
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 ampułka o pojemności 4 ml zawiera 400 mikrogramów deksmedetomidyny.

Każda ampułka o pojemności 10 ml zawiera 1000 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

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)).
2. 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.

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. Deksmetomidyna 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 deksmedetomidyny, 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 deksmedetomidyna 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 anestetycznej pacjentów w sali operacyjnej lub podczas procedur diagnostycznych. Jeśli produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma jest podawany 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, niedrożności dróg oddechowych, 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 za pomocą pulsoksymetrii.

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 miejscowego znieczulenia lub analgezji. W przypadku bolesnych zabiegów lub gdy konieczne jest zwiększenie głębokości uspokojenia zaleca się zastosowanie dodatkowego leku przeciwbólowego lub sedatywnego (na przykład opioidy, midazolam lub propofol). Szacuje się, że farmakokinetyczny okres półtrwania produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma w fazie dystrybucji wynosi około 6 minut, co można uwzględnić przy ocenie właściwego czasu koniecznego do dostosowania dawki, biorąc pod uwagę działanie innych podawanych leków, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma.

Rozpoczynanie sedacji proceduralnej

- 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.

Podtrzymanie sedacji proceduralnej

- Infuzję podtrzymującą rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 0,6 – 0,7 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.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:

Zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.4), niemniej jednak dostępne ograniczone dane dotyczące sedacji proceduralnej nie wskazują na wyraźną zależność od dawki.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Deksmetomidyna 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.

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. U pacjentów niezaintubowanych należy monitorować oddychanie z powodu ryzyka wystąpienia depresji oddechowej oraz, w niektórych przypadkach, bezdechu (patrz punkt 4.8).

Całkowite ustąpienie działania deksmedetomidyny występuje zazwyczaj po około jednej godzinie po podaniu produktu leczniczego. Jeśli produkt leczniczy użyto w warunkach ambulatoryjnych, należy kontynuować ściśle monitorowanie pacjenta przez co najmniej godzinę (lub dłużej, w zależności od stanu pacjenta), przy czym nadzór lekarski należy kontynuować przez co najmniej jedną dodatkową godzinę w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta.

Ogólne środki ostrożności

Produktu Dexmedetomidine EVER Pharma nie należy podawać w bolusie i nie zaleca się podawania produktu w dawce nasycającej w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM). Z tego powodu, użytkownicy powinni być przygotowani do wdrożenia innego rodzaju sedacji do kontroli ostrego pobudzenia lub podczas zabiegów, szczególnie przez pierwsze godziny ich trwania. Jeśli podczas sedacji proceduralnej konieczne jest szybkie zwiększenie poziomu sedacji, można podać inny środek o działaniu uspokajającym w małym bolusie.

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.

Deksmedetomidyna zwykle nie wywołuje głębokiej sedacji i pacjentów można łatwo wybudzić. Dlatego stosowanie deksmedetomidyny nie jest odpowiednie u pacjentów, którzy nie będą tolerować takiego profilu działania, na przykład u pacjentów wymagających ciągłej głębokiej sedacji.

Nie należy stosować produktu Dexmedetomidine EVER Pharma jako środka do znieczulenia ogólnego, 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, pacjenci powinni opuszczać miejsce, w którym podano produkt leczniczy, pod opieką odpowiedniej osoby towarzyszącej. Pacjentów należy poinstruować, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania innych niebezpiecznych czynności oraz, w miarę możliwości, unikali stosowania innych środków, które mogą mieć działanie uspokajające (np. benzodiazepiny, opioidy, alkohol), przez odpowiedni okres czasu ustalony na podstawie obserwowanego działania deksmedetomidyny, rodzaju zabiegu, jednocześnie podawanych leków, wieku i stanu ogólnego pacjenta.

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, w tym w dawce nasycającej, w celu wykonania zabiegu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki. Patrz punkt 4.2.

Śmiertelność u pacjentów w wieku ≤ 65 lat w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

W pragmatycznym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu SPICE III, obejmującym 3904 dorosłych pacjentów w stanie krytycznym, przebywających w OIOM, deksmedetomidynę stosowano jako podstawowy środek uspokajający i porównywano ją ze standardowym leczeniem. Badanie nie wykazało ogólnej różnicy w 90-dniowej śmiertelności pomiędzy grupą otrzymującą deksmedetomidynę, a grupą poddawaną standardowemu leczeniu (śmiertelność 29,1% w obu grupach), ale zaobserwowano niejednorodny wpływ wieku na śmiertelność. Podawanie deksmedetomidyny było związane ze zwiększoną śmiertelnością w grupie wiekowej ≤ 65 lat (iloraz szans 1,26; 95% przedział ufności 1,02 do 1,56), w porównaniu z alternatywnymi lekami uspokajającymi. Chociaż mechanizm tego działania jest niejasny, ten niejednorodny wpływ na śmiertelność w zależności od wieku był najbardziej widoczny u pacjentów przyjętych z innych powodów niż opieka pooperacyjna i zwiększał się wraz ze wzrostem punktacji w skali APACHE II i zmniejszającym się wiekiem. Należy rozważyć wyniki tych badań wobec oczekiwanych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania deksmedetomidyny u młodszych pacjentów, w porównaniu z alternatywnymi lekami uspokajającymi.

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). Dlatego, deksmedetomidyna nie jest odpowiednia u pacjentów 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 bradykardia 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 receptorów alfa 2 i zgłaszano przypadki przemijającego zahamowania zatokowego. Zgłaszano również przypadki zatrzymania akcji serca, często poprzedzone bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym (patrz punkt 4.8).

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 i nie zaleca się stosowania dawki wysycającej podczas sedacji w OIOM. 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 pojawiają się objawy choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego lub mózgu, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania deksmedetomidyny łącznie ze znieczuleniem podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym z powodu możliwego zwiększonego ryzyka niedociśnienia lub bradykardii.

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

Inne

Po nagłym odstawieniu długotrwale stosowanych agonistów receptorów alfa₂ rzadko występował zespół odstawienia. Należy brać taką możliwość pod uwagę, jeśli u pacjenta występuje pobudzenie i nadciśnienie wkrótce po przerwaniu podawania deksmedetomidyny.

Deksmetomidyna może wywoływać hipertermię, która może być odporna na tradycyjne metody chłodzenia. Należy przerwać stosowanie deksmedetomidyny w razie uporczywej niewyjaśnionej gorączki i nie należy stosować produktu u pacjentów wrażliwych na hipertermię złośliwą.

W związku z leczeniem deksmedetomidyną zgłaszano występowanie moczówki prostej. W razie wystąpienia wielomoczu zaleca się przerwanie stosowania deksmedetomidyny i zbadanie stężenia sodu w surowicy oraz osmolalności moczu.

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, alfentanyle 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 danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania deksmedetomidyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania deksmedetomidyny.

Karmienie piersią

Deksmedetomidyna przenika do mleka ludzkiego, niemniej jednak jej stężenia będą poniżej progu wykrywalności w ciągu 24 godzin po zaprzestaniu leczenia. 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. Dane dotyczące wpływu na płodność u ludzi nie są dostępne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentom należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania innych niebezpiecznych czynności przez odpowiedni okres po otrzymaniu produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma w ramach sedacji proceduralnej.

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 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

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po zastosowaniu deksmedetomidyny podczas sedacji proceduralnej wymieniono poniżej (protokoły badań fazy III zawierały wstępnie ustalone progi dla zgłaszania zmian ciśnienia krwi, częstości oddechów i częstości akcji serca jako działań niepożądanych).

- Niedociśnienie tętnicze (55% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 30% w grupie otrzymującej placebo oraz, doraźnie, midazolam i fentanyl)
- Depresja oddechowa (38% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 35% w grupie otrzymującej placebo oraz, doraźnie, midazolam i fentanyl)
- Bradykardia (14 % w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 4 % w grupie otrzymującej placebo oraz, doraźnie, midazolam i fentanyl)

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 pochodzą z zebranych danych z badań klinicznych, przeprowadzonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej.

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 $< 1/100$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznaną: Moczówka prosta

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Hiperglikemia, hipoglikemia

Niezbyt często: Kwasica metaboliczna, hipoalbuminemia

Zaburzenia psychiczne

Często: Pobudzenie

Niezbyt często: Omamy

Zaburzenia serca

Bardzo często: Bradykardia^{1,2}

Często: Choroba niedokrwienna serca lub zawał, tachykardia

Niezbyt często: Blok przedsionkowo-komorowy¹, zmniejszenie pojemności minutowej serca, zatrzymanie akcji serca¹

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: Niedociśnienie^{1,2}, nadciśnienie^{1,2}

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: Depresja oddechowa^{2,3}

Niezbyt często: Duszność, bezdech

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności², wymioty, suchość w jamie ustnej²

Niezbyt często: Wzdęcie brzucha

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zespół odstawienia, hipertermia

Niezbyt często: Nieskuteczność leku, pragnienie

¹ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

² Działania niepożądane obserwowane również w badaniach dotyczących sedacji proceduralnej

³ Częstość występowania „Często” w badaniach dotyczących sedacji na OIOM

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 glikopirołan. W odosobnionych przypadkach, u pacjentów z wcześniejszą bradykardią, nastąpiła progresja bradykardii do okresów asystolii. Zgłaszano również przypadki zatrzymania akcji serca, często poprzedzone bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym.

Nadciśnienie było związane ze stosowaniem dawki wysycającej i takie działanie 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 (28-44 tydzień 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.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 $60 \mu\text{g}/\text{kg m.c./h}$ przez 36 minut i $30 \mu\text{g}/\text{kg m.c./h}$ przez 15 minut odpowiednio u 20-miesięcznego dziecka i u dorosłego pacjenta. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą bradykardia, niedociśnienie, nadciśnienie, nadmierne uspokojenie, depresja oddechowa 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 glikopirołanu. 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 osiągnięte dzięki zmniejszeniu aktywacji miejsca sinawego jądra podstawnego, znajdującego 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.

Wskazanie 1: Sedacja dorosłych pacjentów w oddziale intensywnej opieki

W kontrolowanych 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 zmniejszyła 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 produktu leczniczego Dexmedetomidine EVER Pharma. Badania prowadzone poza OIOM potwierdziły, że produkt leczniczy Dexmedetomidine EVER Pharma można bezpiecznie podawać pacjentom, u których nie wykonano intubacji dotchawiczej, pod warunkiem odpowiedniego monitorowania.

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] 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 skracając 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 pooperacyjnym 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 (28-44 tydzień ciąży) są bardzo nieliczne i ograniczają się do stosowania małych dawek (≤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, wieloośrodkowych badaniach klinicznych.

- W badaniu 1. pacjenci poddawani planowym zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom przeprowadzanym w warunkach kontrolowanej opieki anestezjologicznej i otrzymujący znieczulenie miejscowe lub regionalne, byli randomizowani do grupy otrzymującej przez 10 minut infuzję dawki wysycającej deksmedetomidyny 1 µg/kg m.c. (n=129) lub 0,5 µg/kg m.c. (n=134) lub placebo (roztwór soli fizjologicznej) (n=63), a następnie otrzymywali podtrzymującą infuzję w dawce 0,6 µg/kg m.c./h. Infuzja podtrzymująca badanego leku mogła być dostosowywana w zakresie od 0,2 µg/kg m.c./h do 1 µg/kg m.c./h. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowy poziom sedacji (w skali Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) bez konieczności podania doraźnej dawki midazolamu, wynosił 54% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1 µg/kg m.c. oraz 40% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 µg/kg m.c., w porównaniu do 3% w grupie otrzymującej placebo. Różnica ryzyka w odsetku pacjentów randomizowanych do grupy deksmedetomidyny w dawce 1 µg/kg m.c. lub do grupy, która otrzymywała deksmedetomidynę w dawce 0,5 µg/kg m.c., niewymagającej doraźnego podawania midazolamu, wynosiła odpowiednio, w porównaniu z placebo, 48% (95% CI: 37%–57%) i 40% (95% CI: 28% - 48%). Mediana (zakres) dawki podawanego doraźnie midazolamu wynosiła 1,5 (0,5–7,0) mg w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1 µg/kg m.c., 2,0 (0,5 - 8,0) mg w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 µg/kg m.c. i 4,0 (0,5–14,0) mg w grupie placebo. Różnica w zakresie średniej doraźnie podawanych dawek midazolamu w grupie otrzymującej 1 µg/kg m.c. lub 0,5 µg/kg m.c. deksmedetomidyny w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio -3,1 mg (95% CI: -3,8 do -2,5) i -2,7 mg (95% CI: -3,3 do -2,1), na korzyść deksmedetomidyny. Mediana czasu do podania pierwszej dawki doraźnej wynosiła 114 minut w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1,0 µg/kg m.c., 40 minut w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 µg/kg m.c. i 20 minut w grupie placebo.
- W badaniu 2. pacjenci, poddawani w warunkach zachowanej świadomości intubacji za pomocą laryngoskopu światłowodowego w znieczuleniu miejscowym byli randomizowani do grupy otrzymującej w infuzji przez 10 minut wysycającą dawkę deksmedetomidyny 1 µg/kg m.c. (n=55) lub placebo (sól fizjologiczna) (n=50), a następnie podawano infuzję podtrzymującą w stałej dawce 0,7 µg/kg m.c./h. 53% pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę nie wymagało dodatkowego podania doraźnej dawki midazolamu w celu utrzymania określonego poziomu sedacji, wynoszącego w skali Ramsay Sedation Scale ≥ 2 , w porównaniu do 14% w grupie otrzymującej placebo. Różnica ryzyka w odsetku pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej deksmedetomidynę, którzy nie wymagali doraźnego podania midazolamu, wynosiła 43% (95% CI: 23% - 57%) w porównaniu z placebo. Średnia doraźna dawka midazolamu wynosiła 1,1 mg w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę i 2,8 mg w grupie placebo. Różnica w zakresie średniej doraźnie podawanych dawek midazolamu wyniosła -1,8 mg (95% CI: -2,7 do -0,86) na korzyść deksmedetomidyny.

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 ($t_{1/2}$) 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 stacjonarnym 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. Deksmedetomidyna wiąże się zarówno z albuminą ludzkiej surowicy, jak i z kwaśną alfa-1-glikoproteiną z albuminą surowicy, jako głównym białkiem wiążącym deksmedetomidynę w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Deksmedetomidyna jest metabolizowana w dużym stopniu w wątrobie. Występują trzy typy początkowych reakcji metabolicznych: bezpośrednia N-koniugacja z kwasem glukuronowym, bezpośrednia N-metylacja i oksydacja katalizowana przez cytochrom P450. Najliczniejsze krążące metabolity deksmedetomidyny to dwa izomeryczne N-glukoronidy. Metabolit H-1, 3-hydroksy-N-metylo-O-glukuronid deksmedetomidyny, jest również znaczącym krążącym produktem metabolizmu deksmedetomidyny. Cytochrom P-450 katalizuje powstawanie dwóch mniej znaczących krążących metabolitów: 3-hydroksymetylo-deksmedetomidyny, powstającej w procesie hydroksylacji w 3 grupie metylowej deksmedetomidyny, i H-3 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 deksmedetomidyny średnio 95% radioaktywności odzyskano w moczu, a 4% w kale po 9 dniach. Głównymi metabolitami występującymi w moczu są dwa izomeryczne N-glukoronidy, które razem stanowią około 34% dawki i 3-hydroksy-N-metylo-O-glukuronid deksmedetomidyny, który stanowi 14,51% dawki. Mniej znaczące metabolity: kwas karboksylowy deksmedetomidyny, 3-hydroksymetylo deksmedetomidyna i jej O-glukuronid 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 deksmedetomidyny z białkami osocza jest mniejsze u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników. Średni odsetek deksmedetomidyny 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 Child-Pugh) wykazywały mniejszy klirens wątrobowy deksmedetomidyny i wydłużony okres półtrwania $t_{1/2}$ w osoczu. Średnie wartości klirensu niezwiązanej deksmedetomidyny 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 deksmedetomidyna 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 deksmedetomidyny 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 (28-44 tydzień ciąży) do dzieci w wieku 17 lat są ograniczone. Deksmedetomidyna 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 deksmedetomidyna nie zmieniała 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 działaniom 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 deksmedetomidyny przez niektóre rodzaje naturalnego kauczuku. Chociaż deksmedetomidyna jest dawkowana do uzyskania efektu, wskazane jest stosowanie uszczelek plastikowych lub powlekanych z naturalnej gumy.

6.3 Okres ważności

4 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, 5 lub 10 ml z bezbarwnego szkła typu I w tekturowym pudełku (z objętością napełniania 2, 4 ml lub 10 ml).

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.

Wielkość opakowania

5 ampulek x 2 ml

25 ampulek x 2 ml

4 ampułki x 4 ml

5 ampulek x 4 ml

4 ampułki x 10 ml

5 ampulek x 10 ml

5 fiolek x 2 ml

4 fiolki x 4 ml

5 fiolek x 4 ml

4 fiolki x 10 ml

5 fiolek x 10 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 produkt 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, bezytan atrakurium, chlorek miwakurium, bromek rokuronium, bromek glikopirołanu, 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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12.07.2023