

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml от концентрата съдържа дексмететомидинов хидрохлорид (dexmedetomidine hydrochloride), еквивалентен на 100,0 микрограма дексмететомидин.

Всеки флакон от 2 ml съдържа 200 микрограма дексмететомидин.

Всеки флакон от 4 ml съдържа 400 микрограма дексмететомидин.

Всеки флакон от 10 ml съдържа 1000 микрограма дексмететомидин.

Концентрацията на крайния разтвор след разреждане трябва да бъде или 4 микрограма/ml или 8 микрограма/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е прозрачен, безцветен разтвор, с pH 4,5–7,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За седация на възрастни пациенти в ОИЛ (отделение за интензивно лечение), при които се изисква ниво на седирание, което да не е по-дълбоко от реагиране в отговор на говорна стимулация (съответства на оценка за степен на седация от 0 до -3 по скалата за седирание-възбуда на Richmond (Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS))).

За седация на неинтубирани възрастни пациенти преди и/или по време на диагностични или хирургични процедури, изискващи седация, тоест седация при процедури/будна седация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За седация на възрастни пациенти в ОИЛ (отделение за интензивно лечение), при които се изисква ниво на седирание, което да не е по-дълбоко от реагиране в отговор на говорна стимулация (съответства на оценка за степен на седация от 0 до -3 по скалата за седирание-възбуда на Richmond (Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS))).

Само за болнична употреба. Дексмететомидин Accord трябва да се прилага от медицински специалисти, с опит в овладяване на състояния при пациенти, при които се изисква интензивно лечение.

Дозировка

Пациенти, които са вече интубирани и седирани могат да преминат на дексмететомидин при начална скорост на инфузия 0,7 микрограма/kg/h, която след това може да се коригира

постепенно в рамките на дозовия интервал от 0,2 до 1,4 микрограма/kg/h, с цел да се постигне желаното ниво на седация, в зависимост от отговора на пациента. При уязвими пациенти трябва да се мисли за по-ниска начална скорост на инфузията. Дексмететомидин е много мощен и скоростта на инфузия се определя на **час**. След корекция на дозата, ново стационарно ниво на седирание не може да бъде постигнато до един час.

Максимална доза

Максималната доза от 1,4 микрограма/kg/h не трябва да се надвишава. При пациенти, при които не е постигнато адекватно ниво на седация с максимална доза дексмететомидин, трябва да се премине към алтернативно седативно средство.

Употребата на натоварваща доза Дексмететомидин Accord при седация в ОИЛ не се препоръчва и е свързана с увеличаване на нежеланите реакции. При необходимост могат да се приложат пропофол или мидазолам, докато се постигне стабилизиране на клиничните ефекти на дексмететомидин.

Продължителност

Липсва опит за употреба на дексмететомидин за период, надхвърлящ 14 дни. Употребата на дексмететомидин за по-дълъг от този период трябва периодично да се подлага на преоценка.

За седация на неинтубирани възрастни пациенти преди и/или по време на диагностични или хирургични процедури, изискващи седация, тоест седация при процедури/будна седация.

Дексмететомидин Accord трябва да се прилага само от медицински специалисти, квалифицирани в прилагането на анестезия на пациенти в операционната зала или по време на диагностични процедури. Когато Дексмететомидин Accord се прилага за седация при запазено съзнание, пациентите трябва непрекъснато да се наблюдават от лица, които не участват в провеждането на диагностичната или хирургичната процедура. Пациентите трябва да се наблюдават непрекъснато за ранни признаци на хипотония, хипертония, брадикардия, респираторна депресия, обструкция на дихателните пътища, апнея, диспнея и/или кислородна десатурация (вж. точка 4.8).

Допълнителен кислород трябва да има на непосредствено разположение и да се прилага, когато е показано. Кислородната сатурация трябва да се следи чрез пулсова оксиметрия.

Дексмететомидин Accord се прилага като натоварваща инфузия, последвана от поддържаща инфузия. В зависимост от процедурата може да се наложи едновременно приложение на локална анестезия или аналгезия, за да се постигне желания клиничен ефект. Допълнителна аналгезия или седативи (например опиоиди, мидазолам или пропофол) се препоръчват в случай на болезнени процедури или ако е необходима по-голяма дълбочина на седация. Фармакокинетичният полуживот на разпределение на дексмететомидин се изчислява на около 6 минути, което трябва да се има предвид, заедно с ефектите на други прилагани лекарства, когато се преценява времето, необходимо за титриране до желания клиничен ефект на дексмететомидин.

Начало на седация при процедури

- Натоварваща инфузия 1,0 микрограм/kg в продължение на 10 минути. За по-малко инвазивни процедури, като очна хирургия, може да бъде подходяща натоварваща инфузия 0,5 микрограма/kg, приложена за 10 минути.

Поддържане на седация при процедури

- Поддържащата инфузия обикновено се започва с 0,6-0,7 микрограма/kg/h и се титрира, за да се постигне желанния клиничен ефект, с дози, вариращи от 0,2 до 1 микрограма/kg/h. Скоростта на поддържащата инфузия трябва да се регулира така, че да се постигне таргетното ниво на седация.

Специални популации

Старческа възраст

Обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Изглежда има повишен риск от хипотония при пациентите в старческа възраст (вж. точка 4.4), но ограничените данни, които са налични от седация при процедури, не предполагат ясна зависимост от дозата.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациентите с бъбречно увреждане

Чернодробно увреждане

Дексметомидин се метаболизира в черния дроб и трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане. Може да се обмисли намаляване на поддържащата доза. (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дексметомидин при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се дадат препоръки относно дозировката.

Начин на приложение

Дексметомидин Accord трябва да се прилага само под формата на разрежена интравенозна инфузия, като се използва устройство за контролирана инфузия. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

По-висока степен сърдечен блок (степен 2 или 3), ако не е поставен кардиостимулатор.

Неовладяна хипотония.

Остри мозъчно-съдови състояния.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдение

Дексметомидин Accord е предназначен за употреба в условията на отделение за интензивно лечение, операционна и по време на диагностични процедури. Не се препоръчва употребата му в други условия. При всички пациенти по време на инфузията на Дексметомидин Accord трябва да се осъществява непрекъснато сърдечно мониториране. При неинтубираните пациенти

трябва да се следи и дихателната функция, поради риск от респираторна депресия и в някои случаи апнея (вж. точка 4.8).

Времето за възстановяване след употреба на дексмететомидин е приблизително един час. Когато се използва амбулаторно, непосредственото наблюдение трябва да продължи най-малко един час (или по-дълго въз основа на състоянието на пациента), като медицинското наблюдение продължава поне още един час, за да се гарантира безопасността на пациента.

Общи предпазни мерки

Дексмететомидин Accord не трябва да се прилага като болус доза, а в ОИЛ не се препоръчва натоварваща доза. Поради това, потребителите трябва да са подготвени да използват алтернативно седативно средство за контрол на остра възбуда или по време на извършване на процедури, особено през първите няколко часа от лечението. По време на седация при процедури може да се използва малък болус от друг седатив, ако се изисква бързо повишаване на нивото на седация.

При някои от пациентите, получаващи дексмететомидин, се наблюдава будност и ориентация при стимулиране. Само по себе си това не трябва да се приема като доказателство за липса на ефикасност, ако няма други клинични признаци и симптоми.

Дексмететомидин обикновено не предизвиква дълбока седация и пациентите могат лесно да се разбудят. Поради това дексмететомидин не е подходящ при пациенти, които няма да понесат този профил на действие, например такива, които изискват продължително дълбоко седиране.

Дексмететомидин Accord не трябва да се използва като индукционно средство за обща анестезия за интубиране или за осигуряване на седация по време на употреба на мускулни релаксанти.

Дексмететомидин няма антиконвулсивното действие на някои други седативи и поради това няма да потисне гърчовата активност.

Трябва да се действа внимателно, ако дексмететомидин се използва в комбинация с други вещества със седативен или сърдечносъдов ефект, тъй като може да настъпи адитивно действие.

Дексмететомидин Accord не се препоръчва за седация, контролирана от пациента. Липсват достатъчно данни.

Когато Дексмететомидин Accord се използва амбулаторно, обичайно пациентите трябва да бъдат изписани под грижите на подходяща трета страна. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се въздържат от шофиране и други рискови задачи и, когато е възможно, да избягват употребата на други средства, които могат да имат седативен ефект (например бензодиазепини, опиоиди, алкохол) за съответен период от време въз основа на наблюдаваните ефекти на дексмететомидин, процедурата, едновременно използваните лекарства, възрастта и състоянието на пациента.

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато дексмететомидин се прилага при пациенти в старческа възраст. Пациентите в старческа възраст над 65 години може да са по-склонни към хипотония при приложение на дексмететомидин, включително натоварващата доза, при процедури. Трябва да се обмисли намаляване на дозата. Моля, вижте точка 4.2.

Смъртност при пациенти в интензивно отделение на възраст ≤ 65 години

В прагматично рандомизирано контролирано проучване SPICE III при 3 904 критично болни възрастни пациенти в интензивно отделение дексмететомидин е използван като основно седативно средство и е сравнен с обичайната терапия. Няма разлика в общата 90-дневна смъртност между групата на дексмететомидин и обичайната терапия (смъртност 29,1% и в двете групи), но се наблюдава хетерогенност на ефекта, свързан с възрастта, върху смъртността. Дексмететомидин се свързва с повишена смъртност във възрастовата група ≤ 65 години (съотношение на шансовете 1,26; 95% интервал на достоверност 1,02 до 1,56) в сравнение с алтернативните седативи. Въпреки че механизмът е неясен, тази хетерогенност на ефекта върху смъртността, свързан с възрастта, е най-забележима при пациенти, приети по причини, различни от следоперативни грижи, и се увеличава с увеличаване на скората по АРАСНЕ II и с намаляване на възрастта. Тези констатации трябва да се преценят спрямо очакваната клинична полза от дексмететомидин в сравнение с алтернативните седативи при по-млади пациенти.

Сърдечносъдови ефекти и предпазни мерки

Дексмететомидин намалява сърдечната честота и понижава кръвното налягане чрез централно симпатолитично действие, но при по-високи концентрации предизвиква периферна вазоконстрикция, която води до хипертония (вж. точка 5.1). Ето защо дексмететомидин не е подходящ за пациенти, които страдат от тежка сърдечносъдова нестабилност.

Необходимо е да се действа с повишено внимание при приложение на дексмететомидин при пациенти с предшестваща брадикардия. Данните за ефектите на дексмететомидин при пациенти със сърдечна честота < 60 са ограничени и е необходимо при такива пациенти да се подхожда със специално внимание (вж. точка 4.3). Обикновено брадикардията не изисква лечение, но в повечето случаи се повлиява от антихолинергични медикаменти или от намаляване на дозата, ако се наложи. Пациенти с висока степен на физическа подготовка и забавена сърдечна честота в покой могат да бъдат особено податливи към брадикардните ефекти на алфа-2-рецепторните агонисти, като има и съобщения за случаи на преходен синусов арест. Съобщавани са и случаи на сърдечен арест, често предшестван от брадикардия или атриовентрикуларен блок (вж. точка 4.8).

Хипотоничните ефекти на дексмететомидин може да бъдат по-значителни при пациенти с предшестваща хипотония (особено ако не се влияят от вазопресорни медикаменти), хиповолемия, хронична хипотония или намалени функционални резерви, като например пациенти с тежка камерна дисфункция или пациенти в старческа възраст, като в тези случаи трябва да се полагат специални грижи (вж. точка 4.3). Обикновено хипотонията не изисква специфично лечение, но ако е необходимо, използващите лекарствата трябва да са подготвени да се намесят чрез намаляване на дозата, течности и/или вазоконстриктори.

При пациентите с нарушена периферна автономна дейност (например поради травма на гръбначния мозък) може да има по-силно проявени хемодинамични промени след започване на лечението с дексмететомидин и следователно при тях е необходимо повишено внимание.

Преходна хипертония е наблюдавана предимно по време на натоварващата доза във връзка с ефектите на периферна вазоконстрикция на дексмететомидина и не се препоръчва натоварваща доза при седиране в ОИЛ. Обикновено не се налага лечение на хипертонията, но може да се препоръча намаляване на скоростта на непрекъснатата инфузия.

По-голямо значение може да има локалната вазоконстрикция при пациенти с исхемична болест на сърцето или с тежка мозъчносъдова болест, които трябва да се следят много внимателно. Намаляване на дозата или спиране на лечението трябва да се обсъждат при пациенти, при които се развиват признаци на миокардна или церебрална исхемия.

Препоръчва се повишено внимание, когато се прилага дексмететомидин заедно със спинална или епидурална анестезия, поради възможния повишен риск от хипотония или брадикардия.

Пациенти с чернодробно увреждане

Трябва да се внимава при тежко чернодробно увреждане, тъй като прекомерното дозиране може да увеличи риска от нежелани ефекти, свързани с седация или продължителен ефект като резултат от намален клирънс на дексмететомидин.

Пациенти с неврологични нарушения

Опитът с дексмететомидин при тежки неврологични нарушения, като например травми на главата или след неврологични операции, е ограничен и в тези случаи медикаментът трябва да се прилага с повишено внимание, особено ако се изисква дълбока седация. Дексмететомидин може да намали мозъчния кръвоток и вътречерепното налягане, което трябва да се вземе предвид при избора на лечение.

Други

Алфа-2-агонистите рядко се свързват с реакции на отнемане, когато след дългосрочно приложение са били внезапно спрени. Тази възможност трябва да се има предвид, ако при пациентите се развие безпокойство и хипертония малко след спирането на дексмететомидин.

Дексмететомидин може да индуцира хипертермия, която може да е резистентна на традиционните методи за охлаждане. Лечението с дексмететомидин трябва да се спре в случай на продължително поддържане на необясним фебрилитет и не се препоръчва за употреба при пациенти, които са склонни да развият малигнена хипертермия.

Съобщава се за безвкусен диабет при терапия с дексмететомидин. При поява на полиурия се препоръчва спиране на лечението с дексмететомидин и изследване на серумното ниво на натрий и осмолалитета на урината.

Дексмететомидин Accord съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Едновременното приложение на дексмететомидин с анестетици, седативи, хипнотици и опиоиди вероятно ще доведе до усилване на ефектите, включително седативен, анестезиращ и кардиореспираторен ефект. Проведените конкретни проучвания потвърждават усилване на ефектите при изофлуран, пропофол, алфентанил и мидазолам.

Не са установени фармакокинетични взаимодействия между дексмететомидин и изофлуран, пропофол, алфентанил и мидазолам. Поради възможността за фармакодинамични взаимодействия обаче, при съвместно приложение с дексмететомидин може да се наложи намаляване на дозата на дексмететомидин или на съвместно приложения анестетик, седатив, хипнотик или опиоид.

Инхибирането на CYP ензими, включително CYP2B6 от дексмететомидин е проучено при инкубация в човешки чернодробни микrozоми. *In vitro* проучване сочи, че съществува потенциал за взаимодействия *in vivo* между дексмететомидина и субстрати с преобладаващ CYP2B6 метаболизъм

In vitro се наблюдава индуциране на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 от дексмететомидин, и не може да бъде изключено индуциране *in vivo*. Клиничното значение не е известно.

Трябва да се има предвид възможността от усилване на хипотоничния и брадикардичния ефект при пациенти, които получават други лекарствени продукти, причиняващи посочените ефекти, напр. бета-блокери, независимо че при проучването върху взаимодействията с есмолол, установените допълнителни ефекти са били слаби.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на дексмететомидин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Дексмететомидин Accord не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с дексмететомидин.

Кърмене

Дексмететомидин се екскретира в кърмата, но нивата ще бъдат под границата на откриване до 24 часа след преустановяване на лечението. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се спре лечението с дексмететомидин, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за жената.

Фертилитет

При проучвания на фертилитета при плъхове, дексмететомидин не е имал ефект върху фертилитета на мъжки или женски животни. Липсват данни за фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат съветвани да се въздържат от шофиране и други рискови задачи за подходящ период от време след получаване на Дексмететомидин Accord при седация при процедури.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Седиране на възрастни пациенти в ОИЛ (отделение за интензивно лечение)

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на дексмететомидин, прилаган в ОИЛ, са хипотония, хипертония и брадикардия, които настъпват съответно при приблизително 25%, 15% и 13% от пациентите.

Хипотонията и брадикардията са също и най-честите сериозни нежелани реакции, свързани с дексмететомидин, които настъпват съответно при 1,7% и 0,9% от рандомизирани пациенти в отделение за интензивно лечение (ОИЛ).

Седация при процедури/будна седация

Най-често съобщаваните нежелани реакции на дексмететомидин при седация при процедури са изброени по-долу (протоколите от проучванията фаза III съдържат предварително определени прагове за съобщаване на промените в кръвното налягане, дихателната честота и сърдечната честота като нежелани събития).

- Хипотония (55% в групата на дексмететомидин спрямо 30% в плацебо групата, които получават спасителна терапия с мидазолам и фентанил)
- Респираторна депресия (38% в групата на дексмететомидин спрямо 35% в плацебо групата, които получават спасителна терапия с мидазолам и фентанил)
- Брадикардия (14% в групата на дексмететомидин спрямо 4% в плацебо групата, които получават спасителна терапия с мидазолам и фентанил)

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в таблица 1 са обобщени от сборни данни от клинични изпитвания в интензивни отделения.

Нежеланите реакции са класифицирани в групи по честота, като първо се изброяват най-честите от тях, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна

честота: безвкусен диабет

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипергликемия, хипогликемия

Нечести: метаболитна ацидоза, хипоалбуминемия

Психични нарушения

Чести: безпокойство (ажитираност)

Нечести: халюцинации

Сърдечни нарушения

Много чести: брадикардия^{1,2}

Чести: миокардна исхемия или инфаркт, тахикардия

Нечести: предсърдно-камерен блок¹, намален минутен сърдечен обем, сърдечен арест¹

Съдови нарушения

Много чести: хипотония^{1,2}, хипертония^{1,2}

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: респираторна депресия^{2,3}

Нечести: диспнея, апнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене², повръщане, сухота в устата²

Нечести: подуване на корема

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: синдром на отнемаане, хипертермия
Нечести: липса на ефект от лекарството, жажда

¹ Вижте точката „Описание на избрани нежелани реакции”

² Нежелана реакция, наблюдавана също и при проучвания на седация при процедури

³ Честота „чести“ при проучвания на седация в ОИЛ

Описание на избрани нежелани реакции

Клинично значимата хипотония или брадикардия трябва да се лекуват така, както е описано в точка 4.4.

При индивиди в относително добро здраве извън ОИЛ, лекувани с дексметомидин, брадикардията в отделни случаи е предизвиквала синусов арест или пауза. Симптомите са се повлиявали от повдигане на долните крайници и антихолинергични медикаменти, като например атропин или гликопиролат. В единични случаи брадикардията е прогресирала до периоди на асистолия при пациенти с предшестваща брадикардия. Съобщавани са и случаи на сърдечен арест, често предшестван от брадикардия или атриовентрикуларен блок.

Хипертонията е била свързана с употребата на натоварваща доза, като тази реакция може да се намали, като се избягва подобна натоварваща доза или като се намали скоростта на инфузия или големината на натоварващата доза.

Педиатрична популация

Деца > 1 месец след раждането, предимно постоперативно, са били оценявани по отношение на лечението до 24 часа в ОИЛ и показват подобен профил на безопасност, както при възрастни. Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) са много ограничени и са ограничени до поддържаща доза $\leq 0,2$ микрограма/kg/h. В литературата е описан един случай на хипотермична брадикардия при новородено.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Съобщени са няколко случая на предозиране с дексметомидин въз основа на данните от клиничното изпитване и от постмаркетингови данни. Най-високите скорости на инфузия на дексметомидин, за които се съобщава при тези случаи, достигат 60 $\mu\text{g/kg/h}$ в продължение на 36 минути и 30 $\mu\text{g/kg/h}$ в продължение на 15 минути, съответно при едно 20-месечно бебе и при един възрастен. Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава във връзка с предозирането включват брадикардия, хипотония, хипертония, свръхседация, респираторна депресия и сърдечен арест.

Овладяване

В случаи на предозиране с клинични симптоми инфузията на дексмететомидин трябва да се намали или да се спре. Очаква се ефектите да са предимно от сърдечносъдов характер и трябва да се лекуват според клиничните показания (вж. точка 4.4). При високи концентрации хипертонията може да преобладава над хипотонията. При клиничните изпитвания случаите на синусов арест са преминавали спонтанно или са реагирали на лечението с атропин и гликопиролат. Реанимация е била необходима в отделни случаи на тежко предозиране, довело до сърдечен арест.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, други хипнотици и седативи, АТС код: N05CM18

Дексмететомидин е селективен алфа-2-рецепторен агонист с широк спектър от фармакологични свойства. Предизвиква симпатолитичен ефект чрез намаляване на освобождаването на норадреналин в симпатиковите нервни окончания. Седативните ефекти се медиатират чрез намаляване на освобождаването от *locus coeruleus*, главното норадренергично ядро, което се намира в мозъчния ствол. Дексмететомидин има аналгетичен ефект и анестетично/аналгетично-съхраняващ ефект. Сърдечносъдовите ефекти зависят от дозата; при по-ниски скорости на инфузия централните ефекти доминират, което води до намаляване на сърдечната честота и кръвното налягане. При по-високи дози преобладава периферният вазоконстрикторен ефект, което води до повишение на системното съдово съпротивление и на кръвното налягане, докато брадикардният ефект още повече се задълбочава. При дексмететомидин като цяло липсват респираторно депресивни ефекти, когато се прилага като монотерапия при здрави индивиди.

Седация на възрастни пациенти в ОИЛ (отделение за интензивно лечение)

При плацебо-контролирани изпитвания върху популация в постоперативен период в ОИЛ, първоначално интубирани и седирани с мидазолам и пропофол, дексмететомидин води до значително намаляване на нуждата от прием както на седативи за краен случай (мидазолам или пропофол), така и на опиоиди по време на седация с продължителност до 24 часа. Повечето от пациентите, приемали дексмететомидин, не са имали нужда от допълнително седативно лечение. При пациенти е било възможно да се извърши успешно екстубиране, без да се спре инфузията на дексмететомидин. Проучвания извън ОИЛ са потвърдили, че дексмететомидин може да се прилага безопасно на пациенти без ендотрахеална интубация, при условие че се осъществява адекватно мониториране.

Дексмететомидин е бил подобен на мидазолам (съотношение 1,07; 95% CI: 0,971 до 1,176) и на пропофол (съотношение 1,00; 95% CI: 0,922 до 1,075) по отношение на времето в диапазона на целева седация при предимно медицинска популация, изискваща продължителна лека до умерена седация (оценка по RASS 0 до -3) в ОИЛ за срок до 14 дни, довел е до намалена продължителност на апаратното дишане в сравнение с мидазолам и е довел до намаляване на времето до екстубация в сравнение с мидазолам и пропофол. В сравнение както с пропофол, така и с мидазолам, пациентите са били разбуждани по-лесно, по-лесно са сътрудничили и са могли да съобщават по-добре дали изпитват болка или не. Лекуваните с дексмететомидин пациенти са имали по-често хипотония и брадикардия и по-рядко тахикардия, отколкото пациентите, получавали мидазолам, а в сравнение с пациентите на пропофол са имали по-често тахикардия и еднакво често – хипотония. Делирът, измерен по скалата на CAM-ICU (метод за оценка на объркаността в ОИЛ), е намалял в рамките на проучване за сравняване с мидазолам,

а свързаните с делир нежелани реакции са били по-малко при пациентите на дексмететомидин, отколкото при тези на пропофол. Тези пациенти, които се оттеглят поради недостатъчно седирание са преминали към пропофол или мидазолам. Рискът от недостатъчно седирание е увеличен при пациенти, които са били трудно седирани със стандартните средства непосредствено преди преминаване.

Доказателства за педиатрична ефикасност са наблюдавани в дозаконтролирано проучване в ОИЛ при голяма постоперативна популация на възраст от 1 месец до ≤ 17 години. Приблизително 50% от пациентите, лекувани с дексмететомидин не са изисквали спешно добавяне на мидазолам за средно 20,3 часа по време на лечение, ненадвишаващо 24 часа. Данни за лечение > 24 часа не са налични. Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) са много ограничени и са ограничени до ниски дози ($\leq 0,2$ микрограма/kg/h) (вж. точки 5.2 и 4.4). Новородените може да са особено чувствителни към брадикардните ефекти на Дексмететомидин Accord при наличие на хипотермия и в условия на зависим от сърдечната честота минутен сърдечен обем.

В двойнослепи, контролирани със сравнителен лекарствен продукт ICU проучвания, честотата на потискане на кортизола при пациенти, лекувани с дексмететомидин ($N=778$) е 0,5% в сравнение с 0% при пациентите, лекувани с мидазолам ($N=338$) или пропофол ($N=275$). Събитието бе отчетено като леко в един и умерено в 3 случая.

Седация при процедури/будна седация

Безопасността и ефикасността на дексмететомидин за седация на неинтубирани пациенти преди и/или по време на хирургични или диагностични процедури са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани многоцентрови клинични проучвания.

- В проучване 1 са рандомизирани пациенти, подложени на елективни операции/процедури под мониторирана анестезия и локална/регионална анестезия, които да получават натоварваща инфузия дексмететомидин $1 \mu\text{g/kg}$ ($n=129$) или $0,5 \mu\text{g/kg}$ ($n=134$), или плацебо (физиологичен разтвор; $n=63$), прилагани в продължение на 10 минути и последвани от поддържаща инфузия, започваща от $0,6 \mu\text{g/kg/час}$. Поддържащата инфузия на проучваното лекарство може да се титрира от $0,2 \mu\text{g/kg/час}$ до $1 \mu\text{g/kg/час}$. Процентът на пациентите, достигнали таргетното ниво на седация [Скала на наблюдателя за оценка на будност/седация (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) ≤ 4] без нужда от спасителна терапия с мидазолам е 54% от пациентите, получили $1 \mu\text{g/kg}$ дексмететомидин, и 40% от пациентите, получили $0,5 \mu\text{g/kg}$ дексмететомидин, в сравнение с 3% от пациентите, получили плацебо. Разликата в риска при дела от пациентите, рандомизирани в групата на дексмететомидин $1 \mu\text{g/kg}$ и в групата на дексмететомидин $0,5 \mu\text{g/kg}$, които не се нуждаят от спасителна терапия с мидазолам, е съответно 48% (95% CI: 37% - 57%) и 40% (95% CI: 28 % - 48%) в сравнение с плацебо. Медианата (диапазон) на дозата мидазолам за спасителна терапия е 1,5 (0,5-7,0) mg в групата на дексмететомидин $1,0 \mu\text{g/kg}$; 2,0 (0,5-8,0) mg в групата на дексмететомидин $0,5 \mu\text{g/kg}$ и 4,0 (0,5-14,0) mg в плацебо-групата. Разликата в средните стойности на дозите мидазолам за спасителна терапия в групата с дексмететомидин $1 \mu\text{g/kg}$ и в групата с дексмететомидин $0,5 \mu\text{g/kg}$ в сравнение с плацебо е съответно -3,1 mg (95% CI: -3,8 - -2,5) и -2,7 mg (95% CI: -3,3 - -2,1) в полза на дексмететомидин. Медианата на времето до първата доза за спасителна терапия е 114 минути в групата на дексмететомидин $1,0 \mu\text{g/kg}$, 40 минути в групата на дексмететомидин $0,5 \mu\text{g/kg}$ и 20 минути в плацебо групата.
- В проучване 2 са рандомизирани пациенти, подложени на фиброоптична интубация в будно състояние под локална анестезия, които да получават натоварваща инфузия дексмететомидин $1 \mu\text{g/kg}$ ($n=55$) или плацебо (физиологичен разтвор) ($n=50$), прилагани в продължение на 10 минути и последвани от поддържаща инфузия с фиксирана скорост от $0,7 \mu\text{g/kg/h}$. За да се поддържа седация ≥ 2 по скалата на Ramsay,

53% от пациентите, получавали дексмететомидин не са имали нужда от мидазолам за спасителна терапия, в сравнение с 14% от пациентите, получавали плацебо. Разликата в риска при дела от пациентите, рандомизирани на дексмететомидин, които не се нуждаят от спасителна терапия с мидазолам е 43% (95% CI: 23 % - 57%) в сравнение с плацебо. Медианата на дозата мидазолам за спасителна терапия е 1,1 mg в групата на дексмететомидин и 2,8 mg в плацебо групата. Разликата в средните стойности на дозите мидазолам за спасителна терапия е -1,8 mg (95% CI: -2,7 - -0,86) в полза на дексмететомидин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на дексмететомидин е подложена на оценка след краткосрочно интравенозно приложение при здрави доброволци и при дългосрочна инфузия на популация в ОИЛ.

Разпределение

Дексмететомидин показва двукомпартиментен модел на разпределение. При здрави доброволци има бърза фаза на разпределение с изчислен полуживот на разпределение в централния компартимент ($t_{1/2\alpha}$) от около 6 минути. Изчислената средна стойност на терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 1,9 до 2,5 часа (минимум 1,35; максимум 3,68 часа) , а изчисленият среден обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е приблизително 1,16 до 2,16 l/kg (90 до 151 литра) . Плазменият клирънс (Cl) е с изчислена средна стойност от около 0,46 до 0,73 l/h/kg (35,7 до 51,1 l/h). Средното телесно тегло, свързано с изчислените стойности на V_{ss} и Cl е било 69 kg. Плазмената фармакокинетика на дексмететомидин е подобна при популацията в ОИЛ след инфузия с продължителност >24 h. Изчислените фармакокинетични параметри са следните: $t_{1/2}$ е приблизително 1,5 часа, V_{ss} е приблизително 93 литра и Cl е приблизително 43 l/h. Фармакокинетиката на дексмететомидин е линейна в дозовия диапазон от 0,2 до 1,4 $\mu\text{g/kg/h}$ и той не кумулира при лечение с продължителност до 14 дни. Степента на свързване на дексмететомидин с плазмените протеини е 94%. Свързването с плазмените протеини е константа в граници на концентрацията от 0,85 до 85 ng/ml. Дексмететомидинът се свързва както с човешки серумен албумин, така и с алфа-1-гликопротеин, като серумният албумин е основният протеин, свързващ дексмететомидина в плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Дексмететомидин се елиминира екстензивно чрез чернодробен метаболизъм. Съществуват три типа начални метаболитни реакции: директно N-глюкурониране, директно N-метилиране и катализирано от цитохром P450 окисление. Най-разпространените метаболити на дексмететомидин в циркулацията са два изомерни N-глюкуронида. Метаболитът H-1, N-метил 3-хидроксиметил дексмететомидин O-глюкуронид, е също сред основните циркулиращи продукти от биотрансформацията на дексмететомидин. Цитохром P-450 катализира образуването на два второстепенни циркулиращи метаболита: 3-хидроксиметил дексмететомидин, който се образува от хидроксилиране при метилната група на 3-то място на дексмететомидина, и H-3, който се образува чрез окисление в имидазоловия пръстен. Според наличните данни образуването на окислителните метаболити се медира от няколко форми на CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 и CYP2C19).

След i.v. приложение на радиоактивно белязан дексмететомидин, след девет дни средно около 95% от радиоактивността се открива в урината и 4% – в изпражненията. Основните метаболити в урината са двата изомерни N-глюкуронида, които заедно съответстват на почти 34% от дозата, както и N-метил 3-хидроксиметил дексмететомидин O-глюкуронид, който отговаря на 14,51% от дозата. Второстепенните метаболити – дексмететомидин карбоксилова киселина, 3-хидроксиметил дексмететомидин и неговият O-глюкуронид, представляват индивидуално от

1,11 до 7,66% от дозата. В урината се открива под 1% от основно лекарствено вещество в непроменен вид. Приблизително 28% от метаболитите в урината са неидентифицирани второстепенни метаболити.

Специални популации

Не се наблюдават съществени фармакокинетични различия по пол и възраст.

Степента на свързване с плазмените белтъци на дексмететомидин намалява при лица с чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници. Средното процентно съотношение на несвързания дексмететомидин в плазмата се движи от 8,5% при здрави индивиди до 17,9% при участници с тежки чернодробни увреждания. При лица с различна степен на увреждане на чернодробната функция (класове А, В или С по скалата на Child-Pugh) има намален чернодробен клирънс на дексмететомидин и удължено време на полуелиминиране от плазмата $t_{1/2}$. Средните стойности на плазмения клирънс на несвързания дексмететомидин при лица с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане са били съответно 59%, 51% и 32% от стойностите при нормални, здрави индивиди. Средните стойности на $t_{1/2}$ при лицата с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане са били удължени съответно на 3,9; 5,4 и 7,4 часа. Въпреки че дексмететомидин се прилага до получаване на ефект, може да се окаже необходимо да се обмисли намаляване на началната/поддържащата доза при пациенти с чернодробно увреждане в зависимост от степента на увреждането и повлияването.

Фармакокинетиката на дексмететомидин при лица с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) не се изменя в сравнение със здравите индивиди.

Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) и деца до 17-годишна възраст са ограничени. Полуживотът на дексмететомидин при деца (1 месец до 17 години) е подобен на този, наблюдаван при възрастни, но при новородени (под 1 месец) е по-висок. Във възрастовите групи от 1 месец до 6 години коригираният според телесното тегло плазмен клирънс е по-висок, но се понижава при по-големи деца. Коригираният според телесното тегло плазмен клирънс при новородени (под 1 месец) е по-нисък (0,9 l/h/kg), отколкото при групите на по-големите деца, поради незрялост. Наличните данни са обобщени в следващата таблица.

Възраст	N	Средна стойност (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Под 1 месец	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 до < 6 месеца	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 до < 12 месеца	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 до < 24 месеца	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 до < 6 години	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 до < 17 години	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичност.

При проучвания за репродуктивна токсичност дексмететомидин не показва ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, като не са наблюдавани и тератогенни ефекти при плъхове и зайци. При проучването върху зайци, интравенозното приложение на максималната доза 96 µg/kg/ден, предизвиква експозиции, подобни на наблюдаваните клинично. При плъхове, подкожното приложение на максималната доза 200 µg/kg/ден, предизвиква увеличаване на ембриофеталната смъртност и намаляване на телесното тегло на плода. Тези ефекти са били свързани с ясно изразена токсичност за майката. Намалено телесно тегло на плода е наблюдавано и при проучване върху фертилитета на плъхове при доза 18 µg/kg/ден, съпроводено със забавена осификация при доза 54 µg/kg/ден. Нивата на експозиция при плъхове са по-ниски от диапазона на клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Проучванията за съвместимост показват потенциал за адсорбция на дексмететомидин към някои видове естествен каучук. Въпреки че дексмететомидин се дозира така, че да се получи ефект, препоръчва се да се използват компоненти с уплътнители от синтетичен каучук или от обвит с покритие естествен каучук.

6.3 Срок на годност

2 години

След разреждане

Химичната и физична стабилност при употреба е доказана за срок от 72 часа при 25°C и при 2° до 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по правило не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от 2, 6 или 10 ml от стъкло тип I (с обем на пълнене от 2, 4 и 10 ml), гумена запушалка и алуминиева обкатка с бялоотчупващо се капаче.

Видове опаковки

1 флакон x 2 ml
4 флакона x 2 ml
5 флакона x 2 ml
25 флакона x 2 ml
1 флакон x 4 ml
4 флакона x 4 ml
5 флакона x 4 ml
1 флакон x 10 ml
4 флакона x 10 ml
5 флакона x 10 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконите са предназначени за еднократна употреба само при един пациент.

Приготвяне на разтвор

Дексмететомидин Accord може да се разрежда с глюкоза 50 mg/ml (5%), Рингеров разтвор, манитол или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инжекции, за да се постигне желаната концентрация от 4 микрограма/ml или 8 микрограма/ml преди приложение. Моля, вижте по-долу в таблицата необходимите обеми за приготвяне на инфузията.

В случай че необходимата концентрация е 4 микрограма/ml

Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор	Обем на разредителя	Общ обем на инфузията
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

В случай че необходимата концентрация е 8 микрограма/ml

Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор	Обем на разредителя	Общ обем на инфузията
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Разтворът трябва да се разклати внимателно, за да се смеси добре.

Преди приложение Дексмететомидин Accord трябва да се провери визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета.

Установено е, че Дексмететомидин Accord е съвместим при приложение със следните интравенозни течности и лекарствени продукти:

Рингер лактат, 5% глюкозен разтвор, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, манитол 200 mg/ml (20%), натриев тиопентал, етомидат, векурониев бромид, панкурониев бромид, сукцинилхолин, атракуриев безилат, мивакуриев хлорид, рокурониев бромид, гликопиrolат бромид, фенилефрин HCl, атропинов сулфат, допамин, норадреналин, добутамин, мидазолам, морфинов сулфат, фентанилов цитрат и плазма заместител.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

200 микрограма/2 ml
EU/1/19/1418/001-004

400 микрограма/4 ml
EU/1/19/1418/005-007

1000 микрограма/10 ml
EU/1/19/1418/008-010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Полша

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Испания

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор
дексмететомидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки 1 ml от концентрата съдържа дексмететомидинов хидрохлорид, еквивалентен на 100,0 микрограма дексмететомидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още натриев хлорид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон x 2 ml
4 флакона x 2 ml
5 флакона x 2 ml
25 флакона x 2 ml
1 флакон x 4 ml
4 флакона x 4 ml
5 флакона x 4 ml
1 флакон x 10 ml
4 флакона x 10 ml
5 флакона x 10 ml

200 микрограма/2 ml
400 микрограма/4 ml
1000 микрограма/10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане.
Използвайте веднага след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

200 микрограма/2 ml
EU/1/19/1418/001-004

400 микрограма/4 ml
EU/1/19/1418/005-007

1000 микрограма/10 ml
EU/1/19/1418/008-010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД
--

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА
--

PC : {номер}

SN : {номер}

NN : {номер}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОНИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml стерилен концентрат
дексмететомидин

Интравенозно приложение (i.v.)

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 µg/2 ml
400 µg/4 ml
1000 µg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор дексмететомидин (dexmedetomidine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнат да Ви прилагат това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинската сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Дексмететомидин Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви прилагат Дексмететомидин Accord
3. Как да приемате Дексмететомидин Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дексмететомидин Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дексмететомидин Accord и за какво се използва

Дексмететомидин Accord съдържа активно вещество, наречено дексмететомидин, което принадлежи към група лекарства, наречени седативи. Използва се да осигури седация (състояние на спокойствие, сънливост или сън) на възрастни пациенти, в отделенията за интензивно лечение в болниците или будна седация по време на различни диагностични или хирургични процедури.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви прилагат Дексмететомидин Accord

Не трябва да Ви прилагат Дексмететомидин Accord

- ако сте алергични към дексмететомидин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате някакви нарушения на сърдечния ритъм (сърдечен блок от 2-ра или 3-та степен)
- ако имате много ниско кръвно налягане, което не се влияе от лечението.
- ако наскоро сте преживели инсулт или други сериозно заболяване, което засяга снабдяването с кръв на мозъка.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да приемете това лекарство, кажете на Вашия лекар или на медицинската сестра, ако някое от следните твърдения се отнася до Вас, тъй като в тези случаи Дексмететомидин Accord трябва да се прилага с повишено внимание:

- ако имате необичайно бавна сърдечна честота (поради заболяване или поради висока степен на физическа подготовка), тъй като това може да увеличи риска от спиране на сърцето
- ако имате ниско кръвно налягане
- ако имате намален обем на кръвта, например след кръвоизлив
- ако имате определени сърдечни заболявания

- ако сте в старческа възраст
- ако имате неврологично заболяване (например нараняване на главата или гръбначния мозък или мозъчен удар)
- ако имате тежки чернодробни проблеми
- ако някога сте получавали сериозно повишаване на температурата след употреба на лекарства, особено анестетици

Това лекарство може да причини отделяне на голямо количество урина и прекомерна жажда, свържете се с лекар, ако се появят тези нежелани реакции. Вижте точка 4 за повече информация.

Наблюдаван е повишен риск от смъртност при пациенти на възраст 65 години или по-млади, когато се използва това лекарство, особено при пациенти, приети в интензивно отделение по други причини, освен след операция, с по-тежко заболяване при постъпване в отделението за интензивно лечение и при по-млада възраст. Вашият лекар ще реши дали това лекарство все още е подходящо за Вас. Вашият лекар ще вземе предвид ползите и рисковете от това лекарство за Вас в сравнение с лечението с други успокоителни.

Други лекарства и Дексметомидин Accord

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Следните лекарства могат да усилят ефекта на Дексметомидин Accord:

- лекарства, които Ви помагат да спите или причиняват седация (като например мидазолам, пропофол)
- силни лекарства срещу болка (например опиоиди като морфин, кодеин)
- лекарства за анестезия (като например севофлуран, изофлуран)

Ако използвате лекарства, които намаляват кръвното налягане и сърдечната Ви честота, едновременното им приложение с Дексметомидин Accord може да засили техния ефект. Дексметомидин Accord не трябва да се използва с лекарства, които причиняват временна парализа.

Бременност и кърмене

Дексметомидин Accord не трябва да се използва по време на бременност и кърмене, освен при категорична необходимост. Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Щофиране и работа с машини

Дексметомидин Accord оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. След като Ви е приложен Дексметомидин Accord не трябва да шофирате, да работите с машини или да работите в опасни условия, докато ефектите изчезнат напълно. Попитайте Вашия лекар кога можете отново да започнете да извършвате тези дейности и кога можете да се върнете към този вид работа.

Помощни вещества

Дексметомидин Accord съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Дексметомидин Accord

Отделение за интензивно лечение в болница

Дексмететомидин Accord Ви се прилага от лекар или медицинска сестра в отделението за интензивно лечение в болницата.

Седация при процедури/будна седация

Дексмететомидин Accord Ви се прилага от лекар или медицинска сестра преди и/или по време на диагностични или хирургични процедури, изискващи седация, тоест седация при процедури/будна седация.

Вашият лекар ще реши коя е подходящата за Вас доза. Количеството Дексмететомидин Accord зависи от възрастта, ръста, от общото здравословно състояние, от необходимото ниво на седация и от това колко силно се повлиявате от лекарството. Вашият лекар може да промени дозата Ви, ако е необходимо, и ще следи състоянието на сърцето и кръвното Ви налягане по време на лечението.

Дексмететомидин Accord се разрежда и се прилага под формата на инфузия (капково вливане) във вените Ви.

След седация/събуждане

- Лекарят ще Ви държи под медицинско наблюдение за няколко часа след седацията, за да се увери, че се чувствате добре.
- Не трябва да се прибирате вкъщи без придружител.
- Приспивателни лекарства, които предизвикват седация, или силни болкоуспокояващи, може да не са подходящи за известно време, след като Ви е бил приложен Дексмететомидин Accord. Посъветвайте се с Вашия лекар за употребата на тези лекарства и за употребата на алкохол.

Ако Ви е приложена по-голяма от необходимата доза Дексмететомидин Accord

Ако Ви е приложена твърде висока доза Дексмететомидин Accord, кръвното Ви налягане може да се повиши или да спадне, сърдечната Ви честота може да се забави, Вие може да дишате по-бавно и може да се почувствате по-сънливи. Вашият лекар знае как да Ви лекува предвид Вашето състояние.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (*може да засегнат повече от 1 на 10 души*)

- забавена сърдечна дейност
- ниско или високо кръвно налягане
- промяна в дишането или спиране на дишането.

Чести (*може да засегнат до 1 на 10 души*)

- болка в областта на гръдния кош или сърдечен удар (инфаркт)
- ускорена сърдечна дейност
- ниско или високо ниво на кръвната захар
- гадене, повръщане или сухота в устата
- безпокойство
- висока температура
- симптоми след спиране на приема на лекарството

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- намалена сърдечна функция, спиране на сърцето
- подуване на стомаха
- жажда
- състояние, при което в организма има прекалено високо съдържание на киселини
- ниско ниво на албумин в кръвта
- недостиг на въздух
- халюцинации
- лекарството не е достатъчно ефективно.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- голямо количество отделена урина и прекомерна жажда - може да са симптоми на хормонално нарушение, наречено безвкусен диабет. Свържете се с лекар, ако възникнат такива състояния.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Дексметомидин Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и на картонената опаковка след „Годен до:” и „EXP”.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След разреждане

Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 72 часа при 25°C и при 2° до 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не са по-дълги от 24 часа при 2° до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и утвърдени асептични условия.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна в цвета или наличие на видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Декседетомидин Accord

- Активното вещество е декседетомидин. Всеки 1 ml от концентрата съдържа декседетомидинов хидрохлорид, еквивалентен на 100,0 микрограма декседетомидин.
- Другите съставки са натриев хлорид и вода за инжекции.

Всеки флакон от 2 ml съдържа 200 микрограма декседетомидин (като хидрохлорид).
Всеки флакон от 4 ml съдържа 400 микрограма декседетомидин (като хидрохлорид).
Всеки флакон от 10 ml съдържа 1 000 микрограма декседетомидин (като хидрохлорид).

Концентрацията на крайния разтвор след разреждане трябва да бъде или 4 микрограма/ml или 8 микрограма/ml.

Как изглежда Декседетомидин Accord и какво съдържа опаковката

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).
Концентратът е прозрачен, безцветен разтвор.

Опаковки

Стъклени флакони от 2, 6 или 10 ml

Видове опаковки

1 флакон x 2 ml
4 флакона x 2 ml
5 флакона x 2 ml
25 флакона x 2 ml
1 флакон x 4 ml
4 флакона x 4 ml
5 флакона x 4 ml
1 флакон x 10 ml
4 флакона x 10 ml
5 флакона x 10 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Испания

Производител:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice
Полша

или
Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Испания

или
Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор

Начин на приложение

Дексмететомидин Accord трябва да се прилага от медицински специалисти, които имат умения за овладяване състоянието на пациенти, при които се изисква интензивно лечение или при анестезия на пациенти в операционната зала. Трябва да се прилага само под формата на разредена интравенозна инфузия, като се използва устройство за контролирана инфузия.

Приготвяне на разтвор

Дексмететомидин Accord може да се разрежда с глюкоза 50 mg/ml (5%), Рингеров разтвор, манитол или натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) разтвор за инжекции, за да се постигне желаната концентрация от 4 микрограма/ml или 8 микрограма/ml преди приложение. Моля, вижте по-долу в табличен вид необходимите обеми за приготвяне на инфузията.

В случай че необходимата концентрация е 4 микрограма/ml

Обем на Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор	Обем на разредителя	Общ обем на инфузията
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

В случай че необходимата концентрация е 8 микрограма/ml

Дексмететомидин Accord 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор	Обем на разредителя	Общ обем на инфузията
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Разтворът трябва да се разклати внимателно, за да се смеси добре.

Преди приложение Дексмететомидин Accord трябва да се провери чрез оглед за наличие на твърди частици и промяна на цвета.

Установено е, че Дексмететомидин Accord е съвместим при приложение със следните интравенозни течности и лекарствени продукти:

Рингер-лактат, 5% глюкозен разтвор, натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) инжекционен разтвор, манитол 200 mg/ml (20%) , тиопентал натрий, етомидат, векурониев бромид, панкурониев бромид, сукцинилхолин, атракуриев безилат, мивакуриев хлорид, рокурониев бромид, гликопиролат бромид, фенилефрин HCl, атропин сулфат, допамин, норадреналин, добутамин, мидазолам, морфин сулфат, фентанил цитрат и плазма заместител.

Проучванията за съвместимост показват потенциал за адсорбция на дексмететомидин към някои видове естествен каучук. Въпреки че дексмететомидин се дозира така, че да се получи ефект, препоръчва се да се използват компоненти с уплътнители от синтетичен каучук или от облицован с покритие естествен каучук.

Срок на годност

Химичната и физична работна стабилност е доказана за срок от 72 часа при 25°C и при 2° до 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, времето и условията за съхранение на работния разтвор преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.