

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexdor 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidini hydrochloridum ekvivalentní dexmedetomidinum 100 mikrogramů

Jedna 2ml ampulka obsahuje dexmedetomidinum 200 mikrogramů.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 200 mikrogramů.

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 400 mikrogramů.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 1 000 mikrogramů.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), kteří vyžadují úroveň sedace, jež není hlubší než vybuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation) hodnotě 0 až - 3).

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

4.2. Dávkování a způsob podání

K sedaci dospělých pacientů na JIP (jednotka intenzivní péče), kteří vyžadují úroveň sedace, jež není hlubší než vybuzení v reakci na verbální stimulaci (odpovídající na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation) hodnotě 0-3).

Jen k nemocničnímu použití. Dexdor musí podávat odborný zdravotnický pracovník se zkušenostmi s léčbou pacientů vyžadujících intenzivní péči.

Dávkování

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

Maximální dávka

Maximální dávka 1,4 mikrogramu/kg/h nesmí být překročena. Pacienti, u kterých se nedosáhlo adekvátní hladiny sedace s maximální dávkou dexmedetomidinu, musejí být převedeni na alternativní sedativum.

Použití nasycovací dávky Dexdoru při sedaci na JIP se nedoporučuje, neboť je spojeno se vzrůstem nežádoucích reakcí. V případě potřeby lze podat propofol nebo midazolam, dokud nejsou stanoveny klinické účinky dexmedetomidinu.

Doba používání

Nejsou žádné zkušenosti s používáním Dexdoru po dobu delší než 14 dnů. Používání Dexdoru po dobu delší než toto období je nutné pravidelně přehodnocovat.

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

Dexdor musí podávat pouze lékař se zkušenostmi s anestezií pacientů na operačním sále nebo během diagnostických výkonů. Pokud se Dexdor podává k bdělé sedaci, pacient musí být nepřetržitě sledován osobami, které se neúčastní vedení diagnostického nebo chirurgického zákroku. Pacienti musí být nepřetržitě monitorováni pro časné známky hypotenze, hypertenze, bradykardie, respirační deprese, obstrukce dýchacích cest, apnoe, dyspnoe a/nebo poruchy saturace kyslíkem (viz bod 4.8).

Podání kyslíku musí být okamžitě dostupné a v případě indikace okamžitě zahájené. Saturace kyslíkem musí být monitorována pulsním oxymetrem.

Dexdor se podává jako nasycovací infuze následovaná udržovací infuzí. V závislosti na výkonu může být potřebná současně podaná lokální anestezie nebo analgesie, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Doplnková analgesie nebo sedativa (např. opioidy, midazolam nebo propofol) se doporučují v případě bolestivých procedur nebo pokud je nutné prohloubení sedace. Farmakokinetický distribuční poločas Dexdoru byl odhadnut okolo 6 minut, to je nutné brát v úvahu spolu s účinkem dalších podaných léčiv při posuzování vhodné doby potřebné pro dosažení požadovaného klinického účinku Dexdoru.

Zahájení procedurální sedace:

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

Udržování procedurální sedace:

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

Speciální populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nevyžaduje žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Dexdoru u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

Způsob podání

Dexdor se musí podávat pouze jako zředěná intravenózní infuze pomocí kontrolovaného infuzního přístroje. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3. Kontraindikace

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

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

Nekontrovaná hypotenze.

Akutní cerebrovaskulární příhoda.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

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

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

Obecná opatření

Dexdor se nesmí podávat jako bolusová dávka a u pacientů na jednotce intenzivní péče není doporučena nasycovací dávka. Pacienti se musí proto připravit na používání alternativního sedativa pro akutní kontrolu agitovanost nebo během procedur, zvláště v několika prvních hodinách léčby. Během procedurální sedace může být užitečné použít malý bolus jiného sedativního léčiva, pokud se požaduje rychlý nástup sedace.

U některých pacientů, kteří dostávali Dexdor, byla při stimulaci pozorována agitovanost a bdělost. To samo by se nemělo považovat za důkaz nedostatku účinnosti, nejsou-li přítomné další klinické známky a symptomy.

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

Dexdor se nesmí používat jako celkově anestetické indukční činidlo pro intubaci ani k poskytování sedace při použití myorelaxancia.

Dexmedetomidin nemá antikonvulzivní účinek některých jiných sedativ a tak nebude potlačovat základní záchvaty.

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

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

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

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

Kardiovaskulární účinky a opatření

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

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

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

U pacientů s poruchou periferní autonomní činnosti (např. v důsledku poranění míchy) se mohou projevit mnohem výraznější hemodynamické změny, jakmile začnou užívat dexmedetomidin, a je třeba na léčbu důsledně dohlížet.

Přechodná hypertenze byla pozorována především během zaváděcí dávky v souvislosti s periferními vasokonstrikčními účinky dexmedetomidinu, a nasycovací dávka se u pacientů na jednotce intenzivní péče nedoporučuje. Léčba hypertenze obvykle nebyla nutná, ale může být vhodné snížení rychlosti kontinuální infuze.

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

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Opatrnosti je třeba u pacientů se závažným jaterním poškozením, jelikož nadměrné dávky mohou zvýšit riziko nežádoucích reakcí, nadměrné sedace a prodlouženého účinku, jako výsledek snížené clearance dexmedetomidinu.

Pacienti s neurologickými poruchami

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

Ostatní

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

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

Dexdor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 ml.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podávání dexmedetomidinu s anestetiky, sedativy, hypnotiky a opioidy pravděpodobně povede k zesílení účinků, včetně účinku sedativního, anestetického a kardiorespiračního. Specifické studie potvrdily zvýšené účinky u izofluranu, propofolu, alfentanilu a midazolamu.

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

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

Indukce dexmedetomidinu *in vitro* byla sledována na CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4, indukci *in vivo* nelze vyloučit. Klinický význam je neznámý.

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

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání dexmedetomidinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Dexdor nesmí být podáván těhotným ženám, pokud klinický stav ženy léčbu dexmedetomidinem nevyžaduje.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti musí být poučeni, aby po nutnou dobu po sedaci přípravkem Dexdor neřídili, ani neprováděli jiné nebezpečné činnosti.

4.8. Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Sedace dospělých pacientů na JIP:

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

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

Procedurální / bdělá sedace:

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

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulkové formě

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

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány na základě četnosti výskytu podle následující konvence (jako první v pořadí jsou uvedeny nežádoucí účinky s nejčastější frekvencí): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Hyperglykémie, hypoglykémie

Méně časté: Metabolická acidóza, hypoalbuminemie

Psychiatrické poruchy

Časté: Agitovanost

Méně časté: Halucinace

Srdeční poruchy

Velmi časté: Bradykardie^{1,2}

Časté: Ischemie nebo infarkt myokardu, tachykardie

Méně časté: Atrioventrikulární blokáda prvního stupně, snížený minutový objem

Cévní poruchy:

Velmi časté: Hypotenze^{1,2}, hypertenze^{1,2}

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté: Respirační deprese^{2,3}

Méně časté: Dyspnoe, apnoe

Gastrointestinální poruchy

Časté: Nauzea², zvracení, sucho v ústech²

Méně časté: Abdominální distenze

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: Polyurie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Abstinenční syndrom, hypertermie

Méně časté: Lék je neúčinný, žízeň

¹ Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

² Nežádoucí účinky pozorované ve studiích s procedurální sedací

³ Frekvence výskytu časté ve studiích se sedací na JIP

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

U relativně zdravých pacientů mimo JIP, léčených dexmedetomidinem, vedla bradykardie občas k sinusové zástavě nebo pauze. Symptomy reagovaly na zvednutí nohou a anticholinergika jako je atropin nebo glykopyrrolát. V ojedinělých případech postoupila bradykardie do období asystoly u pacientů s preexistující bradykardií.

Hypertenze se rovněž pojí s použitím nasycovací dávky a tento účinek lze snížit tím, že se takovéto nasycovací dávce vyhneme nebo snížíme rychlost infuze nebo velikost nasycovací dávky.

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9. Předávkování

Symptomy

Několik případů předávkování dexmedetomidinem bylo hlášeno jak v klinických studiích, tak v postmarketingových údajích. Ohlášená nejvyšší rychlost infuze dexmedetomidinu v těchto případech dosáhla až 60 µg/kg/h po dobu 36 minut u 20měsíčního dítěte a 30 µg/kg/h po dobu 15 minut u dospělého. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s předávkováním zahrnovaly bradykardii, hypotenzi, hypertenzi, nadměrnou sedaci, respirační depresi a srdeční zástavu.

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná hypnotika a sedativa

ATC kód: N05CM18

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

Sedace dospělých pacientů na JIP:

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

Dexmedetomidin se podobal midazolamu (poměr 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) a propofolu (poměr 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) v cílovém rozmezí sedace u převážně zdravotní populace z hlediska času požadovaného k prodloužené lehké až středně těžké sedaci (RASS 0 až -3) na JIP po dobu až 14 dnů, snížil trvání mechanické ventilace ve srovnání s midazolamem a snížil dobu do extubace ve srovnání s midazolamem a propofolem. Ve srovnání s propofolem i midazolamem byli pacienti snadněji vybudeni, lépe spolupracovali a dokázali lépe sdělovat, zda mají či nemají bolesti. Pacienti léčení dexmedetomidinem měli častěji hypotenzi a bradykardii, ale méně tachykardie než pacienti, kteří

dostávali midazolam, a častější tachykardii, ale obdobnou hypotenzi jako pacienti léčení propofol. Delirium měřené stupnicí CAM-ICU se ve studii snížilo ve srovnání s midazolamem a nežádoucí účinky související s deliriem byly nižší u dexmedetomidinu ve srovnání s propofolem. Pacienti, u kterých bylo podávání ukončeno z důvodu nedostatečné sedace, byli převedeni buď na propofol nebo midazolam. Riziko nedostatečné sedace bylo zvýšeno u pacientů s obtížnou sedací standardní léčbou bezprostředně před změnou léčby.

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

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

Procedurální/bdělá sedace:

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

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

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

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

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

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

Dexmedetomidin se eliminuje extenzivním metabolismem v játrech. Existují tři typy počátečních metabolických reakcí; přímá N-glukuronidace, přímá N-metylace a cytochromem P450 katalyzovaná oxidace. Nejčtenějšími cirkulujícími metabolity dexmedetomidinu jsou dva izomerické N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-metyl 3-hydroxymetyl dexmedetomidin O-glukuronid je také hlavním cirkulujícím produktem biotransformace dexmedetomidinu. Cytochrom P-450 katalyzuje tvorbu dvou vedlejších cirkulujících metabolitů, 3-hydroxymetyl dexmedetomidinu vytvořeného hydroxylací ve 3-metylové skupině dexmedetomidinu a H-3 vytvořeného oxidací v imidazolovém prstenci. Dostupné údaje naznačují, že tvorba oxidovaných metabolitů je zprostředkovaná několika formami CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 a CYP2C19). Tyto metabolity mají zanedbatelnou farmakologickou aktivitu.

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

Zvláštní populace

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

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

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

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

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

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

Studie kompatibility prokázaly potenciální adsorpci dexmedetomidinu v určitých typech přírodní pryže. I když se dexmedetomidin dává podle účinku, doporučuje se používat komponenty s těsněním ze syntetické nebo potažené přírodní pryže.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

Po naředění

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

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

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5. Druh obalu a obsah balení

2ml ampulky (sklo třídy I)

2-, 5- nebo 10ml injekční lahvičky (sklo třídy I) (s plnicím objemem 2, 4 a 10 ml), šedý uzávěr z brombutylové pryže s fluoropolymerovým potahem

Velikosti balení

5 x 2ml ampulky

25 x 2ml ampulky

5 x 2ml injekční lahvičky

4 x 4ml injekční lahvičky

4 x 10ml injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ampulky a injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Příprava roztoku

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

Pokud je požadovaná koncentrace 4 mikrogramy/ml:

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

Pokud je požadovaná koncentrace 8 mikrogramů/ml:

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

Roztok se má zlehka protřepat, aby se dobře promísil.

Dexdor se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a není zbarvený.

Prokázalo se, že Dexdor je při podání kompatibilní s následujícími intravenózními kapalinami a léčivými přípravky:

Ringerův roztok s laktátem, 5% roztok glukózy, injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), manitol 200 mg/ml (20%), sodná sůl thiopentalu, etomidát, vekuronium-bromid, pankuronium-bromid, suxamethonium, atrakurium-besylát, mivakurium-chlorid, rokuronium-bromid, glykopyrronium-bromid, fenylefrin-hydrochlorid, atropin-sulfát, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfin-sulfát, fentanyl-citrát a plazmová náhražka.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/718/001-002, EU/1/11/718/004, EU/1/11/718/006-007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. září 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 26. května 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dexdor 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok
dexmedetomidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidini hydrochloridum ekvivalentní dexmedetomidinum
100 mikrogramů

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také chlorid sodný a vodu na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

5 x 2ml ampulky

25 x 2ml ampulky

5 x 2ml injekční lahvičky

4 x 4ml injekční lahvičky

4 x 10ml injekční lahvičky

200 mikrogramů/2 ml

400 mikrogramů/4 ml

1 000 mikrogramů/10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní použití

Dexdor se musí použít okamžitě po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte ampulky/injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/718/001
EU/1/11/718/002
EU/1/11/718/004
EU/1/11/718/006
EU/1/11/718/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neuplatňuje se, odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA AMPULCE NEBO INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dexdor 100 µg/ml sterilní koncentrát
dexmedetomidinum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 µg/2 ml
400 µg/4 ml
1 000 µg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Dexdor 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok Dexmedetomidinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než dostanete tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Dexdor a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než přípravek Dexdor dostanete
3. Jak se přípravek Dexdor používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dexdor uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dexdor a k čemu se používá

Dexdor obsahuje léčivou látku zvanou dexmedetomidin, která patří do skupiny léčiv zvaných sedativa. Používá se k navození sedace (stavu klidu, ospalosti nebo spánku) u dospělých pacientů v nemocničním prostředí intenzivní péče nebo při bdělé sedaci během různých diagnostických a chirurgických zákroků.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než přípravek Dexdor dostanete

Dexdor nesmíte dostat, jestliže

- jste alergický(á) na dexmedetomidin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- máte určité poruchy srdečního rytmu (srdeční blok stupně 2 nebo 3).
- máte velmi nízký krevní tlak, který nereaguje na léčbu.
- jste měl(a) nedávno cévní mozkovou příhodu nebo jiný závažný stav ovlivňující zásobování mozku krví.

Upozornění a opatření

Než tento léčivý přípravek dostanete, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se na Vás vztahuje něco z následujícího, neboť Dexdor se musí používat opatrně:

- máte-li abnormálně pomalý tep (buď z důvodu nemoci, nebo vysoké úrovně fyzické kondice)
- máte-li nízký krevní tlak
- máte-li nízký krevní objem, např. po krvácení
- máte-li určité srdeční poruchy
- jste-li starší osoba
- máte-li nějakou neurologickou poruchu (např. poranění hlavy nebo míchy, nebo cévní mozkovou příhodu)
- máte-li závažné problémy s játry
- pokud jste někdy prodělal(a) vážnou horečku po užívání léků, hlavně anestetik

Další léčivé přípravky a přípravek Dexdor

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Následující léčivé přípravky mohou zesílit účinek Dexdoru:

- léky, které Vám pomáhají spát nebo způsobují zklidnění (např. midazolam, propofol)
- silné léky utišující bolest (např. opioidy, jako je morfin, kodein)
- anestetika (např. sevofluran, izofluran)

Používáte-li léky, které snižují krevní tlak a tep, může jejich souběžné podávání s Dexdorem tento účinek ještě zesílit. Dexdor se nesmí používat s léky, které vyvolávají dočasné ochrnutí.

Těhotenství a kojení

Dexdor se nemá používat v těhotenství nebo když kojíte, pokud to není naprosto nezbytné. Poradte se se svým lékařem, než Vám bude tento přípravek podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Dexdor má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Poté, co vám byl podán Dexdor, nesmíte řídit, obsluhovat stroje nebo pracovat v nebezpečných situacích, dokud jeho účinky zcela neodezní. Zeptejte se svého lékaře, kdy můžete opět začít vykonávat tyto aktivity a kdy se můžete vrátit k tomuto druhu práce.

Pomocné látky

Dexdor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 ml, to znamená, že je prakticky bez sodíku.

3. Jak se přípravek Dexdor používá

Jednotka intenzivní péče

Dexdor Vám podá lékař nebo zdravotní sestra v nemocnici na jednotce intenzivní péče.

Procedurální sedace/bdělá sedace

Dexdor Vám podá lékař nebo zdravotní sestra před a/nebo během diagnostického nebo chirurgického zákroku, který vyžaduje sedaci, tzv. procedurální/bdělou sedaci.

Lékař rozhodne, jaká dávka je pro Vás vhodná. Množství Dexdoru závisí na Vašem věku, velikosti, celkovém zdravotním stavu, potřebné úrovni sedace a na tom, jak na přípravek reagujete. Lékař Vám může podle potřeby dávku změnit a během léčby bude sledovat Vaše srdce a krevní tlak.

Dexdor je naředěný a bude Vám podán jako infuze („kapačka“) do žíly.

Po probuzení ze sedace

- Lékař Vás bude několik hodin po sedaci sledovat, aby se ujistil, že se cítíte dobře.
- Neměl(a) byste jít domů bez doprovodu.
- Po určitou dobu po podání přípravku Dexdor není vhodné užívat léčivé přípravky, které Vám pomáhají usnout, způsobují útlum (sedaci) anebo silné přípravky k léčbě bolesti. Zeptejte se svého lékaře na možnost užívání těchto léčivých přípravků a konzumaci alkoholu.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Dexdor, než jste měl(a)

Dostanete-li příliš mnoho přípravku Dexdor, může se Vám zvýšit nebo snížit krevní tlak, zpomalit srdeční tep, zpomalit dýchání a můžete pocíťovat výraznější ospalost. Lékař bude vědět, jak Vás na základě Vašeho stavu léčit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (*postihují více než 1 pacienta z 10*)

- pomalý tep
- nízký nebo vysoký krevní tlak
- změna dýchání nebo zástava dechu

Časté (*postihují 1 až 10 pacientů ze 100*)

- bolest na hrudi nebo srdeční zástava
- rychlý tep
- nízký nebo vysoký obsah cukru v krvi
- pocit na zvracení, zvracení nebo sucho v ústech
- neklid
- vysoká teplota
- příznaky po vysazení léčivého přípravku

Méně časté (*postihují 1 až 10 pacientů z 1 000*)

- snížená srdeční činnost
- nadýmání
- žízeň
- stav, při kterém máte v těle příliš mnoho kyselin
- nízká hladina bílkovin v krvi
- dušnost
- halucinace
- léčivý přípravek není dostatečně účinný

Není známo (*z dostupných údajů nelze určit*)

- potřeba močit větší množství moči než obvykle

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dexdor uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za „Použitelné do:“ nebo „EXP“.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dexdor obsahuje

Léčivou látkou je dexmedetomidinum. Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidini hydrochloridum ekvivalentní dexmedetomidinum 100 mikrogramů

Dalšími složkami je chlorid sodný a voda pro injekci.

Jedna 2ml ampulka obsahuje dexmedetomidinum 200 mikrogramů (jako dexmedetomidini hydrochloridum).

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 200 mikrogramů (jako dexmedetomidini hydrochloridum).

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 400 mikrogramů (jako dexmedetomidini hydrochloridum).

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje dexmedetomidinum 1 000 mikrogramů (jako dexmedetomidini hydrochloridum).

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

Jak Dexdor vypadá a co obsahuje toto balení

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, bezbarvý roztok.

Obaly

2ml skleněné ampulky

2-, 5- nebo 10ml skleněné injekční lahvičky.

Velikosti balení

5 x 2ml ampulky

25 x 2ml ampulky

5 x 2ml injekční lahvičky

4 x 4ml injekční lahvičky

4 x 10ml injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finsko

Výrobce

Orion Corporation

Orion Pharma

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Nederland

Orion Pharma BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: + 45 8614 00 00

Česká republika

Orion Pharma s.r.o.

Tel: +420 227 027 263

Deutschland
Österreich
Orion Pharma GmbH
Tel: + 49 40 899 6890

Ελλάδα
Orion Pharma Hellas M.E.Π.Ε
Τηλ: + 30 210 980 3355

France
Centre Spécialités Pharmaceutiques
Tel: + 33 (0) 1 47 04 80

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Κύπρος
Lifepharm (ZAM) Ltd
Τηλ.: +357 22347440

Lietuva
UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: + 47 4000 4210

Portugal
Orionfin Unipessoal Lda
Tel: + 351 21 154 68 20

Slovenská republika
Orion Pharma s.r.o.
Tel: +420 227 027 263

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 6440

Eesti
Orion Pharma Eesti Oü
Tel: +372 6 644 550

España
Orion Pharma S.L.
Tel: + 34 91 599 86 01

Ireland
Orion Pharma (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 1 428 7777

Italia
Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

Latvija
Orion Corporation in Latvia
Tel: + 371 6745 5569

Magyarország
Orion Pharma Kft.
Tel.: +36 1 239 9095

Polska
Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 8 333 177

Slovenija
Orion Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 600 8015

Suomi/Finland

България

Hrvatska

Malta

România

Orion Oyj
Puh/Tel: + 358 104261

United Kingdom
Orion Pharma (UK) Ltd.
Tel: + 44 1635 520 300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dexdor 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok

Způsob podání

Dexdor musí podávat odborný zdravotnický pracovník se zkušenostmi s léčbou pacientů vyžadujících intenzivní péči nebo s vedením anestezie u pacientů na operačním sále. Musí se podávat pouze jako zředěná intravenózní infuze pomocí kontrolovaného infuzního přístroje.

Příprava roztoku

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

Pokud je požadovaná koncentrace 4 mikrogramy/ml:

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

Pokud je požadovaná koncentrace 8 mikrogramů/ml:

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

Roztok se má lehce protřepat, aby se dobře promísil.

Dexdor se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a není zbarvený.

Prokázalo se, že Dexdor je při podání kompatibilní s následujícími intravenózními kapalinami a léčivými přípravky:

Ringerův roztok s laktátem, 5% roztok glukózy, injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), manitol 200 mg/ml (20%), sodná sůl thiopentalu, etomidát, vekuronium-bromid, pankuronium-bromid, suxamethonium, atrakurium-besylát, mivakurium-chlorid, rokuronium-bromid, glykopyrronium-bromid, fenylefrin-hydrochlorid, atropin-sulfát, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfin-sulfát, fentanyl-citrát a plazmová náhražka.

Studie kompatibility prokázaly potenciální adsorpci dexmedetomidinu v určitých typech přírodní pryže. I když se dexmedetomidin dávkuje podle účinku, doporučuje se používat komponenty s těsněním ze syntetické nebo potažené přírodní pryže.

Doba použitelnosti

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

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

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnost PSUR dexmedetomidinu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Během sledovaného období 16. 3. 2017 - 15. 3. 2018 držitel rozhodnutí o registraci Orion Corporation vypracoval souhrnnou zprávu všech hlášených nežádoucích účinků hypertermie. Zpráva zahrnuje 172 hlášení, z toho 91 bylo závažných a 81 nezávažných. V přibližně 50 % případů byl hlášen pozitivní dechallenge. Doba do zotavení se pohybovala od krátkého času po ukončení léčby dexmedetomidinem do několika dnů. Většina případů se upravila během 12 hodin. Velmi vysoká teplota byla hlášena u malého počtu případů a antipyretická terapie nebo externí chlazení nebyly účinné. Nežádoucí účinek hypertermie je již uveden v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a je tedy subjektem rutinní farmakovigilance a rutinního minimalizování rizik. V souhrnu údajů o přípravku ale není uvedeno v bodu 4.4 upozornění na nedostatečný účinek ochlazovacích metod. Proto výbor PRAC doporučuje zdůraznit varování, že dexmedetomidin se nemá používat u pacientů s maligní hypertermií.

Orion Corporation zaznamenal, že hlášené případy předávkování jsou často spojené s nežádoucími účinky bradykardií, hypotenzí, nadměrnou sedací, srdeční zástavou, respirační depresí a hypertenzí. Proto navrhuje aktualizaci existujících upozornění v bodu 4.9 souhrnu údajů o přípravku ve smyslu doplnění a změny uvedených nežádoucích účinků hypertenze, somnolence a respirační deprese. Výbor PRAC tuto revizi podpořil.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci Na základě vědeckých závěrů týkajících se dexmedetomidinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících dexmedetomidin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou uvedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.