

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexdor 100 mikrogramov/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden 1 ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidiniumchlorid ekvivalentný 100 mikrogramom dexmedetomidínu.

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 200 mikrogramov dexmedetomidínu.

Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mikrogramov dexmedetomidínu.

Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mikrogramov dexmedetomidínu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 1000 mikrogramov dexmedetomidínu.

Koncentrácia konečného roztoku po nariadení má byť buď 4 mikrogramy/ml alebo 8 mikrogramov/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný roztok, pH 4,5 – 7,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na sedáciu dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti), ktorí si vyžadujú úroveň sedácie, ktorá nie je hlbšia ako vzбудenie v reakcii na verbálnu stimuláciu (zodpovedajúca hodnote 0 až -3 na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)).

Na sedáciu neintubovaných dospelých pacientov pred a/alebo počas diagnostických alebo chirurgických výkonov, pri ktorých sa vyžaduje sedácia, t. j. sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na sedáciu dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti), ktorí si vyžadujú úroveň sedácie, ktorá nie je hlbšia ako vzbudenie v reakcii na verbálnu stimuláciu (zodpovedajúca hodnote 0 až -3 na stupnici RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)).

Len na použitie v nemocnici. Dexdor majú podávať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s manažmentom pacientov vyžadujúcich si intenzívnu starostlivosť.

Dávkovanie

Pacienti, ktorí sú už intubovaní a dostali sedatívum, môžu byť prestavení na dexmedetomidín so začiatočnou rýchlosťou infúzie 0,7 mikrogramov/kg/h, ktorá sa môže potom postupne upravovať v rozmedzí dávky od 0,2 až 1,4 mikrogramu/kg/h, aby sa dosiahla požadovaná úroveň sedácie v závislosti od reakcie pacienta. U telesne slabých pacientov možno zvážiť nižšiu začiatočnú rýchlosť infúzie. Dexmedetomidín je veľmi silný a rýchlosť infúzie sa uvádza za **hodinu**. Po úprave dávky sa nemusí dosiahnuť nový rovnovážny stav úrovne sedácie až do jednej hodiny.

Maximálna dávka

Maximálna dávka 1,4 mikrogramu/kg/h sa nemá prekročiť. Pacienti, ktorí nedosiahnu adekvátnu úroveň sedácie po maximálnej dávke dexmedetomidínu, sa majú prestaviť na alternatívne sedatívum.

Použitie záťažovej dávky Dexdoru na sedáciu na JIS sa neodporúča a spája sa so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov. Ak sa nedosiahnu klinické účinky dexmedetomidínu, v prípade potreby možno podať propofol alebo midazolam.

Dĺžka podávania

S dlhším používaním Dexdoru ako 14 dní nie sú žiadne skúsenosti. Používanie Dexdoru dlhšie, ako je toto obdobie, sa má pravidelne prehodnocovať.

Na sedáciu neintubovaných dospelých pacientov pred a/alebo počas diagnostických alebo chirurgických výkonov, pri ktorých sa vyžaduje sedácia, t. j. sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí.

Dexdor majú podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí sú kvalifikovaní v poskytovaní anestetickej starostlivosti pacientom v operačnej miestnosti alebo počas diagnostického výkonu. Ak sa Dexdor podáva na sedáciu pri vedomí, je potrebné, aby pacientov nepretržite sledovali osoby, ktoré sa nezúčastňujú vykonávania diagnostických alebo chirurgických výkonov. Pacientov je potrebné nepretržite sledovať kvôli výskytu skorých prejavov hypotenzie, hypertenzie, bradykardie, respiračnej depresie, obštrukcie dýchacích ciest, apnoe, dyspnoe a/alebo desaturácie kyslíkom (pozri časť 4.8).

Okamžite má byť k dispozícii doplnkový kyslík, ktorý sa má poskytnúť v indikovaných prípadoch. Saturácia kyslíkom sa má sledovať pomocou pulznej oxymetrie.

Dexdor sa podáva ako záťažová infúzia, po ktorej nasleduje udržiavacia infúzia. Na dosiahnutie požadovaného klinického účinku môže byť v závislosti od výkonu potrebná súbežná lokálna anestézia alebo analgézia. Doplnková analgézia alebo sedatíva (napr. opioidy, midazolam alebo propofol) sa odporúčajú v prípade bolestivých výkonov alebo ak je potrebná zvýšená hĺbka sedácie. Farmakokinetický distribučný polčas Dexdoru sa odhaduje približne na 6 min, čo je potrebné vziať do úvahy spolu s účinkami iných podávaných liekov, pri stanovení vhodného času potrebného na titráciu požadovaného klinického účinku Dexdoru.

Iniciácia sedácie počas výkonu:

- Záťažová infúzia 1,0 mikrogram/kg počas 10 minút. Záťažová infúzia 0,5 mikrogramov/kg podávaná počas 10 minút môže byť vhodná v prípade menej invazívnych výkonov, ako je operácia očí.

Udržiavanie sedácie počas výkonu:

- Udržiavacia infúzia sa zvyčajne začína pri 0,6–0,7 mikrogramoch/kg/hod a titruje sa pomocou dávok v rozmedzí od 0,2 do 1 mikrogramu/kg/hod, kým sa nedosiahne požadovaný klinický účinok. Rýchlosť udržiavacej infúzie sa má upraviť tak, aby sa dosiahla cieľná hladina sedácie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov sa zvyčajne nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Zdá sa, že u starších pacientov je zvýšené riziko hypotenzie (pozri časť 4.4), obmedzené údaje, ktoré sú k dispozícii ohľadom sedácie počas výkonu, však nenaznačujú jasnú závislosť od dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Dexmedetomidín sa metabolizuje v pečeni a u pacientov s poruchou funkcie pečene sa má používať opatrne. Možno zvážiť zníženú udržiavaciu dávku (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Dexdoru u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, no neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Dexdor sa musí podávať iba ako zriedená intravenózna infúzia pomocou kontrolovaného infúzneho prístroja. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pokročilá srdcová blokáda (2. alebo 3. stupňa), ak nie je upravená.

Nekontrolovateľná hypotenzia.

Akútne cerebrovaskulárne ochorenia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie

Dexdor je určený na použitie v podmienkach intenzívnej starostlivosti, operačnej miestnosti a počas diagnostických výkonov. Používanie pri iných okolnostiach sa neodporúča. U všetkých pacientov sa počas infúzie Dexdoru má nepretržite monitorovať funkcia srdca. U neintubovaných pacientov sa má monitorovať respirácia z dôvodu rizika útlmu dýchania a v určitom prípade apnoe (pozri časť 4.8).

Zaznamenalo sa, že čas do nadobudnutia vedomia po použití dexmedetomidínu je približne jedna hodina. Ak sa používa v ambulantných podmienkach, dôkladné sledovanie má pokračovať minimálne počas jednej hodiny (alebo dlhšie na základe stavu pacienta) a kvôli bezpečnosti pacienta má dohľad lekára pokračovať ešte minimálne ďalšiu hodinu.

Všeobecné opatrenia

Dexdor sa nemá podávať ako bolusová dávka a podanie záťažovej dávky na JIS sa neodporúča.

Používatelia sa majú preto pripraviť na použitie alternatívneho sedatíva na akútnu kontrolu agitácie alebo počas procedúr, najmä počas prvých hodín liečby. V priebehu sedácie počas výkonu sa môže použiť malý bolus iného sedatíva, ak sa vyžaduje rýchly nárast úrovne sedácie.

U niektorých pacientov, ktorí dostávali Dexdor, sa pri stimulácii pozorovala agitácia a bdelosť. Toto samotné sa nemá považovať za dôkaz nedostatočnej účinnosti, ak nie sú prítomné ďalšie klinické prejavy a príznaky.

Dexmedetomidín zvyčajne nespôsobuje hlbokú sedáciu a pacientov možno ľahko prebudiť. Podávanie dexmedetomidínu preto nie je vhodné u pacientov, ktorí netolerujú tento profil účinkov, napr. u tých, u ktorých sa vyžaduje nepretržitá hlboká sedácia.

Dexdor sa nemá používať ako celkové anestetické indukčné činidlo na intubáciu ani na zabezpečenie sedácie pri používaní myorelaxancia.

Dexmedetomidín nemá antikonvulzívny účinok ako niektoré iné sedatíva, a preto nebude potláčať aktivitu záchvatov krčvov.

Opatrnosť je potrebná pri kombinovaní dexmedetomidínu s inými liečivami so sedatívnymi alebo kardiovaskulárnymi účinkami, pretože sa môžu prejaviť aditívne účinky.

Dexdor sa neodporúča u pacientov s kontrolovanou sedáciou. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje.

Ak sa Dexdor používa u pacientov v ambulantných podmienkach, pacienti sa majú zvyčajne prepustiť do starostlivosti vhodnej tretej strany. Pacientov je potrebné poučiť, aby neviedli vozidlá alebo nevykonávali iné nebezpečné činnosti, a ak je to možné, aby sa vyhýbali používaniu iných látok, ktoré môžu spôsobiť sedáciu (napr. benzodiazepíny, opioidy, alkohol) na primerané časové obdobie na základe pozorovaných účinkov dexmedetomidínu, výkonu, súbežnej liečby, veku a stavu pacienta.

Pri podávaní dexmedetomidínu starším pacientom sa vyžaduje opatrnosť. Starší pacienti vo veku viac ako 65 rokov môžu byť pri podávaní dexmedetomidínu pri výkonoch vrátane záťažovej dávky, náchylnejší na vznik hypotenzie. Má sa zvážiť zníženie dávky. Pozri časť 4.2.

Úmrtnosť u pacientov na JIS ≤ 65 rokov

V pragmatickej randomizovanej kontrolovanej štúdii SPICE III s 3 904 kriticky chorými dospelými pacientmi na JIS sa dexmedetomidín použil ako primárne sedatívum a porovnal sa s bežnou starostlivosťou. Medzi skupinou, ktorej bol podávaný dexmedetomidín a skupinou s obvyklou starostlivosťou nebol žiadny celkový rozdiel v 90-dňovej mortalite (úmrtnosť 29,1 % v oboch skupinách), ale pozorovala sa heterogenita účinku na mortalitu v závislosti od veku. Dexmedetomidín bol spojený so zvýšenou mortalitou vo vekovej skupine ≤ 65 rokov (pomer pravdepodobnosti 1,26; 95 % interval dôveryhodnosti 1,02 až 1,56) v porovnaní s alternatívnymi sedatívami. Zatiaľ čo mechanizmus nie je jasný, táto heterogenita účinku na úmrtnosť v závislosti od veku bola najvýraznejšia u pacientov prijatých z iných dôvodov ako pooperačná starostlivosť a zvyšovala sa so zvyšujúcim sa skóre APACHE II a so znižujúcim sa vekom. Tieto zistenia sa majú zvážiť vzhľadom na očakávaný klinický prínos dexmedetomidínu v porovnaní s alternatívnymi sedatívami u mladších pacientov.

Kardiovaskulárne účinky a opatrenia

Dexmedetomidín znižuje tepovú frekvenciu a krvný tlak prostredníctvom centrálného sympatolytického účinku, no pri vyšších koncentráciách spôsobuje periférnu vazokonstrikciu, ktorá vedie k hypertenzii (pozri časť 5.1). Dexmedetomidín preto nie je vhodný pre pacientov s ťažkou kardiovaskulárnou nestabilitou.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní dexmedetomidínu pacientom s preexistujúcou bradykardiou. Údaje o účinkoch Dexdoru u pacientov s tepom < 60 sú veľmi obmedzené a u týchto pacientov je potrebná mimoriadna starostlivosť. Bradykardia si normálne nevyžaduje liečbu, no zvyčajne reaguje na anticholinergiká alebo na zníženie dávky, ak to bolo potrebné. Pacienti s vysokou úrovňou fyzickej kondície a pomalým pokojovým tepom môžu byť osobitne citliví na bradykardické účinky agonistov alfa-2 receptor a hlásili sa prípady prechodného zastavenia sínusového uzla. Boli hlásené aj prípady zástavy srdca, ktorým často predchádzala bradykardia alebo atrioventrikulárny blok (pozri časť 4.8).

Hypotenzívne účinky dexmedetomidínu môžu mať väčšiu dôležitosť u pacientov s preexistujúcou hypotenziou (najmä, ak nereagujú na vazopresíva), hypovolémiou, chronickou hypotenziou alebo

zníženou funkčnou rezervou, ako sú pacienti s ťažkou ventrikulárnou dysfunkciou a staršie osoby a takéto prípady si vyžadujú mimoriadnu starostlivosť (pozri časť 4.3). Hypotenzia si normálne nevyžaduje špecifickú liečbu, no tam, kde je to potrebné, musia byť používatelia pripravení zasiahnuť pomocou zníženia dávky, tekutinami a/alebo vazokonstriktormi.

U pacientov s poškodenou periférnou autonómnou činnosťou (napr. v dôsledku poranenia miechy) sa môžu prejavovať omnoho nápadnejšie hemodynamické zmeny po začatí používania dexmedetomidínu, a majú sa liečiť s opatrnosťou.

Prechodná hypertenzia sa pozorovala predovšetkým počas záťažovej dávky v súvislosti s periférnymi vazokonstriktívnymi účinkami dexmedetomidínu a záťažová dávka sa neodporúča pri sedácii na JIS. Liečba hypertenzie zvyčajne nebola potrebná, no môže byť vhodné zníženie rýchlosti kontinuálnej infúzie.

Lokálna vazokonstrikcia pri vyššej koncentrácii môže byť oveľa významnejšia u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ťažkým cerebrovaskulárnym ochorením, ktorí sa majú pozorne monitorovať. Zníženie dávky alebo vysadenie sa má zväziť u pacientov, u ktorých sa vyvíjajú známky myokardiálnej alebo cerebrálnej ischémie.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní dexmedetomidínu súbežne so spinálnou alebo epidurálnou anestéziou z dôvodu možného zvýšeného rizika hypotenzie alebo bradykardie.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Opatrnosť je potrebná pri ťažkom poškodení funkcie pečene, pretože príliš vysoké dávky môžu zvýšiť riziko nežiaducich reakcií, nadmernej sedácie alebo predĺžiť účinok v dôsledku zníženého klirensu dexmedetomidínu.

Pacienti s neurologickými ochoreniami

Skúsenosti s dexmedetomidínom pri ťažkých neurologických poruchách, ako je poranenie hlavy a stav po neurochirurgii, sú obmedzené a má sa používať s opatrnosťou, najmä ak sa požaduje hlboká sedácia. Dexmedetomidín môže znížiť prietok krvi v mozgu a intrakraniálny tlak, čo sa má pri výbere liečby zohľadniť.

Ďalšie

Alfa-2 agonisty sa zriedkavo spájajú s reakciami s vysadenia, ak sa náhle vysadia po dlhom užívaní. Táto možnosť sa má zohľadniť ak sa u pacienta prejaví agitácia a hypertenzia krátko po vysadení dexmedetomidínu.

Dexmedetomidín môže vyvolať hypertermiu, ktorá môže byť odolná voči tradičným metódam ochladzovania. Liečba dexmedetomidínom sa má ukončiť v prípade pretrvávajúcej horúčky z neobjasnenej príčiny a neodporúča sa na použitie u pacientov s malignitami, ktorí sú citliví na hypertermiu.

V súvislosti s liečbou dexmedetomidínom bol hlásený diabetes insipidus. Ak sa objaví polyúria, odporúča sa zastaviť dexmedetomidín a skontrolovať hladinu sodíka v sére a osmolalitu moču.

Dexdor obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie interakcií sa uskutočnili len s dospelými.

Súbežné podávanie dexmedetomidínu s anestetikami, sedatívami, hypnotikami a opiátmi pravdepodobne povedie k zosilneniu účinkov, vrátane sedatívnych, anestetických a kardiorespiračných účinkov. Špecifické štúdie potvrdili zvýšené účinky s izofluranom, propofolom, alfentanilom a midazolamom.

Nepreukázali sa žiadne farmakokinetické interakcie medzi dexmedetomidínom a izofluranom, propofolom, alfentanilom a midazolamom. Z dôvodu možných farmakodynamických interakcií sa však pri súbežnom podávaní s dexmedetomidínom môže požadovať zníženie dávky dexmedetomidínu alebo súbežne podávaného anestetika, sedatíva, hypnotika alebo opiátu.

Inhibícia enzýmov CYP vrátane CYP2B6 dexmedetomidínom sa študovala na inkubovaných mikrozómoch ľudskej pečene. *In vitro* štúdia naznačuje, že existuje možnosť interakcií *in vivo* medzi dexmedetomidínom a substrátmi s dominantným metabolizmom CYP2B6.

Indukcia dexmedetomidínu *in vitro* sa pozorovala u CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4, a indukciu *in vivo* nemožno vylúčiť. Klinický význam nie je známy.

Možnosť zvýšených hypotenzívnych a bradykardických účinkov sa má zväžiť u pacientov, ktorí dostávajú iné lieky, ktoré tieto účinky vyvolávajú, napr. beta blokátory, hoci aditívne účinky v štúdií interakcií s esmololom boli mierne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o používaní dexmedetomidínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Dexdor sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu dexmedetomidínom.

Dojčenie

Dexmedetomidín sa vylučuje do materského mlieka, ale 24 hodín po ukončení liečby sa hladiny dostávajú pod úroveň detekcie. Riziko pre dojčatá nemožno vylúčiť. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu dexmedetomidínom pri zohľadnení prospechu dojčenia pre dieťa a prospechu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdií fertility na potkanoch nemal dexmedetomidín žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientom je potrebné odporučiť, aby nevedli vozidlá alebo nevykonávali iné nebezpečné činnosti dostatočne dlhú dobu po tom, aby im bol podaný Dexdor na sedáciu počas výkonu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Sedácia dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami dexmedetomidínu v prostredí JIS sú hypotenzia, hypertenzia a bradykardia, ktoré sa vyskytujú u približne 25 %, 15 % a 13 % (v uvedenom poradí) pacientov.

Hypotenzia a bradykardia boli aj najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s dexmedetomidínom, ktoré sa vyskytli u 1,7 % a 0,9 % (v uvedenom poradí) randomizovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS).

Sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie s dexmedetomidínom pri sedácii počas výkonu sú uvedené nižšie (protokoly štúdií fázy III obsahujú vopred definované hranice na hlásenie zmien krvného tlaku, frekvencie dýchania a srdcovej frekvencie ako nežiaducich účinkov).

- hypotenzia (55 % v skupine s dexmedetomidínom oproti 30 % v skupine s placebom užívajúcej záchraný midazolam a fentanyl)
- respiračná depresia (38 % v skupine s dexmedetomidínom oproti 35 % skupine s placebom užívajúcej záchraný midazolam a fentanyl)
- bradykardia (14 % v skupine s dexmedetomidínom oproti 4 % v skupine s placebom užívajúcej záchraný midazolam a fentanyl)

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovej forme

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 sa zhromaždili zo zosumarizovaných údajov z klinických skúšaní na jednotkách intenzívnej starostlivosti.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu, najčastejšie ako prvé, pri použití nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

Endokrinné poruchy

Neznáme: Diabetes insipidus

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: Hyperglykémia, hypoglykémia

Menej časté: Metabolická acidóza, hypoalbuminémia

Psychické poruchy

Časté: Agitácia

Menej časté: Halucinácie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi časté: Bradykardia^{1,2}

Časté: Ischémia alebo infarkt myokardu, tachykardia

Menej časté: Atrioventrikulárna blokáda¹, znížený srdcový výdaj, zástava srdca¹

Poruchy ciev

Veľmi časté: Hypotenzia^{1,2}, hypertenzia^{1,2}

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi časté: Útlm dýchania^{2,3}

Menej časté: Dyspnoe, apnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea², vracanie, sucho v ústach²

Menej časté: Abdominálna distenzia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Syndróm z vynechania, hypertermia

Menej časté: Neúčinnosť lieku, smäd

¹ Pozri časť Popis vybraných nežiaducich účinkov

² Nežiaduce reakcie pozorované tiež v štúdiách sedácie počas výkonu

³ Výskyt „častých“ v štúdiách sedácie na JIS

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Klinicky významná hypotenzia alebo bradykardia sa má liečiť podľa popisu v časti 4.4.

U relatívne zdravých pacientov mimo JIS, liečených dexmedetomidínom, viedla bradykardia niekedy k zastaveniu sínusového uzla alebo sínusovej pauze. Symptómy reagovali na zdvihnutie nôh a anticholinergiká, ako je atropín alebo glykopyrolát. V ojedinelých prípadoch u pacientov s preexistujúcou bradykardiou progredovala bradykardia do asystoly. Boli hlásené aj prípady zástavy srdca, ktorým často predchádzala bradykardia alebo atrioventrikulárny blok.

Hypertenzia súvisela s použitím záťažovej dávky a tento účinok možno znížiť tak, že sa záťažovej dávke vyhne alebo sa zníži rýchlosť infúzie či veľkosť záťažovej dávky.

Pediatrická populácia

U detí vo veku > 1 mesiac po narodení, prevažne po operácii, sa hodnotila liečba do 24 hodín na JIS. Pozoroval sa podobný bezpečnostný profil ako u dospelých. Údaje od novorodencov (28–44 týždňov gestácie) sú veľmi limitované a obmedzené na udržiavajúcu dávku ≤ 0,2 mcg/kg/h. V literatúre sa uvádza jediný prípad hypotermickej bradykardie u novorodenca.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Niekoľko prípadov predávkovania dexmedetomidínom sa hlásilo v klinickom skúšaní aj v údajoch po registrácii. Hlásené najvyššie rýchlosti infúzie dexmedetomidínu v týchto prípadoch dosiahli až 60 µg/kg/h počas 36 minút u 20–mesačného dieťaťa a 30 µg/kg/h počas 15 minút u dospelého človeka. Najčastejšie nežiaduce účinky, hlásené v týchto prípadoch v súvislosti s predávkovaním zahŕňali bradykardiu, hypotenziu, hypertenziu, nadmernú sedáciu, respiračnú depresiu, a zastavenie srdca.

Liečba

V prípadoch predávkovania s klinickými symptómami samá infúzia dexmedetomidínu znížiť alebo ukončiť. Očakávané sú predovšetkým kardiovaskulárne účinky a majú sa liečiť podľa toho ako je klinicky indikované (pozri časť 4.4). Pri vysokej koncentrácii môže byť hypertenzia nápadnejšia než hypotenzia. V klinických štúdiách sa prípady zastavenia sínusového uzla buď spontánne zvrátili alebo reagovali na liečbu atropínom a glykopyrrolátom. Resuscitácia bola potrebná v ojedinelých prípadoch závažného predávkovania, ktoré viedlo k zastaveniu srdca.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné hypnotiká a sedatíva, ATC kód: N05CM18

Dexmedetomidín je selektívny agonista alfa-2 receptora so širokou škálou farmakologických vlastností. Má sympatolytický účinok znižovaným uvoľňovaním noradrenalinu v sympatických nervových zakončeníach. Sedatívne účinky sú sprostredkované zníženým odpaľovaním neurónov v locus coeruleus, dominantného noradrenergného jadra, ktoré sa nachádza v mozgovom kmeni. Dexmedetomidín má analgetické a anesteticko-analgetické šetriace účinky. Kardiovaskulárne účinky závisia od dávky – pri nižších rýchlostiach infúzie prevládajú centrálné účinky, ktoré vedú k zníženiu tepu a krvného tlaku. Pri vyšších dávkach prevládajú periférne vazokonstrikčné účinky, ktoré vedú k zvýšeniu systémovej vaskulárnej rezistencie a krvného tlaku, a ďalej sa zdôrazňuje bradykardický účinok. Dexmedetomidín relatívne nemá tlmivé účinky na dýchanie, ak sa podáva ako monoterapia zdravým jedincom.

Sedácia dospelých pacientov na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti).

V placebom kontrolovaných skúšaníach so skupinou pacientov po operácii na JIS, ktorí boli predtým intubovaní a pod vplyvom sedatíva midazolamu alebo propofolu Dexdor významne znížil potrebu záchranného sedatíva (midazolamu alebo propofolu) a opäťov počas sedácie až do 24 hodín. Väčšina pacientov s dexmedetomidínom si nevyžadovala dodatočnú sedatívnu liečbu. Pacienti mohli byť úspešne extubovaní bez prerušenia infúzie Dexdoru. Štúdie mimo JIS potvrdili, že Dexdor sa môže bezpečne podávať pacientom bez endotracheálnej intubácie za predpokladu, že je zabezpečené primerané monitorovanie.

Dexmedetomidín sa podobal midazolamu (pomer 1,07; 95 % CI 0,971, 1,176) a propofolu (pomer 1,00; 95 % CI 0,922, 1,075) v čase cieľového rozmedzia sedácie najmä v skupine liečených pacientov, u ktorých bola potrebná mierne predĺžená až stredne dlhá sedácia (RASS 0 až -3) na JIS až do 14 dní, skrátil trvanie mechanickej ventilácie v porovnaní s midazolamom a skrátil čas do extubácie v porovnaní s midazolamom a propofolom. V porovnaní s propofolom aj midazolamom sa pacienti ľahšie prebúdžali, lepšie spolupracovali a dokázali lepšie vyjadriť, či majú alebo nemajú bolesti. Pacienti liečení dexmedetomidínom mali častejšie hypotenziu a bradykardiu, no menej tachykardiu než pacienti, ktorí dostávali midazolam, a častejšie tachykardiu, no podobnú hypotenziu ako pacienti liečení propofolom. Delírium merané stupnicou CAM-ICU sa v štúdiu znížilo v porovnaní s midazolamom a po dexmedetomidíne bolo menej nežiaducich účinkov súvisiacich s delíriom v porovnaní s propofolom. Pacienti, u ktorých sa podávanie vysadilo z dôvodu nedostatočnej sedácie, boli prestavení buď na propofol alebo na midazolam. Bezprostredne pred prestavením bolo zvýšené riziko nedostatočnej sedácie u pacientov, u ktorých bola problémová sedácia pri štandardnej starostlivosti.

Dôkaz účinnosti lieku u detí a dospievajúcich sa pozoroval v dávke-kontrolovannej štúdiu na JIS v populácii prevažne po operácii vo veku 1 mesiac \leq 17 rokov. Približne 50% pacientov liečených dexmedetomidínom nepotrebovala pridanie záchranného sedatíva midazolam počas liečby so strednou hodnotou trvania 20,3 hodín, neprekračujúc 24 hodín. Údaje o liečbe trvajúcej > 24 hodín nie sú k dispozícii. Údaje od novorodencov (28–44 týždňov gestácie) sú veľmi limitované a obmedzené na udržiavajúcu dávku \leq 0,2 mcg/kg/h (pozri časti 5.2 a 4.4). Novorodenci môžu byť osobitne citliví na bradykardické účinky Dexdoru pri hypotermii a pri stavoch tepovej frekvencie závislej od srdcového výdaja.

V dvojito zaslepených komparátorom kontrolovaných štúdiách na JIS bol výskyt supresie kortizolu u pacientov liečených dexmedetomidínom (n = 778) 0,5 % v porovnaní s 0 % u pacientov liečených buď midazolamom (n = 338) alebo propofolom (n = 275). Príhoda sa hlásila ako mierna v 1 prípade a stredne závažná v 3 prípadoch.

Sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí

Bezpečnosť a účinnosť dexmedetomidínu pri sedácii neintubovaných pacientov pred a/alebo počas chirurgických alebo diagnostických výkonov sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných multicentrických klinických skúšaníach.

- V štúdií 1 boli randomizovaní pacienti podstupujúci elektívne operácie/výkony pri monitorovanej anesteziologickej starostlivosti a lokálnej/regionálnej anestézii, aby dostali záťažovú infúziu dexmedetomidínu buď v dávke 1 µg/kg (n = 129) alebo 0,5 µg/kg (n = 134), alebo placebo (fyziologický roztok; n = 63) podávané počas 10 minút. Po nich nasledovala udržiavacia infúzia, ktorej úvodná dávka bola 0,6 µg/kg/h. Udržiavacia infúzia sledovaného lieku sa môže titrovať v rozmedzí od 0,2 µg/kg/h do 1 µg/kg/h. Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľnú úroveň sedácie (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) bez potreby podania záchranného midazolamu, bol 54 % pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín v dávke 1 µg/kg a 40 % pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín v dávke 0,5 µg/kg v porovnaní s 3 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Rozdiel rizika v podiely jedincov randomizovaných do skupiny s dexmedetomidínom v dávke 1 µg/kg nevyžadujúcej podanie záchranného midazolamu oproti placebo bol 48 % (95 % IS: 37 %–57 %) a skupiny s dexmedetomidínom v dávke 0,5 µg/kg nevyžadujúcej podanie záchranného midazolamu bol 40 % (95 % IS: 28 %–48 %) v porovnaní s placebom. Priemerná (rozmedzie) záchranná dávka midazolamu bola 1,5 (0,5–7,0) mg v skupine s 1,0 µg/kg dávkou dexmedetomidínu; 2,0 (0,5–8,0) mg v skupine s 0,5 µg/kg dávkou dexmedetomidínu a 4,0 (0,5–14,0) mg v skupine s placebom. Rozdiel v priemeroch dávky záchranného midazolamu v skupine s 1,0 µg/kg dávkou dexmedetomidínu v porovnaní s placebo bol -3,1 mg (95 % IS: -3,8– -2,5) a v skupine s 0,5 µg/kg dávkou dexmedetomidínu v porovnaní s placebo bol -2,7 mg (95 % IS: -3,3– -2,1) v prospech dexmedetomidínu. Priemerný čas do podania prvej záchrannej dávky bol 114 minút v skupine s 1,0 µg/kg dávkou dexmedetomidínu, 40 minút v skupine s 0,5 µg/kg dávkou dexmedetomidínu a 20 minút v skupine s placebom.
- V štúdií 2 boli randomizovaní pacienti, ktorí pri vedomí podstupovali intubáciu vláknovou optikou pri lokálnej anestézii, aby dostali záťažovú infúziu dexmedetomidínu v dávke 1 µg/kg (n = 55) alebo placebo (fyziologický roztok) (n = 50) podávané počas 10 minút. Po nich nasledovala zmiešaná udržiavacia infúzia 0,7 µg/kg/h. 53 % pacientov, ktorí dostávali dexmedetomidín, oproti 14 % pacientov, ktorí dostávali placebo, si kvôli udržaniu stupnice sedácie (Ramsay Sedation Scale) na úrovni ≥ 2 nevyžiadalo podanie záchrannej dávky midazolamu. Rozdiel rizika v podiely jedincov randomizovaných do skupiny s dexmedetomidínom nevyžadujúcej podanie záchranného midazolamu oproti placebo bol 43 % (95 % IS: 23 %–57 %). Priemerná záchranná dávka midazolamu bola 1,1 mg v skupine s dexmedetomidínom a 2,8 mg v skupine s placebom. Rozdiel v priemeroch dávky záchranného midazolamu bol -1,8 mg (95 % IS: -2,7 – -0,86) v prospech dexmedetomidínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dexmedetomidínu sa hodnotila po krátkodobom i.v. podávaní zdravým dobrovoľníkom a po dlhodobej infúzii pacientom na JIS.

Distribúcia

Dexmedetomidín vykazuje dvojkompartmentový dispozičný model. U zdravých dobrovoľníkov vykazoval rýchlu distribučnú fázu so stredným odhadom polčasu distribúcie ($t_{1/2\alpha}$) asi 6 minút. Odhad polčasu konečnej eliminácie ($t_{1/2}$) je približne 1,9 až 2,5 hod. (min. 1,35; max. 3,68 hod.) a priemerný odhad objemu distribúcie v rovnovážnom stave (V_{ss}) je približne 1,16 až 2,16 l/kg (90 až 151 litrov). Plazmatický klírens (Cl) má priemernú odhadovanú hodnotu 0,46 až 0,73 l/h/kg (35,7 až 51,1 l/h). Priemerná telesná hmotnosť spájajúca sa s týmito odhadmi V_{ss} a Cl bola 69 kg. Farmakokinetika dexmedetomidínu v plazme je podobná skupine pacientov na JIS po > 24 hod. infúzii. Odhadované farmakokinetické parametre sú: $t_{1/2}$ približne 1,5 hodín, V_{ss} približne 93 litrov a Cl približne 43 l/h. Farmakokinetika dexmedetomidínu je lineárna v rozmedzí dávkovania od 0,2 do 1,4 µg/kg/h a pri liečbe trvajúcej až do 14 dní sa nekumuluje. 94 % dexmedetomidínu sa viaže na proteíny v plazme. Väzba na proteíny v plazme je konštantná v rozmedzí koncentrácie 0,85 až 85 ng/ml.

Dexmedetomidín sa viaže na albumín v ľudskom sére aj na alfa-1-kyslý glykoproteín s albumínom v sére ako hlavný väzobný proteín dexmedetomidínu v plazme.

Biotransformácia a eliminácia

Dexmedetomidín sa eliminuje extenzívnym metabolizmom v pečeni. Existujú tri typy začiatkových metabolických reakcií; priama N-glukuronidácia, priama N-metylácia a cytochrómom P450 katalyzovaná oxidácia. Najpočetnejšími cirkulujúcimi metabolitmi dexmedetomidínu sú dva izoméne N-glukuronidy. Metabolit H-1, N-metyl 3-hydroxymetyl-dexmedetomidín-O-glukuronid je tiež hlavným cirkulujúcim produktom biotransformácie dexmedetomidínu. Cytochróm P-450 katalyzuje tvorbu dvoch vedľajších cirkulujúcich metabolitov, 3-hydroxymetyldexmedetomidínu, ktorý vznikol hydroxyláciou na 3-metylovej skupine dexmedetomidínu a H-3, ktorý vznikol oxidáciou imidazolového prstenca. Dostupné údaje naznačujú, že vznik oxidovaných metabolitov je sprostredkovaná niekoľkými formami CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 a CYP2C19). Tieto metabolity majú zanedbateľnú farmakologickú aktivitu.

Po i.v. podávaní rádioaktívne značeného dexmedetomidínu sa v priemere 95 % rádioaktivity vylúčilo v moči a 4 % v stolici po deviatich dňoch. Hlavnými metabolitmi v moči sú dva izoméne N-glukuronidy, ktoré spoločne tvorili približne 34 % dávky a N-metyl-3-hydroxymetyl-dexmedetomidín-O-glukuronid, ktorý tvoril 14,51 % dávky. Vedľajšie metabolity dexmedetomidínu, kyselina karboxylová, 3-hydroxymetyl-dexmedetomidín a jeho O-glukuronid individuálne tvorili 1,11 až 7,66 % dávky. V moči sa vylúčilo menej než 1 % nezmeneného východiskového liečiva. Približne 28 % metabolitov v moči sú neidentifikované vedľajšie metabolity.

Osobitné populácie

Nepozorovali sa žiadne významné farmakokinetické rozdiely na základe pohlavia alebo veku.

Väzbovosť dexmedetomidínu plazmatické proteíny je znížená u jedincov s poškodením funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami. Priemerný percentuálny podiel neviazaného dexmedetomidínu v plazme sa pohyboval od 8,5 % u zdravých jedincov do 17,9 % u jedincov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U jedincov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie pečene (Child-Pughova trieda A, B alebo C) bol hepatický klírens dexmedetomidínu znížený a mali predĺženú elimináciu z plazmy $t_{1/2}$. Priemerné hodnoty klírnsu neviazaného dexmedetomidínu z plazmy u jedincov s miernym, stredne ťažkým a ťažkým poškodením funkcie pečene boli 59 %, 51 % a 32 % (v uvedenom poradí) hodnôt pozorovaných u normálnych zdravých jedincov. Priemerný $t_{1/2}$ u jedincov s miernym, stredne ťažkým a ťažkým poškodením funkcie pečene sa predĺžil na 3,9; 5,4 a 7,4 (v uvedenom poradí) hodín. I napriek tomu, že sa dexmedetomidín podáva podľa účinku, možno zvážiť zníženie začiatkovej/udržiavacej dávky u pacientov s poškodením funkcie pečene v závislosti od stupňa poškodenia a od reakcie.

Farmakokinetika dexmedetomidínu u jedincov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nie je zmenená v porovnaní so zdravými jedincami.

Údaje od novorodencov (28–44 týždňov gestácie) až po deti vo veku 17 rokov sú limitované. Zdá sa, že je polčas dexmedetomidínu u detí (1 mesiac až 17 rokov) podobný ako sa pozoroval u dospelých, ale u novorodencov (mladších ako 1 mesiac) sa zdá byť dlhší. Vo vekových skupinách od 1 mesiaca do 6 rokov sa plazmový klírens upravený podľa telesnej hmotnosti javil vyšší, ale klesal u starších detí. Plazmový klírens upravený podľa telesnej hmotnosti u novorodencov (mladších ako 1 mesiac) sa kvôli nedospelosti zdal byť nižší (0,91 l/h/kg) ako u starších skupín. Dostupné údaje sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Vek	N	Priemer (95 % CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Mladší ako 1 mesiac	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)

1 až < 6 mesiacov	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 až < 12 mesiacov	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 až < 24 mesiacov	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 až < 6 rokov	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 až < 17 rokov	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity nemal dexmedetomidín žiadny účinok na plodnosť samcov alebo samíc u potkanov a žiadne teratogenné účinky sa nepozorovali na potkanoch ani na králikoch. V štúdiu na králikoch viedlo intravenózne podanie maximálnej dávky 96 µg/kg/deň k expozíciám, ktoré sú podobné tým, ktoré sa pozorovali klinicky. U potkanov vyvolalo subkutánne podanie najvyššej dávky 200 µg/kg/deň zvýšenie embryofetálnych úmrtí a zníženie telesnej hmotnosti plodov. Tieto účinky sa spájali s výraznou toxicitou matky. Znížená telesná hmotnosť plodov sa pozorovala aj v štúdiu fertility na potkanoch pri dávke 18 µg/kg/deň a sprevádzala ju oneskorená osifikácia pri dávke 54 µg/kg/deň. Pozorované hladiny expozície u potkanov sú nižšie ako rozsah klinického pôsobenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Štúdie kompatibility preukázali potenciálnu adsorpciu dexmedetomidínu určitými typmi prírodnej gummy. I napriek tomu, že sa dexmedetomidín dávkuje podľa účinku, odporúča sa používať komponenty s tesnením zo syntetickej alebo prírodnej gummy na obalovanie.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po nariadení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala na 24 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovania pred použitím zodpovedá používateľ, a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Ampulky alebo injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml ampulka zo skla typu I
2, 5 alebo 10 ml injekčné liekovky zo skla typu I (s plniacim objemom 2, 4 a 10 ml), sivý uzáver z brombutylovej gummy s fluoropolymerovým obalom

Veľkosti balenia

5 x 2 ml ampulky
25 x 2 ml ampulky
5 x 2 ml injekčné liekovky
4 x 4 ml injekčné liekovky
4 x 10 ml injekčné liekovky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu lieku

Ampulky a injekčné liekovky sú určené iba pre jediného pacienta.

Príprava roztoku

Dexdor možno nariediť v glukóze 50 mg/ml (5 %), Ringerovom roztoku, manitole alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, aby sa pred podaním dosiahla požadovaná koncentrácia buď 4 mikrogramy/ml alebo 8 mikrogramov/ml. Pozri nižšiu tabuľkovú formu objemov potrebných na prípravu infúzie.

Prípad, ak sa požaduje koncentrácia 4 mikrogramy/ml:

Objem infúzneho koncentrátu Dexdoru 100 mikrogramov/ml	Objem roztoku na riedenie	Celkový objem infúzie
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Prípad, ak sa požaduje koncentrácia 8 mikrogramov/ml:

Objem infúzneho koncentrátu Dexdoru 100 mikrogramov/ml	Objem roztoku na riedenie	Celkový objem infúzie
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 sa má zľahka potrepať, aby sa dobre premiešal.

Dexdor sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nemá zmenu sfarbenia.

Preukázalo sa, že Dexdor je pri podaní kompatibilný s nasledovnými intravenóznymi roztokmi a liekmi:

Laktovaný Ringerov roztok, 5 % roztok glukózy, roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, manitol 200 mg/ml (20 %), tiopental sodný, etomiát, vekuroniumbromid, pankuroniumbromid, sukcinylcholín, atrakuriumbesylát, mivakuriumchlorid, rokuroniumbromid, glykopyrolátbromid, fenylefrín HCl, atropín sulfát, dopamín, noradrenalín, dobutamín, midazolam, morfín sulfát, fentanyleitrát a náhrada plazmy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. septembra 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného za uvoľnenie šarže

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Dexdor 100 mikrogramov/ml infúzny koncentrát
dexmedetomidín

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidiniumchlorid ekvivalentný 100 mikrogramom dexmedetomidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj chlorid sodný, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

5 x 2 ml ampulky
25 x 2 ml ampulky
5 x 2 ml injekčné liekovky
4 x 4 ml injekčné liekovky
4 x 10 ml injekčné liekovky

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie
Dexdor sa musí použiť okamžite po nariadení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Ampulky/injekčné liekovky uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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 VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE NA AMPULKE ALEBO INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Dexdor 100 µg/ml sterilný koncentrát
dexmedetomidín
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

200 µg/2 ml
400 µg/4 ml
1000 µg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Dexdor 100 mikrogramov/ml infúzny koncentrát dexmedetomidín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, než vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Dexdor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Dexdor
3. Ako používať Dexdor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dexdor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Dexdor a na čo sa používa

Dexdor obsahuje liečivo nazývané dexmedetomidín, ktorý patrí do skupiny liekov nazývanej sedatíva. Používa sa na navodenie sedácie (stavu pokoja, ospalivosti alebo spánku) u dospelých pacientov v nemocnici na jednotke intenzívnej starostlivosti alebo sedácie pri vedomí počas rôznych diagnostických alebo chirurgických výkonov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Dexdor

Dexdor vám nesmú podať

- ak ste alergický na dexmedetomidín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte určité poruchy srdcového rytmu (srdcová blokáda 2. alebo 3. stupňa)
- ak máte veľmi nízky krvný tlak, ktorý nereaguje na liečbu
- ak ste nedávno prekonali mŕtvicu alebo iný závažný stav ovplyvňujúci zásobovanie mozgu krvou.

Upozornenia a opatrenia

Ak sa vás čokoľvek z nasledovného týka, pred podaním lieku to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, pretože Dexdor sa má používať s opatrnosťou:

- ak máte abnormálne pomalý tep (buď z dôvodu ochorenia alebo vysokej úrovne fyzickej kondície), pretože to môže zvýšiť riziko zástavy srdca
- ak máte nízky krvný tlak
- ak máte nízky objem krvi, napríklad po krvácaní
- ak máte určité ochorenia srdca
- ak ste staršia osoba
- ak máte neurologické ochorenie (napríklad poranenie hlavy alebo miechy, alebo mŕtvicu)
- ak máte závažné problémy s pečeňou
- ak sa u vás vyvinula závažná horúčka po niektorých liekoch, najmä anestetikách.

Tento liek môže spôsobiť vylučovanie veľkého množstva moču a nadmerný smäd, ak sa vyskytnú tieto vedľajšie účinky, kontaktujte lekára. Ďalšie informácie nájdete v časti 4.

Pri užívaní tohto lieku sa pozorovalo zvýšené riziko úmrtnosti u pacientov vo veku 65 rokov a mladších, najmä u pacientov prijatých na jednotku intenzívnej starostlivosti z iných dôvodov ako po operácii, so závažnejším ochorením pri prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti a s nižším vekom. Lekár rozhodne, či je tento liek pre vás stále vhodný. Lekár vezme do úvahy prínos a riziká tohto lieku pre vás v porovnaní s liečbou inými sedatívami.

Iné lieky a Dexdor

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Nasledovné lieky môžu zosilniť účinok Dexdoru:

- lieky, ktoré vám pomáhajú spať alebo spôsobujú sedáciu (napr. midazolam, propofol)
- silné lieky utišujúce bolesť (napr. opiáty, ako je morfín, kodeín)
- anestetiká (napr. sevofluran, izofluran)

Ak užívate lieky, ktoré znižujú krvný tlak a tep, môže ich súbežné podávanie s Dexdorom tento účinok zosilniť. Dexdor sa nemá používať s liekmi, ktoré vyvolávajú dočasnú paralýzu.

Tehotenstvo a dojčenie

Dexdor sa nemá používať počas tehotenstva alebo dojčenia, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť poraďte sa so svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Dexdor má významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po tom, ako vám podali Dexdor, nesmiete viesť vozidlá a obsluhovať stroje alebo pracovať v nebezpečných situáciách až do úplného vymiznutia jeho účinkov. Opýtajte sa svojho lekára, kedy môžete opäť začať robiť tieto činnosti a kedy sa môžete vrátiť k tomuto druhu práce.

Pomocné látky

Dexdor obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Dexdor

Jednotka intenzívnej starostlivosti v nemocnici

Dexdor vám podá lekár alebo zdravotná sestra v nemocnici na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí

Dexdor vám podá lekár alebo zdravotná sestra pred a/alebo počas diagnostických alebo chirurgických výkonov, ktoré si vyžadujú sedáciu, t.j. sedácia počas výkonu/sedácia pri vedomí.

Lekár rozhodne, aká dávka je pre vás vhodná. Množstvo Dexdoru závisí od vášho veku, veľkosti, celkového zdravotného stavu, potrebnej úrovne sedácie (útlmu) a od toho, ako na budete na liek reagovať. Lekár vám môže podľa potreby dávku zmeniť a počas liečby bude sledovať vaše srdce a krvný tlak.

Dexdor sa nariedi a podá vo forme infúzie („kvapkanie“) do žíl.

Po sedácii/prebudení

- Lekár vás niekoľko hodín po sedácii ponechá pod lekársym dohľadom, aby sa ubezpečil, že sa cítite dobre.
- Domov nesmiete ísť bez doprovodu.
- Lieky, ktoré vám pomáhajú zaspáť, spôsobujú sedáciu alebo silné lieky proti bolesti nemusia byť istý čas po podaní Dexdoru vhodné. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate tieto lieky a tiež to, ak požívate alkohol.

Ak vám podajú viac Dexdoru, ako máte dostať

Ak vám podajú príliš veľa Dexdoru, môže vám poklesnúť alebo stúpnuť krvný tlak, môže sa vám spomaliť tep, môžete dýchať oveľa pomalšie a môžete pociťovať výraznejšiu ospalosť. Lekár vie, ako vás liečiť na základe stavu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pomalý tep
- nízky alebo vysoký krvný tlak
- zmena spôsobu dýchania alebo zastavenie dýchania.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť na hrudi alebo zastavenie srdca
- rýchly tep
- nízke alebo vysoké množstvo cukru v krvi
- nevoľnosť, vracanie alebo sucho v ústach
- nepokoj
- zvýšená teplota
- príznaky po vysadení lieku.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- znížená činnosť srdca, zástava srdca
- opúchanie brucha
- smäd
- stav, pri ktorom máte v tele príliš mnoho kyselín
- nízka hladina albumínu v krvi

- dýchavičnosť
- halucinácie
- nedostatočná účinnosť lieku.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- veľké množstvo moču a nadmerný smäd – môžu byť príznakmi hormonálnej poruchy nazývanej diabetes insipidus. Ak sa vyskytnú, kontaktujte lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Dexdor

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Ampulky alebo injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Dexdor obsahuje

- Liečivo je dexmedetomidín. Každý ml koncentrátu obsahuje dexmedetomidiniumchlorid ekvivalentný 100 mikrogramom dexmedetomidínu.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný a voda na injekciu.

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 200 mikrogramov dexmedetomidínu (ako hydrochlorid).

Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mikrogramov dexmedetomidínu (ako hydrochlorid).

Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mikrogramov dexmedetomidínu (ako hydrochlorid).

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 1000 mikrogramov dexmedetomidínu (ako hydrochlorid).

Koncentrácia konečného roztoku po nariadení má byť buď 4 mikrogramy/ml alebo 8 mikrogramov/ml.

Ako vyzerá Dexdor a obsah balenia

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný roztok.

Nádoby

2 ml sklenené ampulky

2, 5 alebo 10 ml sklenené injekčné liekovky

Veľkosti balenia

5 x 2 ml ampulky

25 x 2 ml ampulky

5 x 2 ml injekčné liekovky

4 x 4 ml injekčné liekovky

4 x 10 ml injekčné liekovky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

Výrobca

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg**

Orion Pharma BVBA/SPRL
Tel: +32 (0)15 64 10 20

Nederland

Orion Pharma BVBA/SPRL
Tel: +32 (0)15 64 10 20

Česká republika

Orion Pharma s.r.o.
Tel: +420 234 703 305

Deutschland

Österreich
Orion Pharma GmbH
Tel: + 49 40 899 6890

Ελλάδα

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

France

Orion Pharma
Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Κύπρος

Lifepharm (ZAM) Ltd
Τηλ.: +357 22056300

Lietuva

UAB Orion Pharma

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 00 00

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
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

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

Polska

Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.

Tel: +370 5 276 9499

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 4000 4210

Portugal

Orionfin Unipessoal Lda
Tel: + 351 21 154 68 20

България

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

Malta

Orion Corporation
Tel: + 358 10 4261

Slovenská republika

Orion Pharma s.r.o.
Tel: +420 234 703 305

Tel.: + 48 22 8 333 177

Slovenija

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: + 358 10 4261

Hrvatska

PHOENIX Farmacija d.o.o.
Tel: +385 1 6370450

România

Orion Corporation
Tel: + 358 10 4261

United Kingdom (Northern Ireland):

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

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 6440

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dexdor 100 mikrogramov/ml infúzny koncentrát

Spôsob podávania

Dexdor majú podávať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s manažmentom pacientov vyžadujúcich si intenzívnu starostlivosť alebo manažmentom anestézie u pacientov v operačnej miestnosti. Musí sa podávať iba ako zriedená intravenózna infúzia pomocou kontrolovaného infúzneho prístroja.

Príprava roztoku

Dexdor možno nariediť v glukóze 50 mg/ml (5 %), Ringerovom roztoku, manitole alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, aby sa pred podaním dosiahla požadovaná koncentrácia buď 4 mikrogramy/ml alebo 8 mikrogramov/ml. Pozri nižšiu tabuľkovú formu objemov potrebných na prípravu infúzie.

Prípady, ak sa požaduje koncentrácia 4 mikrogramy/ml:

Objem infúzneho koncentrátu Dexdoru 100 mikrogramov/ml	Objem roztoku na riedenie	Celkový objem infúzie
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Prípad, ak sa požaduje koncentrácia 8 mikrogramov/ml:

Objem infúzneho koncentrátu Dexdoru 100 mikrogramov/ml	Objem roztoku na riedenie	Celkový objem infúzie
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 sa má zľahka pretrepať, aby sa dobre premiešal.

Dexdor sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nemá zmenu sfarbenia.

Preukázalo sa, že Dexdor je pri podaní kompatibilný s nasledovnými intravenóznymi roztokmi a liekmi:

Laktovaný Ringerov roztok, 5 % roztok glukózy, roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, manitol 200 mg/ml (20 %), tiopental sodný, etomiát, vekuroniumbromid, pankuroniumbromid, sukcinylcholín, atrakuriumbesylát, mivakuriumchlorid, rokuroniumbromid, glykopyrolátbromid, fenylefrín HCl, atropín sulfát, dopamín, noradrenalín, dobutamín, midazolam, morfín sulfát, fentanylcitrát a náhrada plazmy.

Štúdie kompatibility preukázali potenciálnu adsorpciu dexmedetomidínu určitými typmi prírodnej gummy. I napriek tomu, že sa dexmedetomidín dávkuje podľa účinku, odporúča sa používať komponenty s tesnením zo syntetickej alebo prírodnej gummy na obalovanie.

Čas použiteľnosti

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala na 24 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.