

Sp. zn. sukls20610/2022
a k sp. zn. sukls317309/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dexmedetomidine B. Braun 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 dexmedetomidini hydrochloridum odpovídající dexmedetomidinum 200 mikrogramů.

Jedna 4ml ampulka obsahuje dexmedetomidini hydrochloridum odpovídající dexmedetomidinum 400 mikrogramů.

Jedna 10ml ampulka obsahuje dexmedetomidini hydrochloridum odpovídající dexmedetomidinum 1000 mikrogramů.

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 10ml ampulka obsahuje 35,4 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

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 až -3).

Jen k nemocničnímu použití. Dexmedetomidine B. Braun 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 mikrogramů/kg/h, kterou lze pak postupně upravovat v rozmezí dávky od 0,2 do 1,4 mikrogramů/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 přizpůsobení dávky může trvat dosažení nového ustáleného stavu sedace až jednu hodinu.

Maximální dávka

Maximální dávka 1,4 mikrogramy/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 přípravku Dexmedetomidine B. Braun 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 přípravku Dexmedetomidine B. Braun delším než 14 dnů. Používání přípravku Dexmedetomidine B. Braun po dobu delší než 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 B. Braun musí podávat pouze lékař se zkušenostmi s anestezií pacientů na operačním sále nebo během diagnostických výkonů. Pokud se Dexmedetomidine B. Braun podává k bdělé sedaci, pacient musí být nepřetržitě sledován 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 B. Braun 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 přípravku Dexmedetomidine B. Braun 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 B. Braun.

Zahájení procedurální sedace

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

Udržování procedurální sedace

Udržovací infuze je obvykle zahajována dávkou 0,6-0,7 mikrogramů/kg/hod a je titrována k dosažení požadovaného klinického účinku dávkami v rozmezí 0,2 až 1 mikrogram/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 opatrně. Lze zvážit snížení udržovací dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Dexmedetomidine B. Braun 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 B. Braun 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 B. Braun 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 B. Braun 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).

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 jeho bezpečnost.

Obecná opatření

Dexmedetomidine B. Braun se nesmí podávat jako bolusová dávka a u pacientů na jednotce intenzivní péče není doporučena nasycovací dávka. Uživatelé proto musí být připraveni na podání alternativního sedativa pro akutní kontrolu agitovanosti nebo během procedur, zvláště v několika prvních hodinách léčby. Během procedurální sedace může být použit malý bolus jiného sedativa, pokud se požaduje rychlý nárůst stupně sedace.

U některých pacientů, kteří dostávali přípravek Dexmedetomidine B. Braun, byla při stimulaci pozorována probuditelnost a bdělost. To samo by se nemělo považovat za důkaz nedostatečné účinnosti, nejsou-li přítomné 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 B. Braun 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 křečovou aktivitu.

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

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

Jestliže je Dexmedetomidine B. Braun použit u ambulantních pacientů, pacienti musí být propuštěni do péče vhodné osoby. Pacienty je třeba poučit, aby se vyhnuli po určitou dobu řízení 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 hypotenzii. Je třeba zvážit redukci dávky. Viz bod 4.2.

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 přípravku Dexmedetomidine B. Braun 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 alfa-2 agonistů 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 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, 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 u pacientů na jednotce intenzivní

péče nedoporučuje. Léčba hypertenze obvykle nebyla nutná, ale může být vhodné snížit rychlost kontinuální infuze.

Lokální vazokonstrikce při vyšších koncentracích může mít větší důležitost 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 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 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 neurochirurgii, jsou omezené a měl by se zde používat s opatrností, hlavně je-li vyžadována hluboká sedace. Dexmedetomidin může snížit průtok krve mozkem a intrakraniální tlak, což by se mělo zvážit při volbě léčby.

Ostatní

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.

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 vyvolat hypertermii, která může být rezistentní na obvyklé metody ochlazování. Léčba dexmedetomidinem se musí ukončit v případě nevysvětlitelné horečky.

Nedoporučuje se pro použití u pacientů citlivých na maligní hypertermii.

Zvláštní upozornění / opatření týkající se pomocných látek

Dexmedetomidine B. Braun obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 2ml a 4ml ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 35,4 mg sodíku v jedné 10ml ampulce, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g.

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 kardiopulmonálního. Specifické studie potvrdily zvýšené účinky při podání s izofluranem, propofolem, alfentanilem a midazolamem.

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.

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 na 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 dodatečné 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 B. Braun nesmí být podáván 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

Dexmedetomidine B. Braun má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby se vyhnuli řízení a dalším nebezpečným činnostem po přiměřenou dobu po aplikaci dexmedetomidinu za účelem sedace.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Sedace dospělých pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP)

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky dexmedetomidinu na jednotce intenzivní péče jsou hypotenze, hypertenze a bradykardie, jež se vyskytují zhruba u 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 jednotce intenzivní péče (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 oproti 30 % v placebové skupině dostávající jako záchrannou léčbu midazolam a fentanyl)

- Respirační deprese (38 % ve skupině dostávající dexmedetomidin oproti 35 % v placebové skupině dostávající jako záchrannou léčbu midazolam a fentanyl)

- Bradykardie (14 % ve skupině dostávající dexmedetomidin oproti 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 z klinických studií na jednotkách intenzivní péče.

Nežádoucí účinky jsou pod nadpisy seřazeny podle frekvence od nejčastějšího podle této konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Endokrinní poruchy	Není známo	Diabetes insipidus
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperglykémie, hypoglykémie
	Méně časté	Metabolická acidóza, hypalbuminémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost
	Méně časté	Halucinace
Srdeční poruchy	Velmi časté	Bradykardie ^{1, 2}
	Časté	Ischemie nebo infarkt myokardu, tachykardie
	Méně časté	Atrioventrikulární blokáda, snížený srdeční výdej, srdeční zástava
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze ^{1, 2} , hypertenze ^{1, 2}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Respirační deprese ^{2, 3}
	Méně časté	Dyspnoe, apnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea ² , zvracení, sucho v ústech ²
	Méně časté	Abdominální distenze
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	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 významnou hypotenzi nebo bradykardii je třeba léčit, 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 podání anticholinergik, jako je atropin nebo glykopyrrolát. V ojedinělých případech progredovala bradykardie do asystolie 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 > 1 měsíc, probíhající po dobu až 24 hodin na jednotce intenzivní péče a byl prokázán podobný profil bezpečnosti jako u dospělých. Údaje od novorozenců (28.-44. gestační týden) jsou velmi omezené a týkají se pouze udržovacích

dávek $\leq 0,2$ mikrogramy/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

Česká republika

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Několik případů předávkování dexmedetomidinem bylo hlášeno jak v klinických studiích, tak v rámci poregistračního sledování. 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 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 jednotkách intenzivní péče (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 dexmedetomidinu. Studie mimo JIP potvrdily, že dexmedetomidin lze bezpečně podávat pacientům bez endotracheální intubace za předpokladu, že je zavedeno odpovídající monitorování.

Dexmedetomidin se podobal midazolamu (poměr 1,07; 95% IS 0,971; 1,176) a propofolu (poměr 1,00; 95% IS 0,922; 1,075) v čase cílového rozmezí sedace u převážně léčené populace, u které byla potřebná prodloužená lehká až středně silná sedace (RASS 0 až -3) na JIP po dobu až 14 dnů. Ve srovnání s midazolamem zkrátil trvání mechanické ventilace a ve srovnání s midazolamem a propofolem zkrátil dobu do extubace. Ve srovnání s propofolem i midazolamem byli pacienti snadněji probuzeni, lépe spolupracovali a dokázali lépe vyjádřit, zda mají či nemají bolesti. Pacienti léčení dexmedetomidinem měli častěji hypotenzi a bradykardii, ale méně tachykardie než pacienti, kteří dostávali midazolam, a častěji tachykardii a srovnatelně hypotenzi jako pacienti léčení propofolem. Ve srovnání s midazolamem se delirium měřené stupnicí CAM-ICU ve studii snížilo 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 u dětí ve věku 1 měsíc až ≤ 17 let na jednotce intenzivní péče, většinou po operaci. Přibližně 50 % pacientů léčených dexmedetomidinem nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem během léčby s mediánem trvání 20,3 hodiny, nepřesahující 24 hodin. Údaje o léčbě delší než 24 hodin nejsou dostupné. Údaje u novorozenců (28.-44. gestační týden) jsou velmi omezené a týkají se pouze nízkých dávek ($\leq 0,2$ mikrogramy/kg/h) (viz bod 5.2 a 4.4). Novorozenci mohou být obzvláště citliví na bradykardické účinky dexmedetomidinu v přítomnosti hypotermie a v podmínkách srdečního výdeje závislého na tepové frekvenci.

Ve dvojitě zaslepených komparátorem kontrolovaných studiích na JIP byl výskyt suprese kortizolu u pacientů léčených dexmedetomidinem ($n = 778$) 0,5 % ve srovnání s 0 % pacientů léčených buď midazolamem ($n = 338$) nebo propofolem ($n = 275$). Tato příhoda byla v jednom případě hlášena jako lehká a ve 3 případech jako středně těžká.

Procedurální/bdělá sedace

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

Ve studii 1 byli randomizováni pacienti, kteří podstoupili různé elektivní chirurgické zákroky/výkony prováděné pod monitorovanou anesteziologickou péčí a v lokální/regionální anestezii. Dostali nasycovací infuzi dexmedetomidinu buď v dávce 1 mikrogram/kg ($n = 129$), nebo 0,5 mikrogramů/kg ($n = 134$), nebo placebo (fyziologický roztok, $n = 63$) podávanou během 10 minut a následovanou udržovací infuzí zahájenou dávkou 0,6 mikrogramů/kg/h. Udržovací infuze hodnoceného přípravku mohla být titrována od 0,2 mikrogramů/kg/h do 1 mikrogramu/kg/h. Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo cílové úrovně sedace (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) bez nutnosti podání záchranné léčby midazolamem byl 54 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin v dávce 1 mikrogram/kg, a 40% pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin 0,5 mikrogramů/kg, oproti 3 % pacientů, kteří dostali placebo. Rozdíl rizika mezi subjekty randomizovanými do skupiny s dexmedetomidinem 1 mikrogram/kg a s dexmedetomidinem 0,5 mikrogramů/kg nevyžadujících podání záchranné léčby midazolamem byl 48 % (95% IS: 37%-57%) a 40 % (95% IS: 28%-48%) oproti placebové skupině. Medián (rozpětí) záchranné léčby midazolamem činil 1,5 (0,5-7,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 1 mikrogram/kg, 2,0 (0,5-8,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 0,5 mikrogramů/kg a 4,0 (0,5-14,0) mg v placebové skupině. Rozdíl v průměrné dávce záchranné léčby midazolamem ve skupině s dexmedetomidinem 1 mikrogram/kg a s dexmedetomidinem 0,5 mikrogramů/kg oproti placebo činil -3,1 mg (95% IS: -3,8 - -2,5) a -2,7 mg (95% IS: -3,3 - -2,1) ve prospěch dexmedetomidinu. Medián doby do první záchranné dávky činil

114 minut ve skupině s dexmedetomidinem 1,0 mikrogram/kg, 40 minut ve skupině s dexmedetomidinem 0,5 mikrogramů/kg a 20 minut v placebové skupině.

Ve studii 2 byli randomizováni pacienti, kteří při vědomí podstupovali intubaci s optickými vlákny při lokální anestezii a dostali nasycovací infuzi dexmedetomidinu v dávce 1 mikrogram/kg ($n = 55$) nebo placebo (fyziologický roztok) ($n = 50$) po dobu 10 minut a následně udržovací infuzi ve fixní dávce 0,7 mikrogramů/kg/h. K udržení skóre Ramsayho stupnice sedace ≥ 2 nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem 53 % pacientů ve skupině s dexmedetomidinem a 14 % pacientů ve skupině placebo. Rozdíl rizika mezi subjekty randomizovanými do skupiny s dexmedetomidinem nevyžadujících podání záchranného midazolamu byl 43 % (95% IS: 23%-57%) oproti placebové skupině. Střední dávka záchranné léčby midazolamem byla 1,1 mg ve skupině s dexmedetomidinem a 2,8 mg ve skupině placebo. Rozdíl ve střední dávce midazolamu byl -1,8 mg (95% IS: -2,7 - -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 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 litrů). Plasmatická 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. Plasmatická 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 mikrogramů/kg/h a neakumuluje se u léčby trvající až 14 dní. Dexmedetomidin je z 94 % vázán na plasmatické proteiny. Vazba na plasmatické 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-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. Nejčetnějšími cirkulujícími metabolity dexmedetomidinu jsou dva izomerické N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-methyl-3-hydroxymethyl-dexmedetomidin O-glukuronid, je také hlavním cirkulujícím produktem biotransformace dexmedetomidinu. Cytochrom P450 katalyzuje tvorbu dvou vedlejších cirkulujících metabolitů, 3-hydroxymethyl-dexmedetomidinu vytvořeného hydroxylací ve 3-methylové 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 metabolity v moči jsou dva izomerní N-glukuronidy, jež společně tvořily přibližně 34 % dávky, a N-methyl-3-hydroxymethyl-dexmedetomidin O-glukuronid, který tvořil 14,51 % dávky. Vedlejší metabolity dexmedetomidinu, kyselina karboxylová, 3-hydroxymethyl-dexmedetomidin a jeho O-glukuronid, individuálně tvořily 1,11 až 7,66 % dávky. Méně než 1% nezměněného výchozího léčiva 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 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 (Childova-Pughova třída A, B nebo C) měly sníženou hepatální clearance 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. Průměrný $t_{1/2}$ u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se prodloužil 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 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% IS)	
		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 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 se při intravenózním podání maximální dávky 96 mikrogramů/kg/den prokázalo působení podobné působení klinickému. U potkanů vyvolalo subkutánní podání maximální dávky 200 mikrogramů/kg/den zvýšení embryofetálních úmrtí a snížení fetální tělesné hmotnosti. Tyto účinky byly spojovány s jasnou mateřskou toxicitou. Nižší fetální tělesná hmotnost byla pozorována také ve studii fertility u potkanů při dávce 18 mikrogramů/kg/den a provázela ho opožděná osifikace při dávce 54 mikrogramů/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 přírodních pryže. I když se dexmedetomidin dává podle účinku, doporučuje se používat komponenty s těsněním ze syntetické nebo potahované přírodní pryže.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený přípravek
3 roky

Po naředění
Chraňte před chladem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření a naředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2ml, 4ml nebo 10ml bezbarvé ampulky ze skla.

Velikosti balení
5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 25 x 2 ml ampulky
4 x 4 ml, 10 x 4 ml ampulky
4 x 10 ml, 10 x 10 ml ampulky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ampulky jsou určeny k použití u jednoho pacienta.

Příprava roztoku

Dexmedetomidine B. Braun lze naředit v roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), v Ringerově roztoku 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:

Objem přípravku Dexmedetomidine B. Braun koncentrát pro infuzní roztok	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 přípravku Dexmedetomidine B. Braun koncentrát pro infuzní roztok	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 lehce protřepat, aby se dobře promísil.

Před podáním zkontrolujte vizuálně přípravek, zda je čirý a bezbarvý. Pokud obsahuje částice, nesmí se použít.

Prokázalo se, že Dexmedetomidine 100 mikrogramů/ml 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%), sodná sůl tiopentalu, etomidát, vekuronium-bromid, pankuronium-bromid, succinylcholin, 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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun Strasse 1
34212 Melsungen, Hesse
Německo

Poštovní adresa:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 57/118/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Effective

Datum první registrace: 1. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 2. 2022

Effective