

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dexmedetomidina Ever Pharma 100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene dexmedetomidina cloridrato equivalente a 100 microgrammi di dexmedetomidina.

Ogni fiala da 2 ml contiene 200 microgrammi di dexmedetomidina.

Ogni flaconcino da 2 ml contiene 200 microgrammi di dexmedetomidina.

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 400 microgrammi di dexmedetomidina.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 1000 microgrammi di dexmedetomidina.

La concentrazione della soluzione finale dopo la diluizione deve essere di 4 microgrammi/ml o di 8 microgrammi/ml.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni ml di concentrato contiene meno di 1 mmol (circa 3,5 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione limpida, incolore, a pH compreso tra 4,5 - 7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per la sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, ossia sedazione procedurale /sedazione cosciente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per la sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, ossia sedazione procedurale/sedazione cosciente.

Dexmedetomidina Ever Pharma deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati nella gestione dell'anestesia di pazienti in sala operatoria o durante procedure diagnostiche. Quando Dexmedetomidina Ever Pharma viene somministrato per la sedazione cosciente i pazienti devono essere continuamente monitorati da personale non coinvolto nella procedura diagnostica o chirurgica. I pazienti devono essere continuamente monitorati per segni precoci di ipotensione, ipertensione, bradicardia, depressione respiratoria, apnea, dispnea e/o desaturazione di ossigeno (vedere paragrafo 4.8).

Quando indicato, deve essere disponibile e immediatamente fornito ossigeno supplementare. Deve essere monitorata la saturazione di ossigeno.

Dexmedetomidina Ever Pharma viene somministrato in infusione di carico seguito da infusione di mantenimento. In base alle procedure concomitanti può essere necessaria analgesia locale al fine di raggiungere l'effetto clinico desiderato. In caso di procedure dolorose o se è necessaria sedazione profonda sono raccomandate analgesia aggiuntiva o sedativi (ad es. midazolam, propofol e oppioidi).

Inizio della procedura di sedazione:

- **In pazienti adulti:** un'infusione di carico di 1.0 microgrammi/kg in 10 minuti. Per procedure meno invasive come ad esempio chirurgia oftalmica, può essere adatta un'infusione di carico di 0,5 microgrammi/kg somministrata in 10 minuti,

- **In pazienti adulti coscienti intubati con fibroscopio:** un'infusione di carico di 1.0 microgrammi/kg in 10 minuti.
- **In pazienti oltre i 65 anni di età:** Deve essere considerata una riduzione della dose.
- **In pazienti adulti con funzionalità epatica compromessa:** Deve essere considerata una riduzione della dose.

Mantenimento della procedura di sedazione:

- **In pazienti adulti:** l'infusione di mantenimento generalmente inizia a 0,6 microgrammi/kg/h e viene titolata per raggiungere l'effetto clinico desiderato con dosi che variano da 0,2 a 1 microgrammi/kg/h. La velocità dell'infusione di mantenimento deve essere aggiustata per raggiungere il livello di sedazione necessario.
- **In pazienti adulti coscienti intubati con fibroscopio:** si raccomanda un'infusione di mantenimento di 0,7 microgrammi/kg/h fino a che il tubo endotracheale è in sicurezza.
- **In pazienti oltre i 65 anni di età:** Deve essere considerata una riduzione della dose.
- **In pazienti adulti con funzionalità epatica compromessa:** Deve essere considerata una riduzione della dose.

Popolazioni speciali

Anziani: Deve essere considerata una riduzione della dose. Vedere paragrafo 4.4.

Danno renale: Non è richiesto alcun aggiustamento posologico per i pazienti con danno renale.

Compromissione epatica: Dexmedetomidina Ever Pharma viene metabolizzata nel fegato e deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica. Si può prendere in considerazione una dose di mantenimento ridotta (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Dexmedetomidina Ever Pharma nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Dexmedetomidina Ever Pharma deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa diluita, utilizzando un dispositivo d'infusione controllato. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Dexmedetomidina Ever Pharma non deve essere somministrata in bolo. Vedere anche Precauzioni generali, paragrafo 4.4

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Blocco cardiaco avanzato (grado 2 o 3) se non stimolato da pacemaker.

Ipotensione non controllata.

Condizioni cerebrovascolari acute.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Monitoraggio

In accordo alle indicazioni, Dexmedetomidina Ever Pharma deve essere utilizzato in reparti di terapia intensiva, sale operatorie e nel corso di procedure diagnostiche. L'uso in altri ambienti non è raccomandato. Durante l'infusione con Dexmedetomidina Ever Pharma, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad un costante monitoraggio cardiaco.

Il tempo di recupero dopo l'uso di dexmedetomidina è circa 1 ora. Quando utilizzato fuori dall'ospedale, è necessario un attento monitoraggio almeno per questo periodo di tempo, in base alla condizione individuale

del paziente e il controllo medico deve proseguire per almeno un'altra ora in modo da accertarsi della sicurezza del paziente.

Precauzioni generali

Dexmedetomidina Ever Pharma non deve essere somministrato mediante bolo. Nelle unità di terapia intensiva non è raccomandata neppure una dose di carico. Coloro che utilizzano questo medicinale devono essere pronti ad usare un sedativo alternativo per il controllo acuto dell'agitazione in pazienti in unità di terapia intensiva, specialmente durante le prime ore di trattamento.

È stato osservato che alcuni pazienti che hanno ricevuto Dexmedetomidina Ever Pharma, sono risvegliabili e vigili quando stimolati. Questa non deve essere considerata come una prova di mancanza di efficacia in assenza di altri segni e sintomi clinici.

Dexmedetomidina Ever Pharma non deve essere usato come un agente d'induzione per l'intubazione o per fornire sedazione durante l'uso di medicinali miorilassanti.

Dexmedetomidina non ha azione anticonvulsivante come alcuni altri sedativi, pertanto non sopprime l'attività delle crisi epilettiche sottostanti.

Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di dexmedetomidina con altre sostanze ad azione sedativa o con attività cardiovascolare, in quanto si possono verificare effetti additivi.

Dexmedetomidina Ever Pharma non è raccomandata per la sedazione controllata dei pazienti. Non sono disponibili dati adeguati.

Quando Dexmedetomidina Ever Pharma viene utilizzata fuori dall'ospedale devono essere presi in considerazione gli effetti di dexmedetomidina, la procedura, medicinali concomitanti, l'età e la condizione del paziente, quando il paziente viene informato su:

- L'opportunità di essere accompagnato nella fase di dimissione dal luogo della somministrazione
- I tempi per la ripresa di attività pericolose o che richiedono attenzione, come la guida
- L'uso di altri agenti sedativi (es. benzodiazepine, oppioidi, alcool)

Anziani

E' necessaria cautela quando dexmedetomidina viene usata nei pazienti anziani.

I pazienti anziani di età superiore ai 65 anni sono più soggetti a ipotensione con la somministrazione di dexmedetomidina. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose. Vedere paragrafo 4.2.

Effetti cardio-vascolari e precauzioni

Dexmedetomidina Ever Pharma riduce la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna attraverso un'azione simpaticolitica centrale, ma a concentrazioni più elevate provoca vasocostrizione periferica che porta ad ipertensione (vedere paragrafo 5.1). Dexmedetomidina Ever Pharma normalmente non causa sedazione profonda ed i pazienti possono essere facilmente risvegliati. Dexmedetomidina Ever Pharma non è quindi adatto per i pazienti che non tollerano questo profilo di effetti, per esempio quelli che richiedono sedazione profonda continua o con grave instabilità cardiovascolare.

Deve essere prestata cautela quando si somministra dexmedetomidina a pazienti con bradicardia preesistente. I dati sugli effetti di Dexmedetomidina Ever Pharma in pazienti con frequenza cardiaca <60 sono molto limitati e deve essere prestata particolare attenzione con tali pazienti. La bradicardia normalmente non richiede un trattamento, ma generalmente risponde a medicinali anti-colinergici o alla riduzione della dose, se necessario. I pazienti con elevata preparazione atletica e bassa frequenza cardiaca a riposo possono essere particolarmente sensibili agli effetti bradicardici degli agonisti dei recettori alfa-2 e sono stati riportati casi di arresto sinusale transitorio. Sono stati segnalati anche casi di arresto cardiaco, spesso preceduti da bradicardia o blocco atrioventricolare (vedere paragrafo 4.8).

Gli effetti ipotensivi di Dexmedetomidina Ever Pharma possono essere di maggiore importanza in quei pazienti con preesistente ipotensione (soprattutto se non rispondono ai medicinali vasopressori), ipovolemia, ipotensione cronica o ridotta riserva funzionale, come per i pazienti con disfunzione ventricolare grave e i pazienti anziani; questi casi meritano un'assistenza speciale (vedere paragrafo 4.3). L'ipotensione normalmente non richiede un trattamento specifico, ma, ove necessario, coloro che usano questo medicinale devono essere pronti ad intervenire con una riduzione del dosaggio, liquidi e/o vasocostrittori.

I pazienti con ridotta attività periferica del sistema nervoso autonomo (ad esempio a causa di lesioni del midollo spinale), possono avere variazioni emodinamiche più pronunciate dopo aver iniziato l'infusione con Dexmedetomidina Ever Pharma e pertanto devono essere trattati con attenzione.

E' stata osservata nelle unità di terapia intensiva ipertensione arteriosa transitoria concomitante agli effetti di vasocostrizione periferica di dexmedetomidina, principalmente durante la dose di carico che, pertanto, non è raccomandata. Il trattamento dell'ipertensione non è generalmente necessario, ma può essere consigliabile diminuire la velocità di infusione continua.

A concentrazioni più alte la vasocostrizione locale può essere di maggiore importanza nei pazienti con cardiopatia ischemica o grave malattia cerebrovascolare che pertanto devono essere attentamente monitorati. Nei pazienti che sviluppano segni di ischemia miocardica o cerebrale deve essere considerata la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

Pazienti con compromissione epatica

Deve essere prestata attenzione in caso di compromissione epatica grave in quanto il dosaggio eccessivo può aumentare il rischio di reazioni avverse, sedazione eccessiva od un effetto prolungato come conseguenza della ridotta clearance di dexmedetomidina.

Pazienti con disturbi neurologici

L'esperienza sull'uso di Dexmedetomidina Ever Pharma nei disturbi neurologici gravi, come trauma cranico e dopo neurochirurgia, è limitata ed in questi casi deve essere usata con cautela, specialmente se è richiesta una sedazione profonda. Dexmedetomidina Ever Pharma può ridurre il flusso ematico cerebrale e la pressione intracranica e questo deve essere preso in considerazione nella scelta della terapia.

Altro

Raramente gli alfa-2 agonisti sono stati associati a reazioni da sospensione quando sono stati interrotti improvvisamente dopo un uso prolungato. Questa possibilità deve essere considerata se il paziente sviluppa agitazione e ipertensione poco dopo la sospensione di dexmedetomidina.

Non è noto se l'uso di dexmedetomidina sia sicuro in individui sensibili all'ipertermia maligna e pertanto l'uso non è raccomandato. Il trattamento con Dexmedetomidina Ever Pharma deve essere sospeso in caso di febbre prolungata di origine sconosciuta.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml di concentrato contiene meno di 1 mmol (circa 3,5 mg) di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

La somministrazione concomitante di dexmedetomidina con anestetici, sedativi, ipnotici e oppiacei può provocare un aumento degli effetti, inclusi gli effetti sedativi, anestetici e cardiorespiratori. Studi specifici hanno confermato effetti aumentati con isoflurano, propofol, alfentanil e midazolam.

Non è stata dimostrata alcuna interazione farmacocinetica tra dexmedetomidina e isoflurano, propofol, alfentanil e midazolam. Tuttavia, a causa della possibile interazione farmacodinamica, quando somministrati

con dexmedetomidina, può essere necessaria una riduzione del dosaggio di dexmedetomidina o dell'anestetico, del sedativo, dell'ipnotico o dell'oppioide somministrato contemporaneamente.

L'inibizione degli enzimi CYP, incluso il CYP2B6 da parte di dexmedetomidina è stata studiata mediante incubazioni con microsomi epatici umani. Uno studio condotto *in vitro* suggerisce l'esistenza di una potenziale interazione *in vivo* tra dexmedetomidina e substrati con metabolismo dominante da parte del CYP2B6.

E' stata osservata *in vitro* un'induzione da parte di dexmedetomidina su CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4, e non può essere esclusa un'induzione *in vivo*. Il significato clinico di questa induzione non è noto.

Deve essere presa in considerazione la possibilità di effetti ipotensivi e bradicardizzanti maggiori nei pazienti trattati con altri medicinali che causano tali effetti, ad esempio beta bloccanti, anche se in uno studio di interazione con esmololo gli effetti aggiuntivi sono stati modesti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di dexmedetomidina in donne incinte.

Studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dexmedetomidina Ever Pharma non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

I dati disponibili nel ratto hanno mostrato escrezione di dexmedetomidina o metaboliti nel latte. I rischi per i neonati non possono essere esclusi. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con dexmedetomidina, deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità nel ratto, dexmedetomidina non ha avuto alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dexmedetomidina Ever Pharma ha un effetto significativo sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Sedazione procedurale/sedazione cosciente

Le reazioni avverse più frequenti che si sono verificate con dexmedetomidina in sedazione procedurale sono:

- Ipotensione (54% nel gruppo dexmedetomidina vs 30% nel gruppo placebo)
- Depressione respiratoria (37% nel gruppo dexmedetomidina vs 32% nel gruppo placebo)
- Bradicardia (14% nel gruppo dexmedetomidina vs 4% nel gruppo placebo)

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella Tabella 1 sono state raccolte dai dati combinati degli studi clinici condotti in terapia intensiva, che consistevano in 3137 pazienti randomizzati (1879 pazienti trattati con dexmedetomidina, 864 trattati con comparatori attivi e 394 trattati con placebo) e da dati combinati di studi clinici condotti in procedure di sedazione in 431 pazienti randomizzati (381 trattati con dexmedetomidina, 113 trattati con placebo)

La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito è definita secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Non noto (la frequenza non può

essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non noto
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperglicemia, ipoglicemia*	Acidosi metabolica*, ipoalbuminemia*	
Disturbi psichiatrici		Agitazione*	Allucinazioni*	
Patologie cardiache	Bradycardia	Ischemia miocardica o infarto*, tachicardia	Blocco atrioventricolare, diminuita gittata cardiaca*, arresto cardiaco	
Patologie vascolari:	Ipotensione, ipertensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Depressione respiratoria		Dispnea*, apnea*	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, bocca secca	Distensione addominale*	
Patologie renali e urinarie				Poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sindrome da astinenza, ipertermia*	Inefficacia del medicinale, sete*	

* reazioni avverse segnalate solo per l'indicazione 1

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

L'ipotensione o la bradicardia clinicamente significative devono essere trattate come descritto nel paragrafo 4.4.

In soggetti relativamente sani, non ricoverati in terapia intensiva e trattati con dexmedetomidina, la bradicardia ha portato occasionalmente ad arresto o pausa sinusale. I sintomi hanno risposto al sollevamento delle gambe e all'uso di anticolinergici come atropina o glicopirrolato. In casi isolati la bradicardia è progredita a periodi di asistolia nei pazienti con preesistente bradicardia. Sono stati segnalati anche casi di arresto cardiaco, spesso preceduti da bradicardia o blocco atrioventricolare.

L'ipertensione è stata associata all'uso di una dose di carico nelle unità di terapia intensiva e questa reazione può essere ridotta evitando tale dose di carico o riducendo la velocità di infusione o la quantità della dose di carico.

Popolazione pediatrica

Sono stati valutati per il trattamento fino a 24 ore in ICU bambini di età superiore ad 1 mese, prevalentemente nella fase post-operatoria, ed è stato dimostrato un profilo di sicurezza simile a quello degli adulti. I dati nei neonati (28-44 settimane di gestazione) sono molto limitati e ristretti alle dosi di mantenimento $\leq 0,2$ microgrammi/kg/h. In letteratura è stato riportato un singolo caso di bradicardia ipotermica in un neonato .

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Diversi casi di sovradosaggio da dexmedetomidina sono stati riportati sia nella sperimentazione clinica che nell'esperienza post-marketing. In questi casi sono state riportate velocità di infusione di dexmedetomidina più alte, che hanno raggiunto 60 microgrammi/kg/h per 36 minuti e 30 microgrammi/kg/h per 15 minuti rispettivamente in un bimbo di 20 mesi e in un adulto. Le reazioni avverse più comuni riportate e relative al sovradosaggio in questi casi hanno incluso bradicardia, ipotensione, sedazione eccessiva, sonnolenza e arresto cardiaco.

Gestione

In caso di sovradosaggio con sintomi clinici, l'infusione di dexmedetomidina deve essere ridotta o bloccata. Gli effetti attesi sono principalmente cardiovascolari e devono essere trattati secondo le indicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.4). Ad alte concentrazioni l'ipertensione può essere più importante dell'ipotensione. Negli studi clinici, i casi di arresto sinusale si sono risolti spontaneamente o hanno risposto al trattamento con atropina e glicopirrolato. La rianimazione è stata necessaria in casi isolati di sovradosaggio grave con conseguente arresto cardiaco.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri ipnotici e sedativi, Codice ATC: N05CM18

Dexmedetomidina è un agonista selettivo dei recettori alfa-2 adrenergici con una vasta gamma di proprietà farmacologiche. Ha un effetto simpaticolitico attraverso l'inibizione del rilascio di noradrenalina nelle terminazioni nervose simpatiche. Gli effetti sedativi sono mediati dalla diminuzione dell'attività di scarica del locus coeruleus, il nucleo noradrenergico predominante che è situato nel tronco encefalico.

La somministrazione di dexmedetomidina ha moderati effetti analgesici e anestetici/analgesici. Gli effetti cardiovascolari dipendono dalla dose; alle velocità d'infusione più basse, gli effetti centrali predominano, portando alla diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. A dosi più elevate, prevalgono gli effetti vasocostrittori periferici, portando ad un aumento delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa, mentre l'effetto bradicardizzante viene ulteriormente enfatizzato. Dexmedetomidina è relativamente priva di effetti depressivi respiratori, quando viene somministrata in monoterapia nei soggetti sani.

Le risposte fisiologiche mediate da adrenorecettori α_2 variano con la localizzazione. Da un punto di vista anestesilogico, l'iperpolarizzazione neuronale è un elemento chiave nel meccanismo d'azione degli agonisti adrenorecettori α_2 a livello centrale e periferico. In generale, l'attivazione presinaptica dell'adrenorecettore α_2 inibisce il rilascio di norepinefrina, interrompendo la propagazione dei segnali del dolore.

L'attivazione post-sinaptica di adrenorecettori α_2 nel sistema nervoso centrale (SNC) inibisce l'attività simpatica e può in tal modo ridurre la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Se combinati, questi effetti possono produrre analgesia, sedazione e ansiolisi. La dexmedetomidina combina tutti questi effetti, evitando

così alcuni degli effetti indesiderati delle terapie con agenti multipli. Sono stati definiti almeno 3 diversi isorecettori α_2 sia tramite studi farmacologici (affinità per gli antagonisti α_2) sia tramite test biologici.

Il recettore adrenergico α_2 media i suoi effetti attivando le proteine regolatorie che legano i nucleotidi guaninici (proteine G). Le proteine G attivate modulano l'attività cellulare segnalando il sistema di un secondo messaggero o modulando l'attività del canale ionico. Il sistema del secondo messaggero, quando viene attivato, conduce a un'inibizione della adenilato ciclasi, che a sua volta dà luogo a una ridotta formazione di adenosina monofosfato 3,5-ciclico (cAMP). Le chinasi specifiche cAMP-dipendenti modificano l'attività di formazione di proteine target che controllano il loro stato di fosforilazione.

La modulazione dell'attività dei canali ionici porta a iperpolarizzazione della membrana cellulare. L'efflusso di potassio attraverso un canale attivato iperpolarizza la membrana eccitabile e fornisce un efficace mezzo di soppressione della scarica neuronale. La stimolazione dell'adrenorecettore α_2 sopprime inoltre l'ingresso del calcio nella terminazione nervosa, che può essere responsabile del suo forte effetto inibitorio sulla secrezione dei neurotrasmettitori. Dal punto di vista dell'anestesista, l'iperpolarizzazione neuronale è un elemento chiave nel meccanismo d'azione degli agonisti degli adrenorecettori α_2 .

In generale, l'attivazione pre-sinaptica dell'adrenorecettore α_2 inibisce il rilascio di norepinefrina, interrompendo la propagazione dei segnali del dolore. L'attivazione post-sinaptica di adrenorecettori α_2 nel sistema nervoso centrale (SNC) inibisce l'attività simpatica e può in tal modo ridurre la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Se combinati, questi effetti possono produrre analgesia, sedazione e ansiolisi. La dexmedetomidina combina tutti questi effetti, evitando così alcuni degli effetti indesiderati delle terapie con agenti multipli. La dexmedetomidina è un agonista degli adrenorecettori α_2 con selettività per gli adrenorecettori α_2 dose-dipendente.

Sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (Intensive Care Unit, ICU)

In studi clinici controllati con placebo condotti in pazienti ricoverati in terapia intensiva nel periodo post-operatorio, precedentemente intubati e sedati con midazolam o propofol, dexmedetomidina ha ridotto significativamente il ricorso urgente a sedativi (midazolam o propofol) e oppioidi durante la sedazione fino ad un massimo di 24 ore. La maggior parte dei pazienti trattati con dexmedetomidina non hanno richiesto alcun trattamento sedativo aggiuntivo. I pazienti potrebbero essere estubati con successo senza interrompere l'infusione di dexmedetomidina.

In una popolazione medicalizzata e ricoverata in terapia intensiva che ha richiesto prevalentemente una sedazione prolungata da lieve a moderata (RASS da 0 a -3) per un massimo di 14 giorni, dexmedetomidina è risultata simile al midazolam (rapporto 1,07; 95% IC 0,971-1,176) e al propofol (rapporto 1,00; 95% IC 0,922-1,075) considerando il tempo nell'intervallo target di sedazione, ha ridotto la durata della ventilazione meccanica rispetto al midazolam e ha ridotto il tempo di intubazione rispetto al midazolam e al propofol. Rispetto a propofol e midazolam, i pazienti sono stati risvegliati più facilmente, sono risultati più cooperativi e maggiormente in grado di comunicare la presenza o meno di dolore. I pazienti trattati con dexmedetomidina hanno avuto più frequentemente ipotensione e bradicardia, ma meno tachicardia rispetto a quelli trattati con midazolam; hanno avuto tachicardia più frequente, ma ipotensione simile ai pazienti trattati con propofol. In uno studio di confronto con midazolam il delirio misurato mediante scala CAM-ICU è risultato ridotto e gli eventi avversi correlati al delirio sono risultati minori per dexmedetomidina rispetto al propofol. I pazienti che sono stati ritirati a causa di sedazione insufficiente sono stati passati a propofol o midazolam. Il rischio di sedazione insufficiente risultava aumentato nei pazienti difficili da sedare con le cure standard immediatamente prima del passaggio di terapia.

Evidenze di efficacia pediatrica sono state osservate in uno studio dose-controllato in ICU in un'ampia popolazione in fase post-operatoria di età compresa tra 1 mese e ≤ 17 anni. Circa il 50% dei pazienti trattati con dexmedetomidina non ha richiesto una terapia di supporto con midazolam durante un periodo di trattamento [mediano] di 20,3 ore, non superiore a 24 ore. Non sono disponibili dati per un trattamento > 24 ore. I dati nei neonati (28-44 settimane di gestazione) sono molto limitati e ristretti a dosi inferiori ($\leq 0,2$ microgrammi/kg/h) (vedere paragrafi 5.2 e 4.4). I neonati possono essere particolarmente sensibili agli effetti

bradicardici di dexmedetomidina in presenza di ipotermia e in condizioni di gittata cardiaca dipendente dalla frequenza cardiaca.

In studi in doppio cieco controllati con medicinale di confronto condotti in Unità di Terapia Intensiva (ICU), l'incidenza della soppressione di cortisolo nei pazienti trattati con dexmedetomidina (n = 778) è stata dello 0,5% rispetto allo 0% nei pazienti trattati con midazolam (n = 338) o propofol (n = 275).

L'evento è stato riportato come lieve in 1 caso e moderato in 3 casi.

sedazione procedurale/sedazione cosciente

La sicurezza e l'efficacia di dexmedetomidina per la sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche è stata valutata in due studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo.

- Lo studio 1 ha valutato le proprietà sedative di dexmedetomidina in pazienti soggetti a diversi interventi/procedure d'elezione eseguiti in anestesia monitorata confrontando la percentuale di pazienti che non necessitavano di ricorso urgente a midazolam per ottenere uno specifico livello di sedazione, usando la scala standardizzata di valutazione di vigilanza/sedazione dell'osservatore (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un'infusione di carico di dexmedetomidina 1 µg/kg (n=129), dexmedetomidina 0,5 µg/kg (n=134) o placebo (soluzione salina normale) (n=63) somministrata nell'arco di 10 minuti e seguita da un'infusione di mantenimento a 0,6 µg/kg/h. L'infusione di mantenimento del medicinale in studio poteva essere titolata da 0,2 µg/kg/h a 1 µg/kg/h per raggiungere il punteggio target di sedazione (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤4). Ai pazienti, secondo le necessità, è stato permesso ricorso urgente a midazolam per raggiungere e/o mantenere un punteggio ≤4 della scala Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale. Dopo aver raggiunto il livello desiderato di sedazione, è stato eseguito blocco anestetico locale o regionale. Le caratteristiche demografiche sono state simili tra la dexmedetomidina e i gruppi placebo.

I risultati di efficacia hanno mostrato che la dexmedetomidina era più efficace rispetto al gruppo placebo quando veniva utilizzata per sedare pazienti non intubati. Il 54% dei pazienti in trattamento con dexmedetomidina 1 µg/kg e il 40% dei pazienti in trattamento con 0,5 µg/kg di dexmedetomidina non hanno necessitato di ricorso urgente a midazolam vs. il 3% dei pazienti trattati con il placebo.

- Lo studio 2 ha valutato l'utilizzo di dexmedetomidina nei pazienti sottoposti a intubazione fibroscopica cosciente prima di una procedura chirurgica o diagnostica.

Le proprietà sedative di dexmedetomidina sono state valutate comparando la percentuale di pazienti che necessitano di ricorso urgente a midazolam per raggiungere o mantenere uno specifico livello di sedazione, utilizzando il punteggio della Scala di Sedazione Ramsay ≥2. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con un'infusione di carico di dexmedetomidina 1 µg/kg (n=55) o placebo (soluzione salina normale) (n=50) somministrata nell'arco di 10 minuti e seguita da un'infusione di mantenimento fissa di 0,7 µg/kg/h. Dopo aver raggiunto il livello desiderato di sedazione, si è verificata topicalizzazione delle vie aeree. Ai pazienti, secondo le necessità, è stato permesso il ricorso urgente a midazolam per raggiungere e/o mantenere un punteggio della Scala di Sedazione di Ramsay ≥2. Le caratteristiche demografiche sono state simili tra dexmedetomidina e i gruppi placebo.

I risultati di efficacia hanno mostrato che la dexmedetomidina era più efficace rispetto al gruppo placebo quando veniva utilizzata per sedare pazienti non intubati. Il 53% dei pazienti in trattamento con dexmedetomidina 1 µg/kg non ha necessitato di ricorso urgente a midazolam vs. il 14% dei pazienti trattati con il placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di dexmedetomidina è stata valutata durante somministrazione endovenosa (e.v.) a breve termine nei volontari sani e durante infusione a lungo termine in pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Distribuzione

Dexmedetomidina mostra un modello di distribuzione a due compartimenti.

Nei volontari sani, presenta una rapida fase di distribuzione con una stima a livello centrale dell'emivita di distribuzione ($t_{1/2\alpha}$) di circa 6 minuti.

La stima media dell'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è di circa 1,9-2,5 h (min 1,35, max 3,68 h) e la stima media del volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è di circa 1,16-2,16 l/kg (90 – 151 litri). La clearance plasmatica (Cl) ha un valore medio stimato di 0,46-0,73 l/h/kg (35,7- 51,1 l/h). Il peso corporeo medio associato a queste stime di V_{ss} e Cl era di 69 kg.

La farmacocinetica plasmatica di dexmedetomidina è simile nei pazienti ricoverati in terapia intensiva dopo infusione > 24 h. I parametri farmacocinetici stimati sono: $t_{1/2}$ circa 1,5 ore, V_{ss} circa 93 litri e Cl circa 43 l/h. La farmacocinetica di dexmedetomidina è lineare nel range di dosaggio 0,2-1,4 µg/kg/h e non c'è accumulo nei trattamenti della durata massima di 14 giorni. Dexmedetomidina è per il 94% legata alle proteine plasmatiche. Il legame alle proteine plasmatiche è costante nell'intervallo di concentrazione compreso fra 0,85 e 85 ng/ml. Dexmedetomidina si lega sia all'albumina sierica umana che alla alfa-1-glicoproteina acida. L'albumina rappresenta la principale proteina di legame di dexmedetomidina nel plasma.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dexmedetomidina viene eliminata principalmente attraverso il metabolismo epatico. Ci sono tre tipi di reazioni metaboliche iniziali; N-glucuronidazione diretta, N-metilazione diretta e ossidazione catalizzata dal citocromo P450. I metaboliti più abbondanti di dexmedetomidina circolanti sono i due isomeri N-glucuronidi. Il metabolita H-1, l'N-metil 3-idrossimetil dexmedetomidina O-glucuronide, è anche uno dei principali metaboliti circolanti dopo la biotrasformazione di dexmedetomidina. Il citocromo P-450 catalizza la formazione di due metaboliti circolanti minori: 3-idrossimetil dexmedetomidina prodotto dalla idrossilazione del gruppo 3-metile di dexmedetomidina e H-3 prodotto dalla ossidazione dell'anello imidazolico. I dati disponibili suggeriscono che la formazione dei metaboliti ossidati è mediata da diverse forme del CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19). Questi metaboliti hanno attività farmacologica trascurabile.

A seguito della somministrazione e.v. di dexmedetomidina marcata radioattivamente, una media del 95% della radioattività è stata rilevata nelle urine e il 4% nelle feci dopo nove giorni. I principali metaboliti escreti nelle urine sono i due isomeri N-glucuronidi, che insieme rappresentano circa il 34% della dose, e la N-metil 3-idrossimetil dexmedetomidina O-glucuronide, che rappresenta il 14,51% della dose. I metaboliti minori quali l'acido carbossilico di dexmedetomidina, la 3-idrossimetil dexmedetomidina e il suo O-glucuronide, comprendono individualmente l'1,11-7,66% della dose. Meno dell'1% del medicinale immodificato è stato recuperato nelle urine. Circa il 28% dei metaboliti ritrovati nell'urina sono metaboliti minori non identificati.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate importanti differenze farmacocinetiche in base al sesso o all'età.

Il legame di dexmedetomidina alle proteine plasmatiche è ridotto nei soggetti con compromissione epatica rispetto ai soggetti sani. La percentuale media di dexmedetomidina libera nel plasma variava dall'8,5% nei soggetti sani al 17,9% nei soggetti con compromissione epatica grave. Nei soggetti con vari gradi di compromissione epatica (Classe di Child-Pugh A, B o C) la clearance epatica di dexmedetomidina era diminuita e il tempo di eliminazione plasmatica $t_{1/2}$ era prolungato. I valori medi della clearance plasmatica di dexmedetomidina non legata alle proteine plasmatiche per i soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave sono stati rispettivamente del 59%, 51% e 32% rispetto a quelli osservati nei soggetti normali sani. Il $t_{1/2}$ medio per i soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave era prolungato a 3,9; 5,4, e 7,4 ore, rispettivamente. Anche se dexmedetomidina viene somministrata fino all'ottenimento dell'effetto, può essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose iniziale/mantenimento nei pazienti con compromissione epatica a seconda del grado di compromissione e della risposta.

La farmacocinetica di dexmedetomidina in soggetti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) non è alterata rispetto ai soggetti sani.

I dati nei neonati (28 - 44 settimane di gestazione) fino ai bambini di 17 anni di età sono limitati. L'emivita di dexmedetomidina nei bambini (da 1 mese a 17 anni) appare simile a quella osservata negli adulti, ma nei neonati (meno di 1 mese) appare superiore. Nei gruppi di età da 1 mese a 6 anni, la clearance plasmatica aggiustata in base al peso corporeo è apparsa più elevata, ma è diminuita nei bambini più grandi. La clearance plasmatica aggiustata in base al peso corporeo nei neonati (meno di 1 mese) è apparsa minore (0,9 l/h/kg) rispetto ai gruppi di età superiore a causa di immaturità. I dati disponibili sono riassunti nella seguente tabella:

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità.

Negli studi di tossicità riproduttiva, dexmedetomidina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile e femminile nel ratto e non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto o nel coniglio. Nello studio sul coniglio la somministrazione per via endovenosa di una dose massima di 96 µg/kg/die ha dato un'esposizione simile a quella osservata clinicamente. Nel ratto, la somministrazione sottocutanea alla dose massima di 200 µg/kg/die ha causato un aumento della mortalità embriofetale e ha ridotto il peso corporeo del feto. Questi effetti erano associati a evidenti segni di tossicità nella madre. Una riduzione del peso corporeo fetale è stata osservata anche nello studio di fertilità nel ratto alla dose di 18 µg/kg/die ed è stata accompagnata da un'ossificazione ritardata a dosi di 54 µg/kg/die. I livelli di esposizione osservati nel ratto sono al di sotto dell'intervallo di esposizione clinica.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli riportati nel paragrafo 6.6.

Studi di compatibilità hanno mostrato un potenziale adsorbimento di dexmedetomidina da parte di alcuni tipi di gomma naturale. Benché la dexmedetomidina sia dosata per raggiungere l'effetto, si consiglia di utilizzare componenti con guarnizioni sintetiche o rivestite in gomma naturale.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica dell'infusione diluita (stabilità della soluzione per infusione) è stata dimostrata per 48 ore a 25°C e in condizioni di refrigerazione (2°C – 8°C).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere le fiale o i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 ml fiale di vetro trasparente di tipo I

2, 5 o 10 ml flaconcini di vetro trasparente di tipo I (con volumi di riempimento di 2, 4 e 10 ml), chiusura in gomma grigia bromobutilica con rivestimento in fluoro polimero.

Confezioni

5 x 2 ml fiale

25 x 2 ml fiale

5 x 2 ml flaconcini

4 x 4 ml flaconcini

5 x 4 ml flaconcini

4 x 10 ml flaconcini

5 x 10 ml flaconcini

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fiale e flaconcini sono destinati ad un uso su singolo paziente.

Preparazione della soluzione

Dexmedetomidina Ever Pharma può essere diluito in glucosio 50 mg/ml (5%), Ringer, mannitolo e soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) al fine di raggiungere la concentrazione richiesta di 4 microgrammi/ml o 8 microgrammi/ml prima della somministrazione. Vedere nella tabella sottostante i volumi necessari per preparare l'infusione.

Nel caso in cui la concentrazione richiesta sia 4 microgrammi/ml:

Volume di Dexmedetomidina Ever Pharma 100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione	Volume di diluente	Volume totale di infusione
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Nel caso in cui la concentrazione richiesta sia 8 microgrammi/ml :

Volume di Dexmedetomidina Ever Pharma 100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione	Volume di diluente	Volume totale di infusione
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

La soluzione deve essere agitata delicatamente per mescolarla bene.

Dexmedetomidina Ever Pharma deve essere controllato visivamente per rilevare la presenza di particelle e cambiamenti di colore prima della somministrazione.

Dexmedetomidina Ever Pharma è compatibile se somministrato con le seguenti soluzioni per via endovenosa e i seguenti medicinali:

Ringer lattato, soluzione di glucosio al 5%, soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), mannitolo 200 mg/ml (20%), sodio tiopentale, etomidate, bromuro di vecuronio, bromuro di pancuronio, succinilcolina, atracurio besilato, cloruro di mivacurio, bromuro di rocuronio, bromuro glicopirrolato, fenilefrina cloridrato, solfato di atropina, dopamina, noradrenalina, dobutamina, midazolam, solfato di morfina, fentanil citrato, plasma-sostituti.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 045003011 - "100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione" 5 fiale in vetro da 2 ml
AIC n. 045003023 - "100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione" 25 fiale in vetro da 2 ml
AIC n. 045003035 - "100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 2 ml
AIC n. 045003047 - "100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione" 4 flaconcini in vetro da 4 ml
AIC n. 045003050 - "100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 4 ml
AIC n. 045003062 - "100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione" 4 flaconcini in vetro da 10 ml
AIC n. 045003074 - "100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08.marzo.2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06.05.2020

Classificazione ai fini della rimborsabilità e prezzo:

Confezioni: «100 microgrammi/ml - concentrato per soluzione per infusione» - 25 fiale in vetro da 2 ml - A.I.C. n. 045003023 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 393,75;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 649,85;

Confezioni: «100 microgrammi/ml - concentrato per soluzione per infusione» - 4 flaconcini in vetro da 4 ml - A.I.C. n. 045003047 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 126,00;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 207,95;

Confezioni: «100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione» - 5 flaconcini in vetro da 4 ml - A.I.C. n. 045003050 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): €157,50;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 259,94;

Confezioni: «100 microgrammi/ml - concentrato per soluzione per infusione» - 4 flaconcini in vetro da 10 ml - A.I.C. n. 045003062 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): €315,00;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €519,88.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Dexmedetomidina Ever Pharma» (Dexmedetomidina) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).