

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexmedetomidine Teva 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidin-hydrochlorid ekvivalentní 100 mikrogramům dexmedetomidinu.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 200 mikrogramů dexmedetomidinu (jako dexmedetomidin-hydrochlorid).

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje 400 mikrogramů dexmedetomidinu (jako dexmedetomidin-hydrochlorid).

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 1 000 mikrogramů dexmedetomidinu (jako dexmedetomidin-hydrochlorid).

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, bezbarvý roztok.

pH 4,5 – 7,0

Osmolalita: 275 – 305 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), kteří vyžadují úroveň sedace, jež není hlubší než vybuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation) hodnotě 0 až – 3).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), kteří vyžadují úroveň sedace, jež není hlubší než vybuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation) hodnotě 0 až - 3.

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

Dávkování

Pacienti, kteří jsou již intubováni a dostali sedativum, mohou být převedeni na dexmedetomidin s počáteční rychlostí infuze 0,7 mikrogramu/kg/hodinu, kterou lze pak postupně upravovat v rozmezí dávky od 0,2 do 1,4 mikrogramu/kg/hodinu, aby bylo dosaženo požadované úrovně sedace, v závislosti na reakci pacienta. U oslabených pacientů je třeba zvážit nižší počáteční rychlost infuze. Dexmedetomidin je velmi silný a rychlost infuze se uvádí za **hodinu**. Po přizpůsobení dávky může trvat dosažení nového ustáleného stavu sedace až jednu hodinu.

Maximální dávka

Maximální dávka 1,4 mikrogramu/kg/hodinu nesmí být překročena. Pacienti, u kterých se nedosáhlo adekvátní hladiny sedace s maximální dávkou dexmedetomidinu, musejí být převedeni na alternativní sedativum.

Použití nasycovací dávky dexmedetomidinu při sedaci na JIP se nedoporučuje, neboť je spojeno se vzrůstem nežádoucích účinků. V případě potřeby lze podat propofol nebo midazolam, dokud nejsou stanoveny klinické účinky dexmedetomidinu.

Délka používání

Nejsou žádné zkušenosti s používáním dexmedetomidinu po dobu delší než 14 dnů. Používání dexmedetomidinu po dobu delší než toto období je nutné pravidelně přehodnocovat.

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

Přípravek Dexmedetomidin Teva musí podávat lékař se zkušenostmi s anestezií pacientů na operačním sále nebo během diagnostických procedur. Pokud se dexmedetomidin podává k bdělé sedaci, pacient musí být nepřetržitě sledován osobami, které se neúčastní vedení diagnostického nebo chirurgického zákroku. Pacient musí být nepřetržitě monitorován pro časně známky hypotenze, hypertenze, bradykardie, respirační deprese, obstrukce dýchacích cest, apnoe, dyspnoe a/nebo poruchy saturace kyslíkem (viz bod 4.8).

Podání kyslíku musí být okamžitě dostupné a v případě indikace okamžitě zahájené. Saturace kyslíkem musí být monitorována pulsním oxymetrem.

Dexmedetomidin se podává jako nasycovací infuze následovaná udržovací infuzí. V závislosti na výkonu může být potřebná současně podaná lokální anestezie, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Doplňková analgesie nebo sedativa (např. midazolam, propofol a opioidy) se doporučují v případě bolestivých procedur nebo pokud je nutná prohlubení sedace. Farmakokinetický distribuční poločas dexmedetomidinu byl odhadnut na přibližně 6 minut, což lze vzít v úvahu společně s účinky dalších podaných léků při posuzování vhodné doby pro dosažení požadovaný klinický účinek dexmedetomidinu.

Zahájení procedurální sedace:

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

Udržování procedurální sedace:

Udržovací infuze je obvykle zahajována dávkou 0,6 mikrogramu/kg/hodinu a je titrována pro dosažení požadovaného klinického účinku dávkami v rozmezí 0,2 až 1 mikrogram/kg/h. Rychlost udržovací infuze musí být upravena tak, aby bylo dosaženo požadované úrovně sedace.

Speciální populace

Starší pacienti

U starších pacientů většinou není potřeba přizpůsobovat dávku (viz bod 5.2). U starších pacientů může být vyšší riziko hypotenze (viz bod 4.4), ale dostupná omezená data z procedurální sedace nenaznačují přímou souvislost s dávkou.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nevyžaduje žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Dexmedetomidin se metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater se musí používat opatrně. Lze zvážit snížení udržovací dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dexmedetomidinu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Dexmedetomidine Teva se musí podávat pouze jako zředěná intravenózní infuze pomocí kontrolovaného infuzního přístroje.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Nekontrolovaná hypotenze.

Akutní cerebrovaskulární příhoda.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

Dexmedetomidin je určen k použití na jednotce intenzivní péče, operačním sále a během diagnostických procedur. Používání v jiném prostředí se nedoporučuje. U všech pacientů se během infuze dexmedetomidinu musí provádět nepřetržité monitorování srdce. U neintubovaných pacientů je třeba monitorovat respiraci, kvůli riziku respirační deprese a v některých případech apnoe (viz bod 4.8).

Doba zotavení po použití dexmedetomidinu byla hlášena v čase přibližně jedné hodiny. Při použití u ambulantních pacientů je v závislosti na individuálním stavu pacienta nutné ho sledovat nejméně 1 hodinu (nebo déle, v závislosti na individuálním stavu pacienta) a lékařský dohled má pokračovat nejméně další hodinu, aby se zajistila jeho bezpečnost.

Obecná opatření

Dexmedetomidin se nesmí podávat v nasycovacích nebo bolusových dávkách. Uživatelé se musí připravit na používání alternativního sedativa pro akutní kontrolu agitovanosti nebo během procedur, zvláště v několika prvních hodinách léčby. Během procedurální sedace může být použit malý bolus jiného sedativního léčiva, pokud se požaduje rychlý nástup sedace.

U některých pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin, byla při stimulaci pozorována probuditelnost a bdělost. To samo by se nemělo považovat za důkaz nedostatku účinnosti, nejsou-li přítomné další klinické známky a symptomy.

Dexmedetomidin obvykle nezpůsobuje hlubokou sedaci a pacienti mohou být snadno vybuzeni. Dexmedetomidin není vhodný pro pacientů, kteří netolerují tento profil účinků, např. u pacientů vyžadujících nepřetržitou hlubokou sedaci.

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

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

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

Dexmedetomidin není určen pro pacientem řízenou sedaci. Odpovídající údaje nejsou k dispozici.

Jestliže je dexmedetomidin použit u ambulantních pacientů, pacienti musí být propuštěni do péče vhodné osoby. Pacienty je třeba poučit, aby se vyhnuli po určitou dobu řízení vozidel a dalších nebezpečným činnostem a aby neužívali jiná léčiva, která mohou vyvolat sedaci (např. benzodiazepiny, opiáty, alkohol). Pro dopoučení tohoto časového intervalu je třeba zvážit účinky dexmedetomidinu, konkrétní výkon, současně podanou léčbu, věk a stav pacienta.

Při podávání dexmedetomidinu starším pacientům je nutná zvýšená opatrnost. Starší pacienti ve věku nad 65 let mohou být při podávání dexmedetomidinu více náchylní k hypotenzii, včetně nasycovací dávky při proceduře. Je třeba uvážit redukci dávky. Viz bod 4.2.

Mortalita u pacientů ve věku ≤ 65 let na JIP

V pragmatické randomizované kontrolované studii SPICE III se 3 904 kriticky nemocnými dospělými pacienty na JIP byl dexmedetomidin použit jako primární sedativum a porovnán s obvyklou péčí. Nebyl žádný celkový rozdíl v 90denní mortalitě mezi dexmedetomidinem a skupinou s obvyklou péčí (mortalita 29,1 % v obou skupinách), ale byla pozorována heterogenita vlivu věku na mortalitu. Dexmedetomidin byl spojen se zvýšenou mortalitou ve věkové skupině ≤ 65 let (poměr šancí 1,26; 95% interval důvěryhodnosti 1,02 až 1,56) ve srovnání s alternativními sedativy. Zatímco mechanismus není jasný, tato heterogenita vlivu věku na mortalitu byla nejvýraznější u pacientů přijatých z jiných důvodů než pooperační péče a zvyšovala se s rostoucím skóre APACHE II a s klesajícím věkem. Tyto nálezy je třeba porovnat s očekávaným klinickým přínosem dexmedetomidinu ve srovnání s alternativními sedativy u mladších pacientů.

Kardiovaskulární účinky a opatření

Dexmedetomidin snižuje tepovou frekvenci a krevní tlak prostřednictvím centrální sympatolýzy, ale při vyšších koncentracích způsobuje periferní vasokonstrikci, která vede k hypertenzi (viz bod 5.1). Dexmedetomidin není proto vhodný u pacientů s těžkou kardiovaskulární nestabilitou.

Je třeba dbát opatrnosti při podávání dexmedetomidinu pacientům s preexistující bradykardií. Údaje o účincích dexmedetomidinu u pacientů s tepem < 60 jsou velmi omezené a těmto pacientům je třeba věnovat mimořádnou péči. Bradykardie obvykle nevyžaduje léčbu, ale běžně reagovala na anticholinergika nebo na snížení dávky tam, kde to bylo nutné. Pacienti s výbornou fyzickou kondicí a pomalým klidovým tepem mohou být obzvláště citliví na bradykardické účinky alfa-2 agonistů a byly hlášeny případy přechodné sinusové zástavy. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární blokádě (viz bod 4.8).

Hypotenzní účinky dexmedetomidinu mohou mít větší důležitost u pacientů s preexistující hypotenzí (obzvláště nereagují-li na vazopresiva), hypovolemií, chronickou hypotenzí nebo sníženou funkční rezervou, jako jsou pacienti s těžkou ventrikulární dysfunkcí a starší osoby, a v těchto případech je nutná mimořádná péče (viz bod 4.3). Hypotenze obvykle nevyžaduje specifickou léčbu, ale tam, kde je to nutné, musí být uživatelé připraveni zasáhnout pomocí snížení dávky, podání tekutin a/nebo vazopresiv.

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

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

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

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Opatrnosti je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, jelikož nadměrné dávky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků, nadměrné sedace a prodlouženého účinku, jako výsledek snížené clearance dexmedetomidinu.

Pacienti s neurologickými poruchami

Zkušenosti s dexmedetomidinem u těžkých neurologických poruch, jako je poranění hlavy a stav po neurochirurgii, jsou omezené a měl by se zde používat s opatrností, hlavně je-li vyžadována hluboká sedace. Dexmedetomidin může snížit tok cerebrální krve a intrakraniální tlak, což by se mělo zvažovat při volbě léčby.

Ostatní

Alfa-2 agonisté se při náhlém vysazení po dlouhém používání vzácně pojí s abstinenčními reakcemi. Tuto možnost je třeba zvážit, jakmile se u pacienta projeví agitovanost a hypertenze krátce po vysazení dexmedetomidinu.

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

V souvislosti s léčbou dexmedetomidinem byl hlášen diabetes insipidus. Pokud dojde k polyurii, doporučuje se přerušit léčbu dexmedetomidinem a zkontrolovat sérovou hladinu sodíku a osmolalitu moči.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom ml koncentrátu, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podávání dexmedetomidinu s anestetiky, sedativy, hypnotiky a opioidy pravděpodobně povede k zesílení účinků, včetně účinku sedativního, anestetického a kardiorespiračního. Specifické studie potvrdily zvýšené účinky u izofluranu, propofolu, alfentanilu a midazolamu.

Nebyly prokázány žádné farmakokinetické interakce mezi dexmedetomidinem a izofluranem, propofolem, alfentanilem a midazolamem. Avšak vzhledem k možným farmakodynamickým interakcím při současném podávání s dexmedetomidinem bude možná nutné snížit dávkování dexmedetomidinu nebo doprovodného anestetika, sedativa, hypnotika nebo opioidu.

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Dexmedetomidin nesmí být podáván těhotným ženám, pokud klinický stav ženy léčbu dexmedetomidinem nevyžaduje.

Kojení

Dexmedetomidin se vylučuje do mateřského mléka, ale 24 hodin po ukončení léčby jsou jeho hodnoty pod limitem detekce. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podání dexmedetomidinu.

Fertilita

Ve studii fertility na potkanech neměl dexmedetomidin žádný účinek na samčí nebo samičí fertilitu. Údaje o lidské fertilitě nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti musí být poučeni, aby po nutnou dobu po sedaci dexmedetomidinem neřídili, ani neprováděli jiné nebezpečné činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Sedace dospělých pacientů na JIP (jednotce intenzivní péče)

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky dexmedetomidinu na JIP jsou hypotenze, hypertenze a bradykardie, jež se vyskytují zhruba u 25 %, 15 % a 13 % pacientů v tomto pořadí.

Hypotenze a bradykardie byly rovněž nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s dexmedetomidinem a vyskytly se u 1,7 % a 0,9 % randomizovaných pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP).

Procedurální/bdělá sedace

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky dexmedetomidinu při procedurální/bdělé sedaci jsou:

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulkové formě

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

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány na základě četnosti výskytu podle následující konvence (jako první v pořadí jsou uvedeny nežádoucí účinky s nejčastější frekvencí): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze zjistit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Endokrinní poruchy

Není známo: Diabetes insipidus

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Hyperglykemie, hypoglykemie

Méně časté: Metabolická acidóza, hypoalbuminemie

Psychiatrické poruchy

Časté: Agitovanost

Méně časté: Halucinace

Srdeční poruchy

Velmi časté: Bradykardie^{1,2}

Časté: Ischemie nebo infarkt myokardu, tachykardie

Méně časté: Atrioventrikulární blokáda¹, snížený minutový objem, srdeční zástava¹

Cévní poruchy

Velmi časté: Hypotenze^{1,2}, hypertenze^{1,2}

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté: Respirační deprese^{2,3}

Méně časté: Dyspnoe, apnoe

Gastrointestinální poruchy

Časté: Nauzea², zvracení, sucho v ústech²

Méně časté: Abdominální distenze

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Abstinenční syndrom, hypertermie

Méně časté: Lék je neúčinný, žízeň

¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

² Nežádoucí účinky pozorované ve studiích s procedurální sedací

³ Frekvence výskytu časté ve studiích se sedací na JIP

Popis vybraných nežádoucích účinků

Klinicky významná hypotenze nebo bradykardie se má léčit tak, jak je popsáno v bodě 4.4.

U relativně zdravých pacientů mimo JIP, léčených dexmedetomidinem, vedla bradykardie občas k sinusové zástavě nebo pauze. Symptomy reagovaly na zvednutí nohou a anticholinergika, jako je atropin nebo glykopyrrolát. V ojedinělých případech postoupila bradykardie do období asystoly u pacientů s preexistující bradykardií. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární blokádě.

Hypertenze se rovněž pojí s použitím nasycovací dávky a tento účinek lze snížit tím, že se takovéto nasycovací dávce vyhneme nebo snížíme rychlost infuze nebo velikost nasycovací dávky.

Pediatrická populace

Byla hodnocena léčba dětí, převážně po operaci, starších než 1 měsíc, probíhající po dobu až 24 hodin na jednotce intenzivní péče. U těchto dětí byl prokázán podobný bezpečnostní profil jako u dospělých. Údaje u novorozenců (28. – 44. gestační týden) jsou velmi malé a omezené na nízké dávky ≤ 0,2 mikrogram/kg/h V literatuře se uvádí jediný případ hypotermické bradykardie u novorozence.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Několik případů předávkování dexmedetomidinem bylo hlášeno jak v klinických studiích, tak v postmarketingových údajích. Ohlášená nejvyšší rychlost infuze dexmedetomidinu v těchto případech dosáhla až 60 µg/kg/h po dobu 36 minut u 20měsíčního dítěte a 30 µg/kg/h po dobu 15 minut u dospělého. Nejčastější nežádoucí účinky v souvislosti s předávkováním zahrnovaly bradykardii, hypotenzi, hypertenzi, nadměrnou sedaci, respirační depresi a srdeční zástavu.

Léčba

V případech předávkování s klinickými symptomy je nutné infuzi dexmedetomidinu omezit nebo ukončit. Očekávané účinky jsou především kardiovaskulární a je třeba je léčit jako klinicky indikované (viz bod 4.4). Při vysoké koncentraci může být hypertenze nápadnější než hypotenze. V klinických studiích se případy sinusové zástavy buď spontánně zvrátily, nebo reagovaly na léčbu atropinem a glykopyrrolátem. Resuscitace byla nutná v ojedinělých případech silného předávkování, jež vedlo k srdeční zástavě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná hypnotika a sedativa,
ATC kód: N05CM18

Mechanismus účinku

Dexmedetomidin je selektivní agonista alfa-2 receptoru s širokou škálou farmakologických vlastností. Má sympatolytický účinek zprostředkovaný snižováním uvolňování noradrenalinu v sympatických nervových zakončeních. Sedativní účinky jsou zprostředkovány sníženou projekcí z locus coeruleus, dominantního noradrenergního jádra, které se nachází v mozgovém kmeni. Dexmedetomidin má analgetické a anesteticko/analgetické šetřící účinky. Kardiovaskulární účinky závisejí na dávce – při nižších rychlostech infuze převládají centrální účinky, jež vedou ke snížení tepové frekvence a krevního tlaku. Při vyšších dávkách převládají periferní vasokonstrikční účinky, jež vedou ke zvýšení systémové vaskulární rezistence a krevního tlaku, a dále je zdůrazněn i bradykardický účinek. Dexmedetomidin je relativně oproštěný od respiračně depresivních účinků při podávání zdravým subjektům v monoterapii.

Klinická účinnost a bezpečnost

Sedace dospělých pacientů na JIP (jednotce intenzivní péče)

V placebem kontrolovaných studiích populace na pooperační JIP, nejdříve intubované a utlumené midazolamem nebo propofolem, dexmedetomidin významně snížil požadavek na záchranná sedativa (midazolam nebo propofol) i opioidy v průběhu sedace po dobu až 24 hodin. Většina pacientů s dexmedetomidinem nevyžadovala dodatečnou sedativní léčbu. Pacienti mohli být úspěšně extubováni bez přerušování infuze dexmedetomidinu. Studie mimo JIP potvrdily, že dexmedetomidin lze bezpečně podávat pacientům bez endotracheální intubace za předpokladu, že je zavedeno patřičné monitorování.

Dexmedetomidin se podobal midazolamu (poměr 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) a propofolu (poměr 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) v cílovém rozmezí sedace u převážně zdravotní populace z hlediska času požadovaného k prodloužené lehké až středně těžké sedaci (RASS 0 až -3) na JIP po dobu až 14 dnů, snížil trvání mechanické ventilace ve srovnání s midazolamem a snížil dobu do extubace ve srovnání s midazolamem a propofolem. Ve srovnání s propofolem i midazolamem byli pacienti snadněji vybudeni, lépe spolupracovali a dokázali lépe sdělovat, zda mají či nemají bolesti. Pacienti léčení dexmedetomidinem měli častěji hypotenzi a bradykardii, ale méně tachykardie než pacienti, kteří dostávali midazolam, a častější tachykardii, ale obdobnou hypotenzi jako pacienti léčení propofolem. Delirium měřené stupnicí CAM-ICU se ve studii snížilo ve srovnání s midazolamem a nežádoucí účinky související s deliriem byly nižší u dexmedetomidinu ve srovnání s propofolem. Pacienti, u kterých bylo podávání ukončeno z důvodu nedostatečné sedace, byli převedeni buď na propofol nebo midazolam. Riziko nedostatečné sedace bylo zvýšeno u pacientů s obtížnou sedací standardní léčbou bezprostředně před změnou léčby.

Pediatrická populace

Účinnost u pediatrických pacientů byla prokázána ve studii s kontrolovanou dávkou na jednotce intenzivní péče u dětí, většinou po operaci, ve věku 1 měsíc až ≤ 17 let. Přibližně 50 % pacientů léčených dexmedetomidinem nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem během střední léčebné periody 20,3 hodin, nepřesahující 24 hodin. Údaje o léčbě delší než 24 hodin nejsou dostupné. Údaje u novorozenců (28. – 44. gestační týden) jsou velmi malé a omezené na nízké dávky (≤ 0,2 mikrogram/kg/h) (viz body 5.2 a 4.4). Novorozenci mohou být obzvláště citliví na bradykardické účinky dexmedetomidinu v přítomnosti hypotermie a v podmínkách minutového srdečního objemu závislého na srdečním výdeji.

Ve dvojité zaslepené srovnávací kontrolované JIP studii byl výskyt suprese kortizolu u pacientů léčených dexmedetomidinem (n=778) 0,5 % ve srovnání s 0 % u pacientů léčených buď midazolamem (n=338) nebo propofolem (n=275). Tato událost byla hodnocena jako lehká v jednom případě a středně těžká ve 3 případech.

Procedurální/bdělá sedace:

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

- Randomizovaní pacienti ve Studii 1, kteří podstupovali různé elektivní chirurgické zákroky/výkony prováděné pod monitorovanou anesteziologickou péčí a v lokální/regionální anestezii. Pacienti byly randomizováni a dostali nasycovací infuzi dexmedetomidinu buď v dávce 1 mikrogram/kg (n=129) nebo 0,5 mikrogramu/kg (n=134) nebo placebo (fyziologický roztok) (n=63) podanou během 10 minut s následnou udržovací infuzí zahájenou dávkou 0,6 mikrogram/kg/h. Udržovací infuze studovaného léku mohla být titrována od 0,2 mikrogramu/kg/h do 1 mikrogramu/kg/h pro dosažení cílového skóre sedace (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4). 54 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin v dávce 1 mikrogram/kg, a 40 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin 0,5 mikrogram/kg, nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem v porovnání s 3 % pacientů dostávajících placebo. Rozdíl mezi subjekty s dexmedetomidinem 1 mikrogram/kg a 0,5 mikrogram/kg nevyžadujícími záchrannou léčbu midazolamem byl 48 % (95% CI: 37 % - 57 %) a 40 % (95% CI: 28 % - 48 %) ve srovnání s placebem. Střední dávka záchranné léčby midazolamem byla 1,5 (0,5 – 7,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 1 mikrogram/kg, 2,0 (0,5 – 8,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 0,5 mikrogram/kg a 4,0 (0,5 – 14, 0) mg ve skupině placebo. Rozdíl ve střední dávce midazolamu mezi subjekty s dexmedetomidinem 1 mikrogram/kg a 0,5 mikrogram/kg byl -3,1 mg (95% CI: -3,8 - -2,5) a -

2,7 mg (95% CI: -3,3 - -2,1) ve prospěch dexmedetomidinu. Střední čas pro první záchrannou dávku bylo 114 minut u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 1 mikrogram/kg, 40 minut u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 0,5 mikrogram/kg a 20 minut ve skupině placebo.

- Randomizovaní pacienti ve Studii 2, kteří podstoupili bdělou intubaci s optickými vlákny (flexibilním laryngoskopem) pod lokální anestézií, dostávali nasycovací infuzi dexmedetomidinu v dávce 1 mikrogram/kg (n=55) nebo placebo (fyziologický roztok) (n=50) podanou během 10 minut a následovanou fixní udržovací infuzí 0,7 mikrogram/kg/h. Pro udržení požadované úrovně sedace, použitím Ramsayho stupnice sedace (Ramsay Sedation Scale) skóre ≥ 2 , 53 % pacientů dostávajících dexmedetomidin v dávce 1 mikrogram/kg nepožadovalo záchrannou léčbu midazolamem v porovnání se 14 % pacientů dostávajících placebo. Rozdíl mezi subjekty s dexmedetomidinem nevyžadujícími záchrannou léčbu midazolamem byl 43% (95% CI: 23% -57%) ve srovnání s placebem. Střední dávka záchranné léčby midazolamem byla 1,1 mg v skupině léčené dexmedetomidinem. a 2,8 mg ve skupině s placebem. Rozdíl ve střední dávce midazolamu byl -1.8 mg (95% CI: -2.7 - -0.86) upřednostňující dexmedetomidin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Distribuce

Dexmedetomidin se projevuje jako dvoukomorový dispoziční model. U zdravých dobrovolníků projevuje rychlou distribuční fázi s centrálním odhadem poločasu distribuce ($t_{1/2\alpha}$) asi 6 minut. Střední odhad poločasu konečné eliminace ($t_{1/2}$) činí přibližně 1,9 až 2,5 h (min. 1,35, max. 3,68 h) a střední odhad objemu distribuce v ustáleném stavu (V_{ss}) činí zhruba 1,16 až 2,16 l/kg (90 až 151 l). Plazmatická clearance (Cl) má střední odhadovanou hodnotu 0,46 až 0,73 l/h/kg (35,7 až 51,1 l/h). Střední tělesná hmotnost pojící se s těmito odhady V_{ss} a Cl byla 69 kg. Plazmatická farmakokinetika dexmedetomidinu je obdobná v populaci v JIP po infuzi > 24 h. Odhadované farmakokinetické parametry: $t_{1/2}$ přibližně 1,5 h, V_{ss} přibližně 93 litrů a Cl přibližně 43 l/h. Farmakokinetika dexmedetomidinu je lineární v rozmezí dávkování od 0,2 do 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ a neakumuluje se u léčby trvající až 14 dní. Dexmedetomidin je z 94 % vázán na plazmatické proteiny. Vázání plazmatických proteinů je konstantní v rozmezí koncentrace od 0,85 do 85 ng/ml. Dexmedetomidin se váže jak na albumin v lidském séru, tak na alfa-1-kyselý glykoprotein s albuminem v séru jako hlavní vazebný protein dexmedetomidinu v plazmě.

Biotransformace a eliminace

Dexmedetomidin se eliminuje extenzivním metabolismem v játrech. Existují tři typy počátečních metabolických reakcí; přímá N-glukuronidace, přímá N-metylace a cytochromem P450 katalyzovaná oxidace. Nejčtenějšími cirkulujícími metabolity dexmedetomidinu jsou dva izomerické N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-metyl 3-hydroxymetyl dexmedetomidin O-glukuronid je také hlavním cirkulujícím produktem biotransformace dexmedetomidinu. Cytochrom P-450 katalyzuje tvorbu dvou vedlejších cirkulujících metabolitů, 3-hydroxymetyl dexmedetomidinu vytvořeného hydroxylací ve 3-metylové skupině dexmedetomidinu a H-3 vytvořeného oxidací v imidazolovém prstenci. Dostupné údaje naznačují, že tvorba oxidovaných metabolitů je zprostředkována několika formami CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 a CYP2C19). Tyto metabolity mají zanedbatelnou farmakologickou aktivitu.

Po i.v. podávání radioaktivně značeného dexmedetomidinu se v průměru 95 % radioaktivity vyloučilo v moči a 4 % ve stolici po devíti dnech. Hlavními močovými metabolity jsou dva izomerní N-glukuronidy, jež společně tvořily přibližně 34 % dávky, a N-metyl 3-hydroxymetyl dexmedetomidin O-glukuronid, který tvořil 14,51 % dávky. Vedlejší metabolity dexmedetomidinu, kyselina karboxylová, 3-hydroxymetyl dexmedetomidin a jeho O-glukuronid individuálně tvořily 1,11 až 7,66 % dávky. Méně než 1 % nezměněného výchozího léčiva se vyloučilo v moči. Přibližně 28 % močových metabolitů jsou neidentifikované vedlejší metabolity.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické rozdíly na základě pohlaví nebo věku.

Vazba dexmedetomidinu na plazmatický protein se snižovala u subjektů s poruchou funkce jater v porovnání se zdravými subjekty. Střední procentuální podíl nevázaného dexmedetomidinu v plazmě se pohyboval od 8,5 % u zdravých subjektů do 17,9 % u subjektů s těžkou poruchou funkce jater. Subjekty s různými stupni poruchy funkce jater (Child-Pughova třída A, B nebo C) měly sníženou hepatální clearance dexmedetomidinu a prodlouženou plazmatickou eliminaci $t_{1/2}$. Střední hodnoty plazmatické clearance nevázaného dexmedetomidinu u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater činily 59 %, 51 % a 32 % hodnot pozorovaných u normálních zdravých subjektů. Střední $t_{1/2}$ u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se prodloužilo na 3,9; 5,4 a 7,4 hodin. I když se dexmedetomidin podává podle účinku, může být nutné zvážit snížení počáteční/udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater v závislosti na stupni poruchy funkce a na reakci.

Farmakokinetika dexmedetomidinu u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je beze změny v porovnání se zdravými subjekty.

Údaje u dětí, od novorozenců (28. – 44. gestační týden) do věku 17 let, jsou omezené. Poločas dexmedetomidinu u dětí (1 měsíc – 17 let) je obdobný jako u dospělých, ale u novorozenců (do 1 měsíce věku) je vyšší. Ve věkových skupinách 1 měsíc – 6 let se zdá, že plazmatická clearance vzhledem k hmotnosti je vyšší, ale u starších dětí klesá. Plazmatická clearance vzhledem k hmotnosti se jeví u novorozenců (věk do 1 měsíce) nižší (0,9 l/h/kg) než u starších skupin, z důvodu nezralosti. Dostupné údaje jsou shrnuty v následující tabulce:

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity neměl dexmedetomidin žádný účinek na samčí nebo samičí fertilitu u potkanů a žádné teratogenní účinky nebyly pozorovány u potkanů ani u králíků. Ve studii u králíků intravenózní podání maximální dávky, 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$, prokázalo působení, podobné působení klinickému. U potkanů subkutánní podání maximální dávky, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$, vyvolalo zvýšení embryofetálních úmrtí a snížení fetální tělesné hmotnosti. Tyto účinky se pojily s výraznou mateřskou toxicitou. Snížená fetální tělesná hmotnost byla pozorována i ve studii fertility u potkanů při dávce 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ a doprovázela ji opožděná osifikace při dávce 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$. Pozorované úrovně působení u potkanů jsou v rozsahu klinického působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

chlorid sodný
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Studie kompatibility prokázaly potenciální adsorpci dexmedetomidinu v určitých typech přírodní pryže. I když se dexmedetomidin dávkuje podle účinku, doporučuje se používat komponenty s těsněním ze syntetické nebo potažené přírodní pryže.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

V případě, kdy nelze vyloučit riziko kontaminace při otevření/naředění, má být přípravek z mikrobiologického hlediska použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

2ml injekční lahvička

Průhledné injekční lahvičky (sklo třídy I), šedý uzávěr z chlorbutylové pryže se zelenomodrým odtrhovacím víčkem.

4ml + 10ml injekční lahvička

Průhledné injekční lahvičky (sklo třídy I), šedý uzávěr z chlorbutylové pryže s bílým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení

1 x 2 ml injekční lahvička
5 x 2 ml injekčních lahviček
25 x 2 ml injekčních lahviček
4 x 4 ml injekčních lahviček
4 x 10 ml injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Příprava roztoku

Dexmedetomidine Teva lze naředit v glukose 50 mg/ml (5%), Ringerově roztoku, manitolu nebo v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby se před podáním dosáhlo požadované

koncentrace buď 4 mikrogramy/ml nebo 8 mikrogramů/ml. Viz následující tabulka s objemy potřebnými k přípravě infuze.

Pokud je požadovaná koncentrace 4 mikrogramy/ml

Objem přípravku Dexmedetomidine Teva 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok	Objem ředícího roztoku	Celkový objem infuze
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Pokud je požadovaná koncentrace 8 mikrogramů/ml

Objem přípravku Dexmedetomidine Teva 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok	Objem ředícího roztoku	Celkový objem infuze
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Roztok se má zlehka protřepat, aby se dobře promísil.

Dexmedetomidine Teva se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a není zbarvený.

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

Ringerův roztok s laktátem, 5% roztok glukózy, injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), manitol 200 mg/ml (20%), sodná sůl thiopentalu, etomidát, vekuronium-bromid, pankuronium-bromid, suxamethonium, atrakurium-besylát, mivakurium-chlorid, rokuronium-bromid, glykopyrronium-bromid, fenylefrin-hydrochlorid, atropin-sulfát, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfin-sulfát, fentanyl-citrát a plazmová náhražka.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Radlická 3185/1c
150 00 Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

57/781/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 5. 2017

Datum prodloužení registrace: 22. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 9. 2022