

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexmedetomidine Mylan 100 mikrogramov/ml
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje dexmedetomidínium-chlorid ekvivalentný 100 mikrogramom dexmedetomidínu.

Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mikrogramov dexmedetomidínu (čo zodpovedá 236 mikrogramom dexmedetomidínium-chloridu).

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml koncentráту obsahuje približne 3,5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (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 (jednotke intenzívnej starostlivosti), ktorí si vyžadujú úroveň sedácie, ktorá nie je hlbšia ako vzбудenie 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. procedurálna sedácia / sedácia pri vedomí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Len na použitie v nemocnici. Dexmedetomidine Mylan majú podávať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s liečbou pacientov vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť.

Dávkovanie

Pacienti, ktorí sú už intubovaní a dostali sedatívum, môžu byť prestavení na dexmedetomidín so začiatočnou rýchlosťou infúzie 0,7 mikrogramu/kg/h, ktorá sa potom môže postupne upravovať

v rozmedzí dávky od 0,2 do 1,4 mikrogramu/kg/h, aby sa dosiahla požadovaná úroveň sedácie v závislosti od reakcie pacienta. U oslabených pacientov je treba zväžiť nižšiu začiatočnú rýchlosť infúzie. Dexmedetomidín je veľmi silný a rýchlosť infúzie sa uvádza za **hodinu**. Po úprave dávky sa nový rovnovážny stav úrovne sedácie nemusí dosiahnuť až do jednej hodiny.

Maximálna dávka

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

Použitie nasycovacej dávky dexmedetomidínu na sedáciu na JIS sa neodporúča, spája sa so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov. V prípade potreby možno podať propofol alebo midazolam, až kým sa nedosiahnu klinické účinky dexmedetomidínu.

Dĺžka podávania

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním dexmedetomidínu dlhšie ako 14 dní. Používanie tohto lieku 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. procedurálna sedácia / sedácia pri vedomí.

Dexmedetomidín majú podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí sú kvalifikovaní v poskytovaní anestetickej starostlivosti pacientom na operačnej sále alebo počas diagnostických výkonov. Ak sa dexmedetomidín podáva na sedáciu pri vedomí, je potrebné, aby pacientov nepretržite sledovali osoby, ktoré sa nezúčastňujú vedenia 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).

Okamžite má byť k dispozícii doplnkový kyslík, ktorý sa má poskytnúť v indikovaných prípadoch. Saturácia kyslíkom sa má sledovať pomocou pulznej oxymetrie.

Dexmedetomidín sa podáva ako nasycovacia infúzia, po ktorej nasleduje udržiavacia infúzia. Na dosiahnutie požadovaného klinického účinku môže byť v závislosti od výkonu potrebná súbežná lokálna anestézia alebo analgézia. Doplnková analgézia alebo sedatíva (napr. opioidy, midazolam alebo propofol) sa odporúčajú v prípade bolestivých výkonov alebo ak je potrebná väčšia hĺbka sedácie. Farmakokinetický distribučný polčas dexmedetomidínu sa odhaduje na približne 6 minút, čo je spolu s účinkami iných podávaných liekov potrebné vziať do úvahy pri stanovení vhodného času potrebného na titráciu pre požadovaný klinický účinok dexmedetomidínu.

Začatie procedurálnej sedácie:

- Nasycovacia infúzia dávkou 1,0 mikrogram/kg počas 10 minút. V prípade menej invazívnych výkonov, ako je očná chirurgia, môže byť dostačujúca nasycovacia infúzia dávkou 0,5 mikrogramu/kg podávaná počas 10 minút.

Udržiavanie procedurálnej sedácie:

- Udržiavacia infúzia sa zvyčajne začína dávkou 0,6-0,7 mikrogramu/kg/h a titruje sa pomocou dávok v rozmedzí od 0,2 do 1 mikrogramu/kg/h, kým sa nedosiahne požadovaný klinický účinok. Rýchlosť udržiavacej infúzie sa má upraviť tak, aby sa dosiahla cieľná hladina sedácie.

Osobitné populácie

Starší ľudia

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 procedurálnej sedácie, 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 s opatrnosťou. Možno zvážiť zníženú udržiavaciu dávku (pozri časti 4.4. a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dexmedetomidínu 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, no neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Dexmedetomidine Mylan je na intravenózne použitie.

Dexmedetomidine Mylan 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

Precitlivosť 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 ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie

Dexmedetomidine Mylan je určený na použitie na jednotke intenzívnej starostlivosti, operačnej sále a počas diagnostických výkonov. Používanie pri iných okolnostiach sa neodporúča. U všetkých pacientov sa počas infúzie dexmedetomidínu má nepretržite monitorovať funkcia srdca. Z dôvodu rizika respiračnej depresie a v určitom prípade apnoe sa u neintubovaných pacientov má monitorovať respirácia (pozri časť 4.8).

Doba na zotavenie po použití dexmedetomidínu bola hlásená v čase približne jednej hodiny. Pri použití v ambulantných podmienkach má dôkladné sledovanie pacienta pokračovať počas minimálne jednej hodiny (alebo dlhšie na základe stavu pacienta) a kvôli bezpečnosti pacienta má dohľad lekára pokračovať ešte minimálne ďalšiu hodinu.

Všeobecné opatrenia

Dexmedetomidine Mylan sa nemá podávať ako bolusová dávka a na JIS sa neodporúča podanie nasycovacej dávky. Používatelia sa majú preto pripraviť na použitie alternatívneho sedatíva na akútnu kontrolu agitácie alebo počas procedúr, najmä počas prvých hodín liečby. V priebehu procedurálnej sedácie sa môže použiť malý bolus iného sedatíva, ak sa vyžaduje rýchly nárast úrovne sedácie.

U niektorých pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín, sa pri stimulácii pozorovala agitácia a bdelosť. 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. Podávanie dexmedetomidínu preto nie je vhodné u pacientov, ktorí netolerujú tento profil účinkov, napr. u pacientov vyžadujúcich nepretržitú hlbokú sedáciu.

Dexmedetomidine Mylan sa nemá používať ako celkové anestetické indukčné činidlo na intubáciu ani na zabezpečenie sedácie pri používaní myorelaxancia.

Dexmedetomidín nemá antikonvulzívny účinok niektorých iných sedatív, a preto nebude potláčať aktivitu záchvatov kŕčov.

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

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

Ak sa dexmedetomidín používa v ambulantných podmienkach, zvyčajne sa pacienti majú prepustiť do starostlivosti vhodnej osoby. Pacientov je potrebné poučiť, aby po primerané časové obdobie, stanovené na základe pozorovaných účinkov dexmedetomidínu, podstupeného zákroku, súbežnej liečby, veku a stavu pacienta, nevedli vozidlá alebo nevykonávali iné nebezpečné činnosti a ak je to možné, aby sa vyhýbali používaniu iných látok, ktoré môžu spôsobovať sedáciu (napr. benzodiazepíny, opioidy, alkohol).

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

Úmrtnosť u pacientov na JIS \leq 65 rokov

V pragmatickej randomizovanej kontrolovanej štúdií SPICE III s 3 904 kriticky chorými dospelými pacientmi na JIS sa dexmedetomidín použil ako primárne sedatívum a porovnal sa s bežnou starostlivosťou. Medzi skupinou, ktorej bol podávaný dexmedetomidín a skupinou s obvyklou starostlivosťou nebol žiadny celkový rozdiel v 90-dňovej mortalite (úmrtnosť 29,1 % v oboch skupinách), ale pozorovala sa heterogenita účinku na mortalitu v závislosti od veku. Dexmedetomidín bol spojený so zvýšenou mortalitou vo vekovej skupine \leq 65 rokov (pomer pravdepodobnosti 1,26; 95 % interval dôveryhodnosti 1,02 až 1,56) v porovnaní s alternatívnymi sedatívami. Zatiaľ čo mechanizmus nie je jasný, táto heterogenita účinku na úmrtnosť v závislosti od veku bola najvýraznejšia u pacientov prijatých z iných dôvodov ako pooperačná starostlivosť a zvyšovala sa so zvyšujúcim sa skóre APACHE II a so znižujúcim sa vekom. Tieto zistenia sa majú zvážiť vzhľadom na očakávaný klinický prínos dexmedetomidínu v porovnaní s alternatívnymi sedatívami u mladších pacientov.

Kardiovaskulárne účinky a opatrenia

Dexmedetomidín znižuje tepovú frekvenciu a krvný tlak prostredníctvom centrálného sympatolytického účinku, no 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 dexmedetomidínu u pacientov s tepom < 60 sú veľmi obmedzené a u týchto pacientov je potrebná mimoriadna starostlivosť. Bradykardia si normálne nevyžaduje liečbu, no zvyčajne reaguje na anticholinergiká alebo na zníženie dávky, ak to bolo potrebné. Pacienti s výbornou fyzickou kondíciou a pomalým kľudovým tepom môžu byť osobitne citliví na bradykardické účinky agonistov alfa-2 receptoru a hlásili sa prípady prechodného zastavenia sínusového uzla. Boli hlásené aj prípady zástavy 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 mimoriadnu starostlivosť (pozri časť 4.3). Hypotenzia zvyčajne

nevyžaduje špecifickú liečbu, no tam, kde je to potrebné, musia byť používatelia pripravení zasiahnuť pomocou zníženia dávky, tekutinami a/alebo vazokonstriktormi.

Po začatí podávania dexmedetomidínu pacientom s poškodenou periférnou autonómnou činnosťou (napr. v dôsledku poranenia miechy) sa môžu omnoho nápadnejšie prejaviť hemodynamické zmeny, a majú sa liečiť s opatnosťou.

Prechodná hypertenzia sa pozorovala predovšetkým počas nasycovacej dávky v súvislosti s periférnymi vazokonstriktívnymi účinkami dexmedetomidínu, a pri sedácii na JIS sa nasycovacia dávka neodporúča. Liečba hypertenzie zvyčajne nebola potrebná, no môže 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 monitorovať. Zníženie dávky alebo vysadenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvíjajú známky 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

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

Pacienti s neurologickými ochoreniami

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

Ďalšie

Alfa-2 agonisti sa zriedkavo spájajú s reakciami z vysadenia, ak sa náhle vysadia po dlhom užívaní. Táto možnosť sa má zohľadniť, ak sa u pacienta krátko po vysadení dexmedetomidínu prejaví agitácia a hypertenzia.

Dexmedetomidín môže vyvolať hypertermiu, ktorá môže byť odolná voči tradičným metódam ochladzovania. Liečba dexmedetomidínom sa má ukončiť v prípade pretrvávajúcej horúčky z neobjasnenej príčiny a liečba sa neodporúča u pacientov citlivých na malígnu hypertermiu.

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.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie interakcií sa uskutočnili len s dospelými.

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.

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

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

Možnosť zosilnených hypotenzívnych a bradykardických účinkov sa má zväziť u pacientov, ktorí dostávajú iné lieky, ktoré tieto účinky vyvolávajú, napr. betablokátory, hoci aditívne účinky v štúdií interakcií s esmololom boli mierne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o používaní dexmedetomidínu u gravidných žien sú obmedzené alebo nie sú k dispozícii.

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

Dojčenie

Dexmedetomidín sa vylučuje do ľudskeho materského mlieka, ale do 24 hodín po ukončení liečby sa hladiny dostávajú pod úroveň detekcie. Riziko pre dojčatá nemožno vylúčiť. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu dexmedetomidínom pri zohľadnení prospechu dojčenia pre dieťa a prospechu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdií fertility na potkanoch nemal dexmedetomidín žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc. Údaje o fertilitu u ľudí nie sú k dispozícii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov je potrebné upozorniť, aby po podaní Dexmedetomidine Mylan na sedáciu počas výkonu dostatočne dlhú dobu nevedli vozidlá alebo nevykonávali iné nebezpečné činnosti.

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 % (v uvedenom poradí) randomizovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS).

Procedurálna sedácia / sedácia pri vedomí

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie s dexmedetomidínom pri procedurálnej sedácii sú uvedené nižšie (protokoly štúdií fázy III obsahujú 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 % 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 klasifikované na základe 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

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^{1,2}
Časté: ischémia alebo infarkt myokardu, tachykardia
Menej časté: atriatrikulárna blokáda¹, znížený srdcový výdaj, zástava srdca¹

Poruchy ciev

Veľmi časté: hypotenzia^{1,2}, hypertenzia^{1,2}

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi časté: respiračná depresia^{2,3}
Menej časté: dyspnoe, apnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea², vracanie, sucho v ústach²
Menej časté: abdominálna distenzia

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: diabetes insipidus

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: syndróm z vysadenia, hypertermia
Menej časté: neúčinnosť lieku, smäd

¹ Pozri časť Popis vybraných nežiaducich reakcií

² Nežiaduce reakcie pozorované tiež v štúdiách procedurálnej sedácie

³ Výskyt „časté“ 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 niekedy k zastaveniu sínusového uzla alebo sínusovej pauze. Symptómy reagovali na zdvihnutie dolných

končatín a anticholinergiká, ako je atropín alebo glykopyrrolát. V ojedinelých prípadoch u pacientov s preexistujúcou bradykardiou progredovala bradykardia do asystoly. Boli hlásené aj prípady zástavy srdca, ktorým často predchádzala bradykardia alebo atrioventrikulárny blok.

Hypertenzia súvisela s použitím nasycovacej dávky a tento účinok možno znížiť vyhnutím sa nasycovacej dávke alebo znížením rýchlosti infúzie či veľkosti nasycovacej dávky.

Pediatrická populácia

Hodnotením liečby u detí starších ako 1 mesiac, prevažne po operácii, ktorá prebiehala až 24 hodín na JIS, bol preukázaný podobný bezpečnostný profil ako u dospelých. Údaje od novorodencov (28.-44. gestačný týždeň) sú veľmi limitované a obmedzené 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 registrácii. 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 reakcie, hlásené v súvislosti s predávkovaním, zahŕňajú bradykardiu, hypotenziu, hypertenziu, nadmernú sedáciu, respiračnú depresiu a zastavenie srdca.

Liečba

V prípadoch predávkovania s klinickými symptómami sa má infúzia dexmedetomidínu obmedziť alebo ukončiť. Očakávané sú predovšetkým kardiovaskulárne účinky a majú sa liečiť, ako je klinicky indikované (pozri časť 4.4). Pri vysokej koncentrácii môže byť hypertenzia nápadnejšia než hypotenzia. V klinických štúdiách sa prípady zastavenia sínusového uzla buď spontánne zvrátili alebo reagovali na liečbu atropínom a glykopyrrolátom. 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 širokou škálou farmakologických vlastností. Má sympatolytický účinok sprostredkovaný znižovaním uvoľňovania noradrenalínu v sympatických nervových zakončeníach. Sedatívne účinky sú sprostredkované zníženým odpaľovaním neurónov v locus coeruleus, dominantného noradrenergického jadra, ktoré sa nachádza v mozgovom kmeni. Dexmedetomidín má analgetické a anesteticko / 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, ďalej sa zdôrazňuje bradykardický účinok. 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 skúšaní so skupinou pacientov po operácii 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 si nevyžadovala dodatočnú sedatívnu liečbu. Pacienti mohli byť úspešne extubovaní bez prerušenia infúzie dexmedetomidínu. Štúdie mimo JIS potvrdili, že sa dexmedetomidín môže bezpečne podávať pacientom bez endotracheálnej intubácie za predpokladu, že je zabezpečené primerané monitorovanie.

Dexmedetomidín sa podobal midazolamu (pomer 1,07; 95 % CI 0,971, 1,176) a propofolu (pomer 1,00; 95 % CI 0,922, 1,075) v čase cieľového rozmedzia sedácie najmä v skupine liečených pacientov, u ktorých bola potrebná predĺžená mierna až stredná sedácia (RASS 0 až -3) na JIS počas 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 prebúdali, lepšie spolupracovali a dokázali lepšie vyjadriť, či majú alebo nemajú bolesti. Pacienti liečení dexmedetomidínom mali častejšie hypotenziu a bradykardiu, no menej často tachykardiu než pacienti, ktorí dostávali midazolam, a častejšie tachykardiu a podobne často hypotenziu ako pacienti liečení propofolom. V porovnaní s midazolamom sa delírium merané stupnicou CAM-ICU v štúdiu znížilo a po dexmedetomidíne bolo menej nežiaducich účinkov súvisiacich s delíriom v porovnaní s propofolom. Pacienti, u ktorých sa podávanie vysadilo z dôvodu nedostatočnej sedácie, boli prestavení buď na propofol alebo na midazolam. Riziko nedostatočnej sedácie bolo zvýšené u pacientov s problémovou sedáciou pri štandardnej starostlivosti bezprostredne pred prestavením.

Dôkaz účinnosti lieku u pediatrických pacientov sa pozoroval v štúdiu s kontrolovanou dávkou na JIS u detí vo veku 1 mesiac až ≤ 17 rokov, prevažne po operácii. Približne 50 % pacientov liečených dexmedetomidínom nepotrebovalo záchranný midazolam počas liečby s priemernou hodnotou trvania 20,3 hodín, neprekračujúc 24 hodín. Údaje o liečbe trvajúcej dlhšie ako 24 hodín nie sú k dispozícii. Údaje od novorodencov (28.-44. gestačný týždeň) sú veľmi limitované a obmedzené na nízke 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 srdcového výdaja závislého od tepovej frekvencie.

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 v 1 prípade hlásila ako mierna a v 3 prípadoch ako stredne závažná.

Procedurálna sedácia / sedácia pri vedomí

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

- V štúdiu 1 boli randomizovaní pacienti, ktorí podstúpili elektívne operácie / výkony pri monitorovanej anesteziologickej starostlivosti a v lokálnej / regionálnej anestézii, aby dostali nasycovaciu infúziu dexmedetomidínu buď v dávke 1 µg/kg (n=129) alebo 0,5 µg/kg (n=134), alebo placebo (fyziologický roztok) (n=63) podané počas 10 minút s nasledujúcou udržiavacou infúziou, ktorej úvodná dávka bola 0,6 µg/kg/h. Udržiavacia infúzia sledovaného lieku mohla byť titrovaná v rozmedzí 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 skupín s dexmedetomidínom v dávke 1 µg/kg a 0,5 µg/kg nevyžadujúcich podanie záchranného midazolamu oproti placebo bol 48 % (95 % IS: 37 % - 57 %) a 40 % (95 % IS: 28 % - 48 %) v porovnaní s placebo. Priemerná dávka (rozmedzie) záchrannej liečby midazolamom bola 1,5 (0,5-7,0) mg v skupine s dávkou 1,0 µg/kg dexmedetomidínu; 2,0 (0,5-8,0) mg v skupine s dávkou 0,5 µg/kg dexmedetomidínom a 4,0 (0,5-14,0) mg v skupine s placebo. Rozdiel v priemeroch dávky záchranného midazolamu v skupine s dávkou 1,0 µg/kg dexmedetomidínu v porovnaní s placebo bol -3,1 mg (95 % IS: -3,8 - -2,5), v skupine s dávkou 0,5 µg/kg

dexmedetomidínu v porovnaní s placebom bol -2,7 mg (95 % IS: -3,3 - -2,1), v prospech dexmedetomidínu. Priemerný čas do podania prvej záchranej dávky bol 114 minút v skupine s dávkou 1,0 µg/kg dexmedetomidínu, 40 minút v skupine s dávkou 0,5 µg/kg dexmedetomidínu a 20 minút v skupine s placebom.

- V štúdiu 2 boli randomizovaní pacienti, ktorí pri vedomí podstupovali intubáciu vláknovou optikou pri lokálnej anestézii, aby dostali nasycovaciu infúziu dexmedetomidínu v dávke 1 µg/kg (n=55) alebo placebo (fyziologický roztok) (n=50) podávané počas 10 minút. Po nich nasledovala fixná udržiavacia infúzia 0,7 µg/kg/h. 53 % pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín, oproti 14 % pacientov, ktorí dostávali placebo, si kvôli udržaniu stupnice sedácie (Ramsay Sedation Scale) na úrovni ≥ 2 nevyžiadalo podanie záchranej dávky midazolamu. Rozdiel rizika v podiely jedincov randomizovaných do skupiny s dexmedetomidínom nevyžadujúcej podanie záchranného midazolamu oproti placebo bol 43 % (95 % IS: 23 % - 57 %). Priemerná záchranná dávka midazolamu bola 1,1 mg v skupine s dexmedetomidínom a 2,8 mg v skupine s placebom. Rozdiel v priemeroch dávky záchranného midazolamu bol -1,8 mg (95 % IS: -2,7 - -0,86) v prospech dexmedetomidínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dexmedetomidínu sa hodnotila po krátkodobom i.v. podávaní zdravým dobrovoľníkom a po dlhodobej infúzii podanej populácii na JIS.

Distribúcia

Dexmedetomidín vykazuje dvojkompartmentový dispozičný model. U zdravých dobrovoľníkov vykazoval rýchlu distribučnú fázu s centrálnym odhadom polčasu distribúcie ($t_{1/2\alpha}$) asi 6 minút. Priemerný odhad polčasu konečnej eliminácie ($t_{1/2}$) je približne 1,9 až 2,5 hod. (min. 1,35; max. 3,68 h) a priemerný odhad objemu 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 V_{ss} a Cl bola 69 kg. Farmakokinetika dexmedetomidínu v plazme je podobná skupine 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. Farmakokinetika dexmedetomidínu je lineárna v rozmedzí dávkovania od 0,2 do 1,4 µg/kg/h a pri liečbe trvajúcej až do 14 dní sa nekumuluje. Dexmedetomidín sa z 94 % viaže na proteíny v plazme. Väzba na proteíny v plazme je konštantná v rozmedzí koncentrácie 0,85 až 85 ng/ml. Dexmedetomidín sa viaže na albumín v ľudskom sére 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 cytochrómom P450 katalyzovaná oxidácia. Najpočetnejšími cirkulujúcimi metabolitmi dexmedetomidínu sú dva izoméne N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-metyl 3-hydroxymetyl-dexmedetomidín O-glukuronid je tiež hlavným cirkulujúcim produktom biotransformácie dexmedetomidínu. Cytochróm P450 katalyzuje tvorbu dvoch vedľajších cirkulujúcich metabolitov, 3-hydroxymetyldexmedetomidínu, ktorý vznikol hydroxyláciou na 3-metylovej skupine dexmedetomidínu, a H-3, ktorý vznikol oxidáciou v imidazolovom prstenci. 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-hydroxymetyl-dexmedetomidín O-glukuronid, ktorý tvoril 14,51 % dávky. Vedľajšie metabolity dexmedetomidínu, kyselina karboxylová, 3-hydroxymetyl-dexmedetomidín a jeho O-glukuronid, individuálne tvorili 1,11 až 7,66 % dávky. V moči sa vylúčilo menej ako 1 % nezmeneného východiskového liečiva. Približne 28 % metabolitov v moči sú neidentifikované vedľajšie metabolity.

Osobitné populácie

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

Väzbovosť dexmedetomidínu na plazmatické proteíny je znížená u jedincov s poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami. Priemerný percentuálny podiel neviazaného dexmedetomidínu v plazme sa pohyboval od 8,5 % u zdravých jedincov do 17,9 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U jedincov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (Child-Pughova trieda A, B alebo C) bol hepatický klírens dexmedetomidínu znížený a mali predĺženú elimináciu z plazmy $t_{1/2}$. Priemerné hodnoty klírensu neviazaného dexmedetomidínu z plazmy u jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene boli 59 %, 51 % a 32 % (v uvedenom poradí) hodnôt pozorovaných u normálnych zdravých jedincov. 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). I napriek tomu, že sa dexmedetomidín podáva podľa účinku, môže byť potrebné zvážiť zníženie začiatkovej / udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene v závislosti od stupňa poruchy a od reakcie.

Farmakokinetika dexmedetomidínu u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nie je zmenená v porovnaní so zdravými jedincami.

Údaje od novorodencov (28.-44. gestačný týždeň) až po deti vo veku 17 rokov sú limitované. Polčas dexmedetomidínu u detí (1 mesiac až 17 rokov) sa javí podobný ako 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 javil vyšší, ale klesal u starších detí. Plazmový klírens upravený podľa telesnej hmotnosti u novorodencov (mladších ako 1 mesiac) sa kvôli nedospelosti zdal byť nižší (0,91 l/h/kg) ako u starších skupín. Dostupné údaje sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Vek	n	Priemer (95 % CI)	
		Cl (l/hod./kg)	$t_{1/2}$ (hod.)
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 jednotlivej dávke a po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity nemal dexmedetomidín žiadny účinok na plodnosť samcov alebo samic u potkanov a žiadne teratogénne účinky sa nepozorovali na potkanoch ani na králikoch. V štúdiu na králikoch viedlo intravenózne podanie maximálnej dávky 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{deň}$ k expozíciám, ktoré sú podobné tým, ktoré sa pozorovali klinicky. U potkanov vyvolalo subkutánne podanie maximálnej dávky 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{deň}$ zvýšenie embryofetálnych úmrtí a zníženie telesnej hmotnosti plodov. Tieto účinky sa spájali s výraznou toxicitou matky. Znížená telesná hmotnosť plodov sa pozorovala aj

v štúdiu fertility na potkanoch 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 klinického pôsobenia.

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, že existuje možnosť adsorpcie dexmedetomidínu určitými typmi prírodnej gummy. I napriek tomu, že sa dexmedetomidín dávkuje podľa účinku, odporúča sa používať komponenty s tesnením zo syntetickej alebo potiahnutej prírodnej gummy.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po nariadení

Chemická a fyzikálna stabilita po nariadení pred použitím sa preukázala na 24 hodín pri 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/riedenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte injekčné liekovky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky zo skla typu I, sivý uzáver z chlórbutylovej gummy.

Veľkosť balenia

5 x 2 ml injekčné liekovky
25 x 2 ml injekčné liekovky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky sú určené iba na jednorazové použitie u jedného pacienta.

Príprava roztoku

Dexmedetomidine Mylan možno nariediť v glukóze 50 mg/ml (5 %), Ringerovom roztoku s mliečnanom, manitole 200 mg/ml (20 %) alebo roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, aby sa pred podaním dosiahla požadovaná koncentrácia buď 4 mikrogramy/ml alebo 8 mikrogramov/ml. Pozri nižšie tabuľky objemov potrebných na prípravu infúzie.

Ak je požadovaná koncentrácia 4 mikrogramy/ml:

Objem Dexmedetomidine Mylan 100 mikrogramov/ml koncentrát na infúzny roztok	Objem roztoku na riedenie	Celkový objem infúzie
2 ml	48 ml	50 ml

Ak je požadovaná koncentrácia 8 mikrogramov/ml:

Objem Dexmedetomidine Mylan 100 mikrogramov/ml koncentrát na infúzny roztok	Objem roztoku na riedenie	Celkový objem infúzie
4 ml	46 ml	50 ml

Roztok sa má zľahka potrepáť, aby sa dobre premiešal.

Dexmedetomidine Mylan sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nemá zmenu sfarbenia.

Preukázalo sa, že Dexmedetomidine Mylan je pri podaní kompatibilný s nasledovnými intravenóznymi roztokmi a liekmi:

Ringerov roztok s mliečnanom, 5 % roztok glukózy, roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, manitol 200 mg/ml (20 %).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

57/0375/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. novembra 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).