

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Dexmedetomidine B. Braun 100 mikrogramov/ml infúzny koncentrát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráta obsahuje dexmedetomidínium-chlorid (dexmedetomidini hydrochloridum) ekvivalentný 100 mikrogramom dexmedetomidínu (dexmedetomidinum).

Jedna 2 ml ampulka obsahuje dexmedetomidínium-chlorid (dexmedetomidini hydrochloridum) ekvivalentný 200 mikrogramom dexmedetomidínu (dexmedetomidinum).

Jedna 4 ml ampulka obsahuje dexmedetomidínium-chlorid (dexmedetomidini hydrochloridum) ekvivalentný 400 mikrogramom dexmedetomidínu (dexmedetomidinum).

Jedna 10 ml ampulka obsahuje dexmedetomidínium-chlorid (dexmedetomidini hydrochloridum) ekvivalentný 1 000 mikrogramom dexmedetomidínu (dexmedetomidinum).

Koncentrácia konečného roztoku po nariadení má byť buď 4 mikrogramy/ml alebo 8 mikrogramov/ml.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna 10 ml ampulka obsahuje 35,4 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný roztok, pH 4,5 - 7,0.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Na sedáciu dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti), ktorí vyžadujú úroveň sedácie, ktorá nie je hlbšia ako zobudenie v reakcii na verbálnu stimuláciu (zodpovedajúca hodnote 0 až -3 na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)).

Na sedáciu neintubovaných dospelých pacientov pred a/alebo počas diagnostických alebo chirurgických výkonov, pri ktorých sa vyžaduje sedácia, t. j. sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

**Na sedáciu dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti), ktorí vyžadujú úroveň sedácie, ktorá nie je hlbšia ako zobudenie v reakcii na verbálnu stimuláciu (zodpovedajúca hodnote 0 až -3 na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)).**

Len na použitie v nemocnici. Dexmedetomidine B. Braun majú podávať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s manažmentom pacientov vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť.

## Dávkovanie

Pacienti, ktorí sú už intubovaní a dostali sedatívum, môžu prejsť na liečbu dexmedetomidínom so začiatočnou rýchlosťou infúzie 0,7 mikrogramov/kg/h, ktorá sa môže potom postupne upravovať v rozmedzí dávky od 0,2 do 1,4 mikrogramov/kg/h, aby sa dosiahla požadovaná úroveň sedácie v závislosti od reakcie pacienta. U telesne slabých pacientov možno zväziť nižšiu začiatočnú rýchlosť infúzie. Dexmedetomidín je veľmi silný a rýchlosť infúzie sa uvádza za hodinu. Po úprave dávky sa nemusí dosiahnuť nový rovnovážny stav úrovne sedácie až do jednej hodiny.

### *Maximálna dávka*

Maximálna dávka 1,4 mikrogramov/kg/h sa nemá prekročiť. Pacienti, ktorí nedosiahnu adekvátnu úroveň sedácie po maximálnej dávke dexmedetomidínu, majú prejsť na alternatívne sedatívum.

Použitie záťažovej dávky Dexmedetomidine B. Braun na sedáciu na JIS sa neodporúča a spája sa so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov. Ak sa nedosiahnu klinické účinky dexmedetomidínu, v prípade potreby možno podať propofol alebo midazolam.

### *Dĺžka podávania*

S dlhším používaním Dexmedetomidine B. Braun ako 14 dní nie sú žiadne skúsenosti. Používanie Dexmedetomidine B. Braun dlhšie, ako je toto obdobie, sa má pravidelne prehodnocovať.

## **Na sedáciu neintubovaných dospelých pacientov pred a/alebo počas diagnostických alebo chirurgických výkonov, pri ktorých sa vyžaduje sedácia, t. j. sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí.**

Dexmedetomidine B. Braun majú podávať len zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s manažmentom anestézie u pacientov v operačnej miestnosti alebo počas diagnostického výkonu. Ak sa Dexmedetomidine B. Braun podáva na sedáciu pri vedomí, je potrebné, aby pacientov nepretržite sledovali osoby, ktoré sa nezúčastňujú vykonávania diagnostických alebo chirurgických výkonov. Pacientov je potrebné nepretržite sledovať kvôli výskytu skorých prejavov hypotenzie, hypertenzie, bradykardie, respiračnej depresie, obštrukcie dýchacích ciest, apnoe, dyspnoe a/alebo desaturácie kyslíkom (pozri časť 4.8).

Doplňkový kyslík má byť okamžite k dispozícii a má sa poskytnúť v indikovaných prípadoch. Saturácia kyslíkom sa má sledovať pomocou pulzovej oxymetrie.

Dexmedetomidine B. Braun sa podáva ako záťažová infúzia, po ktorej nasleduje udržiavacia infúzia. Na dosiahnutie požadovaného klinického účinku môže byť v závislosti od výkonu potrebná súbežná lokálna anestézia alebo analgézia. Doplňková analgézia alebo sedatíva (napr. opioidy, midazolam alebo propofol) sa odporúčajú v prípade bolestivých výkonov alebo ak je potrebná zvýšená hĺbka sedácie. Farmakokinetický distribučný polčas Dexmedetomidine B. Braun sa odhaduje približne na 6 min., čo je potrebné vziať do úvahy spolu s účinkami iných podávaných liekov pri stanovení vhodného času potrebného na titráciu požadovaného klinického účinku Dexmedetomidine B. Braun.

### *Iniciácia sedácie počas výkonu*

Záťažová infúzia 1,0 mikrogram/kg počas 10 minút. Záťažová infúzia 0,5 mikrogram/kg podávaná počas 10 minút môže byť vhodná v prípade menej invazívnych výkonov, ako je operácia očí.

### *Udržiavanie sedácie počas výkonu*

Udržiavacia infúzia sa zvyčajne začína pri 0,6 - 0,7 mikrogramoch/kg/hodina a na dosiahnutie požadovaného klinického účinku sa titruje dávkami v rozmedzí od 0,2 do 1 mikrogramu/kg/hodina. Rýchlosť udržiavacej infúzie sa má upraviť tak, aby sa dosiahla cieľná hladina sedácie.

## Osobitné populácie

### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa zvyčajne nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Zdá sa, že u starších pacientov je zvýšené riziko hypotenzie (pozri časť 4.4), obmedzené údaje, ktoré sú k dispozícii ohľadom sedácie počas výkonu, však nenaznačujú jasnú závislosť od dávky.

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

### *Porucha funkcie pečene*

Dexmedetomidín sa metabolizuje v pečeni a u pacientov s poruchou funkcie pečene sa má používať opatrne. Môže sa zväziť znížená udržiavacia dávka (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Dexmedetomidine B. Braun u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

## Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Dexmedetomidine B. Braun sa musí podávať iba ako zriedená intravenózna infúzia pomocou kontrolovaného infúzneho prístroja. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pokročilá srdcová blokáda (2. alebo 3. stupňa), ak nie je upravená.
- Nekontrolovaná hypotenzia.
- Akútne cerebrovaskulárne ochorenia.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Sledovanie

Dexmedetomidine B. Braun je určený na použitie v podmienkach intenzívnej starostlivosti, operačnej miestnosti a počas diagnostických výkonov. Používanie pri iných okolnostiach sa neodporúča.

U všetkých pacientov sa má počas infúzie Dexmedetomidine B. Braun nepretržite sledovať funkcia srdca. U neintubovaných pacientov sa má sledovať dýchanie z dôvodu rizika útlmu dýchania a v určitom prípade apnoe (pozri časť 4.8).

Zaznamenalo sa, že čas do nadobudnutia vedomia po použití dexmedetomidínu je približne jedna hodina. Pri používaní v ambulantných podmienkach má dôkladné sledovanie pokračovať minimálne jednu hodinu (alebo dlhšie, na základe stavu pacienta) a kvôli bezpečnosti pacienta má byť pacient pod dohľadom lekára ešte minimálne ďalšiu hodinu.

### Všeobecné opatrenia

Dexmedetomidine B. Braun sa nemá podávať ako bolusová dávka a podanie záťažovej dávky na JIS sa neodporúča. Používatelia sa majú preto pripraviť na použitie alternatívneho sedatíva na akútnu kontrolu agitácie alebo počas výkonov, najmä počas prvých hodín liečby. Ak sa vyžaduje rýchly nárast úrovne sedácie, môže sa v priebehu sedácie počas výkonu použiť malý bolus iného sedatíva.

U niektorých pacientov, ktorí dostávali Dexmedetomidine B. Braun, sa pri stimulácii pozorovalo, že ich bolo možné zobudiť a že boli bdeli. Toto samotné sa nemá považovať za dôkaz nedostatočnej účinnosti, ak nie sú prítomné ďalšie klinické prejavy a príznaky.

Dexmedetomidín zvyčajne nespôsobuje hlbokú sedáciu a pacientov možno ľahko prebudiť. Dexmedetomidín preto nie je vhodný pre pacientov, ktorí netolerujú tento profil účinkov, napr. u tých, u ktorých sa vyžaduje nepretržitá hlboká sedácia.

Dexmedetomidine B. Braun sa nemá používať ako látka indukujúca celkovú anestéziu na intubáciu ani na zabezpečenie sedácie pri používaní myorelaxancia.

Dexmedetomidín nemá antikonvulzívny účinok ako niektoré iné sedatíva, a preto nebude potláčať aktivitu záchvatov krčv.

Opatrnosť je potrebná pri kombinovaní dexmedetomidínu s inými liečivami so sedatívnymi alebo kardiovaskulárnymi účinkami, pretože sa môžu vyskytnúť aditívne účinky.

Dexmedetomidine B. Braun sa neodporúča u pacientov s kontrolovanou sedáciou. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje.

Ak sa Dexmedetomidine B. Braun používa u pacientov v ambulantných podmienkach, pacienti sa majú zvyčajne prepustiť do starostlivosti vhodnej tretej strany. Pacientov je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá alebo nevykonávali iné nebezpečné činnosti, a ak je to možné, aby sa vyhýbali používaniu iných látok, ktoré môžu spôsobiť sedáciu (napr. benzodiazepíny, opioidy, alkohol) na primerané časové obdobie na základe pozorovaných účinkov dexmedetomidínu, výkonu, súbežnej liečby, veku a stavu pacienta.

Pri podávaní dexmedetomidínu starším pacientom sa má postupovať opatrne. Starší pacienti vo veku viac ako 65 rokov môžu byť pri podávaní dexmedetomidínu pri výkonoch vrátane záťažovej dávky, náchylnejší na vznik hypotenzie. Má sa zvážiť zníženie dávky. Pozri časť 4.2.

#### Kardiovaskulárne účinky a opatrenia

Dexmedetomidín znižuje tepovú frekvenciu a krvný tlak prostredníctvom centrálného sympatolytického účinku, avšak pri vyšších koncentráciách spôsobuje periférnu vazokonstrikciu, ktorá vedie k hypertenzii (pozri časť 5.1). Dexmedetomidín preto nie je vhodný pre pacientov s ťažkou kardiovaskulárnou nestabilitou.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní dexmedetomidínu pacientom s preexistujúcou bradykardiou. Údaje o účinkoch Dexmedetomidine B. Braun u pacientov s tepovou frekvenciou < 60 sú veľmi obmedzené a u týchto pacientov je potrebná mimoriadna starostlivosť. Bradykardia si normálne nevyžaduje liečbu, pretože zvyčajne reaguje na anticholinergiká alebo na zníženie dávky, ak to bolo potrebné. Pacienti s vysokou úrovňou fyzickej kondície a pomalým pokojovým tepom môžu byť osobitne citliví na bradykardické účinky agonistov alfa-2 receptora a hlásili sa prípady prechodného zastavenia sínusového uzla. Boli hlásené aj prípady zastavenia srdca, ktorým často predchádzala bradykardia alebo atrioventrikulárny blok (pozri časť 4.8).

Hypotenzívne účinky dexmedetomidínu môžu mať väčšiu dôležitosť u pacientov s preexistujúcou hypotenziou (najmä, ak nereagujú na vazopresíva), hypovolémiou, chronickou hypotenziou alebo zníženou funkčnou rezervou, ako sú pacienti s ťažkou ventrikulárnou dysfunkciou a staršie osoby a takéto prípady si vyžadujú špeciálnu starostlivosť (pozri časť 4.3). Hypotenzia si zvyčajne nevyžaduje špecifickú liečbu, avšak ak je to potrebné, musia byť používatelia pripravení zasiahnuť pomocou zníženia dávky, tekutinami a/alebo vazokonstriktormi.

U pacientov s poškodenou periférnou autonómnou činnosťou (napr. v dôsledku poranenia miechy) sa môžu po začatí používania dexmedetomidínu prejaviť výraznejšie hemodynamické zmeny, ktoré sa majú liečiť s opatnosťou.

Prechodná hypertenzia sa pozorovala predovšetkým počas záťažovej dávky v súvislosti s periférnymi vazokonstrikčnými účinkami dexmedetomidínu a záťažová dávka sa neodporúča pri sedácii na JIS. Liečba hypertenzie zvyčajne nebola potrebná, môže však byť vhodné zníženie rýchlosti kontinuálnej infúzie.

Lokálna vazokonstrikcia pri vyššej koncentrácii môže byť oveľa významnejšia u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ťažkým cerebrovaskulárnym ochorením, ktorí sa majú pozorne sledovať. Zníženie dávky alebo prerušenie podávania sa má zvážiť u pacienta, u ktorého sa vyvinuli prejavy myokardiálnej alebo cerebrálnej ischémie.

Opatnosť sa odporúča pri podávaní dexmedetomidínu súbežne so spinálnou alebo epidurálnou anestéziou z dôvodu možného zvýšeného rizika hypotenzie alebo bradykardie.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Opatnosť je potrebná pri ťažkej poruche funkcie pečene, pretože vysoké dávky môžu zvýšiť riziko nežiaducich reakcií, nadmernej sedácie alebo predĺžiť účinok v dôsledku zníženého klírensu dexmedetomidínu.

#### Pacienti s neurologickými ochoreniami

Skúsenosti s dexmedetomidínom pri ťažkých neurologických poruchách, ako je poranenie hlavy a stav po neurochirurgii, sú obmedzené a má sa používať s opatnosťou, najmä ak sa požaduje hlboká sedácia. Dexmedetomidín môže znížiť prietok krvi v mozgu a intrakraniálny tlak, čo sa má zohľadniť pri výbere liečby.

#### Ďalšie

V súvislosti s liečbou dexmedetomidínom bol hlásený diabetes insipidus. Ak dôjde k polyúrii, odporúča sa zastaviť dexmedetomidín a skontrolovať hladinu sodíka v sére a osmolalitu moču.

Alfa-2 agonisty sa zriedkavo spájali s reakciami z vysadenia lieku, ak sa po dlhšom používaní náhle vysadia. Táto možnosť sa má zohľadniť, ak sa u pacienta krátko po vysadení dexmedetomidínu vyvinie agitácia a hypertenzia.

Dexmedetomidín môže vyvolať hypertermiu, ktorá môže byť odolná voči tradičným ochladzovacím metódam. Liečba dexmedetomidínom sa má v prípade pretrvávajúcej nevysvetlenej horúčky prerušiť a neodporúča sa na použitie u pacientov s malignitami, ktorí sú citliví na hypertermiu.

#### **Osobitné upozornenia/opatrenia týkajúce sa pomocných látok**

Dexmedetomidine B. Braun obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 2 ml a 4 ml ampulke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 35,4 mg sodíka v jednej 10 ml ampulke, čo zodpovedá 1,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Súbežné podávanie dexmedetomidínu s anestetikami, sedatívami, hypnotikami a opiátmi pravdepodobne povedie k zosilneniu účinkov, vrátane sedatívnych, anestetických

a kardiorespiračných účinkov. Špecifické štúdie potvrdili zvýšené účinky s izofluranom, propofolom, alfentanilom a midazolamom.

Nepreukázali sa žiadne farmakokinetické interakcie medzi dexmedetomidínom a izofluranom, propofolom, alfentanilom a midazolamom. Z dôvodu možných farmakodynamických interakcií sa však pri súbežnom podávaní s dexmedetomidínom môže požadovať zníženie dávky dexmedetomidínu alebo súbežne podávaného anestetika, sedatíva, hypnotika alebo opiátu.

Inhibícia enzýmov CYP vrátane CYP2B6 dexmedetomidínom sa skúmala na inkubovaných mikrozómoch ľudskej pečene. *In vitro* štúdia naznačuje, že existuje možnosť interakcií *in vivo* medzi dexmedetomidínom a substrátmi s dominantným metabolizmom CYP2B6.

Indukcia dexmedetomidínu *in vitro* sa pozorovala na CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4, a indukciu *in vivo* nemožno vylúčiť. Klinický význam nie je známy.

Možnosť zvýšených hypotenzívnych a bradykardických účinkov sa má zväžiť u pacientov, ktorí dostávajú iné lieky spôsobujúce tieto účinky, napr. beta blokátory, aj keď aditívne účinky v štúdií interakcií s esmololom boli mierne.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití dexmedetomidínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Dexmedetomidine B. Braun sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu dexmedetomidínom.

##### Dojčenie

Dexmedetomidín sa vylučuje do materského mlieka, avšak 24 hodín po ukončení liečby sa hladiny dostávajú pod úroveň detekcie. Riziko pre dojčatá nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu dexmedetomidínom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### Fertilita

V štúdií fertility na potkanoch nemal dexmedetomidín žiadny účinok na fertilitu samcov ani samíc. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitu u ľudí.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Dexmedetomidine B. Braun má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom je potrebné odporučiť, aby sa zdržali vedenia vozidiel alebo iných nebezpečných činností na dostatočne dlhú dobu po aplikácii dexmedetomidínu na sedáciu počas výkonu.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

##### *Sedácia dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti)*

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami dexmedetomidínu v prostredí JIS sú hypotenzia, hypertenzia a bradykardia, ktoré sa vyskytujú u približne 25 %, 15 % a 13 % pacientov, v uvedenom poradí.

Hypotenzia a bradykardia boli aj najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s dexmedetomidínom, ktoré sa vyskytli u 1,7 % a 0,9 % randomizovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS), v uvedenom poradí.

*Sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na dexmedetomidín pri sedácii počas výkonu sú uvedené nižšie (protokoly štúdií fázy III obsahovali vopred definované hranice na hlásenie zmien krvného tlaku, frekvencie dýchania a srdcovej frekvencie ako nežiaducich účinkov).

- Hypotenzia (55 % v skupine s dexmedetomidínom oproti 30 % v skupine s placebom užívajúcej záchranný midazolam a fentanyl).
- Respiračná depresia (38 % v skupine s dexmedetomidínom oproti 35 % v skupine s placebom užívajúcej záchranný midazolam a fentanyl).
- Bradykardia (14 % v skupine s dexmedetomidínom oproti 4 % v skupine s placebom užívajúcej záchranný midazolam a fentanyl).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovej forme

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 sa zhromaždili zo zosumarizovaných údajov z klinických skúšaní na jednotkách intenzívnej starostlivosti.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu, najčastejšie ako prvé, pri použití nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Poruchy endokrinného systému	neznáme	diabetes insipidus
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hyperglykémia, hypoglykémia
	menej časté	metabolická acidóza, hypoalbuminémia
Psychické poruchy	časté	agitácia
	menej časté	halucinácie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	bradykardia <sup>1,2</sup>
	časté	ischémia alebo infarkt myokardu, tachykardia
	menej časté	atrioventrikulárna blokáda <sup>1</sup> , znížený srdcový výdaj, zastavenie srdca <sup>1</sup>
Poruchy ciev	veľmi časté	hypotenzia <sup>1,2</sup> , hypertenzia <sup>1,2</sup>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	útlm dýchania <sup>2,3</sup>
	menej časté	dyspnoe, apnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea <sup>2</sup> , vracanie, sucho v ústach <sup>2</sup>
	menej časté	abdominálna distenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	syndróm z vynechania lieku, hypertermia
	menej časté	neúčinnosť lieku, smäd

<sup>1</sup> Pozri časť Popis vybraných nežiaducich účinkov

<sup>2</sup> Nežiaduce reakcie pozorované tiež v štúdiách sedácie počas výkonu

<sup>3</sup> Výskyt „častých“ v štúdiách sedácie na JIS

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Klinicky významná hypotenzia alebo bradykardia sa má liečiť podľa popisu v časti 4.4.

U relatívne zdravých pacientov mimo JIS, liečených dexmedetomidínom viedla bradykardia v niektorých prípadoch k zastaveniu sínusového uzla alebo sínusovej pauze. Symptómy reagovali na

zdvihnutie nôh a anticholinergiká, ako je atropín alebo glykopyrolát. V ojedinelých prípadoch u pacientov s preexistujúcou bradykardiou postúpila bradykardia do asystolických období. Boli hlásené aj prípady zastavenia srdca, ktorým často predchádzala bradykardia alebo atrioventrikulárna blokáda.

Hypertenzia súvisela s použitím záťažovej dávky a táto reakcia sa môže znížiť vyhnutím sa takejto záťažovej dávke alebo znížením rýchlosti infúzie alebo veľkosti záťažovej dávky.

#### Pediatrická populácia

U detí vo veku > 1 mesiac po narodení, prevažne po operácii, sa hodnotila liečba do 24 hodín na JIS a preukázal sa podobný bezpečnostný profil ako u dospelých. Údaje od novorodencov (28 - 44 týždňov gestácie) sú veľmi obmedzené a limitované na udržiavacie dávky  $\leq 0,2 \mu\text{g/kg/h}$ . V literatúre sa uvádza jediný prípad hypotermickej bradykardie u novorodenca.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

Niekoľko prípadov predávkovania dexmedetomidínom sa hlásilo v klinickom skúšaní aj v údajoch po uvedení lieku na trh. Hlásené najvyššie rýchlosti infúzie dexmedetomidínu v týchto prípadoch dosiahli až  $60 \mu\text{g/kg/h}$  počas 36 minút u 20-mesačného dieťaťa a  $30 \mu\text{g/kg/h}$  počas 15 minút u dospelého človeka. Najčastejšie nežiaduce účinky, hlásené v týchto prípadoch v súvislosti s predávkovaním zahŕňali bradykardiu, hypotenziu, hypertenziu, nadmernú sedáciu, respiračnú depresiu a zastavenie srdca.

#### Liečba

V prípadoch predávkovania s klinickými príznakmi sa má infúzia dexmedetomidínu znížiť alebo ukončiť. Očakávané sú predovšetkým kardiovaskulárne účinky a majú sa liečiť podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4). Pri vysokej koncentrácii môže byť hypertenzia viditeľnejšia ako hypotenzia. V klinických štúdiách sa prípady zastavenia sínusového uzla buď spontánne zvrátili alebo reagovali na liečbu atropínom a glykopyrolátom. Resuscitácia bola potrebná v ojedinelých prípadoch závažného predávkovania, ktoré viedlo k zastaveniu srdca.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné hypnotiká a sedatíva, ATC kód: N05CM18

Dexmedetomidín je selektívny agonista alfa-2 receptora so širokým rozsahom farmakologických vlastností. Má sympatolytický účinok sprostredkovaný znížením uvoľňovania noradrenalinu v sympatických nervových zakončeníach. Sedatívne účinky sú sprostredkované zníženou aktivitou neurónov v *locus coeruleus*, predominantného noradrenergického jadra, ktoré sa nachádza v mozgovom kmeni. Dexmedetomidín má analgetické a anestetické/analgetické šetriace účinky. Kardiovaskulárne účinky závisia od dávky. Pri nižších rýchlostiach infúzie prevládajú centrálné účinky, ktoré vedú k zníženiu tepovej frekvencie a krvného tlaku. Pri vyšších dávkach prevládajú periférne vazokonstrikčné účinky, ktoré vedú k zvýšeniu systémovej vaskulárnej rezistencie a krvného tlaku,



pričom bradykardický účinok sa ďalej zdôrazňuje. Dexmedetomidín relatívne nemá tlmivé účinky na dýchanie, ak sa podáva ako monoterapia zdravým jedincom.

#### Sedácia dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti)

V placebom kontrolovaných skúšaníach so skupinou pacientov po chirurgickom výkone na JIS, ktorí boli predtým intubovaní a pod vplyvom sedatíva midazolamu alebo propofolu, dexmedetomidín významne znížil potrebu záchranného sedatíva (midazolamu alebo propofolu) a opiátov počas sedácie až do 24 hodín. Väčšina pacientov s dexmedetomidínom nevyžadovala dodatočnú sedatívnu liečbu. Pacienti mohli byť úspešne extubovaní bez prerušenia infúzie dexmedetomidínu. Štúdie mimo JIS potvrdili, že dexmedetomidín sa môže bezpečne podávať pacientom bez endotracheálnej intubácie za predpokladu, že je zabezpečené primerané sledovanie.

Dexmedetomidín bol podobný midazolamu (pomer 1,07; 95 % CI 0,971; 1,176) a propofolu (pomer 1,00; 95 % CI 0,922; 1,075) v čase cieľového rozsahu sedácie najmä v skupine liečených pacientov, u ktorých bola potrebná mierne predĺžená až stredne dlhá sedácia (RASS 0 až -3) na JIS trvajúca až 14 dní, skrátil trvanie mechanickej ventilácie v porovnaní s midazolamom a skrátil čas do extubácie v porovnaní s midazolamom a propofolom. V porovnaní s propofolom aj midazolamom sa pacienti ľahšie prebúdžali, lepšie spolupracovali a dokázali lepšie komunikovať, či majú alebo nemajú bolesti. Pacienti liečení dexmedetomidínom mali častejšie hypotenziu a bradykardiu, avšak menej často tachykardiu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali midazolam, a častejšie tachykardiu, avšak podobne často hypotenziu v porovnaní s pacientami, ktorí boli liečení propofolom. Delírium merané stupnicou CAM-ICU sa v štúdiu znížilo v porovnaní s midazolamom a po dexmedetomidíne bolo menej nežiaducich účinkov súvisiacich s delíriom v porovnaní s propofolom. Pacienti, u ktorých sa podávanie ukončilo z dôvodu nedostatočnej sedácie, boli prestavení buď na propofol alebo na midazolam. Bezprostredne pred prestavením bolo zvýšené riziko nedostatočnej sedácie u pacientov, u ktorých bola pri štandardnej starostlivosti sedácia problémová.

Dôkaz účinnosti lieku u pediatrických pacientov sa pozoroval v dávke-kontrolovanej štúdiu na JIS v populácii prevažne po chirurgickom výkone vo veku 1 mesiac až ≤ 17 rokov. Približne 50 % pacientov liečených dexmedetomidínom nepotrebovalo pridanie záchranného sedatíva midazolam počas liečby s mediánom trvania 20,3 hodín, neprekračujúc 24 hodín. Údaje o liečbe trvajúcej > 24 hodín nie sú k dispozícii. Údaje od novorodencov (28 - 44 týždňov gestácie) sú veľmi obmedzené a limitované na udržiavacie dávky (≤ 0,2 µg/kg/h) (pozri časti 5.2 a 4.4). Novorodenci môžu byť osobitne citliví na bradykardické účinky dexmedetomidínu pri hypotermii a pri stavoch tepovej frekvencie závislej od srdcového výdaja.

V dvojito zaslepených, komparátorom kontrolovaných štúdiách na JIS bol výskyt supresie kortizolu u pacientov liečených dexmedetomidínom (n = 778) 0,5 % v porovnaní s 0 % u pacientov liečených buď midazolamom (n = 338) alebo propofolom (n = 275). Príhoda sa hlásila ako mierna v 1 prípade a stredne závažná v 3 prípadoch.

#### Sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí

Bezpečnosť a účinnosť dexmedetomidínu pri sedácii neintubovaných pacientov pred a/alebo počas chirurgických alebo diagnostických výkonov sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných multicentrických klinických skúšaníach.

V štúdiu 1 boli randomizovaní pacienti podstupujúci elektívne chirurgické zákroky/výkony pri monitorovanej anesteziologickej starostlivosti a lokálnej/regionálnej anestézii, aby dostali záťažovú infúziu dexmedetomidínu buď v dávke 1 µg/kg (n = 129) alebo 0,5 µg/kg (n = 134) alebo placebo (fyziologický roztok; n = 63), podávané počas 10 minút, po ktorých nasledovala udržiavacia infúzia začínajúca pri 0,6 µg/kg/h. Udržiavacia infúzia sledovaného lieku sa môže titrovať v rozsahu od 0,2 µg/kg/h do 1 µg/kg/h. Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľnú úroveň sedácie (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) bez potreby podania záchranného midazolamu, bol 54 % pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín v dávke 1 µg/kg a 40 % pacientov, ktorí dostávali

dexmedetomidín v dávke 0,5 µg/kg v porovnaní s 3 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Rozdiel rizika v podiele jedincov randomizovaných do skupiny s dexmedetomidínom 1 µg/kg a s dexmedetomidínom 0,5 µg/kg nevyžadujúcich podanie záchranného midazolamu bol oproti placebo 48 % (95 % CI: 37 % - 57 %) a 40 % (95 % CI: 28 % - 48 %), v uvedenom poradí, v porovnaní s placebom. Medián (rozsah) záchranej dávky midazolamu bol 1,5 (0,5 - 7,0) mg v skupine s dexmedetomidínom 1 µg/kg, 2,0 (0,5 - 8,0) mg v skupine s dexmedetomidínom 0,5 µg/kg a 4,0 (0,5 - 14,0) mg v skupine s placebom. Rozdiel v priemerných hodnotách dávky záchranného midazolamu v skupine s dexmedetomidínom 1 µg/kg a s dexmedetomidínom 0,5 µg/kg v porovnaní s placebom bol -3,1 mg (95 % CI: -3,8 - -2,5) a -2,7 mg (95 % CI: -3,3 - -2,1), v uvedenom poradí, v prospech dexmedetomidínu. Medián času do podania prvej záchranej dávky bol 114 minút v skupine s dexmedetomidínom 1 µg/kg, 40 minút v skupine s dexmedetomidínom 0,5 µg/kg a 20 minút v skupine s placebom.

V štúdií 2 boli randomizovaní pacienti, ktorí pri vedomí podstupovali fiberoptickú intubáciu pod topickou anestéziou na podanie záťažovej infúzie dexmedetomidínu 1,0 µg/kg (n = 55) alebo placebo (fyziologický roztok) (n = 50) podávaných počas 10 minút, po ktorých nasledovala pevná udržiavacia infúzia 0,7 µg/kg/h. U 53 % pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín, oproti 14 % pacientov, ktorí dostávali placebo, si na udržanie hodnoty na stupnici sedácie (*Ramsay Sedation Scale*) na úrovni  $\geq 2$  nevyžadovalo podanie záchranej dávky midazolamu. Rozdiel rizika v podiele jedincov randomizovaných do skupiny s dexmedetomidínom nevyžadujúcej podanie záchranného midazolamu bol 43 % (95 % CI: 23 % - 57 %) v porovnaní s placebom. Priemerná záchranná dávka midazolamu bola 1,1 mg v skupine s dexmedetomidínom a 2,8 mg v skupine s placebom. Rozdiel v priemerných hodnotách dávky záchranného midazolamu bol -1,8 mg (95 % CI: -2,7 - -0,86) v prospech dexmedetomidínu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti dexmedetomidínu sa hodnotili po krátkodobom i.v. podávaní zdravým dobrovoľníkom a po dlhodobej infúzii populácii pacientov na JIS.

### Distribúcia

Dexmedetomidín vykazuje dvojkompartmentový dispozičný model. U zdravých dobrovoľníkov vykazuje rýchlu distribučnú fázu s centrálnym odhadovaným polčasom distribúcie ( $t_{1/2\alpha}$ ) približne 6 minút. Priemerný odhadovaný konečný polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) je približne 1,9 až 2,5 h (min. 1,35, max. 3,68 h) a priemerný odhadovaný objem distribúcie v rovnovážnom stave ( $V_{ss}$ ) je približne 1,16 až 2,16 l/kg (90 až 151 litrov). Plazmatický klírens (Cl) má priemernú odhadovanú hodnotu 0,46 až 0,73 l/h/kg (35,7 až 51,1 l/h). Priemerná telesná hmotnosť spájajúca sa s týmito odhadmi hodnôt  $V_{ss}$  a Cl bola 69 kg. Plazmatické farmakokinetické vlastnosti dexmedetomidínu sú podobné v skupine populácie pacientov na JIS po > 24 h infúzii. Odhadované farmakokinetické parametre sú:  $t_{1/2}$  približne 1,5 hodín,  $V_{ss}$  približne 93 litrov a Cl približne 43 l/h. Farmakokinetické vlastnosti dexmedetomidínu sú lineárne v rozsahu dávkovania od 0,2 do 1,4 µg/kg/h a pri liečbe trvajúcej až 14 dní sa neakumulujú. 94 % dexmedetomidínu sa viaže na plazmatické proteíny. Väzba na plazmatické proteíny je konštantná v rozsahu koncentrácií 0,85 až 85 ng/ml. Dexmedetomidín sa viaže na ľudský sérový albumín aj na alfa-1-kyslý glykoproteín s albumínom v sére ako hlavný väzobný proteín dexmedetomidínu v plazme.

### Biotransformácia a eliminácia

Dexmedetomidín sa eliminuje extenzívnym metabolizmom v pečeni. Existujú tri typy začiatkových metabolických reakcií: priama N-glukuronidácia, priama N-metylácia a cytochróm P450 katalyzovaná oxidácia. Najpočetnejšími cirkulujúcimi metabolitmi dexmedetomidínu sú dva izoméne N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-metyl 3-hydroxymetyldexmedetomidín O-glukuronid je tiež hlavným cirkulujúcim produktom biotransformácie dexmedetomidínu. Cytochróm P-450 katalyzuje tvorbu dvoch vedľajších cirkulujúcich metabolitov, 3-hydroxymetyldexmedetomidínu, ktorý vzniká hydroxyláciou na 3-metylovej skupine dexmedetomidínu a H-3, ktorý vzniká oxidáciou

imidazolového kruhu. Dostupné údaje naznačujú, že vznik oxidovaných metabolitov je sprostredkovaný niekoľkými formami CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 a CYP2C19). Tieto metabolity majú zanedbateľnú farmakologickú aktivitu.

Po i.v. podaní rádioaktívne značeného dexmedetomidínu sa v priemere 95 % rádioaktivity vylúčilo v moči a 4 % v stolici po deviatich dňoch. Hlavnými metabolitmi v moči sú dva izoméne N-glukuronidy, ktoré spoločne tvorili približne 34 % dávky a N-metyl-3-hydroxymetyldexmedetomidín O-glukuronid, ktorý tvoril 14,51 % dávky. Vedľajšie metabolity dexmedetomidínu kyselina karboxylová, 3-hydroxymetyldexmedetomidín a jeho O-glukuronid jednotlivo tvorili 1,11 až 7,66 % dávky. V moči sa vylúčilo menej ako 1 % nezmeneného východiskového lieku. Približne 28 % metabolitov v moči sú neidentifikované vedľajšie metabolity.

### Osobitné populácie

Nepozorovali sa žiadne významné farmakokinetické rozdiely na základe pohlavia alebo veku.

Väzba dexmedetomidínu na plazmatické proteíny je znížená u jedincov s poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami. Priemerný percentuálny podiel neviazaného dexmedetomidínu v plazme bol v rozsahu od 8,5 % u zdravých jedincov do 17,9 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U jedincov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A, B alebo C) bol hepatický klírens dexmedetomidínu znížený a plazmatický  $t_{1/2}$  eliminácie predĺžený. Priemerné hodnoty plazmatického klírnsu neviazaného dexmedetomidínu u jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene boli 59 %, 51 % a 32 % hodnôt pozorovaných u normálnych zdravých jedincov, v uvedenom poradí. Priemerný  $t_{1/2}$  u jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa predĺžil na 3,9; 5,4 a 7,4 hodín, v uvedenom poradí. Aj keď sa dexmedetomidín podáva podľa účinku, môže byť potrebné zvážiť zníženie začiatkovej/udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene v závislosti od stupňa poškodenia a odpovede.

Farmakokinetické vlastnosti dexmedetomidínu u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nie sú v porovnaní so zdravými jedincami zmenené.

Údaje pre novorodencov (28 - 44 týždňov gestácie) až po deti vo veku 17 rokov sú obmedzené. Počas dexmedetomidínu u detí (1 mesiac až 17 rokov) sa zdá byť podobný, ako sa pozoroval u dospelých, ale u novorodencov (mladších ako 1 mesiac) sa zdá byť dlhší. Vo vekových skupinách od 1 mesiaca do 6 rokov sa plazmový klírens upravený podľa telesnej hmotnosti zdal byť vyšší, ale u starších detí sa znižoval. Plazmový klírens upravený podľa telesnej hmotnosti u novorodencov (mladších ako 1 mesiac) sa zdal byť nižší (0,9 l/h/kg) ako u starších skupín kvôli nezrelosti. Dostupné údaje sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Vek	N	Priemer (95 % CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Mladší ako 1 mesiac	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 až < 6 mesiacov	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 až < 12 mesiacov	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 až < 24 mesiacov	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 až < 6 rokov	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 až < 17 rokov	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity nemal dexmedetomidín žiadny účinok na plodnosť samcov alebo samíc potkanov a žiadne teratogénne účinky sa nepozorovali na potkanoch ani na králikoch. V štúdiu na králikoch vyvolalo intravenózne podanie maximálnej dávky 96 µg/kg/deň expozície, ktoré sú podobné expozíciám pozorovaným klinicky. U potkanov viedlo subkutánne podanie maximálnej dávky 200 µg/kg/deň k zvýšeniu embryofetálnych úmrtí a zníženiu telesnej hmotnosti plodov. Tieto účinky sa spájali s výraznou toxicitou pre matku. Znížená telesná hmotnosť plodov bola zaznamenaná aj v štúdiu fertility u potkanov pri dávke 18 µg/kg/deň a sprevádzala ju oneskorená osifikácia pri dávke 54 µg/kg/deň. Pozorované hladiny expozície u potkanov sú nižšie ako rozsah klinickej expozície.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný  
voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Štúdie kompatibility preukázali potenciálnu adsorpciu dexmedetomidínu určitými typmi prírodnej gummy. I napriek tomu, že sa dexmedetomidín dávkuje podľa účinku, odporúča sa používať komponenty s tesnením zo syntetickej alebo prírodnej gummy na obalovanie.

### 6.3 Čas použiteľnosti

*Neotvorené*  
3 roky

*Po nariadení*

Neuchovávajú sa v chladničke.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 48 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska pokiaľ spôsob otvorenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, má sa liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

2, 4 alebo 10 ml ampulky z bezfarebného skla

Veľkosti balenia

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 trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ampulky sú určené na použitie len u jedného pacienta.

### Príprava roztoku

Dexmedetomidine B. Braun možno nariediť v roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), Ringerovom roztoku alebo injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa pred podaním dosiahla požadovaná koncentrácia buď 4 mikrogramy/ml alebo 8 mikrogramov/ml. Pozri nižšie tabuľkovú formu objemov potrebných na prípravu infúzie.

Prípad, ak sa požaduje koncentrácia 4 mikrogramy/ml:

Objem infúzneho koncentrátu Dexmedetomidine B. Braun	Objem roztoku na riedenie	Celkový objem infúzie
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Prípad, ak sa požaduje koncentrácia 8 mikrogramov/ml:

Objem infúzneho koncentrátu Dexmedetomidine B. Braun	Objem roztoku na riedenie	Celkový objem infúzie
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 sa má zľahka pretrepať, aby sa dobre premiešal.

Pred podaním sa má roztok vizuálne skontrolovať, či je číry a bezfarebný. Nesmie sa použiť, ak obsahuje častice.

Preukázalo sa, že Dexmedetomidine 100 µg/ml je pri podaní kompatibilný s nasledovnými intravenóznymi roztokmi a liekmi:

Laktátovaný Ringerov roztok, 5 % roztok glukózy, injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), tiopental sodný, etomidát, vekuroniumbromid, pankuroniumbromid, sukcinylcholín, atrakuriumbesylát, mivakuriumchlorid, rokuroniumbromid, glykopyrolátbromid, fenylefrín HCl, atropín sulfát, dopamín, noradrenalín, dobutamín, midazolam, morfín sulfát, fentanylcitrát a náhrada plazmy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun Strasse 1  
34212 Melsungen  
Nemecko

*Poštová adresa:*

B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

57/0214/20-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. septembra 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2022