšené účinky při podání s isofluranem, propofolem, alfentanilem a midazolamem.

Nebyly prokázány žádné farmakokinetické interakce mezi dexmedetomidinem a isofluranem, propofolem, alfentanilem a midazolamem. Avšak vzhledem k možným farmakodynamickým interakcím při současném podávání s dexmedetomidinem bude možná nutné snížit dávkování dexmedetomidinu nebo doprovodného anestetika, sedativa, hypnotika nebo opioidů.

Inhibice CYP enzymů, včetně CYP2B6, dexmedetomidinem byla studována na inkubovaných lidských jaterních mikrozomech. *In vitro* studie naznačují, že interakční potenciál *in vivo* mezi dexmedetomidinem a látkami s dominantním CYP2B6 metabolismem existuje.

Indukce dexmedetomidinu *in vitro* byla pozorována u CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4, indukci *in vivo* nelze vyloučit. Klinický význam není známý.

Možnost zvýšených hypotenzních a bradykardických účinků se musí zvážit u pacientů, kteří dostávají jiné léčivé přípravky, jež tyto účinky vyvolávají, např. betablokátory, i když další účinky ve studii interakcí s esmololem byly mírné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání dexmedetomidinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Dexmedetomidine Kabi se nesmí podávat těhotným ženám, pokud klinický stav ženy léčbu dexmedetomidinem nevyžaduje.

Kojení

Dexmedetomidin se vylučuje do lidského mateřského mléka, ale 24 hodin po ukončení léčby jsou jeho hodnoty pod limitem detekce. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Je třeba se rozhodnout, zda ukončit kojení nebo přerušit léčbu dexmedetomidinem, a vzít přitom v úvahu výhody kojení pro dítě a výhody léčby pro ženu.

Fertilita

Ve studii fertility na potkanech neměl dexmedetomidin žádný účinek na samčí nebo samičí fertilitu. Údaje o lidské fertilitě nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti musí být poučeni, aby po procedurální sedaci přípravkem Dexmedetomidine Kabi nutnou dobu neřídili, ani neprováděli jiné nebezpečné činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Sedace dospělých pacientů na JIP:

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky dexmedetomidinu na JIP jsou hypotenze, hypertenze a bradykardie, jež se vyskytují u cca 25 %, 15 % a 13 % pacientů v tomto pořadí. Hypotenze a bradykardie byly rovněž nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s dexmedetomidinem a vyskytly se u 1,7 % a 0,9 % randomizovaných pacientů na JIP.

Procedurální / bdělá sedace:

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky dexmedetomidinu při procedurální/bdělé sedaci jsou uvedeny níže (protokoly klinických studií fáze III obsahují předdefinované prahové hodnoty pro hlášení změn krevního tlaku, dechové a tepové frekvence jako nežádoucích účinků).

- Hypotenze (55 % ve skupině dostávající dexmedetomidin vs. 30 % v placebové skupině dostávající jako záchrannou léčbu midazolam a fentanyl).
- Respirační deprese (38 % ve skupině dostávající dexmedetomidin vs. 35 % v placebové skupině dostávající jako záchrannou léčbu midazolam a fentanyl).
- Bradykardie (14 % ve skupině dostávající dexmedetomidin vs. 4 % v placebové skupině dostávající jako záchrannou léčbu midazolam a fentanyl).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 byly nashromážděny ze souhrnných údajů klinických studií na jednotkách intenzivní péče.

Nežádoucí účinky jsou pod nadpisy seřazeny podle frekvence od nejčastějšího podle následující konvence (jako první v pořadí jsou uvedeny nežádoucí účinky s nejčastější frekvencí): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Endokrinní poruchy</i>	Není známo	Diabetes insipidus.
<i>Poruchy výživy a metabolismu</i>	Časté	Hyperglykémie, hypoglykémie
	Méně časté	Metabolická acidóza, hypoalbuminémie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Časté	Agitovanost
	Méně časté	Halucinace
<i>Srdeční poruchy</i>	Velmi časté	Bradykardie ^{1,2}
	Časté	Ischemie nebo infarkt myokardu, tachykardie
	Méně časté	Atrioventrikulární blokáda ¹ , snížený srdeční výdej, srdeční zástava ¹
<i>Cévní poruchy</i>	Velmi časté	Hypotenze ^{1,2} , hypertenze ^{1,2}
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Velmi časté	Respirační deprese ^{2,3}
	Méně časté	Dyspnoe, apnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	Nauzea ² , zvracení, sucho v ústech ²
	Méně časté	Abdominální distenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Abstinenční syndrom, hypertermie
	Méně časté	Neúčinnost léku, žízeň

¹ Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

² Nežádoucí účinky pozorované také ve studiích s procedurální sedací

³ Frekvence výskytu „časté“ ve studiích se sedací na JIP

Popis vybraných nežádoucích účinků

Klinicky významná hypotenze nebo bradykardie se má léčit tak, jak je to popsáno v bodě 4.4.

U relativně zdravých pacientů mimo JIP, léčených dexmedetomidinem, vedla bradykardie občas k sinusové zástavě nebo pauze. Symptomy reagovaly na zvednutí nohou a podání anticholinergik, jako je atropin nebo glykopyrrolát. V ojedinělých případech progredovala bradykardie do období asystolie u pacientů s preexistující bradykardií. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární bloádě.

Hypertenze se rovněž pojí s použitím nasycovací dávky a tento účinek lze snížit tím, že se takovéto nasycovací dávce vyhneme nebo snížíte rychlost infuze nebo velikost nasycovací dávky.

Pediatrická populace

Byla hodnocena léčba dětí, převážně po operaci, starších než 1 měsíc, probíhající po dobu až 24 hodin na JIP. U těchto dětí byl prokázán podobný bezpečnostní profil jako u dospělých. Údaje od novorozenců (28.–44. gestační týden) jsou velmi omezené a týkají se pouze udržovacích dávek $\leq 0,2$ mikrogramu/kg/h. V literatuře se uvádí jediný případ hypotermické bradykardie u novorozence.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Jak v klinických studiích, tak v rámci poregistračního sledování bylo hlášeno několik případů předávkování dexmedetomidinem. Ohlášená nejvyšší rychlost infuze dexmedetomidinu v těchto případech dosáhla až 60 µg/kg/h po dobu 36 minut u 20měsíčního dítěte a 30 µg/kg/h po dobu 15 minut u dospělého. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s předávkováním zahrnovaly bradykardii, hypotenzi, hypertenzi, nadměrnou sedaci, respirační depresi a srdeční zástavu.

Léčba

V případech předávkování s klinickými symptomy je nutné infuzi dexmedetomidinu omezit nebo ukončit. Očekávané účinky jsou především kardiovaskulární a je třeba je léčit jako klinicky indikované (viz bod 4.4). Při vysoké koncentraci může být hypertenze nápadnější než hypotenze. V klinických studiích se případy sinusové zástavy buď spontánně zvrátily, nebo reagovaly na léčbu atropinem a glykopyrrolátem. Resuscitace byla nutná v ojedinělých případech silného předávkování, jež vedlo k srdeční zástavě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná hypnotika a sedativa, ATC kód: N05CM18

Dexmedetomidin je selektivní agonista alfa-2 receptoru s širokou škálou farmakologických vlastností. Má sympatolytický účinek zprostředkovaný snižováním uvolňování norepinefrinu (noradrenalinu) v sympatických nervových zakončeních. Sedativní účinky jsou zprostředkovány sníženou projekcí z locus coeruleus, dominantního noradrenergického jádra, které se nachází v mozgovém kmeni. Dexmedetomidin má analgetické a anesteticko/analgetické šetřící účinky. Kardiovaskulární účinky závisejí na dávce, při nižších rychlostech infuze převládají centrální účinky, jež vedou ke snížení tepové frekvence a krevního tlaku. Při vyšších dávkách převládají periferní vazokonstrikční účinky, jež vedou ke zvýšení systémové vaskulární rezistence a krevního tlaku, a dále je zdůrazněn i bradykardický účinek. Dexmedetomidin je relativně oproštěný od respiračně depresivních účinků při podávání zdravým subjektům v monoterapii.

Sedace dospělých pacientů na jednotce intenzivní péče:

V placebem kontrolovaných studiích populace na pooperační JIP, nejdříve intubované a utlumené midazolamem nebo propofolem, dexmedetomidin významně snížil požadavek na záchranná sedativa (midazolam nebo propofol) i opioidy v průběhu sedace po dobu až 24 hodin. Většina pacientů s dexmedetomidinem nevyžadovala dodatečnou sedativní léčbu. Pacienti mohli být úspěšně extubováni bez přerušení infuze dexmedetomidinu. Studie mimo JIP potvrdily, že dexmedetomidin lze bezpečně podávat pacientům bez endotracheální intubace za předpokladu, že je zajištěno odpovídající monitorování.

Dexmedetomidin se podobal midazolamu (poměr 1,07; 95% CI 0,971; 1,176) a propofolu (poměr 1,00; 95% CI 0,922; 1,075) v cílovém rozmezí sedace u převážně léčené populace z hlediska času požadovaného k prodloužení lehké až středně těžké sedace (RASS 0 až -3) na JIP po dobu až 14 dnů, snížil trvání mechanické ventilace ve srovnání s midazolamem a snížil dobu do extubace ve srovnání s

midazolamem a propofolem. Ve srovnání s propofolem i midazolamem byli pacienti snadněji probuzeni, lépe spolupracovali a dokázali lépe sdělovat, zda mají či nemají bolesti. Pacienti léčení dexmedetomidinem měli častěji hypotenzi a bradykardii, ale méně tachykardie než pacienti, kteří dostávali midazolam, a častější tachykardii, ale obdobnou hypotenzi jako pacienti léčení propofolem. Delirium měřené stupnicí CAM-ICU se ve studii snížilo ve srovnání s midazolamem a nežádoucí účinky související s deliriem byly u dexmedetomidinu ve srovnání s propofolem nižší. Pacienti, u kterých bylo podávání ukončeno z důvodu nedostatečné sedace, byli převedeni buď na propofol nebo midazolam. Riziko nedostatečné sedace bylo zvýšeno u pacientů s obtížnou sedací standardní léčbou bezprostředně před změnou léčby.

Účinnost u pediatrických pacientů byla prokázána ve studii s kontrolovanou dávkou na JIP u dětí, většinou po operaci, ve věku 1 měsíc až ≤ 17 let. Přibližně 50 % pacientů léčených dexmedetomidinem nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem během střední léčebné periody 20,3 hodin, nepřesahující 24 hodin. Údaje o léčbě delší než 24 hodin nejsou dostupné. Údaje u novorozenců (28.–44. gestační týden) jsou velmi malé a omezené na nízké dávky ($\leq 0,2 \mu\text{g/kg/h}$) (viz body 5.2 a 4.4). Novorozenci mohou být obzvláště citliví na bradykardické účinky dexmedetomidinu v přítomnosti hypotermie a v podmínkách minutového srdečního objemu závislého na srdečním výdeji.

Ve dvojité zaslepené srovnávací kontrolované studii na JIP byl výskyt suprese kortizolu u pacientů léčených dexmedetomidinem ($n=778$) 0,5 % ve srovnání s 0 % u pacientů léčených buď midazolamem ($n=338$) nebo propofolem ($n=275$). Tato příhoda byla hodnocena jako lehká v jednom případě a středně těžká ve 3 případech.

Procedurální/bdělá sedace:

Účinnost a bezpečnost dexmedetomidinu pro sedaci neintubovaných pacientů před a/nebo během chirurgických a diagnostických výkonů byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích.

- Studie 1 hodnotila sedativní vlastnosti dexmedetomidinu u pacientů, kteří podstupovali různé elektivní chirurgické zákroky/výkony prováděné pod monitorovanou anesteziologickou péčí a v lokální/regionální anestezii. Pacienti byli randomizováni a dostali nasycovací infuzi dexmedetomidinu buď v dávce $1 \mu\text{g/kg}$ ($n=129$) nebo $0,5 \mu\text{g/kg}$ ($n=134$) nebo placebo (fyziologický roztok) ($n=63$) podanou během 10 minut a následovanou udržovací infuzí zahájenou dávkou $0,6 \mu\text{g/kg/hod}$. Udržovací infuze studovaného léku mohla být titrována od $0,2 \mu\text{g/kg/h}$ do $1 \mu\text{g/kg/h}$ pro dosažení cílového skóre sedace (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4). Celkem 54 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin v dávce $1 \mu\text{g/kg}$ a 40 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin $0,5 \mu\text{g/kg}$, nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem v porovnání s 3 % pacientů dostávajících placebo. Rozdíl mezi subjekty s dexmedetomidinem v dávce $1 \mu\text{g/kg}$ a $0,5 \mu\text{g/kg}$ nevyžadujícími záchrannou léčbu midazolamem byl 48 % (95% CI: 37–57 %) a 40 % (95% CI: 28–48 %) ve srovnání s placebem. Střední dávka záchranné léčby midazolamem byla 1,5 (0,5–7,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce $1 \mu\text{g/kg}$, 2,0 (0,5–8,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce $0,5 \mu\text{g/kg}$ a 4,0 (0,5–14,0) mg ve skupině placebo. Rozdíl v průměrné záchranné dávce midazolamu mezi subjekty s dexmedetomidinem v dávce $1 \mu\text{g/kg}$ a $0,5 \mu\text{g/kg}$ a placebem byl -3,1 mg (95% CI: -3,8– -2,5) a -2,7 mg (95% CI: -3,3– -2,1) ve prospěch dexmedetomidinu. Střední čas pro první záchrannou dávku byl 114 minut u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce $1 \mu\text{g/kg}$, 40 minut u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce $0,5 \mu\text{g/kg}$ a 20 minut ve skupině placebo.
- Studie 2 hodnotila dexmedetomidin u pacientů, kteří podstupovali bdělou intubaci s optickými vlákny (flexibilním laryngoskopem) při lokální anestezii. Pacienti byli randomizováni a dostávali nasycovací infuzi dexmedetomidinu v dávce $1 \mu\text{g/kg}$ ($n=55$) nebo placebo (fyziologický roztok) ($n=50$) podanou během 10 minut a následovanou fixní udržovací infuzí $0,7 \mu\text{g/kg/h}$. Pro dosažení skóre Ramsayho stupnice sedace ≥ 2 nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem 53 % pacientů ve skupině s dexmedetomidinem a 14 % pacientů ve skupině placebo. Rozdíl mezi subjekty s dexmedetomidinem nevyžadujícími záchrannou léčbu midazolamem byl 43 % (95% CI: 23–57 %) ve srovnání s placebem. Průměrná dávka záchranné léčby midazolamem byla 1,1 mg ve skupině s dexmedetomidinem a 2,8 mg ve skupině placebo. Rozdíl v průměrné dávce midazolamu byl -1,8 mg (95% CI: -2,7– -0,86) ve prospěch dexmedetomidinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dexmedetomidinu se vyhodnocovala po krátkodobém i.v. podávání zdravým dobrovolníkům a po dlouhodobé infuzi u populace na JIP.

Distribuce

Dexmedetomidin se projevuje jako dvoukompartmentový dispoziční model. U zdravých dobrovolníků projevuje rychlou distribuční fázi s centrálním odhadem poločasu distribuce ($t_{1/2\alpha}$) asi 6 minut.

Průměrný odhad poločasu konečné eliminace ($t_{1/2}$) činí přibližně 1,9 až 2,5 h (min. 1,35, max. 3,68 h) a průměrný odhad objemu distribuce v ustáleném stavu (V_{ss}) činí zhruba 1,16 až 2,16 l/kg (90 až 151 l).

Plazmatická clearance (Cl) má průměrnou odhadovanou hodnotu 0,46 až 0,73 l/h/kg (35,7 až 51,1 l/h).

Průměrná tělesná hmotnost pojící se s těmito odhady V_{ss} a Cl byla 69 kg. Plazmatická farmakokinetika dexmedetomidinu je obdobná v populaci na JIP po infuzi > 24 h. Odhadované farmakokinetické parametry: $t_{1/2}$ přibližně 1,5 h, V_{ss} přibližně 93 litrů a Cl přibližně 43 l/h.

Farmakokinetika dexmedetomidinu je lineární v rozmezí dávkování od 0,2 do 1,4 $\mu\text{g/kg/h}$ a neakumuluje se u léčby trvající až 14 dní. Dexmedetomidin se z 94 % váže na plazmatické proteiny.

Vazba na plazmatické proteiny je konstantní v rozmezí koncentrace od 0,85 do 85 ng/ml.

Dexmedetomidin se váže jak na albumin v lidském séru, tak na alfa-1-kyselé glykoprotein s albuminem v séru jako hlavní vazebný protein dexmedetomidinu v plazmě.

Biotransformace a eliminace

Dexmedetomidin se eliminuje extenzivním metabolismem v játrech. Existují tři typy počátečních metabolických reakcí; přímá N-glukuronidace, přímá N-metylce a cytochromem P450 katalyzovaná oxidace. Nejčtenějšími cirkulujícími metabolity dexmedetomidinu jsou dva izomerické N-glukuronidy.

Metabolit H-1, N-metyl 3-hydroxymetyldexmedetomidin O-glukuronid je také hlavním cirkulujícím produktem biotransformace dexmedetomidinu. Cytochrom P-450 katalyzuje tvorbu dvou vedlejších cirkulujících metabolitů, 3-hydroxymetyldexmedetomidinu vytvořeného hydroxylací ve 3-metylové skupině dexmedetomidinu a H-3 vytvořeného oxidací v imidazolovém prstenci. Dostupné údaje naznačují, že tvorba oxidovaných metabolitů je zprostředkována několika formami CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 a CYP2C19). Tyto metabolity mají zanedbatelnou farmakologickou aktivitu.

Po i.v. podání radioaktivně značeného dexmedetomidinu se v průměru 95 % radioaktivity vyloučilo močí a 4 % stolicí po devíti dnech. Hlavními močovými metabolity jsou dva izomerní N-glukuronidy, jež společně tvořily přibližně 34 % dávky, a N-metyl 3-hydroxymetyldexmedetomidin O-glukuronid, který tvořil 14,51 % dávky. Vedlejší metabolity dexmedetomidinu, kyselina karboxylová, 3-hydroxymetyldexmedetomidin a jeho O-glukuronid individuálně tvořily 1,11 až 7,66 % dávky. Méně než 1 % nezměněného výchozího léčiva se vyloučilo močí. Přibližně 28 % močových metabolitů jsou neidentifikované vedlejší metabolity.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické rozdíly na základě pohlaví nebo věku.

Vazba dexmedetomidinu na plazmatický protein se snižovala u subjektů s poruchou funkce jater v porovnání se zdravými subjekty. Průměrný procentuální podíl nevázaného dexmedetomidinu v plazmě se pohyboval od 8,5 % u zdravých subjektů do 17,9 % u subjektů s těžkou poruchou funkce jater. Subjekty s různými stupni poruchy funkce jater (Child-Pughova třída A, B nebo C) měly sníženou hepatální clearanci dexmedetomidinu a prodlouženou plazmatickou eliminaci $t_{1/2}$. Průměrné hodnoty plazmatické clearance nevázaného dexmedetomidinu u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater činily 59 %, 51 % a 32 % hodnot pozorovaných u normálních zdravých subjektů. Průměrná $t_{1/2}$ u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se prodloužila na 3,9; 5,4 a 7,4 hodin. I když se dexmedetomidin podává podle účinku, může být nutné zvážit snížení počáteční/udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater v závislosti na stupni poruchy funkce a na reakci.

Farmakokinetika dexmedetomidinu u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se v porovnání se zdravými subjekty nemění.

Údaje u novorozenců (28.–44. gestační týden) a dětí do věku 17 let jsou omezené. Poločas dexmedetomidinu u dětí (1 měsíc až 17 let) je obdobný jako u dospělých, ale u novorozenců (do 1 měsíce věku) je vyšší. Ve věkových skupinách 1 měsíc až 6 let se zdá, že plazmatická clearance vzhledem k hmotnosti je vyšší, ale u starších dětí klesá. Plazmatická clearance vzhledem k hmotnosti se jeví u novorozenců (věk do 1 měsíce) nižší (0,9 l/h/kg) než u starších skupin z důvodu nezralosti. Dostupné údaje jsou shrnuty v následující tabulce:

Věk	n	Průměr (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	t _{1/2} (h)
Do 1 měsíce	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 měsíc až < 6 měsíců	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 měsíců až < 12 měsíců	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 měsíců až < 24 měsíců	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 roky až < 6 let	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 let až < 17 let	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity neměl dexmedetomidin žádný účinek na samčí nebo samičí fertilitu u potkanů a žádné teratogenní účinky nebyly pozorovány u potkanů ani u králíků. Ve studii u králíků intravenózní podání maximální dávky, 96 µg/kg/den, prokázalo působení podobné působení klinickému. U potkanů subkutánní podání maximální dávky, 200 µg/kg/den, vyvolalo zvýšení embryofetálních úmrtí a snížení fetální tělesné hmotnosti. Tyto účinky se pojily s výraznou mateřskou toxicitou. Snížená fetální tělesná hmotnost byla pozorována i ve studii fertility u potkanů při dávce 18 µg/kg/den a doprovázela ji opožděná osifikace při dávce 54 µg/kg/den. Pozorované úrovně expozice u potkanů jsou nižší než rozmezí klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Studie kompatibility prokázaly potenciální adsorpci dexmedetomidinu v určitých typech přírodní pryže. I když se dexmedetomidin dává podle účinku, doporučuje se používat komponenty s těsněním ze syntetické nebo potažené přírodní pryže.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření:

Tento léčivý přípravek se musí použít okamžitě po prvním otevření.

Doba použitelnosti o naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C a na dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření/naředění, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky z čirého skla (třída I) s plnicím objemem 2, 4 a 10 ml uzavřené brombutylovou zátkou potaženou elastomerním fluoropolymerem s odtrhovacím víčkem.

Velikost balení

10 x 2ml injekční lahvičky
25 x 2ml v injekční lahvičky
1 x 4ml injekční lahvička
4 x 4ml injekční lahvičky
10 x 4ml injekční lahvičky
4 x 10ml v injekční lahvičky
10 x 10ml injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Dexmedetomidine Kabi lze naředit následujícími infuzními roztoky, aby se před podáním dosáhlo požadované koncentrace buď 4 mikrogramy/ml nebo 8 mikrogramů/ml:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- roztok glukózy 50 mg/ml (5%)
- Ringerův roztok
- Ringerův roztok s laktátem (složený roztok natrium-laktátu)
- roztok manitolu 200 mg/ml (20%)

Pokud je požadovaná koncentrace 4 mikrogramy/ml:

Objem Dexmedetomidine Kabi	Objem ředícího roztoku	Celkový objem infuze
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Pokud je požadovaná koncentrace 8 mikrogramů/ml:

Objem Dexmedetomidine Kabi	Objem ředícího roztoku	Celkový objem infuze
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Roztok se má zlehka protřepat, aby se dobře promísil.

Dexmedetomidine Kabi se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a není zbarvený.

Prokázalo se, že dexmedetomidin je při podání kompatibilní s následujícími intravenózními tekutinami a léčivými přípravky:

Ringerův roztok s laktátem, 5% roztok glukózy, roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztok manitolu o koncentraci 200 mg/ml (20%), sodná sůl thiopentalu, etomidát, vekuronium-bromid, pankuronium-bromid, sukcynylcholin, atrakurium-besylát, mivakurium-chlorid, rokuronium-bromid, glykopyrronium-bromid, fenylefrin-hydrochlorid, atropin-sulfát, dopamin, norepinefrin (noradrenalin), dobutamin, midazolam, morfin-sulfát, fentanyl-citrát a náhrada plazmy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 57/397/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 10. 2022