

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexmedetomidine EVER Pharma 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidini hydrochloridum odpovídající dexmedetomidinum 100 mikrogramů.

Jedna 2ml ampulka obsahuje dexmedetomidinum 200 mikrogramů.

Jedna 4ml ampulka obsahuje dexmedetomidinum 400 mikrogramů.

Jedna 10ml ampulka obsahuje dexmedetomidinum 1000 mikrogramů.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 200 mikrogramů.

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 400 mikrogramů.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 1000 mikrogramů.

Koncentrace konečného roztoku po naředění musí být buď 4 mikrogramy/ml, nebo 8 mikrogramů/ml.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu obsahuje méně než 1 mmol (přibližně 3,5 mg) sodíku.

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

1. 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).

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

**Indikace 1. 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).**

Jen k nemocničnímu použití. Dexmedetomidine EVER Pharma musí podávat odborný zdravotnický pracovník se zkušenostmi s léčbou pacientů vyžadujících intenzivní péči.

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 bylo dosaženo požadované úrovně sedace, v závislosti na reakci pacienta. U oslabených pacientů je třeba zvážit nižší počáteční rychlost infuze. Dexmedetomidin je velmi silný a rychlost infuze se uvádí za **hodinu**. Po přizpůsobení 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 nedosáhlo adekvátní hladiny sedace s maximální dávkou dexmedetomidinu, musejí být převedeni na alternativní sedativum.

Použití nasycovací dávky Dexmedetomidinu EVER Pharma 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 EVER Pharma po dobu delší než 14 dnů. Používání Dexmedetomidinu EVER Pharma po dobu delší než toto období je nutné pravidelně přehodnocovat.

### **Indikace 2. K sedaci neintubovaných dospělých pacientů před a/nebo během bolestivých zákroků vyžadujících sedaci, t.j. procedurální/bdělá sedace.**

Dexmedetomidine EVER Pharma musí podávat lékař se zkušenostmi s anestezií pacientů na operačním sále nebo během diagnostických procedur. Pokud se Dexmedetomidine EVER Pharma podává pro sedaci vědomí, pacient musí být nepřetržitě sledován osobami, které se neúčastní vedení chirurgického zákroku. Pacient musí být nepřetržitě monitorován pro včasné známky 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 zahájeno. Saturace kyslíkem musí být monitorována pulsním oxymetrem.

Dexmedetomidine EVER Pharma se podává jako nasycovací infuze následovaná udržovací infuzí. V závislosti na proceduře může být potřebná současně podaná lokální anestezie nebo analgesie, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Doplnková analgesie nebo sedativa (např. opioidy, midazolam nebo propofol) se doporučují v případě bolestivých procedur nebo pokud je nutné prohloubení sedace. Farmakokinetický distribuční poločas Dexmedetomidinu EVER Pharma byl odhadnut okolo 6 minut, to je nutné brát v úvahu spolu s účinkem dalších podaných léčiv při posuzování vhodné doby potřebné pro dosažení titrace požadovaného klinického účinku Dexmedetomidinu EVER Pharma.

#### *Zahájení procedurální sedace:*

- Nasycovací infuze dávkou 1,0 mikrogram/kg během 10 minut. U méně invazivních procedur, jako 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/hod a je titrována pro dosažení požadovaného klinického účinku dávkami v rozmezí 0,2 až 1 mikrogramu/kg/h. Dávka pro udržovací infuzi 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:* Dexmedetomidine EVER Pharma se metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater se musí používat opatrně. Lze zvážit snížení udržovací dávky (viz body 4.4 a 5.2).

*Pediatrická populace:*

Bezpečnost a účinnost Dexmedetomidinu EVER Pharma u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

Dexmedetomidine EVER Pharma 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.

Pokročilý srdeční blok (stupeň 2 nebo 3) bez zajištění kardiostimulací.

Nekontrolovaná hypotenze.

Akutní cerebrovaskulární příhoda.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Monitorování

Dexmedetomidine EVER Pharma 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 Dexmedetomidinu EVER Pharma musí provádět nepřetržité monitorování srdce. U neintubovaných pacientů je třeba monitorovat respiraci, kvůli riziku respirační deprese a v některých případech apnoe (viz bod 4.8).

Doba zotavení po použití dexmedetomidinu byla hlášena v čase přibližně jedné hodiny. Při použití u ambulantních pacientů je nutné pacienta pečlivě sledovat nejméně jednu hodinu (nebo déle, v závislosti na individuálním stavu pacienta) a lékařský dohled má pokračovat nejméně další hodinu, aby se zajistila jeho bezpečnost.

### Obecná opatření

Dexmedetomidine EVER Pharma se nesmí podávat jako bolusová dávka a u pacientů na jednotce intenzivní péče není doporučena nasycovací dávka. Uživatelé se musí proto připravit na používání alternativního sedativa pro akutní kontrolu agitovanosti nebo během procedur, zvláště v několika prvních hodinách léčby. Během procedurální sedace může být užitečné použít malý bolus jiného sedativního léčiva, pokud se požaduje rychlý nástup sedace.

U některých pacientů, kteří dostávali Dexmedetomidine EVER Pharma, bylo při stimulaci pozorováno vzrušení. To samo by se nemělo považovat za důkaz nedostatku účinnosti, nejsou-li přítomni další

klinické známky a symptomy.

Dexmedetomidin obvykle nezpůsobuje hlubokou sedaci a pacienti lze snadno vzbudit. Dexmedetomidin proto není vhodný u pacientů, kteří netolerují tento profil účinků, například u pacientů, vyžadujících nepřetržitou hlubokou sedaci.

Dexmedetomidine EVER Pharma se nesmí používat jako celkově anestetické indukční činidlo pro intubaci ani k poskytování sedace při použití myorelaxancia.

Dexmedetomidin nemá antikonvulzivní účinek některých jiných sedativ, a tak nebude potlačovat základní záchvaty.

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

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

Jestliže je Dexmedetomidine EVER Pharma použit u ambulantních pacientů, pacienti musí být propuštěni do péče vhodné osoby. Pacienty je třeba poučit, aby se vyhnuli po určitou dobu řízení nebo dalším nebezpečným činnostem, a tam kde je to možné, aby se vyhnuli užívání jiných léčiv, která mohou vyvolat sedaci (např. benzodiazepiny, opioidy, alkohol) po vhodnou dobu v závislosti na pozorovaných účincích dexmedetomidinu, procedury, současně podané léčby, věku a stavu pacienta.

**Starší pacienti**

Je třeba dbát opatrnosti při podávání dexmedetomidinu starším pacientům.

Starší pacienti ve věku nad 65 let mohou být náchylnější k hypotenzi při podávání dexmedetomidinu, včetně nasycovací dávky při výkonech. Musí se zvážit snížení dávky. Viz bod 4.2.

Mortalita na jednotce intenzivní péče u pacientů ve věku  $\leq 65$  let

V pragmatické randomizované kontrolované studii SPACE III u 3 904 kriticky nemocných pacientů na jednotce intenzivní péče byl dexmedetomidin použit jako primární sedativum a porovnán s obvyklou péčí. Nebyl žádný celkový rozdíl v 90denní mortalitě mezi skupinami s dexmedetomidinem a 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  $\leq 65$  let (poměr šancí 1,26; 95% interval spolehlivosti 1,02 až 1,56) v porovnání 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 vasokonstrikci, 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 EVER Pharma u pacientů se srdeční frekvencí  $< 60$  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 pomalou klidovou srdeční frekvencí mohou být obzvláště citliví na bradykardické účinky alfa-2 agonistů a byly hlášeny případy přechodné sinusové zástavy. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární blokáde (viz bod 4.8).

Hypotenzi účinky dexmedetomidinu mohou mít větší důležitost 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. 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 vazopresiv.

U pacientů s poruchou periferní autonomní činnosti (např. v důsledku poranění míchy) se mohou projevit mnohem výraznější hemodynamické změny, jakmile začnou používat dexmedetomidin, a je třeba na léčbu důsledně dohlížet.

Přechodná hypertenze byla pozorována především během nasycovací dávky v souvislosti s periferními vasokonstrikčními účinky dexmedetomidinu. Nasycovací dávka při sedaci na JIP se nedoporučuje. Léčba hypertenze obvykle nebyla nutná, ale může být vhodné snížení rychlosti kontinuální infuze.

Lokální vasokonstrikce při vyšších koncentracích může mít větší důležitost u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo těžkým cerebrovaskulárním onemocněním, které je nutné pozorně monitorovat. Snížení dávky nebo vysazení léku je třeba zvážit u pacientů, u nichž se projeví známky srdeční nebo cerebrální ischemie.

Vzhledem k možnému zvýšení rizika hypotenze nebo bradykardie je třeba opatrnosti při používání dexmedetomidinu spolu se spinální nebo epidurální anestézií.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

Opatrnosti je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, jelikož nadměrné dávky mohou zvýšit riziko nežádoucích reakcí, nadměrné sedace nebo 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 měl by se zde používat s opatrností, hlavně je-li vyžadována hluboká sedace. Dexmedetomidin může snížit průtok cerebrální krve a intrakraniální tlak, což by se mělo zvažovat 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.

Není známo, zda je bezpečné používat dexmedetomidin u jedinců citlivých na maligní hypertermii, a proto se nedoporučuje. Léčba Dexmedetomidinem EVER Pharma se musí ukončit v případě vytrvalé nevysvětlitelné horečky.

Dexmedetomidin může indukovat hypertermii, která může být rezistentní na obvyklé metody ochlazení. Léčba dexmedetomidinem musí být v případě vytrvalé nevysvětlitelné horečky ukončena a nedoporučuje se u pacientů citlivých na maligní hypertermii

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu obsahuje méně než 1 mmol (přibližně 3,5 mg) sodíku.

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.

#### 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 povede k zesílení účinků, včetně účinku sedativního, anestetického a kardiorespiračního. Specifické studie potvrdily zvýšené účinky u izofluranu, propofolu, alfentanilu a midazolamu.

Nebyly prokázány žádné farmakokinetické interakce mezi dexmedetomidinem a izofluranem, 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.

Na inkubovaných lidských jaterních mikrosomech byly studovány inhibice CYP enzymů, včetně CYP2B6, dexmedetomidinem. *In vitro* studie naznačuje, že interakční potenciál *in vivo* mezi dexmedetomidinem a látkami s dominantním CYP2B6 metabolismem existuje.

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

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

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

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

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Dexmedetomidinu EVER Pharma se v těhotenství nesmí podávat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu dexmedetomidinem.

##### Kojení

Dexmedetomidin se vylučuje do 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 ukončit 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 nutnou dobu po sedaci přípravkem Dexmedetomidinu EVER Pharma neřídili, ani neprováděli jiné nebezpečné činnosti.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

##### **Indikace 1: Sedace dospělých pacientů na JIP:**

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky dexmedetomidinu na JIP jsou hypotenze, hypertenze a

bradykardie, jež se vyskytují zhruba u 25 %, 15 % a 13 % 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 jednotce intenzivní péče (JIP).

#### **Indikace 2: Procedurální/bdělá sedace:**

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

- hypotenze (55 % ve skupině užívající dexmedetomidin vs. 30 % ve skupině užívající placebo a dostávající záchrannou léčbu midazolam a fentanyl)
- respirační deprese (38 % ve skupině užívající dexmedetomidin vs. 35 % ve skupině užívající placebo a dostávající záchrannou léčbu midazolam a fentanyl)
- bradykardie (14 % ve skupině užívající dexmedetomidin vs. 4 % ve skupině užívající placebo a dostávající záchrannou léčbu midazolam a fentanyl)

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky jsou seřazeny pod nadpisy podle četnosti, od nejčastějších s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

#### **Endokrinní poruchy**

Není známo: Diabetes insipidus

#### **Poruchy metabolismu a výživy**

Časté: Hyperglykemie, hypoglykemie

Méně časté: Metabolická acidóza, hypalbuminemie

#### **Psychiatrické poruchy**

Časté: Agitovanost

Méně časté: Halucinace

#### **Srdeční poruchy**

Velmi časté: Bradykardie<sup>1,2</sup>

Časté: Ischemie nebo infarkt myokardu, tachykardie

Méně časté: Atrioventrikulární blokáda<sup>1</sup>, snížený srdeční výdej (minutový objem), srdeční zástava<sup>1</sup>

#### **Cévní poruchy**

Velmi časté: Hypotenze<sup>1,2</sup>, hypertenze<sup>1,2</sup>

#### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Velmi časté: Respirační deprese<sup>2,3</sup>

Méně časté: Dyspnoe, apnoe

#### **Gastrointestinální poruchy**

Časté: Nauzea<sup>2</sup>, zvracení, sucho v ústech<sup>2</sup>

Méně časté: Abdominální distenze

#### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Časté: Abstinenční syndrom, hypertermie  
Méně časté: Lék neúčinný, žízeň

<sup>1</sup> Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>2</sup> Nežádoucí účinky pozorované rovněž ve studiích procedurální sedace

<sup>3</sup> Incidence časté ve studiích sedace na JIP

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Klinicky významná hypotenze nebo bradykardie se má léčit tak, jak je 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 anticholinergika, jako je atropin nebo glykopyrrolát. V ojedinělých případech postoupila bradykardie do období asystoly u pacientů s preexistující bradykardií. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární blokádě.

Hypertenze se rovněž pojí s použitím nasycovací dávky a tento účinek lze snížit tím, že se takovéto nasycovací dávce vyhnete 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 u novorozenců (28. – 44. gestační týden) jsou velmi malé a omezené na nízké dávky  $\leq 0,2$  mikrogramů/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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Několik případů předávkování dexmedetomidinem bylo hlášeno jak v klinických studiích, tak v postmarketingových údajích. Ohlášená nejvyšší rychlost infuze dexmedetomidinu v těchto případech dosáhla až 60 mikrogramů/kg/h po dobu 36 minut u 20měsíčního dítěte a 30 mikrogramů/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 snížením 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 vasokonstrikční 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.

#### Indikace 1: Sedace dospělých pacientů na JIP

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 přípravku Dexmedetomidine EVER Pharma. Studie provedené mimo JIP potvrdily, že přípravek Dexmedetomidine EVER Pharma lze bezpečně podávat pacientům bez endotracheální intubace za předpokladu, že je zavedeno patřičné 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 zdravotní populace z hlediska času požadovaného k prodloužené lehké až středně těžké sedaci (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 vybudeni, 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 nižší u dexmedetomidinu ve srovnání s propofolem. 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 jednotce intenzivní péče 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 (≤ 0,2 mikrogramu/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 srdeční frekvenci.

Ve dvojité zaslepené srovnávací kontrolované JIP studii 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 událost byla hodnocena jako lehká v jednom případě a středně těžká ve 3 případech.

#### Indikace 2: Procedurální/bdělá sedace

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

- Studie 1 randomizovala pacienty, kteří podstupovali elektivní chirurgické zákroky/procedury pod monitorovanou anesteziologickou péčí pod lokální/regionální anestezii na podání buď nasycovací infuze dexmedetomidinu v dávce 1 µg/kg (n=129) nebo 0,5 µg/kg (n=134) nebo placebo (fyziologický roztok) (n=63) podanou během 10 minut a následovanou udržovací infuzí zahájenou dávkou 0,6 µg/kg/h. Udržovací infuze studovaného léku mohly být titrovány od 0,2 µg/kg/h do 1 µg/kg/h. Podíl pacientů, kteří dosáhli cílového skóre sedace (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤4) byl bez potřeby záchranné dávky midazolamu 54 % pacientů dostávajících dexmedetomidin 1 µg/kg a 40 % pacientů dostávajících dexmedetomidin 0,5 µg/kg oproti 3 % pacientů dostávajících placebo. Rozdíl rizika ve vztahu k subjektům randomizovaným do skupin dostávajících dexmedetomidin v dávce 1 µg/kg a dostávajících dexmedetomidin v dávce 0,5 µg/kg, kteří nedostávali záchrannou léčbu midazolamem byl 48 % (95% CI: 37 % - 57 %) a 40 % (95% CI: 28 % - 48 %) v uvedeném pořadí v porovnání s placebem. Medián (rozsah) záchranné dávky midazolamu byl 1,5 mg (0,5 mg – 7,0 mg) ve skupině užívající dexmedetomidin v dávce 1 µg/kg; 2,0 mg (0,5 mg- 8,0 mg) ve skupině užívající dexmedetomidin v dávce 0,5 µg/kg a 4,0 mg (0,5 mg – 14,0 mg) ve skupině užívající placebo. Rozdíl v průměrných dávkách záchranné léčby midazolamem ve skupinách užívajících dexmedetomidin v dávce 1 µg/kg a dexmedetomidin v dávce 0,5 µg/kg oproti placebo byl -3,1 mg (95% CI: -3,8 až -2,5) a -2,7 mg (95% CI: -3,3 až -2,1) v uvedeném pořadí ve prospěch dexmedetomidinu. Medián doby do první záchranné dávky midazolamu byl 114 minut ve skupině užívající dexmedetomidin v dávce 1 µg/kg, 40 minut ve skupině užívající dexmedetomidin v dávce 0,5 µg/kg a 20 minut ve skupině užívající placebo.

- Studie 2 randomizovala pacienty, kteří podstupovali bdělou intubaci s optickými vlákny (flexibilním laryngoskopem) pod topickou anestezii na užívání buď nasycovací infuze dexmedetomidinu v dávce 1 µg/kg (n=55) nebo placebo (fyziologický roztok) (n=50) podané během 10 minut a následované fixní udržovací infuzí 0,7 µg/kg/h. Pro dosažení skóre Ramsayho stupnice sedace ≥ 2 53 % pacientů dostávajících dexmedetomidin nepožadovalo záchrannou léčbu midazolamem v porovnání se 14 % pacientů dostávajících placebo. Rozdíl rizika nepožadování záchranné léčby midazolamem ve vztahu k subjektům randomizovaným do skupiny užívající dexmedetomidin byl 43 % (95% CI: 23% - 57 %) oproti placebo. Průměrná záchranná dávka midazolamu byla 1,1 mg ve skupině užívající dexmedetomidin a 28 mg ve skupině užívající placebo. Rozdíl v průměrné dávce záchranné léčby midazolamem byl -1,8 mg (95% CI: -2,7 až -0,86) ve prospěch dexmedetomidinu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Distribuce

Dexmedetomidin se projevuje jako dvoukomorový dispoziční model. U zdravých dobrovolníků projevuje rychlou distribuční fázi s centrálním odhadem poločasu distribuce ( $t_{1/2\alpha}$ ) asi 6 minut. Střední odhad poločasu konečné eliminace ( $t_{1/2}$ ) činí přibližně 1,9 až 2,5 h (min. 1,35 h, max. 3,68 h) a střední 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 střední odhadovanou hodnotu 0,46 až 0,73 l/h/kg (35,7 až 51,1 l/h). Střední 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 mikrogramu/kg/h a neakumuluje se u léčby trvající až 14 dní. Dexmedetomidin je z 94 % vázán na plazmatické proteiny. Vázání plazmatických proteinů 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-kyselý 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-metylace 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. podávání radioaktivně značeného dexmedetomidinu se v průměru 95 % radioaktivity vyloučilo v moči a 4 % ve stolici 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 % nezměněné výchozí látky se vyloučilo v moči. 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 je snížena u subjektů s poruchou funkce jater v porovnání se zdravými subjekty. Střední 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  $t_{1/2}$ . Střední 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. Střední  $t_{1/2}$  u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se prodloužilo 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) je beze změny v porovnání se zdravými subjekty.

Údaje u dětí, od novorozenců (28. – 44. gestační týden) do věku 17 let, jsou omezené. Poločas dexmedetomidinu u dětí (1 měsíc – 17 let) je obdobný jako u dospělých, ale u novorozenců (do 1 měsíce věku) je vyšší. Ve věkových skupinách 1 měsíc – 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:

		Průměr (95% CI)	
Věk	N	Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Do 1 měsíce	28	0,93	4,47

		(0,76; 1,14)	(3,81; 5,25)
1 až < 6 měsíců	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 až < 12 měsíců	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 až < 24 měsíců	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 až < 6 let	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 až < 17 let	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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 mikrogramů/kg/den prokázalo působení podobné působení klinickému. U potkanů subkutánní podání maximální dávky 200 mikrogramů/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 mikrogramů/kg/den a doprovázela ji opožděná osifikace při dávce 54 mikrogramů/kg/den. Pozorované úrovně působení u potkanů jsou v rozsahu klinického působení.

## 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

4 roky

#### *Po naředění*

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěné infuze (stabilita infuzního roztoku) byla prokázána na dobu 48 hodin při 25 °C a při chladových podmínkách (2 °C – 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 teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte ampulky nebo injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

2, 5 nebo 10ml bezbarvá skleněná ampulka (sklo třídy I) (s plnicím objemem 2, 4 a 10 ml).

2, 5 nebo 10ml injekční lahvička (sklo třídy I) (s plnicím objemem 2, 4 a 10 ml), uzávěr z brombutylové pryže s fluorpolymerovým potahem.

#### *Velikosti balení*

5 x 2ml ampulky

25 x 2ml ampulky

4 x 4ml ampulky

5x 4ml ampulky

4x 10ml ampulky

5x 10ml ampulky

5 x 2ml injekční lahvičky

4 x 4ml injekční lahvičky

5 x 4ml injekční lahvičky

4 x 10ml injekční lahvičky

5 x 10ml injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ampulky a injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití u jednoho pacienta.

#### *Příprava roztoku*

Dexmedetomidine EVER Pharma lze naředit v glukóze 50 mg/ml (5%), Ringerově roztoku, manitolu nebo v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se před podáním dosáhlo požadované koncentrace buď 4 mikrogramy/ml nebo 8 mikrogramů/ml. Viz následující tabulka s objemy potřebnými k přípravě infuze.

#### **Pokud je požadovaná koncentrace 4 mikrogramy/ml:**

<b>Objem přípravku Dexmedetomidine EVER Pharma 100 mikrogramů/ml koncentrát</b>	<b>Objem ředícího roztoku</b>	<b>Celkový objem infuze</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------

<b>pro infuzní roztok</b>		
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:**

<b>Objem přípravku Dexmedetomidine EVER Pharma 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok</b>	<b>Objem ředícího roztoku</b>	<b>Celkový objem infuze</b>
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 EVER Pharma se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a není zbarvený.

Prokázalo se, že Dexmedetomidine EVER Pharma je při podání kompatibilní s následujícími intravenózními roztoky a léčivými přípravky:

Ringerův roztok s laktátem, 5% roztok glukózy, injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), manitol 200 mg/ml (20%), sodná sůl thiopentalu, etomidát, vekuronium-bromid, pankuronium-bromid, sukcinylcholin, atrakurium-besylát, mivakurium-chlorid, rokuronium-bromid, glykopyrronium-bromid, fenylefrin-hydrochlorid, atropin-sulfát, dopamin, norepinefrin, 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**

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

57/604/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 3. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 3. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 7. 2023