

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexmedetomidine FMK 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidin-hydrochlorid ekvivalentní 100 mikrogramům dexmedetomidinu.

Jedna 2ml ampulka obsahuje 200 mikrogramů dexmedetomidinu.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 200 mikrogramů dexmedetomidinu.

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje 400 mikrogramů dexmedetomidinu.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 1 000 mikrogramů dexmedetomidinu.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý, bezbarvý roztok, pH 4,5–7,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), u kterých je vyžadován stupeň sedace ne hlubší než probuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající stupni 0 až -3 dle stupnice RASS, *Richmond Agitation-Sedation Scale*).

K sedaci neintubovaných dospělých pacientů před a/nebo během diagnostických nebo chirurgických výkonů vyžadujících sedaci, tj. procedurální sedaci/sedaci při vědomí (*awake sedation*).

4.2 Dávkování a způsob podání

K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), u kterých je vyžadován stupeň sedace ne hlubší než probuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající stupni 0 až -3 dle stupnice RASS, *Richmond Agitation-Sedation Scale*).

Pouze k nemocničnímu použití. Dexmedetomidine FMK musí podávat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů vyžadujících intenzivní péči.

Způsob podání

Dexmedetomidine FMK se musí podávat pouze jako naředěná intravenózní infuze pomocí kontrolovaného infuzního zařízení. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Dávkování

Pacienti, kteří jsou již intubováni a sedováni, mohou být převedeni na dexmedetomidin s počáteční rychlostí infuze 0,7 mikrogramu/kg/h, kterou lze pak postupně upravovat v rozmezí dávky od 0,2 do 1,4 mikrogramu/kg/h, aby bylo dosaženo požadovaného stupně sedace, v závislosti na odpovědi pacienta. U křehkých pacientů je třeba zvážit nižší počáteční rychlost infuze. Dexmedetomidin je velmi silný a rychlost infuze se uvádí za hodinu. Po přizpůsobení dávky může trvat dosažení nového ustáleného stavu sedace až jednu hodinu.

Maximální dávka

Maximální dávka 1,4 mikrogramu/kg/h nesmí být překročena. Pacienti, u kterých se nedosáhlo adekvátního

stupně sedace s maximální dávkou dexmedetomidinu, musejí být převedeni na alternativní sedativum.

Použití nasycovací dávky přípravku Dexmedetomidine FMK při sedaci na JIP se nedoporučuje, neboť je spojeno se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků. V případě potřeby lze podat propofol nebo midazolam, dokud se neprojeví klinické účinky dexmedetomidinu.

Doba používání

Nejsou žádné zkušenosti s používáním přípravku Dexmedetomidine FMK po dobu delší než 14 dnů. Používání přípravku Dexmedetomidine FMK po dobu delší než toto období, je nutné pravidelně přehodnocovat.

K sedaci neintubovaných dospělých pacientů před a/nebo během diagnostických nebo chirurgických výkonů vyžadujících sedaci, tj. procedurální sedaci/sedaci při vědomí (*awake sedation*).

Dexmedetomidine FMK musí podávat pouze lékař se zkušenostmi s vedením anestezie u pacientů na operačním sále nebo během diagnostických výkonů. Pokud se Dexmedetomidine FMK podává k sedaci při vědomí, pacient musí být nepřetržitě sledován osobami, které se neúčastní provádění diagnostického nebo chirurgického výkonu. Pacienti musí být nepřetržitě monitorováni pro 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 FMK se podává jako nasycovací infuze následovaná udržovací infuzí. V závislosti na výkonu může být potřebná současně podaná lokální anestezie nebo analgezie, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Doplňková analgezie nebo sedativa (např. opioidy, midazolam nebo propofol) se doporučují v případě bolestivých výkonů nebo pokud je nutné prohloubení sedace. Farmakokinetický distribuční poločas přípravku Dexmedetomidine FMK byl odhadnut přibližně na 6 minut, to je nutné brát v úvahu, spolu s účinkem dalších podaných léčiv, při posuzování vhodné doby potřebné pro dosažení požadovaného klinického účinku přípravku Dexmedetomidine FMK.

Zahájení procedurální sedace:

- Nasycovací infuze dávkou 1,0 mikrogram/kg během 10 minut. U méně invazivních procedur, jako oční chirurgie, může být dostatečná nasycovací infuze dávkou 0,5 mikrogramu/kg během 10 minut.

Udržování procedurální sedace:

- Udržovací infuze je obvykle zahajována dávkou 0,6–0,7 mikrogramu/kg/hodinu a je titrována k dosažení požadovaného klinického účinku dávkami v rozmezí 0,2 až 1 mikrogram/kg/hodinu. Rychlost udržovací infuze musí být upravena tak, aby bylo dosaženo požadovaného stupně sedace.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nevyžaduje 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 přípravku Dexmedetomidine FMK u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná

doporučení ohledně dávkování.

4.3 Kontraindikace

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

Pokročilý srdeční blok (stupeň 2 nebo 3) bez zajištění kardiostimulací.

Nekontrolovaná hypotenze.

Akutní cerebrovaskulární příhoda.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

Dexmedetomidine FMK je určen k použití na jednotce intenzivní péče, operačním sále a během diagnostických procedur. Používání v jiném prostředí se nedoporučuje. U všech pacientů se během infuze přípravku Dexmedetomidine FMK musí provádět nepřetržité monitorování srdeční činnosti. U neintubovaných pacientů je třeba monitorovat respiraci kvůli riziku respirační deprese a v některých případech apnoe (viz bod 4.8).

Doba zotavení po použití dexmedetomidinu byla udávána v délce přibližně jedné hodiny. Při použití u ambulantních pacientů je nutné pacienta pečlivě sledovat nejméně 1 hodinu (nebo déle, v závislosti na stavu pacienta) a lékařský dohled má pokračovat nejméně další hodinu, aby se zajistila pacientova bezpečnost.

Obecná opatření

Dexmedetomidine FMK se nesmí podávat jako bolusová dávka a u pacientů na jednotce intenzivní péče není doporučena nasycovací dávka. Podávající lékaři musí být proto připraveni na použití alternativního sedativa k akutní kontrole agitovanosti nebo během procedur, zvláště v několika prvních hodinách léčby. Během procedurální sedace se může použít malý bolus jiného sedativa, pokud se požaduje rychlé zvýšení stupně sedace.

U některých pacientů, kteří dostávali přípravek Dexmedetomidine FMK, byla při stimulaci pozorována probuditelnost a bdělost. To samo se nemá považovat za důkaz nedostatečné účinnosti, nejsou-li přítomné další klinické známky a příznaky.

Dexmedetomidin obvykle nezpůsobuje hlubokou sedaci a pacient může být snadno probuzen. Dexmedetomidin není proto vhodný u pacientů, kteří netolerují tento profil účinků, např. u pacientů vyžadujících nepřetržitou hlubokou sedaci.

Dexmedetomidine FMK se nesmí používat jako přípravek k indukci celkové anestezie při intubaci ani k zajištění sedace při použití myorelaxancií.

Dexmedetomidin nemá antikonvulzivní účinek některých jiných sedativ, a tak nebude potlačovat probíhající epileptickou aktivitu.

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

Dexmedetomidine FMK není určen pro pacientem řízenou sedaci. Nejsou k dispozici adekvátní údaje.

Jestliže je Dexmedetomidine FMK použit u ambulantních pacientů, pacienti musí být obvykle propuštěni do péče vhodné osoby. Pacienty je třeba poučit, aby se vyhnuli po určitou dobu řízení dopravních prostředků 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, provedený výkon, současně podanou léčbu, věk a stav pacienta.

Opatrnosti je třeba při podávání dexmedetomidinu starším pacientům. Pacienti starší 65 let mohou být náchylnější k hypotenzii při podání dexmedetomidinu, včetně nasycovací dávky, k procedurální sedaci. Je třeba zvážit redukci dávky. Viz bod 4.2.

Mortalita u pacientů ve věku ≤ 65 let na JIP

V pragmatické randomizované kontrolované studii SPICE III se 3 904 kriticky nemocnými dospělými

pacienty na JIP byl dexmedetomidin použit jako primární sedativum a porovnán s obvyklou péčí.

Nebyl zjištěn žádný celkový rozdíl v 90denní mortalitě mezi dexmedetomidinem a skupinou s obvyklou péčí (mortalita 29,1 % v obou skupinách), ale byla pozorována heterogenita vlivu věku na mortalitu.

Dexmedetomidin byl spojen se zvýšenou mortalitou ve věkové skupině ≤ 65 let (poměr šancí 1,26; 95% interval spolehlivosti 1,02 až 1,56) ve srovnání s alternativními sedativy. Ačkoli mechanismus není jasný, tato heterogenita vlivu věku na mortalitu byla nejvýraznější u pacientů přijatých z jiných důvodů než pooperační péče a zvyšovala se s rostoucím skóre APACHE II a s klesajícím věkem. Tato zjištění je třeba zvážit ve vztahu k očekávanému klinickému přínosu dexmedetomidinu ve srovnání s alternativními sedativy u mladších pacientů.

Kardiovaskulární účinky a opatření

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

Je třeba dbát opatrnosti při podávání dexmedetomidinu pacientům s preexistující bradykardií. Údaje o účincích přípravku Dexmedetomidine FMK u pacientů se srdeční frekvencí < 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 pomalou klidovou srdeční frekvencí 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 zvláštní péče (viz bod 4.3). Hypotenze obvykle nevyžaduje specifickou léčbu, ale tam, kde je to nutné, musí být podávající lékaři připraveni zasáhnout pomocí snížení dávky, podání tekutin a/nebo vazopresiv.

U pacientů s poruchou periferní autonomní aktivity (např. v důsledku poranění míchy) se mohou po zahájení podávání dexmedetomidinu projevit mnohem výraznější hemodynamické změny, a proto je třeba na léčbu důsledně dohlížet.

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

Lokální vasokonstrikce při vyšších koncentracích může být významnější u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo těžkou cerebrovaskulární chorobou, které je nutné pozorně monitorovat. Snížení dávky nebo vysazení léčby je třeba zvážit u pacientů, u nichž se projeví známky srdeční nebo cerebrální ischemie.

Vzhledem k možnému zvýšení rizika hypotenze nebo bradykardie je třeba opatrnosti při používání dexmedetomidinu spolu se spinální nebo epidurální anestezií.

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 nebo prodlouženého účinku v důsledku snížené clearance dexmedetomidinu.

Pacienti s neurologickými poruchami

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

Ostatní

Agonisté alfa-2 receptorů se při náhlém vysazení po dlouhém používání vzácně pojí s abstinenciími

reakcemi. Tuto možnost je třeba zvážit, jakmile se u pacienta projeví agitovanost a hypertenze krátce po vysazení dexmedetomidinu.

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

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.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podávání dexmedetomidinu s anestetiky, sedativy, hypnotiky a opioidy pravděpodobně povede k zesílení účinků, včetně účinků sedativních, anestetických a kardiopulmonálních. 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 může být nutné snížit dávkování dexmedetomidinu nebo doprovodného anestetika, sedativa, hypnotika nebo opioidu.

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

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

Možnost zesílených hypotenzních a bradykardických účinků se má 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 podávání dexmedetomidinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Dexmedetomidine FMK nemá být podáván v těhotenství, 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 kojené děti nelze vyloučit. Je třeba se rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit léčbu dexmedetomidinem, a vzít přitom v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Ve studii fertility na potkaních neměl dexmedetomidin žádný účinek na samčí nebo samičí fertilitu. Údaje o fertilitě u člověka nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti musí být poučeni, aby po dostatečně dlouhou dobu po procedurální sedaci přípravkem Dexmedetomidine FMK neřídili dopravní prostředky, ani neprováděli jiné nebezpečné činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Sedace dospělých pacientů na JIP:

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

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

Procedurální sedace/sedace při vědomí:

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence, od nejčastějších, podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Endokrinní poruchy	Není známo	Diabetes insipidus
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperglykemie, hypoglykemie
	Méně časté	Metabolická acidóza, hypoalbuminemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost
	Méně časté	Halucinace
Srdeční poruchy	Velmi časté	Bradykardie ^{1,2}
	Časté	Ischemie nebo infarkt myokardu, tachykardie
	Méně časté	Atrioventrikulární blokáda ¹ , snížený srdeční výdej, srdeční zástava ¹
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze ^{1,2} , hypertenze ^{1,2}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Respirační deprese ^{2,3}
	Méně časté	Dyspnoe, apnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea ² , zvracení, sucho v ústech ²
	Méně časté	Abdominální distenze

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Abstinenční syndrom, hypertermie
	Méně časté	Neúčinnost přípravku, žízeň

¹ Viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“

² Nežádoucí účinky pozorované ve studiích s procedurální sedací

³ Frekvence výskytu „časté“ ve studiích se sedací na JIP

Popis vybraných nežádoucích účinků

Klinicky významná hypotenze nebo bradykardie se má léčit tak, jak je popsáno v bodě 4.4.

U relativně zdravých pacientů mimo JIP léčených dexmedetomidinem vedla bradykardie občas k sinusové zástavě nebo pauze. Příznaky reagovaly na elevaci dolních končetin a anticholinergika jako je atropin nebo glykopyrronium-bromid. V ojedinělých případech u pacientů s preexistující bradykardií progredovala bradykardie do období asystolie. Byly také hlášeny případy srdeční zástavy, často po předchozí bradykardii nebo atrioventrikulární blokádě.

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

Pediatrická populace

Byla hodnocena léčba dětí starších než 1 měsíc, převážně po operaci, probíhající po dobu až 24 hodin na JIP. U těchto dětí byl prokázán podobný bezpečnostní profil jako u dospělých. Údaje u novorozenců (28.– 44. gestační týden) jsou velmi omezené a vztahují se na udržovací dávky menší než 0,2 µg/kg/h. V literatuře se uvádí jediný případ hypotermické bradykardie u novorozence.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Několik případů předávkování dexmedetomidinem bylo hlášeno jak v klinických studiích, tak v postmarketingových údajích. 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. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s předávkováním zahrnovaly bradykardii, hypotenzi, hypertenzi, nadměrnou sedaci, respirační depresi a srdeční zástavu.

Léčba

V případech předávkování s klinickými příznaky je nutné infuzi dexmedetomidinu omezit nebo ukončit. Očekávané účinky jsou především kardiovaskulární a je třeba je léčit, jak je klinicky indikováno (viz bod 4.4). Při vysoké koncentraci může být hypertenze výraznější než hypotenze.

V klinických studiích se případy sinusové zástavy buď spontánně zvrátily, nebo reagovaly na léčbu atropinem a glykopyrronium-bromidem. 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 receptorů s širokou škálou farmakologických vlastností. Má sympatolytický účinek zprostředkovaný snižováním uvolňování norepinefrinu v sympatických nervových zakončeních. Sedativní účinky jsou zprostředkovány snížením neuronální aktivity (*firing*) z *locus coeruleus*, dominantního noradrenergického jádra, které se nachází v mozgovém kmeni. Dexmedetomidin má analgetické a anesteticky/analgeticky šetřící účinky. Kardiovaskulární účinky závisejí na dávce – při nižších rychlostech infuze převládají centrální účinky, jež vedou ke snížení srdeční 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 má jen minimální respiračně depresivní účinky při podávání zdravým subjektům v monoterapii.

Sedace dospělých pacientů na JIP:

V placebem kontrolovaných studiích pooperační populace na JIP, nejdříve intubované a sedované midazolamem nebo propofolem, Dexmedetomidine FMK významně snížil potřebu záchranné sedace (midazolamu nebo propofolu) i opioidů v průběhu sedace po dobu až 24 hodin. Většina pacientů

s dexmedetomidinem nevyžadovala dodatečnou sedativní léčbu. Pacienti mohli být úspěšně extubováni bez přerušení infuze přípravkem Dexmedetomidine FMK. Studie v prostředí mimo JIP potvrdily, že Dexmedetomidine FMK lze bezpečně podávat pacientům bez endotracheální intubace za předpokladu, že je zavedeno patřičné monitorování.

Dexmedetomidin se podobal midazolamu (poměr 1,07; 95% CI 0,971; 1,176) a propofolu (poměr 1,00; 95% CI 0,922; 1,075) z hlediska času v cílovém rozmezí sedace u převážně léčené populace, která vyžadovala prodlouženou lehkou až střední sedaci (RASS 0 až -3) na JIP po dobu až 14 dnů, ve srovnání s midazolamem zkrátit trvání mechanické ventilace a ve srovnání s midazolamem a propofolem zkrátit dobu do extubace. Ve srovnání s propofolem i midazolamem byli pacienti snadněji probuzeni, lépe spolupracovali a dokázali lépe sdělovat, zda mají či nemají bolesti. Pacienti léčení dexmedetomidinem měli častěji hypotenzi a bradykardii, ale méně často tachykardii než pacienti, kteří dostávali midazolam, a častěji tachykardii, ale srovnatelně 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 nižší u dexmedetomidinu ve srovnání s propofolem.

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 ve věku od 1 měsíce až do 17 let, které byly většinou po operaci. Přibližně 50 % pacientů léčených dexmedetomidinem nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem během léčby s mediánem trvání 20,3 hodin, nepřesahující 24 hodin. Údaje o léčbě delší než 24 hodin nejsou dostupné. Údaje u novorozenců (28.–44. gestační týden) jsou velmi omezené a vztahují se na nízké dávky (< 0,2 µg/kg/h) (viz body 5.2 a 4.4). Novorozenci mohou být obzvláště citliví na bradykardické účinky přípravku Dexmedetomidine FMK v přítomnosti hypotermie a v podmínkách srdečního výdeje závislého na srdečním frekvenci.

Ve dvojité zaslepené komparátoře kontrolovaných studiích 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 hlášena jako lehká a ve 3 případech jako středně těžká.

Procedurální sedace/sedace při vědomí:

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

Studie 1 randomizovala pacienty, kteří podstupovali elektivní chirurgické výkony prováděné pod monitorovanou anesteziologickou péčí a v lokální/regionální anestezii, k podání nasycovací infuze dexmedetomidinu buď v dávce 1 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 129$) nebo 0,5 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 134$) nebo placebo (fyziologický roztok) ($n = 63$) podané během 10 minut a následné udržovací infuze zahájené 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 $\mu\text{g/kg/h}$. Podíl pacientů, kteří dosáhli cílového stupně sedace (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale* ≤ 4) bez potřeby záchranné léčby midazolamem, byl 54 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin v dávce 1 $\mu\text{g/kg}$, a 40 % pacientů, kteří dostávali dexmedetomidin v dávce 0,5 $\mu\text{g/kg}$, v porovnání s 3 % pacientů dostávajících placebo. Rozdíl rizika v poměru subjektů randomizovaných do skupin s dexmedetomidinem v dávce 1 $\mu\text{g/kg}$ a 0,5 $\mu\text{g/kg}$ nevyžadujících záchrannou léčbu midazolamem byl 48 % (95% CI: 37–57 %), respektive 40 % (95% CI: 28–48 %) ve srovnání s placebem. Střední dávka (rozsah) záchranné léčby midazolamem byla 1,5 (0,5 – 7,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 1 $\mu\text{g/kg}$, 2,0 (0,5–8,0) mg u skupiny pacientů s dexmedetomidinem v dávce 0,5 $\mu\text{g/kg}$ a 4,0 (0,5–14,0) mg ve skupině s placebem. Rozdíl ve středních dávkách záchranné léčby midazolamem ve skupinách s dexmedetomidinem v dávce 1 $\mu\text{g/kg}$ a 0,5 $\mu\text{g/kg}$ byl ve srovnání se skupinou s placebem -3,1 mg (95% CI: -3,8 až -2,5), respektive -2,7 mg (95% CI: -3,3 až -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 s placebem.

- Studie 2 randomizovala pacienty, kteří podstupovali intubaci flexibilním fibroskopem při vědomí v lokální anestezii, k podání nasycovací infuze dexmedetomidinu v dávce 1 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 55$) nebo placebo (fyziologický roztok) ($n = 50$) podané během 10 minut a následné fixní udržovací infuze 0,7 $\mu\text{g/kg/h}$. Pro udržení úrovně sedace > 2 podle *Ramsay Sedation Scale* 53 % pacientů ve skupině s dexmedetomidinem nevyžadovalo záchrannou léčbu midazolamem ve srovnání s 14 % pacientů ve skupině s placebem. Rozdíl rizika v poměru subjektů randomizovaných do skupin s dexmedetomidinem nevyžadujících 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 s placebem. Rozdíl v průměrech dávky záchranné léčby midazolamem byl -1,8 mg (95% CI: -2,7 až -0,86) ve prospěch dexmedetomidinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Distribuce

Dexmedetomidin se projevuje jako dvoukompartmentový dispoziční model. U zdravých dobrovolníků vykazuje rychlou distribuční fázi s centrálním odhadem poločasu distribuce ($t_{1/2\alpha}$) asi 6 minut. Průměrný odhad poločasu terminální 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 litrů).

Plazmatická clearance (Cl) má střední odhadovanou hodnotu 0,46 až 0,73 l/h/kg (35,7 až 51,1 l/h). Průměrná tělesná hmotnost pojící 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 $\mu\text{g/kg/h}$ a nekumuluje 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 lidský sérový albumin jako hlavní vazebný protein dexmedetomidinu v plazmě, tak na alfa-1-kyselé glykoprotein.

Biotransformace a eliminace

Dexmedetomidin se eliminuje extenzivním metabolismem v játrech. Existují tři typy počátečních metabolických reakcí; přímá N-glukuronidace, přímá N-metylace a oxidace katalyzovaná cytochromem P450. Nejčetnějšími cirkulujícími metabolity dexmedetomidinu jsou dva izomerické N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-metyl-3-hydroxymetyldexmedetomidin-O-glukuronid je také hlavním cirkulujícím produktem biotransformace dexmedetomidinu. Cytochrom P450 katalyzuje tvorbu dvou vedlejších cirkulujících metabolitů, 3-hydroxymetyldexmedetomidinu vytvořeného hydroxylací na 3-metylové skupině dexmedetomidinu a H-3 vytvořeného oxidací v imidazolovém kruhu. Dostupné údaje naznačují, že tvorba oxidovaných metabolitů je zprostředkována několika formami CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 a CYP2C19). Tyto metabolity mají zanedbatelnou farmakologickou aktivitu.

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

Zvláštní populace

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

Vazba dexmedetomidinu na plazmatické proteiny 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 Pugh) měly sníženou hepatální clearance 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 (v uvedeném pořadí) pozorovaných u normálních zdravých subjektů. Průměrný $t_{1/2}$ u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se prodloužil na 3,9; 5,4 a 7,4 hodin (v uvedeném pořadí). I když se dexmedetomidin podává podle účinku, může být nutné zvážit snížení počáteční/udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater v závislosti na stupni poruchy funkce a na reakci.

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

Údaje u novorozenců (28. – 44. gestační týden) a dětí až 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) je delší. Ve věkových skupinách 1 měsíc až 6 let se plazmatická clearance vztažená na tělesnou hmotnost jevila vyšší, ale u starších dětí klesala. Plazmatická clearance vztažená na tělesnou hmotnost se jevila u novorozenců (ve věku 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)	$t_{1/2}$ (h)
Do 1 měsíce	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 až < 6 měsíců	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 až < 12 měsíců	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 až < 24 měsíců	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 roky až < 6 let	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)

6 až < 17 let	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)
---------------	----	-------------------	-------------------

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po 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 vedlo intravenózní podání maximální dávky 96 µg/kg/den k podobným expozicím, jaké byly pozorovány klinicky. 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 expoziční hladiny u potkanů jsou nižší než klinické expoziční rozmezí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte ampulky nebo injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky ze skla třídy I o objemu 2 ml

Injekční lahvičky ze skla třídy I o objemu 3, 6 nebo 10 ml (s plnicím objemem 2, 4 a 10 ml) uzavřené pryžovými zátkami a hliníkovými těsněními s plastovými víčky.

Velikosti balení:

1 x 2 ml ampulka

25 x 2 ml ampulky

1 x 2 ml injekční lahvička

5 x 2 ml injekční lahvičky

25 x 2 ml injekční lahvičky

1 x 4 ml injekční lahvička

4 x 4 ml injekční lahvičky

1 x 10 ml injekční lahvička

4 x 10 ml injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ampulky a injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití u jednoho pacienta.

Příprava roztoku

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

Pokud je požadovaná koncentrace 4 mikrogramy/ml:

Objem přípravku Dexmedetomidine FMK 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok	Objem ředícího roztoku	Celkový objem infuze
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Pokud je požadovaná koncentrace 8 mikrogramů/ml:

Objem přípravku Dexmedetomidine FMK 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok	Objem ředícího roztoku	Celkový objem infuze
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Roztok se má zlehka protřepat, aby se dobře promísil.

Dexmedetomidine FMK se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a nedošlo ke změně zbarvení.

Je prokázáno, že Dexmedetomidine FMK je kompatibilní při podávání s následujícími intravenózními roztoky a léčivými přípravky:

Ringerův infuzní roztok s natrium-laktátem, 5% roztok glukózy, injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), mannitol o koncentraci 200 mg/ml (20%), sodná sůl thiopentalu, etomidát, vekuronium-bromid, pankuronium-bromid, suxamethonium, atrakurium-besylát, mivakurium-chlorid, rokuronium-bromid, glykopyrronium-bromid, fenylefrin-hydrochlorid, atropin-sulfát, dopamin, norepinefrin, dobutamin, midazolam, morfin-sulfát, fentanyl-citrát a náhrada plazmy.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Farmak International Sp. z o.o.

ul. Koszykowa 65

00-667 Warszawa

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

57/604/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 8. 2026