

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexmedetomidine Farmak, 100 mikrogramów/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL koncentratu zawiera chlorowoderek deksmedetomidyny w ilości odpowiadającej 100 mikrogramom deksmedetomidyny.

Jedna ampulka o pojemności 2 mL zawiera 200 mikrogramów deksmedetomidyny.

Jedna fiolka o pojemności 2 mL zawiera 200 mikrogramów deksmedetomidyny.

Jedna fiolka o pojemności 4 mL zawiera 400 mikrogramów deksmedetomidyny.

Jedna fiolka o pojemności 10 mL zawiera 1000 mikrogramów deksmedetomidyny.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony do sedacji dorosłych pacjentów Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) wymagających poziomu sedacji nie głębszego niż pobudzenie w reakcji na głos (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)).

Produkt leczniczy przeznaczony do sedacji niezaintubowanych dorosłych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/z zachowaniem świadomości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych. Produkt leczniczy Dexmedetomidine Farmak powinien podawać pracownik opieki medycznej wyspecjalizowany w leczeniu pacjentów wymagających intensywnej opieki.

Sposób podawania

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

Dawkowanie

U pacjentów już zaintubowanych i znieczulonych można rozpocząć stosowanie deksmedetomidyny w początkowej dawce dożylniej 0,7 mikrogramów/kg mc./h i stopniowo ją dostosowywać, w zakresie dawek od 0,2 do 1,4 mikrogramów/kg mc./h w zależności od reakcji pacjenta na lek, w celu osiągnięcia pożądanego poziomu sedacji. U pacjentów osłabionych należy wziąć pod uwagę mniejszą dawkę początkową. Deksmedetomidyna jest bardzo silnym lekiem i szybkość infuzji podano w dawce na **godzinę**. Po dostosowaniu dawki, uzyskanie na nowo stabilnego poziomu sedacji u pacjenta może trwać nawet godzinę.

Dawka maksymalna

Nie należy przekraczać dawki 1,4 mikrogramów/kg mc./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 wysycającej produktu leczniczego Dexmedetomidine Farmak do sedacji w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej, ponieważ jej stosowanie wiąże się ze wzrostem występowania działań niepożądanych. W razie potrzeby można podać propofol lub midazolam do czasu, aż deksmedetomidyna zacznie działać.

Okres stosowania

Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Dexmedetomidine Farmak przez okres dłuższy niż 14 dni. Stosowanie produktu leczniczego Dexmedetomidine Farmak dłużej niż przez taki okres powinno być regularnie ponownie oceniane.

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

Produkt leczniczy Dexmedetomidine Farmak może być podawany tylko przez personel medyczny przeszkolony w opiece anestezjologicznej nad pacjentami w sali operacyjnej lub podczas procedur diagnostycznych. Jeśli produkt leczniczy Dexmedetomidine Farmak jest podawany do wywołania sedacji z zachowaną świadomością, pacjent powinien być w sposób ciągły monitorowany przez osobę, która nie jest zaangażowana w procedurę diagnostyczną, ani zabieg chirurgiczny. Pacjenta należy w ciągły sposób monitorować pod kątem wystąpienia wczesnych objawów 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 potrzeby. Należy monitorować wysycenie krwi tlenem za pomocą pulsoksymetrii.

Produkt leczniczy Dexmedetomidine Farmak jest podawany w infuzji nasycającej, a następnie w infuzji podtrzymującej. W zależności od zabiegu konieczne może być zastosowanie jednocześnie znieczulenia miejscowego lub analgezji, w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego.

W przypadku bolesnych zabiegów lub gdy konieczne jest głębokie uspokojenie, zaleca się zastosowanie dodatkowego leku przeciwbólowego lub sedatywnego (na przykład opioidu, midazolamu lub propofolu). Szacuje się, że farmakokinetyczny okres półtrwania produktu leczniczego Dexmedetomidine Farmak w fazie dystrybucji wynosi około 6 minut, co należy wziąć pod uwagę przy ocenie właściwego czasu dostosowania dawki, uwzględniając działanie innych podawanych leków, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego produktu leczniczego Dexmedetomidine Farmak.

Rozpoczynanie sedacji proceduralnej

- Podanie w infuzji nasycającej dawki 1 mikrograma/kg mc. przez 10 minut. W przypadku mniej inwazyjnych procedur, takich jak zabiegi okulistyczne, może wystarczyć dawka 0,5 mikrograma/kg mc. przez 10 minut.

Podtrzymanie sedacji proceduralnej

- Infuzję podtrzymującą rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 0,6-0,7 mikrograma/kg mc./h i stopniowo dostosowuje do uzyskania wymaganego działania klinicznego, w zakresie dawek

od 0,2 mikrograma/kg mc./h do 1 mikrograma/kg mc./h Szybkość infuzji podtrzymującej należy dostosować do docelowego poziomu sedacji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Wydaje się, iż ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4), niemniej jednak ograniczone dane dotyczące sedacji proceduralnej nie wskazują wyraźnej zależności od dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dexmedetomidine Farmak 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.

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 Farmak jest przeznaczony do podawania na oddziale intensywnej opieki medycznej, w sali operacyjnej lub na sali zabiegowej i nie zaleca się stosowania go w innych warunkach. Podczas infuzji produktu leczniczego Dexmedetomidine Farmak u wszystkich pacjentów należy prowadzić ciągle monitorowanie pracy serca. U pacjentów bez zastosowanej intubacji należy monitorować oddychanie w związku z ryzykiem 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, konieczne jest dla bezpieczeństwa pacjenta kontynuowanie ścisłego monitorowanie jeszcze przez przynajmniej godzinę (lub dłużej), w zależności od jego stanu).

Ogólne środki ostrożności

Produktu leczniczego Dexmedetomidine Farmak nie należy podawać w bolusie. Nie zaleca się również podawania produktu w dawce nasycającej w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej. 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 Farmak po stymulacji byli pobudzeni i przytomni. Sam ten fakt, gdy brak innych klinicznych oznak i objawów, nie dowodzi nieskuteczności leku.

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

Nie należy stosować produktu Dexmedetomidine Farmak jako środka do znieczulenia ogólnego, indukującego intubację, ani w celu osiągnięcia sedacji podczas stosowania środka zwiotczającego mięśnie.

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania deksmedetomidyny w skojarzeniu z innymi substancjami uspokajającymi lub wpływającymi na układ krążenia, ponieważ może wystąpić efekt addytywny.

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

Jeśli produkt leczniczy Dexmedetomidine Farmak podawany jest w warunkach ambulatoryjnych, wymagana jest obecność osoby towarzyszącej pacjentowi podczas opuszczania przez niego miejsca, w którym podano lek. Pacjentom należy zalecić, 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. Należy wziąć pod uwagę działanie deksmedetomidyny, rodzaj zabiegu, jednocześnie podawane leki, wiek i stan ogólny pacjenta.

Należy zachować ostrożność podczas podawania deksmedetomidyny pacjentom w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku, powyżej 65 lat, są bardziej podatni na niedociśnienie tętnicze podczas podawania deksmedetomidyny, w tym w dawce wysycającej, 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 porównywaną 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. Choć 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.

Wpływ na układ krążenia 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 Farmak 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 Farmak. 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 należy zachować szczególną ostrożność (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 i/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 stosując produkt leczniczy u takich pacjentów. Przemijające nadciśnienie obserwowano głównie podczas podawania dawki wysycającej w związku z działaniem deksmedetomidyny zwężającym obwodowe naczynia krwionośne; nie zaleca się stosowania dawki wysycającej podczas sedacji w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej. 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 dokładną obserwacją. Jeśli u pacjentów pojawią się objawy choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego lub mózgu, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania tego produktu leczniczego.

Należy zachować ostrożność w wypadku podawania deksmedetomidyny podczas znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego, z uwagi na możliwe zwiększone ryzyko 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. Dexmedetomidyna może zmniejszać przepływ krwi w mózgu, co należy brać pod uwagę podczas wyboru leku.

Inne

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

Deksmedetomidyna 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 moczojki prostej. W razie wystąpienia wielomoczu zaleca się przerwanie stosowania deksmedetomidyny i zbadanie stężenia sodu w surowicy oraz osmolalności moczu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji prowadzono jedynie u pacjentów dorosłych.

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

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

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie należy podawać produktu Dexmedetomidine Farmak podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia deksmedetomidyną.

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, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniu płodności u szczurów nie wykazano działania deksmedetomidyny na płodność samców ani samic. Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentom, którzy otrzymywali produkt leczniczy Dexmedetomidine Farmak w celu sedacji proceduralnej należy zalecić, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów i wykonywania innych niebezpiecznych czynności przez odpowiedni czas.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po podaniu deksmedetomidyny należą niedociśnienie, nadciśnienie i bradykardia, występujące odpowiednio u około 25%, 15% i 13% pacjentów. Niedociśnienie i bradykardia były również najczęstszymi ciężkimi działaniami związanymi z deksmedetomidyną występującymi odpowiednio u 1,7% i 0,9% losowo wybranych pacjentów Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM).

Sedacja proceduralna/z zachowaniem świadomości

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po zastosowaniu deksmedetomidyny podczas sedacji proceduralnej należą (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 zostały wymienione ze względu na częstość występowania, od najczęstszych, zgodnie z następującą klasyfikacją:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	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-komorowy ¹ , zmniejszenie pojemności minutowej serca, zatrzymanie akcji serca ¹

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	Nudności ² , wymioty, suchość w jamie ustnej ²
	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 także w badaniach dotyczących sedacji proceduralnej.

³ Częstość występowania „Często” w badaniach dotyczących sedacji w 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 glikopirrolan. 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 lub zmniejszając szybkości 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 ≤ 0,2 mcg/kg mc./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 22 492 13 01

faks: +48 22 492 13 09

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, zgłaszano kilka przypadków przedawkowania deksmedetomidyny. Największa szybkość infuzji deksmedetomidyny wymieniana w takich przypadkach osiągała 60 µg/kg mc./h przez 36 minut i 30 µg/kg mc./h przez 15 minut odpowiednio u 20-miesięcznego dziecka i u dorosłego pacjenta. Do najczęściej

występujących działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem 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 glikopirolanu. 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 alfa 2 o szerokim zakresie właściwości farmakologicznych. Wywiera działanie sympatolityczne, hamując uwalnianie noradrenaliny w zakończeniach nerwów współczulnych. Działania sedacyjne są osiągane 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 podawania infuzji przeważają działania ogólnoustrojowe, prowadząc do zmniejszenia częstości skurczów serca i ciśnienia krwi. Po większych dawkach przeważa działanie kurczące obwodowe naczynia krwionośne, prowadząc do zwiększenia oporu naczyniowego w krążeniu ustrojowym i ciśnienia krwi, przy nadal nasilonym efekcie spowolnienia czynności serca. Deksmedetomidyna względnie nie powoduje hamowania oddychania po podaniu w monoterapii zdrowym ochotnikom.

Sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonych u pacjentów przebywających po zabiegach na oddziale intensywnej opieki medycznej, którzy poprzednio zostali zaintubowani i otrzymywali midazolam lub propofol, deksmedetomidyna znacznie zmniejszała zapotrzebowanie zarówno na doraźny lek uspokajający (midazolam lub propofol), jak i opioidy, podczas sedacji trwającej do 24 godzin. Większość pacjentów, którzy otrzymali deksmedetomidynę, nie wymagała dodatkowego leku uspokajającego. U pacjentów możliwa była pomyślna ekstubacja bez przerywania infuzji deksmedetomidyny. Badania prowadzone poza oddziałami OIOM potwierdziły, że można bezpiecznie podawać deksmedetomidynę pacjentom bez rurki 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 zakresu sedacji, głównie w populacji pacjentów wymagającej długiej lekkiej lub umiarkowanej sedacji (od 0 do -3 w skali RASS) na oddziale OIOM przez okres do 14 dni, skracała czas trwania mechanicznej wentylacji w porównaniu do midazolamu i skracała czas do ekstubacji w porównaniu do midazolamu i propofolu. W porównaniu zarówno do propofolu, jak i do midazolamu, łatwiej można było wybudzić pacjentów, pacjenci lepiej współpracowali z lekarzem i lepiej mogli 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 podobne 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 przy zastosowaniu standardowej terapii bezpośrednio przed zamianą leku.

Dowody skuteczności leku u dzieci wykazano w badaniu z kontrolowaną dawką prowadzonym na oddziale intensywnej opieki medycznej w dużej grupie pacjentów w wieku od 1 miesiąca do ≤ 17 lat w okresie pooperacyjnym. Około 50% pacjentów leczonych deksmedetomidyną nie wymagało pomocniczego podania midazolamu podczas okresu leczenia wynoszącego [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 małych dawek ($\leq 0,2$ mcg/kg mc./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 u pacjentów z 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.

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 wybranym 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 wysycającą dawkę deksmedetomidyny: albo 1 $\mu\text{g/kg mc.}$ ($n = 129$), albo 0,5 $\mu\text{g/kg mc.}$ ($n = 134$) lub placebo (roztwór soli fizjologicznej) ($n = 63$), a następnie otrzymywali podtrzymującą infuzję w dawce startowej 0,6 $\mu\text{g/kg mc./h}$. Infuzja podtrzymująca badanego leku mogła być dostosowywana w zakresie od 0,2 $\mu\text{g/kg mc./h}$ do 1 $\mu\text{g/kg mc./h}$. 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 $\mu\text{g/kg mc.}$ oraz 40% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 $\mu\text{g/kg mc.}$, w porównaniu do 3% w grupie otrzymującej placebo. Różnica ryzyka w odsetku pacjentów randomizowanych do grupy deksmedetomidyny w dawce 1 $\mu\text{g/kg mc.}$ lub do grupy, która otrzymywała deksmedetomidynę w dawce 0,5 $\mu\text{g/kg mc.}$, niewymagająca podawania doraźnej dawki midazolamu wynosiła, odpowiednio w odniesieniu do placebo, 48% (95% CI: 37% - 57%) i 40% (95% CI: 28% - 48%). Mediana (zakres) dawki podawanego doraźnie midazolamu, wynosiła 1,5 mg (0,5 mg - 7 mg) w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1 $\mu\text{g/kg mc.}$, 2 mg (0,5 mg - 8 mg) w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 $\mu\text{g/kg mc.}$ i 4 mg (0,5 mg - 14 mg) w grupie placebo. Różnica w doraźnie podawanych dawkach midazolamu między grupami otrzymującymi 1 $\mu\text{g/kg mc.}$ lub 0,5 $\mu\text{g/kg mc.}$ deksmedetomidyny wobec 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 $\mu\text{g/kg mc.}$, 40 minut w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 $\mu\text{g/kg mc.}$ 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 przez 10 minut wysycającą dawkę deksmedetomidyny 1 $\mu\text{g/kg mc.}$ ($n = 55$) lub placebo (roztwór soli fizjologicznej) ($n = 50$), a następnie otrzymywali podtrzymującą infuzję w dawce 0,7 $\mu\text{g/kg mc./h}$. 53% pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce

1 µg/kg mc. nie wymagało dodatkowego podania doraźnej dawki midazolamu, w celu osiągnięcia 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 deksmedetomidyny, którzy nie wymagali podania doraźnej dawki midazolamu, wynosiła w odniesieniu do placebo 43% (95% CI: 23% - 57%). Średnia doraźna dawka midazolamu wynosiła 1,1 mg w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę i 2,8 mg w grupie placebo. Różnica w doraźnie podawanych dawkach 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 OIOM.

Dystrybucja

Deksmedetomidyna wykazuje dwukompartamentowy model dostępności. U zdrowych ochotników lek wykazuje szybką fazę dystrybucji z oceną centralną okresu półtrwania ($t_{1/2\alpha}$) wynoszącą około 6 minut. Średnia ocena okresu półtrwania ($t_{1/2}$) w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 1,9 do 2,5 h (min 1,35, 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 godziny. 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 µg/kg/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 glukoronowym, 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-glukoronid 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 utlenianych metabolitów pośredniczy kilka postaci CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19). Metabolity te wykazują aktywność nieistotną farmakologicznie.

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 izomerowe N-glukoronidy, które razem stanowią około 34% dawki i 3-hydroksy-N-metylo-Oglukoronid deksmedetomidyny, który stanowi 14,51% dawki. Mniej znaczące metabolity: kwas karboksylowy deksmedetomidyny, 3-hydroksymetylo deksmedetomidyna i jej O-glukoronid indywidualnie stanowią od 1,11 do 7,66% dawki. Mniej niż 1% substancji czynnej jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. W przybliżeniu 28% metabolitów w moczu to niezidentyfikowane mniej istotne metabolity.

Szczególne 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 w przypadku 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. Chociaż deksmedetomidyna jest podawana do uzyskania działania, 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/młodzieży 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 wpływała na płodność samców i 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 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 tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po odtworzeniu postaci leku przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać ampułki lub fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki o pojemności 2 mL ze szkła typu I.

Fiolki o pojemności 3, 6 lub 10 mL ze szkła typu I (z objętością napełniania 2, 4 mL lub 10 mL), z gumowym korkiem i aluminiową uszczelką z plastikową zakrętką.

Wielkości opakowań

1 ampułka x 2 mL
25 ampułek x 2 mL
1 fiolka x 2 mL
5 fiolek x 2 mL
25 fiolek x 2 mL
1 fiolka x 4 mL
4 fiolki x 4 mL
1 fiolka x 10 mL
4 fiolki 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 leczniczy Dexmedetomidine Farmak 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 Farmak 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 Farmak 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 leczniczy Dexmedetomidine Farmak należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek materii i odbarwień.

Wykazano, że produkt Dexmedetomidine Farmak 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, sukcynylcholina, bezytan atrakurium, chlorek miwakurium, bromek rokuronium, bromek glikopirolanu, chlorowodorek fenylefryny, siarczan atropiny, dopamina, noradrenalina, dobutamina, midazolam, siarczan morfiny, cytrynian fentanylu i substytuty osocza.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
i DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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