

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexmedetomidine EVER Pharma 100 mikrogramov/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidínium-chlorid zodpovedajúci 100 mikrogramom dexmedetomidínu.

Každá 2 ml ampulka obsahuje 200 mikrogramov dexmedetomidínu.

Každá 4 ml ampulka obsahuje 400 mikrogramov dexmedetomidínu.

Každá 10 ml ampulka obsahuje 1 000 mikrogramov dexmedetomidínu.

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mikrogramov dexmedetomidínu.

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mikrogramov dexmedetomidínu.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 1 000 mikrogramov dexmedetomidínu.

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

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

1. Na sedáciu dospelých pacientov na JIS (jednotka 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)).
2. Na sedáciu dospelých neintubovaných pacientov pred a/alebo počas diagnostických alebo chirurgických výkonov vyžadujúcich si sedáciu, napr. sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Indikácia 1. Na sedáciu dospelých pacientov na JIS (jednotka 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 EVER Pharma majú podávať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s manažmentom pacientov vyžadujúcich si intenzívnu starostlivosť.

Pacienti, ktorí sú už intubovaní a dostali sedatívum, môžu byť prestavení na dexmedetomidín so začiatočnou rýchlosťou infúzie 0,7 mikrogramov/kg/h, ktorá sa môže potom postupne upravovať v rozmedzí dávky od 0,2 až 1,4 mikrogramu/kg/h, aby sa dosiahla požadovaná úroveň sedácie v závislosti od reakcie pacienta. U telesne slabých pacientov možno zvážiť 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 mikrogramu/kg/h sa nemá prekročiť. Pacienti, ktorí nedosiahnu adekvátnu úroveň sedácie po maximálnej dávke dexmedetomidínu, sa majú prestať na alternatívne sedatívum.

Použitie záťažovej dávky lieku Dexmedetomidine EVER Pharma 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 lieku Dexmedetomidine EVER Pharma ako 14 dní nie sú žiadne skúsenosti. Používanie lieku Dexmedetomidine EVER Pharma dlhšie ako je toto obdobie, sa má pravidelne prehodnocovať.

Indikácia 2. Na sedáciu dospelých neintubovaných pacientov pred a/alebo počas diagnostických alebo chirurgických výkonov vyžadujúcich si sedáciu, napr. sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí.

Dexmedetomidine EVER Pharma majú podávať iba zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s anestetickou liečbou pacientov v operačnej sále alebo počas diagnostických výkonov. Ak sa Dexmedetomidine EVER Pharma podáva na sedáciu pri vedomí, pacienti majú byť nepretržite sledovaní osobami, ktoré nie sú zapojené do vykonania diagnostického alebo chirurgického výkonu. Pacienti majú byť nepretržite sledovaní z dôvodu skorých prejavov hypotenzie, hypertenzie, bradykardie, respiračnej depresie, obštrukcie dýchacích ciest, apnoe, dyspnoe a/alebo desaturácie kyslíkom (pozri časť 4.8).

Ak je to indikované, suplementárny kyslík má byť okamžite dostupný a poskytnutý. Saturácia kyslíkom sa má sledovať pomocou pulznej oxymetrie.

Dexmedetomidine EVER Pharma sa podáva ako záťažová infúzia, po ktorej nasleduje udržiavacia infúzia. V závislosti od výkonu môže byť na dosiahnutie požadovaného klinického účinku súbežne potrebná lokálna anestézia alebo analgézia. V prípade bolestivých výkonov alebo, ak je potrebné prehĺbenie sedácie, odporúča sa dodatočná analgézia alebo sedatíva (napr. opioidy, midazolam alebo propofol). Farmakokinetický distribučný polčas Dexmedetomidínu EVER Pharma 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 Dexmedetomidínu EVER Pharma.

Iniciácia sedácie počas výkonu:

- Záťažová infúzia v dávke 1,0 mikrogram/kg počas 10 minút. Na menej invazívne výkony, ako je oftalmologická operácia, môže byť vhodná záťažová infúzia 0,5 mikrogramov/kg podávaná počas 10 minút.

Udržiavanie sedácie počas výkonu:

- Udržiavacia infúzia zvyčajne začína dávkou 0,6-0,7 mikrogramov/kg/hod. a titruje sa tak, aby sa dosiahol požadovaný klinický účinok s dávkami v rozsahu od 0,2 až 1 mikrogram/kg/hod. Rýchlosť udržiavacej infúzie sa má upraviť tak, aby sa dosiahla požadovaná úroveň 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: Dexmedetomidine EVER Pharma sa metabolizuje v pečeni a u pacientov s poruchou funkcie pečene sa má používať opatrne. Možno zvážiť zníženú udržiavaciu dávku (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť lieku Dexmedetomidine EVER Pharma u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, no neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Dexmedetomidine EVER Pharma 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.

Nekontrolovateľná hypotenzia.

Akútne cerebrovaskulárne ochorenia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie

Dexmedetomidine EVER Pharma je určený na použitie v podmienkach intenzívnej starostlivosti, v operačnej sále a počas diagnostických výkonov. Používanie pri iných okolnostiach sa neodporúča. U všetkých pacientov sa počas infúzie lieku Dexmedetomidine EVER Pharma má nepretržite sledovať funkcia srdca. U neintubovaných pacientov sa má monitorovať respirácia 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. Ak sa používa v ambulantných podmienkach, dôkladné sledovanie má pokračovať minimálne počas jednej hodiny (alebo dlhšie na základe stavu pacienta) a kvôli bezpečnosti pacienta má dohľad lekára pokračovať ešte minimálne ďalšiu hodinu.

Všeobecné opatrenia

Dexmedetomidine EVER Pharma sa nemá podávať ako bolusová dávka a na JIS sa neodporúča ani záťažová dávka. Používatelia majú byť preto pripravení na použitie alternatívneho sedatíva na akútnu kontrolu agitácie, alebo počas procedúr, najmä počas prvých hodín liečby. V priebehu sedácie počas výkonu sa môže použiť malý bolus iného sedatíva, ak sa vyžaduje rýchly nárast úrovne sedácie. U niektorých pacientov, ktorí dostávali Dexmedetomidine EVER Pharma, sa pri stimulácii pozorovala agitácia a bdelosť. Toto samotné sa nemá považovať za dôkaz nedostatočnej účinnosti, ak nie sú prítomné ďalšie klinické prejavy a symptómy.

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 tých, u ktorých sa vyžaduje nepretržitá hlboká sedácia.

Dexmedetomidine EVER Pharma sa nemá používať ako indukčné činidlo na intubáciu ani na zabezpečenie sedácie pri používaní myorelaxancia.

Dexmedetomidín nemá antikonvulzívny účinok ako niektoré iné sedatíva, 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 EVER Pharma sa neodporúča pre pacienta s kontrolovanou sedáciou. Nie sú dostupné dostatočné údaje.

Ak sa Dexmedetomidine EVER Pharma 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.

Ak sa dexmedetomidín podáva starším pacientom, je potrebná opatrnosť. Starší pacienti vo veku nad 65 rokov môžu byť po podávaní dexmedetomidínu pri výkonoch, vrátane záťažovej dávky, náchylnejší na vznik hypotenzie. Má sa zvážiť zníženie dávky. Pozri, prosím, 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, ktorí majú ťažkú kardiovaskulárnu nestabilitu.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní dexmedetomidínu pacientom s preexistujúcou bradykardiou. Údaje o účinkoch lieku Dexmedetomidine EVER Pharma 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 vysokou úrovňou fyzickej kondície a pomalým pokojovým 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).

Hypotenzné účinky dexmedetomidínu môžu mať väčšiu dôležitosť u pacientov s existujúcou 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 si normálne nevyžaduje špecifickú liečbu, no tam, kde 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 prejaviť omnoho nápadnejšie hemodynamické zmeny po začatí používania dexmedetomidínu a majú sa liečiť s opatrnosťou.

Prechodná hypertenzia sa pozorovala predovšetkým počas záťažovej dávky v súvislosti s periférnymi vazokonstriktívnymi účinkami dexmedetomidínu a záťažová dávka sa neodporúča pri sedácii na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti). 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 sledovať. Zníženie dávky alebo vysadenie lieku sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvíjajú prejavy myokardiálnej alebo cerebrálnej ischémie.

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s neurologickými poruchami

Skúsenosti s dexmedetomidínom pri ťažkých neurologických poruchách, ako je poranenie hlavy a stav po neurochirurgii, sú obmedzené a má sa používať s opatrnosťou, 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 agonisty sa zriedkavo spájali s reakciami z vysadenia lieku, ak sa náhle vysadia po dlhom užívaní. Táto možnosť sa má zohľadniť, ak sa u pacienta prejaví agitácia a hypertenzia krátko po vysadení dexmedetomidínu.

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 1 ml koncentrátu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie 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.

Inhibícia enzýmov CYP vrátane CYP2B6 prostredníctvom dexmedetomidínu sa študovala 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 u CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4, a indukciu *in vivo* nemožno vylúčiť. Klinický význam nie je známy.

Možnosť zvýšených hypotenzných a bradykardických účinkov sa má zvážiť u pacientov, ktorí dostávajú iné lieky, ktoré tieto účinky vyvolávajú, napríklad beta blokátory, hoci aditívne účinky v interakčnej štúdií s esmololom boli mierne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Pacientom je potrebné odporučiť, aby neviedli vozidlá alebo nevykonávali iné nebezpečné činnosti dostatočne dlhú dobu po tom, aby im bol podaný Dexmedetomidine EVER Pharma na sedáciu počas výkonu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Indikácia 1: Sedácia dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti)

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

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).

Indikácia 2: Sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami dexmedetomidínu pri sedácii počas výkonu 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 % 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 sú zhromaždené zo súhrnných údajov klinických skúšaní v podmienkach 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 $< 1/100$); neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Endokrinné poruchy

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^{1,2}

Časté: Ischémia alebo infarkt myokardu, tachykardia

Menej časté: Atrioventrikulárna blokáda¹, znížený srdcový výdaj, zástava srdca¹

Poruchy ciev

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

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi časté: Útlm dýchania^{2,3}

Menej časté: Dyspnoe, apnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea², vracanie, sucho v ústach²

Menej časté: Abdominálna distenzia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Syndróm z vynechania, hypertermia

Menej časté: Neúčinnosť lieku, smäd

¹ Pozri časť Popis vybraných nežiaducich účinkov

² Nežiaduce reakcie pozorované tiež v štúdiách sedácie počas výkonu

³ Výskyt „častých“ v štúdiách sedácie na JIS

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Klinicky významná hypotenzia alebo bradykardia sa má liečiť podľa opisu 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 nôh a anticholinergiká, ako je atropín alebo glykopyrolát. V ojedinelých prípadoch u pacientov s existujúcou bradykardiou progredovala bradykardia do asystoly. Boli hlásené aj prípady zástavy srdca, ktorým často predchádzala bradykardia alebo atrioventrikulárny blok.

Hypertenzia sa spájala s použitím záťažovej dávky pri používaní na JIS a túto reakciu možno znížiť tak, že sa záťažovej dávke vyhne, alebo sa zníži rýchlosť infúzie alebo veľkosť záťažovej dávky.

Pediatrická populácia

U detí vo veku > 1 mesiac po narodení, prevažne po operácii, sa hodnotila liečba do 24 hodín na JIS a pozoroval sa podobný bezpečnostný profil ako u dospelých. Údaje od novorodencov (28-44 týždňov gestácie) sú veľmi limitované a obmedzené na udržiavaciu dávku ≤ 0,2 mikrogramu/kg/hod..

V literatúre sa hlásil jeden 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

Symptómy

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 µg/kg/hod. počas 36 minút u 20-mesačného dieťaťa a 30 µg/kg/hod. počas 15 minút u dospelého pacienta. Najčastejšie nežiaduce reakcie, 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 symptómami sa má infúzia dexmedetomidínu znížiť alebo ukončiť. Očakávané sú predovšetkým kardiovaskulárne účinky a majú sa liečiť podľa toho, 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 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 širokou škálou farmakologických vlastností. Má sympatolytický účinok znižovaným uvoľňovaním noradrenalinu v sympatických nervových zakončeniach. 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, a ďalej sa zdôrazňuje bradykardický účinok. Dexmedetomidín relatívne nemá tlmivé účinky na dýchanie, ak sa podáva zdravým jedincom ako monoterapia.

Indikácia 1: Sedácia dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti)

V placebom kontrolovaných skúšaníach s populáciou 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 Dexdor sa môže bezpečne podávať pacientom bez endotracheálnej intubácie za predpokladu, že je zabezpečené primerané monitorovanie.

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 rozmedzia sedácie najmä v skupine liečených pacientov, u ktorých bola potrebná mierne predĺžená až stredne dlhá sedácia (RASS 0 až -3) na JIS až do 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, viac spolupracovali a dokázali lepšie vyjadriť, či majú alebo nemajú bolesť. Pacienti liečení dexmedetomidínom mali častejšie hypotenziu a bradykardiu, no menej tachykardiu než pacienti, ktorí dostávali midazolam, a častejšie tachykardiu, no podobnú hypotenziu ako pacienti liečení propofolom. Delírium merané stupnicou CAM-ICU sa v štúdií znížilo v porovnaní s midazolamom 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. Bezprostredne pred prestavením bolo zvýšené riziko nedostatočnej sedácie u pacientov, u ktorých bola problémová sedácia pri štandardnej starostlivosti.

Dôkaz účinnosti lieku u pediatrických pacientov sa pozoroval v štúdií s kontrolovanou dávkou na JIS v populácii prevažne po operácii vo veku 1 mesiac až ≤ 17 rokov. Približne 50 % pacientov liečených

dexmedetomidínom nepotrebovala prídanie záchranného sedatíva midazolamu počas liečby s mediánom trvania 20,3 hodiny, neprekračujúc 24 hodín. Údaje o liečbe trvajúcej > 24 hodín nie sú k dispozícii. Údaje od novorodencov (28-44 týždňov gestácie) sú veľmi limitované a obmedzené na nízku dávku $\leq 0,2$ mikrogramu/kg/hod. (pozri časti 5.2 a 4.4). Novorodenci môžu byť osobitne citliví na bradykardické účinky dexmedetomidínu v prítomnosti 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). Udalosť sa hlásila ako mierna v 1 prípade a stredne závažná v 3 prípadoch.

Indikácia 2: Sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí

Bezpečnosť a účinnosť dexmedetomidínu na sedáciu neintubovaných pacientov pred a/alebo počas chirurgického výkonu a diagnostickej procedúry sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných multicentrických klinických skúšaníach.

- V štúdiu 1 boli randomizovaní pacienti podstupujúci elektívne operácie/výkony pri monitorovanej anesteziologickej starostlivosti a lokálnej/regionálnej anestézii, aby dostali záťažovú infúziu dexmedetomidínu buď v dávke 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n = 129) alebo 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n = 134), alebo placebo (fyziologický roztok; n = 63) podávané počas 10 minút. Po nich nasledovala udržiavacia infúzia, ktorej úvodná dávka bola 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Udržiavacia infúzia sledovaného lieku sa môže titrovať v rozmedzí od 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ do 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 40 % pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín v dávke 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ v porovnaní s 3 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Rozdiel rizika v podiely jedincov randomizovaných do skupiny s dexmedetomidínom v dávke 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nevyžadujúcej podanie záchranného midazolamu oproti placebo bol 48 % (95 % IS: 37 %–57 %) a skupiny s dexmedetomidínom v dávke 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nevyžadujúcej podanie záchranného midazolamu bol 40 % (95 % IS: 28 %–48 %) v porovnaní s placebom. Priemerná (rozmedzie) záchranná dávka midazolamu bola 1,5 (0,5–7,0) mg v skupine s 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dávkou dexmedetomidínu; 2,0 (0,5–8,0) mg v skupine s 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dávkou dexmedetomidínu a 4,0 (0,5–14,0) mg v skupine s placebom. Rozdiel v priemeroch dávky záchranného midazolamu v skupine s 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dávkou dexmedetomidínu v porovnaní s placebom bol -3,1 mg (95 % IS: -3,8– -2,5) a v skupine s 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dávkou dexmedetomidínu v porovnaní s placebom bol -2,7 mg (95 % IS: -3,3– -2,1) v prospech dexmedetomidínu. Priemerný čas do podania prvej záchrannej dávky bol 114 minút v skupine s 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dávkou dexmedetomidínu, 40 minút v skupine s 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dávkou 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 záťažovú infúziu dexmedetomidínu v dávke 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n = 55) alebo placebo (fyziologický roztok) (n = 50) podávané počas 10 minút. Po nich nasledovala zmiešaná udržiavacia infúzia 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. 53 % pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín, oproti 14 % pacientov, ktorí dostávali placebo, si kvôli udržaniu stupnice sedácie (Ramsay Sedation Scale) na úrovni ≥ 2 nevyžiadalo podanie záchrannej 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 hod.) 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/hod./kg (35,7 až 51,1 l/hod.). Priemerná telesná hmotnosť súvisiaca s týmito odhadmi V_{ss} a Cl bola 69 kg. Farmakokinetika dexmedetomidínu v plazme je podobná populácii pacientov na JIS po > 24 hod. infúzii. Odhadované farmakokinetické parametre sú: $t_{1/2}$ približne 1,5 hodín, V_{ss} približne 93 litrov a Cl približne 43 l/hod. Farmakokinetika dexmedetomidínu je lineárna v rozmedzí dávkovania od 0,2 do 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod.}$ a pri liečbe trvajúcej až do 14 dní sa nekumuluje. 94 % dexmedetomidínu sa viaže na bielkoviny v plazme. Väzba na bielkoviny 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 izomérené N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-metyl 3-hydroxymetyl-dexmedetomidín-O-glukuronid je tiež hlavným cirkulujúcim produktom biotransformácie dexmedetomidínu. Cytochróm P-450 katalyzuje tvorbu dvoch vedľajších cirkulujúcich metabolitov, 3-hydroxymetyldexmedetomidínu, ktorý vznikol hydroxyláciou na 3-metylovej skupine dexmedetomidínu a H-3, ktorý vznikol oxidáciou imidazolového prstenca. 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 izomérené N-glukuronidy, ktoré spolu 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 než 1 % nezmeneného východiskového liečiva. Približne 28 % metabolitov v moči sú neidentifikované vedľajšie metabolity.

Špeciálne populácie

Na základe pohlavia alebo veku sa nepozorovali žiadne významné farmakokinetické rozdiely.

Väzba dexmedetomidínu na plazmatické bielkoviny 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 porúch 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 klírnsu 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 (v uvedenom poradí) hodín. Aj ak sa dexmedetomidín podáva podľa účinku, možno zväziť zníženie začiatkovej/udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene v závislosti od stupňa poškodenia 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 týždňov gestácie) až po deti vo veku 17 rokov sú limitované. Zdá sa, že je polčas dexmedetomidínu u detí (1 mesiac až 17 rokov) 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 plazmatický klírens upravený podľa telesnej hmotnosti javil vyšší, ale klesal u starších detí. Plazmatický klírens upravený podľa telesnej hmotnosti u novorodencov (mladších ako 1 mesiac) sa kvôli nezrelosti zdal byť nižší (0,91 l/hod./kg) ako u starších skupín. Dostupné údaje sú zhrnuté v nasledovnej 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 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 u potkanov a žiadne teratogénne účinky sa nepozorovali na potkanoch ani na králikoch. V štúdií na králikoch viedlo intravenózne podanie maximálnej dávky 96 µg/kg/deň k expozíciám, ktoré sú podobné tým, ktoré sa pozorovali klinicky. U potkanov vyvolalo subkutánne podanie najvyššej dávky 200 µg/kg/deň zvýšenie embryofetálnych úmrtí a pokles telesnej hmotnosti plodov. Tieto účinky sa spájali s výraznou toxicitou matky. Znížená telesná hmotnosť plodov sa pozorovala aj v štúdií 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 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 obalenej prírodnej gummy.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po nariedení

Chemická a fyzikálna stabilita nariedenej infúzie (stabilita infúzneho roztoku) sa preukázala na 48 hodín pri teplote 25°C a v podmienkach chladu (2°C – 8°C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovania pred použitím zodpovedá používateľ, a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Podmienky na uchovávanie po nariedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml ampulky z bezfarebného skla typu I

2, 5 alebo 10 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla typu I (s plniacim objemom 2, 4 a 10 ml), uzáver z brombutylovej gummy s fluoropolymerovým obalom

Veľkosti balenia

5 x 2 ml ampulky

25 x 2 ml ampulky

4 x 4 ml ampulky

5 x 4 ml ampulky

4 x 10 ml ampulky

5 x 10 ml ampulky

5 x 2 ml injekčné liekovky

4 x 4 ml injekčné liekovky

5 x 4 ml injekčné liekovky

4 x 10 ml injekčné liekovky

5 x 10 ml injekčné liekovky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ampulky a injekčné liekovky sú určené iba pre jediného pacienta.

Príprava roztoku

Dexmedetomidine EVER Pharma možno nariediť v glukóze 50 mg/ml (5 %), Ringerovom roztoku, manitole alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, aby sa pred podaním dosiahla požadovaná koncentrácia buď 4 mikrogramy/ml alebo 8 mikrogramov/ml. Pozri nižšiu tabuľkovú formu objemov potrebných na prípravu infúzie.

Prípad, ak sa požaduje koncentrácia 4 mikrogramy/ml:

Objem infúzneho koncentrátu Dexmedetomidine EVER Pharma 100 mikrogramov/ml	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 EVER Pharma 100 mikrogramov/ml	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 potrepať, aby sa dobre premiešal.

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

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

Laktovaný Ringerov roztok, 5 % roztok glukózy, roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, manitol 200 mg/ml (20 %), tiopental sodný, etomidát, vekuroónium-bromid, pankurónium-bromid, sukcinylcholín, atrakúrium-bezylát, mivakúrium-chlorid, rokurónium-bromid, glykopyrolát-bromid, fenylefrínium-chlorid, atropínium-sulfát, dopamín, noradrenalín, dobutamín, midazolam, morfín sulfát, fentanýlium-dihydrogen-citrát a náhrada plazmy.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

57/0207/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júna 2018

Dátum posledného predĺženia: 04. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023