

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexmedetomidine EVER Pharma, 100 mikrogramów/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml koncentratu zawiera deksmedetomidyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mikrogramom deksmedetomidyny.

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 200 mikrogramów deksmedetomidyny.

Każda fiolka o pojemności 2 ml zawiera 200 mikrogramów deksmedetomidyny.

Każda fiolka o pojemności 4 ml zawiera 400 mikrogramów deksmedetomidyny.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 1000 mikrogramów deksmedetomidyny.

Stężenie gotowego roztworu po rozcieńczeniu powinno wynosić albo 4 mikrogramy/ml, albo 8 mikrogramów/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy mililitr koncentratu zawiera mniej niż 1 mmol (około 3,5 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Koncentrat jest klarownym, bezbarwnym roztworem o pH 4,5–7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM), wymagających nie głębszego poziomu sedacji, niż pobudzenie w reakcji na głos (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation (RASS)).
- Sedacja niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/ z zachowaniem świadomości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wskazanie 1. Sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM), wymagających nie głębszego poziomu sedacji, niż pobudzenie w reakcji na głos (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation (RASS)).

Wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych. Produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma może być podawany tylko przez personel medyczny przeszkolony w leczeniu pacjentów wymagających intensywnej opieki.

U pacjentów już zaintubowanych i znieczulonych można przestawić na deksmedetomidynę, podając ją w początkowej dawce dożylniej 0,7 mikrograma/kg m.c./h i stopniowo ją dostosowywać, w celu osiągnięcia pożądanego poziomu sedacji, w zakresie dawek od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg m.c./h w zależności od reakcji pacjenta na lek. U pacjentów osłabionych należy brać pod uwagę mniejszą dawkę początkową.

Deksmedetomidyna jest bardzo silnym lekiem i szybkość infuzji podano w dawce na godzinę. Po dostosowaniu dawki, uzyskanie na nowo stabilnego poziomu sedacji u pacjenta może trwać nawet godzinę.

Dawka maksymalna

Nie należy przekraczać dawki 1,4 mikrograma/kg m.c./h. Pacjentom, u których nie udało się uzyskać odpowiedniego poziomu sedacji po podaniu maksymalnej dawki produktu Dexmedetomidine EVER Pharma, należy podać inny środek do sedacji.

Nie zaleca się stosowania dawki nasycającej produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma do sedacji w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej, ponieważ jej stosowanie wiąże się z nasileniem działań niepożądanych. W razie potrzeby można podać propofol lub midazolam, do czasu aż produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma zacznie działać.

Czas trwania leczenia

Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma dłużej niż 14 dni. Stosowanie produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma dłużej niż przez taki okres, wymaga regularnych ponownych ocen.

Wskazanie 2. Sedacja niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych, wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/ z zachowaniem świadomości.

Produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma może być podawany tylko przez personel medyczny przeszkolony w opiece anestezyjologicznej pacjentów w sali operacyjnej lub podczas procedur diagnostycznych. Jeśli produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma jest poddawany do wywołania świadomej sedacji (sedacji z zachowaniem świadomości), pacjent powinien być w sposób ciągły monitorowany przez osobę, która nie jest zaangażowana w procedurę diagnostyczną ani zabieg chirurgiczny. Pacjenta należy w sposób ciągły monitorować, czy nie występują wczesne objawy niedociśnienia, nadciśnienia, bradykardii, depresji oddechowej, bezdechu, duszności i (lub) desaturacji krwi tlenem (patrz punkt 4.8).

Powinien być dostępny tlen do natychmiastowego podania, w razie wskazania. Należy monitorować wysycenie krwi tlenem.

Produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma jest podawany w infuzji nasycającej, a następnie w infuzji podtrzymującej. W celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, w zależności od zabiegu, możliwe jest zastosowanie miejscowej analgezji. W przypadku bolesnych zabiegów lub gdy konieczne jest głębokie uspokojenie zaleca się zastosowanie dodatkowego leku przeciwbólowego lub sedatywnego (na przykład midazolam, propofol i opioidy).

Rozpoczynanie sedacji proceduralnej

- **Dorośli pacjenci:** podanie w infuzji nasycającej dawki 1 mikrograma/kg m.c. przez 10 minut. W przypadku mniej inwazyjnych procedur, takich jak zabiegi okulistyczne, może być właściwe podanie infuzji nasycającej w dawce 0,5 mikrograma/kg m.c. przez 10 minut.
- **Świadoma sedacja podczas intubacji za pomocą światłowodu u dorosłych pacjentów:** podanie w infuzji nasycającej dawki 1 mikrograma/kg m.c. przez 10 minut.
- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat:** należy rozważyć zmniejszenie dawki.
- **Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Podtrzymanie sedacji proceduralnej

- **Dorośli pacjenci:** infuzję podtrzymującą rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 0,6 mikrograma/kg m.c./h i stopniowo ją zwiększa do uzyskania wymaganego działania klinicznego, podczas którego dawka wynosi od 0,2 mikrograma/kg m.c./h do 1 mikrograma/kg m.c./h. Szybkość infuzji podtrzymującej należy dostosować do docelowego poziomu sedacji.

Dexmedetomidine

EVER Pharma

- **Świadoma sedacja podczas intubacji za pomocą światłowodów u dorosłych pacjentów:** dopóki drogi oddechowe są zabezpieczone rurką intubacyjną, zaleca się infuzję podtrzymującą w dawce 0,7 mikrograma/kg m.c./h.
- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat:** należy rozważyć zmniejszenie dawki.
- **Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: należy rozważyć zmniejszenie dawki. Patrz punkt 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: deksmedetomidyna jest metabolizowana w wątrobie i należy stosować ją ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Można rozważyć stosowanie zmniejszonej dawki podtrzymującej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie jest możliwe podanie zaleceń dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma można podawać wyłącznie jako rozcieńczoną infuzję dożylną za pomocą zestawu do kontrolowanej infuzji. Instrukcje dotyczące rozcieńczenia leku przed podaniem podano w punkcie 6.6.

Produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma nie należy podawać w bolusie. Patrz także „Ogólne środki ostrożności” w punkcie 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaawansowany blok serca (2 lub 3 stopnia), jeśli nie jest stosowana stymulacja serca.
- Niekontrolowane niedociśnienie tętnicze.
- Ostre choroby naczyniowo-mózgowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie

Produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma jest przeznaczony do podawania na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM), w sali operacyjnej lub na sali zabiegowej. Nie zaleca się stosowania go w innych warunkach. Podczas infuzji produktu Dexmedetomidine EVER Pharma u wszystkich pacjentów należy prowadzić ciągłe monitorowanie pracy serca.

Całkowite ustąpienie działania deksmedetomidyny występuje zazwyczaj po około jednej godzinie po podaniu produktu leczniczego. Jeśli produkt leczniczy użyto w warunkach ambulatoryjnych, konieczne jest przynajmniej ściśle monitorowanie pacjenta w tym czasie, w zależności od jego stanu, a dla bezpieczeństwa nadzór lekarski powinien trwać co najmniej przez jeszcze jedną godzinę.

Ogólne środki ostrożności

Produktu Dexmedetomidine EVER Pharma nie należy podawać w bolusie. Nie zaleca się również podawania produktu w dawce nasycającej w Oddziale Intensywnej Opie-

ki Medycznej (OIOM). Użytkownicy powinni być przygotowani do wdrożenia innego rodzaju sedacji do kontroli ostrego pobudzenia pacjenta w OIOM, szczególnie przez pierwsze godziny ich trwania.

Zauważono, że niektórzy pacjenci otrzymujący produkt Dexmedetomidine EVER Pharma po stymulacji byli pobudzeni i przytomni. Sam ten fakt nie dowodzi nieskuteczności leku, gdy brak innych klinicznych oznak i objawów.

Nie należy stosować produktu Dexmedetomidine EVER Pharma jako środka indukującego intubację, ani w celu osiągnięcia sedacji podczas stosowania środka zwiotczającego mięśnie.

Deksmedetomidyna nie wykazuje działania przeciwdrgawkowego, jak inne leki sedacyjne, dlatego nie będzie hamowała pierwotnych napadów drgawkowych.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania deksmedetomidyny w skojarzeniu z innymi substancjami o działaniu uspokajającym lub na układ krążenia, ponieważ może wystąpić efekt addycyjny.

Nie zaleca się stosowania produktu Dexmedetomidine EVER Pharma w sedacji kontrolowanej przez pacjenta. Nie ma dostępnych odpowiednich danych.

Jeśli produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma podawany jest w warunkach ambulatoryjnych, należy wziąć pod uwagę działanie deksmedetomidyny, rodzaj zabiegu, jednocześnie podawane leki, wiek i stan ogólny pacjenta. Lekarz doradzi pacjentowi w zakresie:

- potrzeby obecności osoby towarzyszącej pacjentowi podczas opuszczania przez niego miejsca, w którym podano lek;
- kiedy można powrócić do wykonywania skomplikowanych lub ryzykownych zadań, takich jak prowadzenie pojazdów;
- stosowania innych środków, które mogą mieć działanie uspokajające (np. benzodiazepiny, opioidy, alkohol).

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas podawania deksmedetomidyny pacjentom w podeszłym wieku.

Pacjenci w podeszłym wieku, powyżej 65 lat, są bardziej podatni na hipotonię podczas podawania deksmedetomidyny. Należy rozważyć zmniejszenie dawki. Patrz punkt 4.2.

Działanie sercowo-naczyniowe i środki ostrożności

Deksmedetomidyna zmniejsza częstość akcji serca i obniża ciśnienie krwi za pośrednictwem centralnej sympatolizy, ale w większym stężeniu powoduje zwężenie naczyń obwodowych, co prowadzi do nadciśnienia (patrz punkt 5.1). Deksmedetomidyna zwykle nie wywołuje głębokiej sedacji i pacjentów można łatwo wybudzić. Dlatego deksmedetomidyna nie jest odpowiednia u pacjentów, którzy nie będą tolerować takiego profilu działania, na przykład u pacjentów wymagających ciągłej głębokiej sedacji lub z ciężką niestabilnością sercowo-naczyniową.

Należy zachować ostrożność w wypadku podawania deksmedetomidyny pacjentom z wcześniej występującą bradykardią. Dane dotyczące działania produktu Dexmedetomidine EVER Pharma u pacjentów, których częstość skurczów serca wynosi <60, są bardzo ograniczone i należy zachować szczególną ostrożność u takich pacjentów. Zazwyczaj bra-

dykardia nie wymaga leczenia, ale w razie konieczności reaguje na podanie leków przeciwocholinergicznych lub zmniejszenie dawki produktu Dexmedetomidine EVER Pharma. Pacjenci o dużej sprawności fizycznej i spowolnionej częstości spoczynkowej skurczów serca mogą być szczególnie wrażliwi na bradykardiogenne działanie agonistów receptora alfa 2 i zgłaszano przypadki przemijającego zahamowania zatokowego.

Działanie deksmedetomidyny, obniżające ciśnienie krwi może mieć duże znaczenie u pacjentów z wcześniej występującym niskim ciśnieniem krwi (szczególnie, jeśli nie ustępuje ono po podaniu leków wazopresyjnych), hipowolemią, przewlekłym niedociśnieniem krwi lub zmniejszoną rezerwą czynnościową serca, jak u pacjentów z ciężką dysfunkcją komorową i pacjentów w podeszłym wieku; w takich wypadkach uzasadnione jest zachowanie szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.3). Zazwyczaj niedociśnienie nie wymaga specjalnego leczenia, ale w razie potrzeby należy być przygotowanym na interwencję polegającą na zmniejszeniu dawki, podaniu płynów lub leków zwężających naczynia krwionośne.

U pacjentów z zaburzeniami obwodowej aktywności autonomicznej (np. w związku z urazem rdzenia kręgowego) zmiany hemodynamiczne po rozpoczęciu podawania deksmedetomidyny mogą być bardziej nasilone. Należy zachować ostrożność lecząc takich pacjentów.

Przemijające nadciśnienie obserwowano głównie podczas podawania dawki wysycającej w związku z działaniem deksmedetomidyny zwężającym obwodowe naczynia krwionośne; nie zaleca się stosowania dawki wysycającej. Leczenie nadciśnienia na ogół nie było konieczne, ale wskazane może być zmniejszenie szybkości ciągłej infuzji.

Miejscowe zwężenie naczyń krwionośnych przy większym stężeniu może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub ciężką chorobą mózgowo-naczyniową. Chorych tych należy objąć ścisłą obserwacją. Jeśli u pacjentów pojawią się objawy choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego lub mózgu, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ zwiększenie dawki może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, nadmiernej sedacji lub przedłużonego działania produktu, ze względu na zmniejszony klirens deksmedetomidyny u takich pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi

Doświadczenie, dotyczące stosowania deksmedetomidyny w ciężkich zaburzeniach neurologicznych, takich, jak urazy głowy i po operacji neurochirurgicznej, jest ograniczone. W takich przypadkach produkt należy stosować ostrożnie, zwłaszcza jeśli wymagana jest głęboka sedacja.

Deksmedetomidyna może zmniejszać przepływ krwi w mózgu, co należy brać pod uwagę podczas wyboru leku.

Inne

Po nagłym odstawieniu długotrwale stosowanych agonistów receptorów alfa 2 rzadko występował zespół odstawienia. Należy brać taką możliwość pod uwagę, jeśli u pacjenta występuje pobudzenie i nadciśnienie wkrótce po przerwaniu podawania deksmedetomidyny.

Nie wiadomo, czy stosowanie deksmedetomidyny jest bezpieczne u pacjentów wrażliwych na hipertermię złośliwą, dlatego nie zaleca się u nich stosowania tego produktu

lecniczego. Należy przerwać stosowanie produktu Dexmedetomidine EVER Pharma w razie uporczywej, niewyjaśnionej gorączki.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy mililitr koncentratu zawiera mniej niż 1 mmol (około 3,5 mg) sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u pacjentów dorosłych.

Jednoczesne podawanie deksmedetomidyny ze środkami znieczulającymi, uspokajającymi, nasennymi i opioidami może prowadzić do nasilenia działań, w tym efektu uspokajającego, znieczulającego oraz działań sercowo-oddechowych. Specjalne badania potwierdziły nasilone działania w przypadku izofluranu, propofolu, alfentanilu i midazolamu.

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy deksmedetomidyną i izofluranem, propofolem, alfentanylem i midazolamem. Jednak ze względu na możliwość takich interakcji, w przypadku jednoczesnego stosowania z deksmedetomidyną, może być wymagane zmniejszenie dawki deksmedetomidyny lub stosowanego jednocześnie środka znieczulającego, uspokajającego, nasennego czy opioidu.

Badano hamowanie enzymów cytochromu CYP, w tym cytochromu CYP2B6, przez deksmedetomidynę z zastosowaniem hodowli mikrosomów wątroby ludzkiej. Badania in vitro sugerują, że możliwa jest interakcja in vivo pomiędzy deksmedetomidyną i substratami metabolizowanymi głównie przy udziale cytochromu CYP2B6.

Obserwowano indukcję deksmedetomidyny in vitro dotyczącą CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4, dlatego nie można wykluczyć indukcji in vivo. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane.

Należy wziąć pod uwagę możliwość nasilenia działania hipotensyjnego i bradykardii u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze tak samo działające, na przykład beta-adrenolityki, chociaż stwierdzono, że w badaniu interakcji z esmololem inne działania były umiarkowane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania deksmedetomidyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Dexmedetomidine EVER Pharma nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały przenikanie deksmedetomidyny lub jej metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka zagrażającego dziecku karmionemu piersią. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia deksmedetomidyną, rozważywszy korzyść dla dziecka wynikającą z karmienia piersią oraz korzyść wynikającą z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniu płodności u szczurów nie wykazano działania deksmedetomidyny na płodność samców ani samic.

Dexmedetomidine

EVER Pharma

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma wywiera ogromny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wskazanie 1. Sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po podaniu deksmedetomidyny w celu sedacji w OIOM należą: niedociśnienie, nadciśnienie i bradykardia, występujące odpowiednio u 25%, 15% i 13% pacjentów.

Niedociśnienie i bradykardia są również najczęstszymi ciężkimi działaniami związanymi z deksmedetomidyną, występującymi odpowiednio u 1,7% i 0,9% losowo wybranych pacjentów Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM).

Wskazanie 2. Sedacja proceduralna/z zachowaniem świadomości

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po zastosowaniu deksmedetomidyny podczas sedacji proceduralnej należą:

- Niedociśnienie tętnicze (54% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 30% w grupie otrzymującej placebo)
- Depresja oddechowa (37% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 32% w grupie otrzymującej placebo)
- Bradykardia (14 % w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 4 % w grupie otrzymującej placebo)

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 pochodzą z zebranych danych z badań klinicznych, przeprowadzonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej, w sumie od 3137 randomizowanych pacjentów (1879 otrzymało deksmedetomidynę, 864 otrzymało aktywny lek porównawczy i 394 pacjentów

- placebo), a także z zebranych danych z badań klinicznych przeprowadzonych w trakcie sedacji proceduralnej od 431 randomizowanych pacjentów (381 otrzymało deksmedetomidynę oraz 113 osób – placebo).

Działania niepożądane podano zgodnie z częstością występowania, od najczęstszych, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie lub bradykardia o znaczeniu klinicznym powinny być leczone zgodnie z opisem w punkcie 4.4.

U stosunkowo zdrowych uczestników badania, nieleczonych na OIOM, którym podawano deksmedetomidynę, bradykardia rzadko prowadziła do zahamowania zatokowego lub pauzy. Objawy ustępowały po podniesieniu kończyn dolnych lub podaniu leków przeciwcholinergicznych, takich jak atropina lub glikopirolan. W odosobnionych przypadkach, u pacjentów z wcześniejszą bradykardią, nastąpiła progresja bradykardii do okresów asystolii.

Nadciśnienie było związane ze stosowaniem dawki wysycającej w OIOM i takie działania można zminimalizować, unikając podawania takiej dawki, zmniejszając szybkość infuzji lub wielkość dawki wysycającej.

Dzieci i młodzież

U dzieci > 1 miesiąca życia, głównie w okresie pooperacyjnym, obserwowanych w okresie do 24 godzin na OIOM wykazano podobny profil bezpieczeństwa, jak u dorosłych. Dane dotyczące noworodków (2844 tygodnie ciąży) są bardzo nieliczne i ograniczone do dawki podtrzymującej $\leq 0,2$ mcg/kg m.c./h. W piśmiennictwie omówiono pojedynczy przypadek bradykardii hipotermicznej u noworodka.

Tabela 1: Działania niepożądane (Wskazanie 1 i 2)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia, hipoglikemia*	Kwasica metaboliczna*, hipalbuminemia*
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie*	Omamy*
Zaburzenia serca	Bradykardia	Choroba niedokrwienna serca lub zawał*, tachykardia	Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, zmniejszenie pojemności minutowej serca*
Zaburzenia naczyniowe:	Niedociśnienie, nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Depresja oddechowa		Duszność*, bezdech*
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej	Wzdęcie brzucha*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zespół odstawienia, hipertermia*	Nieskuteczność leku, pragnienie*

*Działania niepożądane zgłaszane tylko dla wskazania 1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłoszono kilka przypadków przedawkowania deksmedetomidyny. Największa szybkość infuzji deksmedetomidyny wymieniana w takich przypadkach, osiągała 60 µg/kg m.c./h przez 36 minut i 30 µg/kg m.c./h przez 15 minut odpowiednio u 20miesięcznego dziecka i u dorosłego pacjenta. Do najczęściej występujących działań niepożądanych, związanych z przedawkowaniem, należała bradykardia, niedociśnienie, nadmierne uspokojenie, senność i zatrzymanie akcji serca.

Postępowanie

W razie przedawkowania z objawami klinicznymi należy zmniejszyć lub przerwać infuzję deksmedetomidyny. Spodziewane działania dotyczą głównie układu krążenia i należy je leczyć zgodnie ze wskazaniem klinicznym (patrz punkt 4.4). Po zastosowaniu większego stężenia leku nadciśnienie może być bardziej widoczne niż niedociśnienie. W badaniach klinicznych przypadki zahamowania zatokowego ustępowały samoistnie lub po podaniu atropiny i glikopirrolanu. W pojedynczych przypadkach znacznego przedawkowania powodującego zatrzymanie akcji serca wymagana była resuscytacja.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, Inne leki nasenne i uspokajające
Kod ATC: N05CM18

Deksmedetomidyna jest selektywnym agonistą receptorów alfa₂ o szerokim zakresie właściwości farmakologicznych. Wywiera działanie sympatolityczne, hamując uwalnianie noradrenaliny w zakończeniach nerwów współczulnych. Działania sedacyjne są osiągane dzięki zmniejszeniu aktywności miejsca sinawego jądra podstawnego, znajdujące się w pniu mózgu.

Deksmedetomidyna działa przeciwbólowo i znieczulająco. Działanie na układ krążenia zależy od podanej dawki. Przy mniejszej szybkości infuzji przeważają działania ogólnoustrojowe, prowadzące do zmniejszenia częstości skurczów serca i ciśnienia krwi. Po większych dawkach przeważa działanie kurczące obwodowe naczynia krwionośne, co prowadzi do zwiększenia oporu naczyniowego w krążeniu ustrojowym i ciśnienia krwi, przy nadal nasilonym efekcie spowolnienia czynności serca. Deksmedetomidyna podawana w monoterapii zdrowym ochotnikom nie wykazuje działania hamującego na oddychanie.

Odpowiedzi fizjologiczne, w których pośredniczą receptory alfa₂, różnią się w zależności od lokalizacji. Z anestetycznego punktu widzenia, hiperpolaryzacja

neuronalna jest kluczowym elementem w ośrodkowym i obwodowym mechanizmie działania agonistów receptorów adrenergicznych alfa₂. Ogólnie, presynaptyczna aktywacja receptorów adrenergicznych alfa₂ hamuje uwalnianie noradrenaliny, przerywając rozprzestrzenianie się sygnałów bólowych.

Postsynaptyczna aktywacja receptorów adrenergicznych alfa₂ w ośrodkowym układzie nerwowym hamuje czynność układu współczulnego i, w konsekwencji, może obniżać ciśnienie tętnicze krwi i spowalniać czynność serca. W połączeniu działania te mogą powodować analgezję, sedację i działanie anksjolityczne. Deksmedetomidyna wykazuje wszystkie te działania i jej zastosowanie pozwala uniknąć niektórych działań niepożądanych, które mogą występować w przypadku terapii wielolekowej. W badaniach farmakologicznych (powinowactwo różnych antagonistów receptora alfa₂) i próbach biologicznych zidentyfikowano co najmniej 3 różne alfa₂ izoreceptory.

Receptor adrenergiczny alfa₂ wywiera swe działanie poprzez aktywację nukleotydu guanylanowego białka regulatorowego (białko G). Aktywowane białko G moduluje aktywność komórkową, przenosząc sygnał do systemu przekaźników II rzędu lub modulując aktywność kanału jonowego. Pobudzenie systemu przekaźników drugiego rzędu prowadzi do zahamowania cykazy adenylowej, co z kolei zmniejsza powstawanie cyklicznego adenozy-3':5'-monofosforanu (cAMP). Kinazy swoiste i zależne od cAMP modyfikują aktywność docelowych białek poprzez kontrolowanie stanu ich fosforylacji.

Modulacja aktywności kanału jonowego prowadzi do hiperpolaryzacji błony komórkowej. Wyrzut potasu poprzez aktywowany kanał powoduje hiperpolaryzację błony komórek nerwowych i skutecznie hamuje wyładowania neuronalne. Stymulacja adrenoreceptora alfa₂ hamuje także proces napływu wapnia do zakończeń nerwowych, co może odpowiadać za efekt hamujący wydzielanie neuroprzekaźników. Z punktu widzenia anestetycznego, hiperpolaryzacja neuronalna jest kluczowym elementem mechanizmu działania agonistów receptora adrenergicznego alfa₂.

Ogólnie, presynaptyczna aktywacja receptora adrenergicznego alfa₂ hamuje uwalnianie noradrenaliny, przerywając propagację sygnałów bólowych. Postsynaptyczna aktywacja receptora adrenergicznego alfa₂ w ośrodkowym układzie nerwowym hamuje aktywność układu współczulnego i, w konsekwencji, może obniżać ciśnienie tętnicze krwi i powodować zwolnienie czynności serca. Oba te działania razem mogą wywoływać analgezję, sedację i działanie anksjolityczne. Deksmedetomidyna łączy te wszystkie działania, co pozwala uniknąć niektórych działań niepożądanych terapii wielolekowej. Deksmedetomidyna jest agonistą receptora adrenergicznego alfa₂ wykazującym zależną od dawki wybiórczość w stosunku do receptora adrenergicznego alfa₂.

Wskazanie 1: Sedacja dorosłych pacjentów w oddziale intensywnej opieki

W kontrolowanej placebo badaniach prowadzonych u pacjentów przebywających po zabiegach na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), którzy poprzednio zostali zaintubowani i otrzymywali midazolam lub propofol, deksmedetomidyna znacznie zmniejszała zapotrzebowanie zarówno na doraźny lek uspokajający (midazolam lub propofol), jak i opioidy, podczas sedacji trwającej do 24 godzin.

Większość pacjentów, którzy otrzymali deksmedetomidynę, nie wymagała dodatkowego leku uspokajającego. U pacjentów możliwa była pomyślna ekstubacja bez przerywania infuzji deksmedetomidyny.

Deksmedetomidyna działała podobnie jak midazolam [współczynnik 1,07; 95% przedział ufności (CI) 0,971, 1,176] i propofol [współczynnik 1,00; 95% CI 0,922, 1,075]

Dexmedetomidine

EVER Pharma

w zakresie czasu do osiągnięcia docelowego poziomu sedacji, głównie w populacji pacjentów wymagających długiej, lekkiej lub umiarkowanej sedacji (od 0 do -3 w skali RASS) na oddziale OIOM przez okres do 14 dni, skracając czas prowadzenia mechanicznej wentylacji w porównaniu do midazolamu i skracała czas do ekstubacji w porównaniu do midazolamu i propofolu. W porównaniu zarówno do propofolu, jak i do midazolamu, łatwiej można było wybudzić pacjentów, którzy lepiej współpracowali z lekarzem i byli bardziej w stanie poinformować o ewentualnym odczuwanym bólu. U pacjentów, którym podano deksmedetomidynę, częściej występowało niedociśnienie i bradykardia, ale rzadziej tachykardia, niż u pacjentów otrzymujących midazolam, a także częściej występowała tachykardia, ale podobnie niedociśnienie, jak u pacjentów otrzymujących propofol. W badaniu porównawczym z midazolamem majaczenie mierzone w skali CAM-ICU było mniejsze, a w porównaniu do propofolu działania niepożądane związane z majaczeniem były słabsze po podaniu deksmedetomidyny. Pacjentom, których wycofano z badania ze względu na brak osiągnięcia wystarczającej sedacji, podano propofol lub midazolam. Zwiększone ryzyko niewystarczającej sedacji wystąpiło u pacjentów, u których trudno było osiągnąć odpowiedni poziom sedacji po zastosowaniu standardowej terapii bezpośrednio przed zamianą leku.

Dowody skuteczności leku u dzieci wykazano w badaniu z kontrolowaną dawką prowadzonym w okresie kooperacyjnym na oddziale intensywnej terapii na dużej grupie pacjentów w wieku od 1 miesiąca do ≤ 17 lat. Około 50% pacjentów leczonych deksmedetomidyną nie wymagało pomocniczego podania midazolamu podczas leczenia trwającego [mediana] 20,3 godziny i nie przekraczającego 24 godzin. Dane dotyczące leczenia przez ponad 24 godziny nie są dostępne. Dane dotyczące noworodków (2844 tydzień ciąży) są bardzo nieliczne i ograniczają się do stosowania małych dawek ($\leq 0,2$ mcg/kg m.c./h) (patrz punkt 5.2 i 4.4). Noworodki mogą być szczególnie wrażliwe na bradykardiogenne działanie deksmedetomidyny w razie występowania hipotermii i w warunkach niewydolności serca kompensowanej przyspieszoną czynnością serca.

W porównawczym, kontrolowanym badaniu OIOM z podwójnie ślepą próbą częstość zahamowania wydzielania kortyzolu u pacjentów leczonych deksmedetomidyną ($n=778$) wynosiła 0,5% w porównaniu do 0% u pacjentów leczonych midazolamem ($n=338$) lub propofolem ($n=275$). Działanie to miało charakter łagodny w 1 przypadku i umiarkowany w 3 przypadkach.

Wskazanie 2: Sedacja proceduralna/ z zachowaniem świadomości

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania deksmedetomidyny podczas sedacji niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wielośrodkowych badaniach klinicznych.

- W badaniu 1, u pacjentów poddawanych różnym planowym zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom przeprowadzanym w warunkach kontrolowanej opieki anestesjologicznej, za pomocą standaryzowanej skali Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, oceniano sedacyjne właściwości deksmedetomidyny, porównując, jaki odsetek pacjentów nie wymagał doraźnego podania midazolamu w celu osiągnięcia określonego poziomu sedacji. Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej przez 10 minut wysycającą dawkę deksmedetomidyny: albo 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. ($n=129$), albo 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. ($n=134$) lub placebo (roztwór soli fizjologicznej) ($n=63$), a następnie otrzymywali podtrzymującą infuzję w dawce 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h. Infuzja podtrzymująca badanego leku mogła być zwiększana od 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h do 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h, tak aby osiągnąć docelowy poziom sedacji (w skali Observer's Assessment of

Alertness/Sedation Scale ≤ 4). Dozwolone było podanie pacjentowi doraźnie, w razie potrzeby, midazolamu, w celu osiągnięcia i (lub) podtrzymania właściwej sedacji (w skali Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4). Po osiągnięciużądanego poziomu sedacji, wykonywane było znieczulenie miejscowe lub regionalne. Charakterystyka demograficzna grup otrzymujących deksmedetomidynę lub placebo była podobna.

Analiza skuteczności wykazała, iż deksmedetomidyna, stosowana do wywołania sedacji u niezaintubowanych pacjentów, była bardziej skuteczna niż placebo. 54% pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. oraz 40% pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. nie wymagało podania doraźnej dawki midazolamu, w porównaniu do 3% w grupie otrzymującej placebo.

- W badaniu 2 oceniano działanie deksmedetomidyny u świadomych pacjentów intubowanych za pomocą laryngoskopu światłowodowego przed zabiegami chirurgicznymi lub procedurami diagnostycznymi.

Sedacyjne właściwości deksmedetomidyny oceniano, porównując odsetek pacjentów, którzy wymagali doraźnego podania midazolamu w celu osiągnięcia określonego poziomu sedacji, wynoszącego w skali Ramsay Sedation Score ≤ 2 . Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej w infuzji przez 10 minut wysycającą dawkę deksmedetomidyny 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. ($n=55$) lub placebo (sól fizjologiczna) ($n=50$), a następnie podawano infuzję podtrzymującą w stałej dawce 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h. Po osiągnięciu docelowego poziomu sedacji, podawano miejscowe znieczulenie do dróg oddechowych. Dozwolone było, aby pacjent otrzymywał doraźnie, w razie potrzeby, midazolam w celu osiągnięcia lub podtrzymania właściwej sedacji (punktacja w skali Ramsay Sedation Score ≤ 2). Charakterystyka demograficzna grup otrzymujących deksmedetomidynę lub placebo była podobna.

Analiza skuteczności wykazała, iż deksmedetomidyna stosowana do wywołania sedacji w celu przeprowadzenia intubacji za pomocą laryngoskopu światłowodowego była bardziej skuteczna niż placebo. 53% pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. nie wymagało dodatkowego podania doraźnej dawki midazolamu, w porównaniu do 14% w grupie otrzymującej placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę deksmedetomidyny oceniano po krótkotrwałym podaniu dożylnym u zdrowych ochotników oraz po długotrwałym podawaniu u pacjentów OIT.

Dystrybucja

Deksmedetomidyna wykazuje dwukompartментowy model dostępności. U zdrowych ochotników lek wykazuje szybką fazę dystrybucji ze średnim okresem półtrwania ($t_{1/2\alpha}$) wynoszącym około 6 minut. Średni okres półtrwania ($t_{1/2\beta}$) w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu od 1,9 do 2,5 h (min 1,35 h, max 3,68 h), a średnia szacowana objętość dystrybucji (V_{ss}) w stanie stacjonarym wynosi w przybliżeniu 1,16 do 2,16 l/kg (90 do 151 litrów). Klirens osoczowy (Cl) ma średnią szacunkową wartość około 0,46 do 0,73 l/h/kg (35,7 do 51,1 l/h). Średnia masa ciała, związana z takimi wartościami V_{ss} i Cl, wynosiła szacunkowo 69 kg. Farmakokinetyka deksmedetomidyny w osoczu jest podobna w populacji pacjentów z OIOM po infuzji >24 godzin. Szacunkowe parametry farmakokinetyczne są następujące: $t_{1/2}$ w przybliżeniu 1,5 godziny, V_{ss} w przybliżeniu 93 litry, a Cl w przybliżeniu 43 l/h. Farmakokinetyka deksmedetomidyny jest liniowa w zakresie dawkowania od 0,2 do 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ i lek nie kumuluje się w przypadku leczenia trwającego do 14 dni. Deksmedetomidyna wiąże się w 94% z białkami osocza. Wiązanie z białkami osocza jest stałe w zakresie stężenia

od 0,85 do 85 ng/ml. Deksmetomidyna wiąże się zarówno z albuminą ludzkiej surowicy, jak i z kwaśną alfa-1glikoproteiną z albuminą surowicy, jako głównym białkiem wiążącym deksmetomidynę w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Deksmetomidyna jest metabolizowana w dużym stopniu w wątrobie. Występują trzy typy początkowych reakcji metabolicznych: bezpośrednia Nkonjugacja z kwasem glukoronowym, bezpośrednia Nmetylacja i oksydacja katalizowana przez cytochrom P450. Najlichnijšie krążące metabolity deksmetomidyny to dwa izomeryczne Nglukoronidy. Metabolit H1, 3hydroksyN metyloOglukoronid deksmetomidyny, jest również znaczącym krążącym produktem metabolizmu deksmetomidyny. Cytochrom P450 katalizuje powstawanie dwóch mniej znaczących krążących metabolitów: 3hydroksymetylodeksmetomidyny, powstającej w procesie hydroksylacji w 3 grupie metylowej deksmetomidyny, i H3 powstającego w wyniku utleniania w pierścieniu imidazolu.

Dostępne dane sugerują, że w powstawaniu utlenionych metabolitów pośredniczy kilka postaci CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19). Metabolity te wykazują nieistotną farmakologicznie aktywność.

Po podaniu dożylnym znakowanej radiologicznie deksmetomidyny średnio 95% radioaktywności odzyskano w moczu, a 4% w kale po 9 dniach. Głównymi metabolitami występującymi w moczu są dwa izomeryczne Nglukoronidy, które razem stanowią około 34% dawki i 3hydroksyNmetyloOglukoronid deksmetomidyny, który stanowi 14,51% dawki. Mniej znaczące metabolity: kwas karboksylowy deksmetomidyny, 3hydroksymetylo deksmetomidyna i jej Oglukoronid indywidualnie stanowią od 1,11 do 7,66% dawki. Mniej niż 1% substancji czynnej jest wydalane w postaci niezmięnionej z moczem. W przybliżeniu 28% metabolitów w moczu to niezidentyfikowane, mniej istotne metabolity.

Specjalne grupy pacjentów

Nie obserwowano w farmakokinetyce dużych różnic ze względu na płeć lub wiek.

Wiązanie deksmetomidyny z białkami osocza jest mniejsze u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników. Średni odsetek deksmetomidyny w osoczu sięgał od 8,5% u zdrowych ochotników do 17,9% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby. Osoby badane z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby (klasa A, B lub C w skali ChildPugh) wykazywały mniejszy klirens wątrobowy deksmetomidyny i wydłużony okres półtrwania $t_{1/2}$ w osoczu. Średnie wartości klirensu niezwiązanej deksmetomidyny w osoczu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami wątroby wynosiły odpowiednio 59%, 51% i 32% w stosunku do wartości obserwowanych u zdrowych ochotników. Średnie wartości $t_{1/2}$ u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami wątroby były wydłużone, odpowiednio, do 3,9; 5,4 i 7,4 godziny. Choć deksmetomidyna jest podawana do uzyskania efektu, może okazać się konieczne rozważenie zmniejszenia dawki początkowej/podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zależnie od stopnia takich zaburzeń i odpowiedzi na podawany lek.

Farmakokinetyka deksmetomidyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) nie jest zmieniona w porównaniu do zdrowych ochotników.

Dane dotyczące pacjentów z grupy od noworodków (2844 tydzień ciąży) do dzieci w wieku 17 lat są ograniczone. Deksmetomidyna ma podobny okres półtrwania u dzieci (od 1 miesiąca życia do 17 lat) jak u dorosłych, choć u noworodków (poniżej 1

miesiąca) wydaje się on dłuższy. W grupach wiekowych od 1 miesiąca do 6 lat klirens osoczowy (po uwzględnieniu masy ciała) wydawał się większy, ale zmniejszał się u starszych dzieci. Klirens osoczowy (po uwzględnieniu masy ciała) u noworodków (poniżej 1 miesiąca) wydawał się mniejszy (0,9 l/h/kg) niż w grupach starszych, co wynika z niedojrzałości. Dostępne dane podsumowano w poniższej tabeli:

Wiek	N	Mediana (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	t _{1/2} (h)
poniżej 1 miesiąca	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 do <6 miesięcy	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 do <12 miesięcy	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 do <24 miesięcy	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 do <6 lat	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 do <17 lat	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na rozród deksmetomidyna nie zmieniła płodności samców ani samic szczurów i nie obserwowano działania teratogennego u szczurów i królików. W badaniu przeprowadzonym na królikach po dożylnym podaniu maksymalnej dawki wynoszącej 96 µg/kg/dobę narażenie mieściło się w klinicznym zakresie narażenia. W badaniu na szczurach podanie podskórne maksymalnej dawki wynoszącej 200 µg/kg/dobę powodowało wzrost zgonów zarodków i płodów oraz zmniejszenie masy ciała płodów. Tym działaniem towarzyszyły wyraźne objawy toksyczności u matek. Zmniejszenie masy ciała płodów obserwowano również w badaniu płodności na szczurach po podaniu dawki 18 µg/kg/dobę, czemu towarzyszyło opóźnienie kostnienia po podaniu dawki 54 µg/kg/dobę. Obserwowane poziomy narażenia u szczurów są poniżej klinicznego zakresu narażenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać niniejszego produktu z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem produktów podanych w punkcie 6.6.

Badania dotyczące zgodności wykazały możliwość adsorpcji deksmetomidyny przez niektóre rodzaje naturalnego kauczuku. Choć deksmetomidyna jest dawkowana do uzyskania efektu, wskazane jest stosowanie uszczelnień plastikowych lub powlekanych z naturalnej gumy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po odtworzeniu postaci leku przez 48 godzin w temperaturze 25°C i przechowywanego w lodówce (2 -8°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki oraz dalszy okres przechowywania produktu przed zastosowaniem, który zwykle nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. 2 - 8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać ampułki lub fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki o pojemności 2 ml z bezbarwnego szkła typu I w tekturowym pudełku.

Fiolki o pojemności 2, 5 lub 10 ml z bezbarwnego szkła typu I (z objętością napełniania 2, 4 ml lub 10 ml), z korkiem z gumy bromobutylowej pokrytym fluoropolimerem w tekturowym pudełku.

<i>Wielkość opakowania</i>	5 ampulek x 2 ml	5 fiolek x 4 ml
	25 ampulek x 2 ml	4 fiołki x 10 ml
	5 fiolek x 2 ml	5 fiolek x 10 ml
	4 fiołki x 4 ml	

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułki i fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przygotowanie roztworu

Aby osiągnąć przed podaniem żądane stężenie 4 mikrogramów/ml lub 8 mikrogramów/ml, produkt Dexmedetomidine EVER Pharma można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy (50 mg/ml), płynie Ringera, mannitolu lub 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzyknięć. Objętości wymagane do przygotowania infuzji podano w poniższej tabeli.

W przypadku wymaganego stężenia 4 mikrogramy/ml:

Objętość produktu Dexmedetomidine EVER Pharma, 100 mikrogramów/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Objętość rozcieńczalnika	Łączna objętość infuzji
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

W przypadku wymaganego stężenia 8 mikrogramów/ml:

Objętość produktu Dexmedetomidine EVER Pharma, 100 mikrogramów/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Objętość rozcieńczalnika	Łączna objętość infuzji
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Roztwór należy delikatnie wstrząsnąć w celu dokładnego wymieszania.

Przed podaniem produktu Dexmedetomidine EVER Pharma należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek materii i odbarwień.

Wykazano, że produkt Dexmedetomidine EVER Pharma jest zgodny, jeśli jest podawany z poniższymi płynami dożylnymi i produktami leczniczymi:

mleczan Ringera, 5% roztwór glukozy, 0,9% roztwór chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzyknięć, 20% mannitol (200 mg/ml), tiopental sodu, etomidat, bromek wekuronium, bromek pankuronium, sukcylnylcholina, bezylan atrakurium, chlorek miwakurium, bromek rokuronium, bromek glikopirolanu, chlorowodorek fenylefryny, siarczan atropiny, dopamina, noradrenalina, dobutamina, midazolam, siarczan morfiny, cytrynian fentanylu i substytuty osocza.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24505

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.01.2018

• DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO