

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexmedetomidine hameln 4 mikrogramy/ml infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje dexmedetomidin-hydrochlorid odpovídající 4 mikrogramům dexmedetomidinu.

Jedna injekční lahvička s 50 ml infuzního roztoku obsahuje dexmedetomidin-hydrochlorid odpovídající 200 mikrogramům dexmedetomidinu.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 3,5 mg sodíku.

Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje 177 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

pH: 4,5-7,0

Osmolalita: 270-310 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Dexmedetomidine hameln je určen k:

1. Sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), kteří vyžadují úroveň sedace ne hlubší než vzbuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající Richmondově škále agitace a sedace (RASS) 0 až -3).
2. Sedaci neintubovaných dospělých pacientů před a/nebo během diagnostických nebo chirurgických zákroků vyžadujících sedaci, tj. procedurální/bdělá sedace.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

**Indikace 1. K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), kteří vyžadují úroveň sedace ne hlubší než vzbuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající Richmondově škále agitace a sedace (RASS) 0 až -3).**

Pouze k nemocničnímu použití. Dexmedetomidine hameln musí podávat zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s léčbou pacientů vyžadujících intenzivní péči.

#### Dávkování

Pacienti, kteří jsou již intubováni a dostali sedativum, mohou být převedeni na dexmedetomidin s počáteční rychlostí infuze 0,7 mikrogramu/kg/h, kterou lze poté postupně upravovat v rozmezí dávek 0,2 až 1,4 mikrogramu/kg/h, aby v závislosti na reakci pacienta bylo dosaženo požadované úrovně sedace.

U oslabených pacientů je třeba zvážit nižší počáteční rychlost infuze. Dexmedetomidin je velmi účinný a rychlost infuze se uvádí za hodinu. Po úpravě dávky nemusí být nové úrovně sedace v ustáleném stavu dosaženo dříve než za jednu hodinu.

#### *Maximální dávka*

Maximální dávka 1,4 mikrogramu/kg/h nesmí být překročena. Pacienti, u kterých se při maximální dávce dexmedetomidinu nedaří dosáhnout adekvátní úrovně sedace, musí být převedeni na alternativní sedativum.

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

#### *Délka používání*

Nejsou žádné zkušenosti s používáním přípravku Dexmedetomidine hameln po dobu delší než 14 dní. Používání přípravku Dexmedetomidine hameln po dobu delší než toto období musí být pravidelně přehodnocováno.

### **Indikace 2. K sedaci neintubovaných dospělých pacientů před a/nebo během diagnostických nebo chirurgických zákroků vyžadujících sedaci, tj. procedurální/bdělá sedace.**

Dexmedetomidine hameln musí podávat pouze lékař se zkušenostmi s anestezií pacientů na operačním sále nebo během diagnostických výkonů. Pokud je přípravek Dexmedetomidine hameln podáván k bdělé sedaci, pacienti musí být nepřetržitě sledováni osobami, které se nepodílejí na provádění diagnostického nebo chirurgického zákroku. Pacienti musí být nepřetržitě sledováni, zda se u nich nevyskytují časně známky hypotenze, hypertenze, bradykardie, respirační deprese, obstrukce dýchacích cest, apnoe, dyspnoe a/nebo poruchy saturace kyslíkem (viz bod 4.8). Podání kyslíku musí být okamžitě dostupné a v případě indikace okamžitě zahájené. Saturace kyslíkem musí být monitorována pulsním oxymetrem.

Dexmedetomidine hameln se podává jako nasycovací infuze následovaná udržovací infuzí. V závislosti na výkonu může být k dosažení požadovaného klinického účinku nutná současná lokální anestezie nebo analgezie. Doplňková analgezie nebo sedativa (např. opioidy, midazolam nebo propofol) se doporučují v případě bolestivých zákroků, nebo pokud je nutné prohloubení sedace. Farmakokinetický distribuční poločas dexmedetomidinu byl odhadnut na přibližně 6 minut, což je spolu s účinky jiných podaných přípravků nutné vzít v úvahu při posuzování vhodné doby potřebné pro dosažení požadovaného klinického účinku dexmedetomidinu.

#### *Zahájení procedurální sedace*

Nasycovací infuze 1,0 mikrogramu/kg během 10 minut. Pro méně invazivní postupy, jako je oční chirurgie, může být vhodná nasycovací infuze 0,5 mikrogramu/kg podaná během 10 minut.

#### *Udržování procedurální sedace*

Udržovací infuze se obvykle zahajuje rychlostí 0,6-0,7 mikrogramu/kg/h a titruje se k dosažení požadovaného klinického účinku dávkami v rozmezí 0,2 až 1 mikrogramu/kg/h. Rychlost udržovací infuze musí být upravena tak, aby bylo dosaženo požadované úrovně sedace.

### **Zvláštní populace**

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů většinou není potřeba přizpůsobovat dávku (viz bod 5.2). Zdá se, že starší pacienti mají zvýšené riziko hypotenze (viz bod 4.4), ale omezené údaje dostupné z procedurální sedace nenaznačují jasnou souvislost s dávkou.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost dexmedetomidinu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však doporučit dávkování.

#### Způsob podání

Dexmedetomidine hameln se před použitím nesmí ředit: je dodáván připravený k použití. Nesmí se míchat s jinými přípravky.

Dexmedetomidin se musí podávat pouze jako intravenózní infuze pomocí kontrolovaného infuzního zařízení.

Dexmedetomidin nesmí být podáván jako bolusová dávka. Viz také obecná opatření, bod 4.4.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Pokročilá srdeční blokáda (stupeň 2 nebo 3) bez zajištění kardiostimulací.

Nekontrolovaná hypotenze.

Akutní cerebrovaskulární stavy.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Monitorování

Dexmedetomidin je určen k použití na operačním sále v prostředí intenzivní péče a během diagnostických procedur. Použití v jiném prostředí se nedoporučuje. Všichni pacienti musí mít během infuze dexmedetomidinu kontinuální monitorování srdce. U neintubovaných pacientů je třeba kvůli riziku respirační deprese a v některých případech apnoe monitorovat respiraci (viz bod 4.8).

Bylo hlášeno, že čas do zotavení po použití dexmedetomidinu je přibližně jedna hodina. Při použití v ambulantním prostředí má pečlivé sledování pokračovat po dobu alespoň jedné hodiny (nebo déle v závislosti na stavu pacienta), přičemž lékařský dohled má pokračovat nejméně jednu další hodinu, aby byla zajištěna bezpečnost pacienta.

#### Obecná opatření

Dexmedetomidin se nemá podávat jako bolusová dávka a na JIP se nasycovací dávka nedoporučuje. Uživatelé proto musí být připraveni použít alternativní sedativum kvůli akutní kontrole agitovanosti nebo během procedur, zejména během několika prvních hodin léčby. Během procedurální sedace lze použít malý bolus jiného sedativa, pokud je požadován rychlý nástup sedace.

U některých pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin, byla při stimulaci pozorována probuditelnost a bdělost. Toto samo o sobě nemá být považováno za důkaz nedostatečné účinnosti při absenci jiných klinických známek a symptomů.

Dexmedetomidin obvykle nezpůsobuje hlubokou sedaci a pacient může být snadno vzbuzen.

Dexmedetomidin není proto vhodný u pacientů, kteří netolerují tento profil účinků, např. u pacientů vyžadujících nepřetržitou hlubokou sedaci.

Dexmedetomidin se nesmí používat jako celková indukční anestetická látka pro intubaci ani k zajištění sedace při použití myorelaxancia.

Na rozdíl od jiných sedativ nemá dexmedetomidin antikonvulzivní účinek, a tak nepotlačuje epileptickou aktivitu.

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

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

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

#### Starší pacienti

Opatrnosti je třeba při podávání dexmedetomidinu starším pacientům. Pacienti nad 65 let mohou být při podání dexmedetomidinu, včetně nasycovací dávky, více náchylní k hypotenzii. Je třeba uvážit redukci dávky. Viz bod 4.2.

#### Mortalita u pacientů ve věku $\leq 65$ let na JIP

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

#### Kardiovaskulární účinky a opatření

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

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

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

Pacienti s poruchou periferní autonomní činnosti (např. v důsledku poranění míchy) mohou mít po zahájení podávání dexmedetomidinu mnohem výraznější hemodynamické změny, proto mají být léčeni opatrně.

Přechodná hypertenze byla pozorována především během nasycovací dávky ve spojení s periferními vazokonstrikčními účinky dexmedetomidinu a nasycovací dávka se při sedaci u pacientů na JIP nedoporučuje. Léčba hypertenze obvykle nebyla nutná, ale může být vhodné snížit rychlost kontinuální infuze.

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

Vzhledem k možnému zvýšení rizika hypotenze nebo bradykardie je třeba při používání dexmedetomidinu spolu se spinální nebo epidurální anestezí postupovat opatrně.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

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

#### Pacienti s neurologickými poruchami

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

#### Ostatní

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

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

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

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 177 mg sodíku v 50ml lahvičku, což odpovídá 8,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou dle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podávání dexmedetomidinu s anestetiky, sedativy, hypnotiky a opioidy pravděpodobně povede k zesílení účinků, včetně účinku sedativního, anestetického a kardiorespiračního. Specifické studie potvrdily zvýšené účinky při podání s izofluranem, propofolem, alfentanilem a midazolamem.

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

Inhibice CYP enzymů, včetně CYP2B6, dexmedetomidinem byla studována na inkubovaných lidských jaterních mikrozomech. *In vitro* studie naznačují, že existuje interakční potenciál *in vivo* mezi dexmedetomidinem a látkami s dominantním metabolizmem CYP2B6.

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

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o použití dexmedetomidinu u těhotných žen nejsou k dispozici nebo jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Dexmedetomidine hameln se nesmí podávat těhotným ženám, pokud klinický stav ženy léčbu dexmedetomidinem nevyžaduje.

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dexmedetomidin má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti musí být poučeni, aby po podání dexmedetomidinu k procedurální sedaci se po vhodné dobu zdrželi řízení nebo jiných nebezpečných činností.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

##### Indikace 1: Sedace dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče):

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

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

##### Indikace 2: Procedurální/bdělá sedace

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky dexmedetomidinu při procedurální sedaci jsou uvedeny níže (protokoly klinických studií fáze III obsahují předem definované prahové hodnoty pro hlášení změn krevního tlaku, dechové a tepové frekvence jako nežádoucích účinků).

- Hypotenze (55 % ve skupině s dexmedetomidinem vs. 30 % ve skupině s placebem, která dostávala jako záchrannou léčbu midazolam a fentanyl)
- Respirační deprese (38 % ve skupině s dexmedetomidinem vs. 35 % ve skupině s placebem, která dostávala jako záchrannou léčbu midazolam a fentanyl)
- Bradykardie (14 % ve skupině s dexmedetomidinem vs. 4 % ve skupině s placebem, která dostávala jako záchrannou léčbu midazolam a fentanyl)

### Přehled nežádoucích účinků v tabulkové formě

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

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována pomocí následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA | Velmi časté  | Časté   | Méně časté   | Není známo         |
|--|--|---|--|--------------------|
| Endokrinní poruchy                             |  |   |  | Diabetes insipidus |
| Poruchy metabolismu a výživy                   |  | Hyperglykémie, hypoglykémie                                 | Metabolická acidóza, hypalbuminémie  |                    |
| Psychiatrické poruchy                          |  | Agitovanost   | Halucinace   |                    |
| Srdeční poruchy                                | Bradykardie <sup>1,2</sup>                           | Ischemie nebo infarkt myokardu, tachykardie                 | Atrioventrikulární blokáda <sup>1</sup> , snížený minutový objem, srdeční zástava <sup>1</sup> |                    |
| Cévní poruchy                                  | Hypotenze <sup>1,2</sup> , hypertenze <sup>1,2</sup> |   |  |                    |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy     | Respirační deprese <sup>2,3</sup>                    |   | Dyspnoe, apnoe   |                    |
| Gastrointestinální poruchy                     |  | Nauzea <sup>2</sup> , zvracení, sucho v ústech <sup>2</sup> | Abdominální distenze   |                    |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace      |  | Abstinenční syndrom, hypertermie                            | Neúčinnost léku, žízeň   |                    |

<sup>1</sup> Viz část Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>2</sup> Nežádoucí reakce pozorované také ve studiích s procedurální sedací

<sup>3</sup> Frekvence výskytu „časté“ ve studiích sedace na JIP

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Klinicky významná hypotenze nebo bradykardie má být léčena tak, jak je popsáno v bodě 4.4.

U relativně zdravých subjektů mimo JIP, léčených dexmedetomidinem, vedla bradykardie příležitostně k sinusové zástavě nebo pauze. Symptomy reagovaly na zvednutí nohou a podání anticholinergik, jako je atropin nebo glykopyrolát. V ojedinělých případech bradykardie u pacientů s již existující bradykardií progredovala do období asystolie. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, které často předcházela bradykardie nebo atrioventrikulární blokáda.

Hypertenze byla spojena s použitím nasycovací dávky a tento nežádoucí účinek lze snížit vyvarováním se takové nasycovací dávce nebo snížením rychlosti infuze nebo velikosti nasycovací dávky.

### Pediatrická populace

Byla hodnocena léčba dětí, převážně po operaci, starších než 1 měsíc, probíhající po dobu až 24 hodin na jednotce intenzivní péče. U těchto dětí byl prokázán podobný bezpečnostní profil jako u dospělých. Údaje u novorozenců (28. – 44. gestační týden) jsou velmi omezené a týkají se udržovacích dávek  $\leq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . V literatuře se uvádí jediný případ hypotermické bradykardie u novorozence.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48 100 00 Praha 10, email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz).

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Několik případů předávkování dexmedetomidinem bylo hlášeno jak v klinických studiích, tak v rámci postmarketingového sledování. Ohlášená nejvyšší rychlost infuze dexmedetomidinu v těchto případech dosáhla až 60 µg/kg/h po dobu 36 minut u 20měsíčního dítěte a 30 µg/kg/h po dobu 15 minut u dospělého. Mezi nejčastější nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s předávkováním patří bradykardie, hypotenze, hypertenze, nadměrná sedace, respirační deprese a srdeční zástava.

### Léčba

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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

Dexmedetomidin je relativně oprostěný od respiračně depresivních účinků při podávání zdravým subjektům v monoterapii.

#### Sedace dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče)

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

Dexmedetomidin se podobal midazolamu (poměr 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) a propofolu (poměr 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) v cílovém rozmezí sedace u převážně léčené populace z hlediska času požadovaného k prodloužené lehké až středně těžké sedace (RASS 0 až -3) na JIP po dobu až 14 dnů, snížil trvání mechanické ventilace ve srovnání s midazolamem a snížil dobu do extubace ve srovnání s

midazolamem a propofolem. Ve srovnání s propofolem i midazolamem byli pacienti snadněji probuzeni, lépe spolupracovali a dokázali lépe sdělovat, zda mají či nemají bolesti. Pacienti léčení dexmedetomidinem měli častěji hypotenzi a bradykardii, ale méně tachykardie než pacienti, kteří dostávali midazolam, a častější tachykardii, ale obdobnou hypotenzi jako pacienti léčení propofolem. Delirium měřené stupnicí CAM-ICU se ve studii snížilo ve srovnání s midazolamem a nežádoucí účinky související s deliriem byly u dexmedetomidinu ve srovnání s propofolem nižší. Pacienti, u kterých bylo podávání ukončeno z důvodu nedostatečné sedace, byli převedeni buď na propofol nebo midazolam. Riziko nedostatečné sedace bylo zvýšeno u pacientů s obtížnou sedací standardní léčbou bezprostředně před změnou léčby.

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

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

#### Procedurální/bdělá sedace

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

Studie 1: hodnotila sedativní vlastnosti dexmedetomidinu u pacientů, kteří podstupovali různé elektivní chirurgické zákroky/výkony prováděné pod monitorovanou anesteziologickou péčí a v lokální/regionální anestezii. Pacienti byli randomizováni a dostali nasycovací infuzi dexmedetomidinu buď v dávce  $1 \mu\text{g/kg}$  ( $n=129$ ) nebo  $0,5 \mu\text{g/kg}$  ( $n=134$ ) nebo placebo (fyziologický roztok) ( $n=63$ ) podanou během 10 minut a následovanou udržovací infuzí zahájenou dávkou  $0,6 \mu\text{g/kg/h}$ . Udržovací infuze studovaného léku mohla být titrována od  $0,2 \mu\text{g/kg/h}$  do  $1 \mu\text{g/kg/h}$  pro dosažení cílového skóre sedace (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale  $\leq 4$ ). Celkem 54 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin v dávce  $1 \mu\text{g/kg}$  a 40 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin  $0,5 \mu\text{g/kg}$ , nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem v porovnání s 3 % pacientů dostávajících placebo. Rozdíl mezi subjekty s dexmedetomidinem v dávce  $1 \mu\text{g/kg}$  a  $0,5 \mu\text{g/kg}$  nevyžadujícími záchrannou léčbu midazolamem byl 48 % (95% CI: 37 % - 57 %) a 40 % (95% CI: 28 % - 48 %) ve srovnání s placebem. Střední dávka (rozmezí) záchranné dávky midazolamu byla 1,5 (0,5 – 7,0) mg ve skupině pacientů s dexmedetomidinem v dávce  $1 \mu\text{g/kg}$ , 2,0 (0,5 – 8,0) mg ve skupině pacientů s dexmedetomidinem v dávce  $0,5 \mu\text{g/kg}$  a 4,0 (0,5 – 14,0) mg ve skupině placebo. Rozdíl v průměrné záchranné dávce midazolamu mezi subjekty s dexmedetomidinem  $1 \mu\text{g/kg}$  a  $0,5 \mu\text{g/kg}$  byl -3,1 mg (95% CI: -3,8 - -2,5) a -2,7 mg (95% CI: -3,3 - -2,1) ve prospěch dexmedetomidinu. Střední čas pro první záchrannou dávku byl 114 minut u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce  $1 \mu\text{g/kg}$ , 40 minut u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce  $0,5 \mu\text{g/kg}$  a 20 minut ve skupině placebo.

Studie 2: hodnotila dexmedetomidin u pacientů, kteří podstupovali bdělou intubaci s optickými vlákny (flexibilním laryngoskopem) při lokální anestezii. Pacienti byli randomizováni a dostávali nasycovací infuzi dexmedetomidinu v dávce  $1 \mu\text{g/kg}$  ( $n=55$ ) nebo placebo (fyziologický roztok) ( $n=50$ ) podanou během 10 minut a následovanou fixní udržovací infuzí  $0,7 \mu\text{g/kg/h}$ . Pro dosažení skóre Ramsayho stupnice sedace  $\geq 2$  nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem 53 % pacientů ve skupině s dexmedetomidinem a 14 % pacientů ve skupině placebo. Rozdíl mezi subjekty s dexmedetomidinem nevyžadujícími záchrannou léčbu midazolamem byl 43 % (95% CI: 23 % - 57%) ve srovnání s placebem. Průměrná dávka záchranné léčby midazolamem byla 1,1 mg ve skupině s dexmedetomidinem a 2,8 mg ve skupině placebo. Rozdíl v průměrné dávce midazolamu byl -1,8 mg (95% CI: -2,7 - -0,86) ve prospěch dexmedetomidinu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Distribuce

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

### Biotransformace a eliminace

Dexmedetomidin se eliminuje extenzivním metabolismem v játrech. Existují tři typy počátečních metabolických reakcí; přímá N-glukuronidace, přímá N-metylce a cytochromem P450 katalyzovaná oxidace. Nejčtenějšími cirkulujícími metabolity dexmedetomidinu jsou dva izomerické N-glukuronidy.

Metabolit H-1, N-metyl 3-hydroxymetyl dexmedetomidin O-glukuronid je také hlavním cirkulujícím produktem biotransformace dexmedetomidinu. Cytochrom P-450 katalyzuje tvorbu dvou vedlejších cirkulujících metabolitů, 3-hydroxymetyl dexmedetomidinu vytvořeného hydroxylací ve 3-metylové skupině dexmedetomidinu a H-3 vytvořeného oxidací v imidazolovém prstenci. Dostupné údaje naznačují, že tvorba oxidovaných metabolitů je zprostředkována několika formami CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 a CYP2C19). Tyto metabolity mají zanedbatelnou farmakologickou aktivitu.

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

### Zvláštní populace

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

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

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

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

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný  
Voda pro injekce

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

*Neotevřená lahvička*  
42 měsíců

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Čirá, bezbarvá injekční lahvička ze skla třídy I o objemu 50 ml, uzavřená pryžovou/brombutylovou zátkou a odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1x50 ml, 5x50 ml a 10x50 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Dexmedetomidine hameln je již naředěn a připraven k použití. Používá se bez předchozího ředění. Pouze k jednorázovému použití.

Používat pouze čirý roztok bez viditelných částic a zbarvení.

Roztok se má použít ihned po otevření.

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

57/364/23-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 9. 2025

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 9. 2025