

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidini hydrochloridum ekvivalentní dexmedetomidinum 100 mikrogramů.

Jedna 2ml ampulka obsahuje dexmedetomidinum 200 mikrogramů.

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok, pH 4,5-7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Jen k nemocničnímu použití. Přípravek musí podávat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů vyžadujících intenzivní péči.

Dávkování

Pacienti, kteří již jsou intubováni a dostali sedativum, mohou být převedeni na dexmedetomidin s počáteční rychlostí infuze 0,7 mikrogramu/kg/h, kterou lze pak postupně upravovat v rozmezí dávky

od 0,2 do 1,4 mikrogramu/kg/h, 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 dosažení nového ustáleného stavu sedace trvat až jednu hodinu.

Maximální dávka

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

Použití nasycovací dávky dexmedetomidinu při sedaci na JIP se nedoporučuje, protože 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 tohoto přípravku po dobu delší, než je toto období, je nutné pravidelně přehodnocovat.

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

Dexmedetomidin musí podávat pouze lékař se zkušenostmi s anestezií pacientů na operačním sále nebo během diagnostických výkonů. Pokud se dexmedetomidin podává k bdělé sedaci, musí být pacienti nepřetržitě sledováni osobami, které se neúčastní vedení diagnostického nebo chirurgického zákroku. Pacienti musí být nepřetržitě monitorováni kvůli časným známkám hypotenze, hypertenze, bradykardie, respirační deprese, obstrukce dýchacích cest, apnoe, dyspnoe a/nebo poruchy saturace kyslíkem (viz bod 4.8).

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

Dexmedetomidin se podává jako nasycovací infuze následovaná udržovací infuzí. V závislosti na výkonu může být potřebná současně podaná lokální anestezie nebo analgezie, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Doplňková analgezie nebo sedativa (např. opioidy, midazolam nebo propofol) se doporučují v případě bolestivých procedur nebo pokud je nutné prohloubení sedace. Farmakokinetický distribuční poločas dexmedetomidinu byl odhadnut na přibližně 6 minut, což je spolu s účinkem dalších podaných léčiv nutné brát v úvahu při posuzování vhodné doby potřebné pro titraci na 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 podávaná během 10 minut.

Udržování procedurální sedace:

- Udržovací infuze je obvykle zahajována dávkou 0,6-0,7 mikrogramu/kg/h a je titrována dávkami v rozmezí 0,2 až 1,0 mikrogramu/kg/h, dokud se nedosáhne požadovaného klinického účinku. Rychlost udržovací infuze musí být upravena tak, aby bylo dosaženo požadované úrovně sedace.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nevyžaduje.

Porucha funkce jater

Dexmedetomidin se metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater se musí používat s opatrností. 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 nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze dávkování doporučit.

Způsob podání

Tento přípravek se musí podávat pouze jako zředěná intravenózní infuze pomocí kontrolovaného infuzního přístroje. Návod k naředění 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.
Nekontrovaná hypotenze.
Akutní cerebrovaskulární příhoda.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

Tento přípravek 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 srdeční činnosti. Kvůli riziku respirační deprese a v některých případech apnoe je u neintubovaných pacientů zapotřebí monitorovat respiraci (viz bod 4.8).

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

Obecná opatření

Dexmedetomidin se nesmí podávat jako bolusová dávka a na JIP není doporučena nasycovací dávka. Proto se uživatelé musí připravit na použití alternativního sedativa pro akutní kontrolu agitovanosti nebo během procedur, zvláště v několika prvních hodinách léčby. Během procedurální sedace může být použit malý bolus jiného sedativa, pokud se požaduje rychlý nárůst stupně sedace.

U některých pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin, byly při stimulaci pozorovány agitovanost a bdělost. To samo se nemá považovat za důkaz nedostatečné účinnosti, nejsou-li přítomné další klinické známky a symptomy.

Dexmedetomidin obvykle nezpůsobuje hlubokou sedaci a pacienti mohou být snadno probuzeni. Proto není dexmedetomidin vhodný u 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 zajištění sedace při použití myorelaxancia.

Dexmedetomidin nemá antikonvulzivní účinek některých jiných sedativ, a tak nebude potlačovat aktivitu záchvatů křečí.

Při kombinování dexmedetomidinu s jinými látkami se sedativními nebo kardiovaskulárními účinky je potřebná opatrnost, neboť se mohou projevit aditivní účinky.

Dexmedetomidin se nedoporučuje u pacientů s řízenou sedací. Dostačující údaje nejsou k dispozici.

Jestliže se dexmedetomidin používá v ambulantních podmínkách, obvykle musí být pacienti propuštěni do péče vhodné osoby. Pacienty je třeba poučit, aby se po určitou dobu, stanovenou na základě pozorovaných účinků dexmedetomidinu, provedeného výkonu, současně podané léčby, věku a stavu pacienta, vyhnuli řízení a jiným nebezpečným činnostem a aby pokud možno nepoužívali léčiva, která mohou způsobit sedaci (např. benzodiazepiny, opioidy, alkohol).

Při podávání dexmedetomidinu starším pacientům je potřeba opatrnosti. Starší pacienti ve věku nad 65 let mohou být při podání dexmedetomidinu při zákrocích, včetně nasycovací dávky, více náchylní k hypotenzii. Je třeba zvážit snížení dávky. Viz bod 4.2.

Kardiovaskulární účinky a opatření

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

Při podávání dexmedetomidinu pacientům s preexistující bradykardií je třeba dbát opatrnosti. 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 agonistů alfa-2 receptoru a byly hlášeny případy přechodné sinusové zástavy. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární blokáde (viz bod 4.8).

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

Po zahájení podávání dexmedetomidinu pacientům s poruchou periferní autonomní činnosti (např. v důsledku poranění míchy) se mohou mnohem důrazněji projevit hemodynamické změny, a proto je třeba na léčbu důsledně dohlížet.

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

Lokální vazokonstrikce při vyšší koncentraci může být významnější u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo těžkou cerebrovaskulární chorobou, které je nutné pozorně monitorovat. Snížení dávky nebo vysazení léčby 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

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba opatrnosti, jelikož nadměrné dávky mohou v důsledku snížené clearance dexmedetomidinu zvýšit riziko nežádoucích reakcí, nadměrné sedace a prodlouženého účinku.

Pacienti s neurologickými poruchami

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

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 krátce po vysazení dexmedetomidinu projeví agitovanost a hypertenze.

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.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, 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 účinků sedativních, anestetických a kardiorespiračních. Specifické studie potvrdily zvýšené účinky při podání s izofluranem, propofolem, alfentanilem a midazolamem.

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

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

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

Možnost zesílených hypotenzních a bradykardických účinků musí být zvažována 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 v těhotenství používán, pokud klinický stav ženy léčbu dexmedetomidinem nevyžaduje.

Kojení

Dexmedetomidin se vylučuje do lidského mateřského mléka, ale do 24 hodin po ukončení léčby se jeho hodnoty dostávají pod limit detekce. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Je třeba se rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit léčbu dexmedetomidinem, a vzít přitom v úvahu výhody kojení pro dítě a výhody léčby pro ženu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti musí být poučeni, aby po použití dexmedetomidinu pro sedaci při zákroku dostatečně dlouhou dobu neřídili, ani neprováděli jiné nebezpečné činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Sedace dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče)

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

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

Procedurální/bdělá sedace

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky dexmedetomidinu při procedurální sedaci jsou uvedeny dále:

- hypotenze (55 % ve skupině s dexmedetomidinem vs. 30 % ve skupině s placebem);
- respirační deprese (38 % ve skupině s dexmedetomidinem vs. 35 % ve skupině s placebem);
- bradykardie (14 % ve skupině s dexmedetomidinem vs. 4 % ve skupině s placebem).

Přehled nežádoucích účinků v tabulkové formě

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

Nežádoucí činky jsou klasifikovány na základě četnosti výskytu, nejčastější jako první, podle následující konvence: 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 ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hyperglykémie, hypoglykémie
Méně časté: metabolická acidóza, hypoalbuminémie

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 srdeční výdej, 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

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: polyurie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: abstinenční syndrom, hypertermie

Méně časté: neúčinnost přípravku, žízeň

¹ Viz část Popis vybraných nežádoucích účinků

² Nežádoucí účinky pozorované ve studiích s procedurální sedací

³ Výskyt „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 dolních končetin a anticholinergika jako je atropin nebo glykopyrrolát. V ojedinělých případech u pacientů s preexistující bradykardií postoupila bradykardie do období asystoly. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární blokádě.

Hypertenze rovněž souvisela s použitím nasycovací dávky a tento účinek lze snížit vyhnutím se nasycovací dávce nebo snížením rychlosti infuze nebo velikosti nasycovací dávky.

Pediatrická populace

Hodnocením léčby dětí starších než 1 měsíc, převážně po operaci, která probíhala až 24 hodin na JIP, byl prokázán podobný bezpečnostní profil jako u dospělých. Údaje u novorozenců (28.-44. gestační týden) jsou velmi limitované a jsou omezené na udržovací dávky $\leq 0,2 \mu\text{g/kg/h}$. 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

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

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Dexmedetomidin je selektivní agonista alfa-2 receptoru s širokou škálou farmakologických vlastností. Má spasmolytický účinek zprostředkovaný snižováním uvolňování norepinefrinu (noradrenalinu) v sympatických nervových zakončeních. Sedativní účinky jsou zprostředkovány sníženou projekcí z locus coeruleus, dominantního noradrenergního jádra, které se nachází v mozkovém kmeni. Dexmedetomidin má analgetické a anesteticko/analgetické šetřící účinky. Kardiovaskulární účinky závisí 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, dále je zdůrazněn bradykardický účinek. Dexmedetomidin je při podávání zdravým subjektům v monoterapii relativně oprostěný od respiračně depresivních účinků.

Sedace u dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče)

V placebem kontrolovaných studiích populace na pooperační JIP, nejdříve intubované a utlumené midazolamem nebo propofolem, dexmedetomidin významně snížil potřebu záchranného sedativa (midazolam nebo propofol) a opioidů v průběhu sedace po dobu až 24 hodin. Většina pacientů s dexmedetomidinem nevyžadovala dodatečnou sedativní léčbu. Pacienti mohli být úspěšně extubováni bez přerušení infuze dexmedetomidinu. Studie mimo JIP potvrdily, že dexmedetomidin lze bezpečně podávat pacientům bez endotracheální intubace za předpokladu, že je zavedeno 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 čase cílového rozmezí sedace u převážně léčené populace, u které byla potřebná prodloužená mírná až střední sedace (RASS 0 až -3) na JIP po dobu až 14 dnů, ve srovnání s midazolamem zkrátit trvání mechanické ventilace a ve srovnání s midazolamem a propofolem zkrátit dobu do extubace. Ve srovnání s propofolem i midazolamem byli pacienti snadněji probuzeni, lépe spolupracovali a dokázali lépe vyjádřit, zda mají či nemají bolesti.

Pacienti léčení dexmedetomidinem měli častěji hypotenzi a bradykardii, ale méně často tachykardii ve srovnání s pacienty léčenými midazolamem, a častěji tachykardii a srovnatelně hypotenzi jako pacienti léčení propofolem. Ve srovnání s midazolamem se delirium měřené stupnicí CAM-ICU ve studii snížilo a nežádoucí účinky související s deliriem byly u dexmedetomidinu ve srovnání s propofolem nižší. Pacienti, u kterých bylo podávání ukončeno z důvodu nedostatečné sedace, byli převedeni buď na propofol nebo midazolam. Riziko nedostatečné sedace bylo zvýšeno u pacientů s obtížnou sedací standardní léčbou bezprostředně před změnou léčby.

Účinnost u pediatrických pacientů byla prokázána ve studii s kontrolovanou dávkou u dětí ve věku 1 měsíc až ≤ 17 let na JIP, většinou po operaci. Přibližně 50 % pacientů léčených dexmedetomidinem nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem během léčby s mediánem trvání 20,3 hodiny, nepřesahující 24 hodin. Údaje o léčbě delší než 24 hodin nejsou k dispozici. Údaje u novorozenců (28.-44. gestační týden) jsou velmi limitované a jsou omezené na nízké dávky (≤ 0,2 µg/kg/h) (viz body 5.2 a 4.4). Novorozenci mohou být obzvláště citliví na bradykardické účinky dexmedetomidinu v přítomnosti hypotermie a v podmínkách srdečního výdeje závislého na tepové frekvenci.

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

Procedurální/bdělá sedace

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

- Ve studii 1 byli randomizováni pacienti, kteří podstoupili elektivní chirurgické zákroky/výkony prováděné pod monitorovanou anesteziologickou péčí a v lokální/regionální anestezii, aby dostali

nasycovací infuzi dexmedetomidinu buď v dávce 1 µg/kg (n=129) nebo 0,5 µg/kg (n=134), nebo placebo (fyziologický roztok) (n=63) podané během 10 minut s následnou udržovací infuzí zahájenou dávkou 0,6 µg/kg/h. Udržovací infuze studovaného léku mohla být titrována od 0,2 µg/kg/h do 1 µg/kg/h. Podíl pacientů, kteří dosáhli cílovou úroveň sedace (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) bez potřeby záchranné léčby midazolamem, byl 54 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin v dávce 1 µg/kg a 40 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin v dávce 0,5 µg/kg, ve srovnání s 3 % pacientů dostávajících placebo. Rozdíl rizika v poměru subjektů randomizovaných do skupin s dávkou 1 µg/kg a 0,5 µg/kg dexmedetomidinu nevyžadujících záchrannou léčbu midazolamem byl 48 % (95% CI: 37-57 %) a 40 % (95% CI: 28-48 %) ve srovnání s placebem. Střední dávka (rozsah) záchranné léčby midazolamem byla 1,5 (0,5-7,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 1,0 µg/kg; 2,0 (0,5-8,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 0,5 µg/kg a 4,0 (0,5-14,0) mg ve skupině s placebem. Rozdíl ve středních dávkách záchranné léčby midazolamem ve skupině s dexmedetomidinem v dávce 1 µg/kg a 0,5 µg/kg byl ve srovnání se skupinou s placebem -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 byl 114 minut u skupiny s dexmedetomidinem v dávce 1 µg/kg, 40 minut ve skupině s dexmedetomidinem v dávce 0,5 µg/kg a 20 minut ve skupině s placebem.

- Ve studii 2 byli randomizováni pacienti, kteří při vědomí podstupovali intubaci s optickými vlákny při lokální anestezii, aby dostali nasycovací infuzi dexmedetomidinu v dávce 1 µg/kg (n=55) nebo placebo (fyziologický roztok) (n=50) podanou během 10 minut a následnou fixní udržovací infuzí 0,7 µg/kg/h. Pacientům bylo umožněno dostat záchrannou léčbu midazolamem, pokud to bylo potřeba pro dosažení a/nebo udržení požadované úrovně sedace podle Ramsayho stupnice sedace ≥ 2 (Ramsay Sedation Scale). Výsledky hodnotící účinnost ukázaly, že dexmedetomidin byl při použití k sedaci neintubovaných pacientů účinnější než placebo. 53 % pacientů dostávajících dexmedetomidin nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem v porovnání s 14 % pacientů dostávajících placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Distribuce

Dexmedetomidin se projevuje jako dvoukompartmentový dispoziční model. U zdravých dobrovolníků projevuje rychlou distribuční fázi s centrálním odhadem poločasu distribuce ($t_{1/2\alpha}$) asi 6 minut. 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 litrů). Plazmatická clearance (Cl) má střední odhadovanou hodnotu 0,46 až 0,73 l/h/kg (35,7 až 51,1 l/h). Průměrná tělesná hmotnost pojíjí se s těmito odhady V_{ss} a Cl byla 69 kg. Plazmatická farmakokinetika dexmedetomidinu je obdobná v populaci na JIP po infuzi > 24 h. Odhadované farmakokinetické parametry: $t_{1/2}$ přibližně 1,5 h, V_{ss} přibližně 93 litrů a Cl přibližně 43 l/h. Farmakokinetika dexmedetomidinu je lineární v rozmezí dávkování od 0,2 do 1,4 µg/kg/h a u léčby trvající až 14 dní se nekumuluje. Dexmedetomidin je z 94 % vázán na plazmatické proteiny. Vazba na plazmatické proteiny je konstantní v rozmezí koncentrace od 0,85 do 85 ng/ml. Dexmedetomidin se váže jak na albumin v lidském séru, tak na alfa-1-kyselý glykoprotein s albuminem v séru jako hlavní vazební 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-methylace a cytochromem P450 katalyzovaná oxidace. Nejčetnějšími cirkulujícími metabolity dexmedetomidinu jsou dva izomerické N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-methyl 3-hydroxymethyldexmedetomidin O-glukuronid je také hlavním cirkulujícím produktem biotransformace dexmedetomidinu. Cytochrom P450 katalyzuje tvorbu dvou vedlejších cirkulujících metabolitů, 3-hydroxymethyldexmedetomidinu vytvořeného hydroxylací ve 3-methylové skupině dexmedetomidinu a H-3 vytvořeného oxidací v imidazolovém prstenci. Dostupné údaje naznačují, že tvorba oxidovaných metabolitů je zprostředkována několika

formami CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 a CYP2C19). Tyto metabolity mají zanedbatelnou farmakologickou aktivitu.

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

Zvláštní populace

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

Vazba dexmedetomidinu na plazmatický protein je snížena 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 clearanci 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 % (v uvedeném pořadí) 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 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 novorozenců (28.-44. gestační týden) až dětí ve věku 17 let jsou omezené. Poločas dexmedetomidinu u dětí (1 měsíc až 17 let) se jeví obdobný jako u dospělých, ale u novorozenců (mladších než 1 měsíc) je delší. Ve věkových skupinách 1 měsíc až 6 let se plazmatická clearance vzhledem k tělesné hmotnosti jevila vyšší, ale u starších dětí klesala. Plazmatická clearance vzhledem k tělesné hmotnosti se u novorozenců (mladších než 1 měsíc) jevila kvůli nezralosti nižší (0,9 l/h/kg) než u starších skupin. 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 roky až < 6 let	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 až < 17 let	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednotlivé dávce a 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 u potkanů ani u králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Ve studii u králíků prokázalo intravenózní podání maximální dávky 96 µg/kg/den expozice podobné působení klinickému. U potkanů vyvolalo subkutánní podání maximální dávky 200 µg/kg/den 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 µg/kg/den a doprovázela ji opožděná osifikace při dávce 54 µg/kg/den. Pozorované úrovně expozice u potkanů jsou nižší než rozsah klinického působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

Existuje možnost adsorpce dexmedetomidinu v některých typech přírodní pryže. I když se dexmedetomidin dává podle účinku, doporučuje se používat komponenty s těsněním ze syntetické nebo potažené přírodní pryže.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 36 hodin při 25 °C a při chladových podmínkách (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

Ampulka z bezbarvého skla třídy I o objemu 2 ml.

Velikost balení:

5 nebo 25 ampulek po 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ampulky jsou určeny pouze k jednorázovému použití u jednoho pacienta.

Příprava roztoku

Léčivý přípravek lze naředit v glukóze 50 mg/ml (5%), Ringerově roztoku, Ringerově roztoku s laktátem, mannitolu nebo v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se před podáním dosáhlo požadované koncentrace buď 4 mikrogramy/ml nebo 8 mikrogramů/ml. Viz následující tabulka s objemy potřebnými k přípravě infuze.

Pokud je požadovaná koncentrace 4 mikrogramy/ml:

Objem přípravku Dexmedetomidine Kalceks 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 Kalceks 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.

Přípravek se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice nebo nedošlo ke změně zbarvení.

Je prokázáno, že tento léčivý přípravek je při podání kompatibilní s následujícími intravenózními roztoky a léčivými přípravky:

Ringerův roztok s laktátem, 5% roztok glukózy, injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), mannitol 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, norepinefrin, dobutamin, midazolam, morfin-sulfát, fentanyl-citrát a náhrady plazmy.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320
e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

57/163/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 3. 2020