

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml de concentrat conține clorhidrat de dexmedetomidină echivalent la dexmedetomidină 100,0 micrograme.

Fiecare flacon de 2 ml conține dexmedetomidină 200 micrograme.

Fiecare flacon de 4 ml conține dexmedetomidină 400 micrograme.

Fiecare flacon de 10 ml conține dexmedetomidină 1.000 micrograme.

Concentrația soluției finale după diluare trebuie să fie de 4 micrograme/ml sau 8 micrograme/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră, pH 4,5 – 7,0

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru sedarea pacienților adulți în STI (secțiile de terapie intensivă), care necesită un nivel de sedare ce nu depășește în profunzime capacitatea de trezire ca răspuns la stimularea verbală (care corespunde pe Scala Richmond de agitație și sedare (RASS) între 0 și -3).

Pentru sedarea pacienților adulți neintubați înainte și / sau în timpul diagnosticării sau procedurilor chirurgicale care necesită sedare, adică sedare procedurală / conștientă.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru sedarea pacienților adulți în secțiile de terapie intensivă (STI) care necesită un nivel de sedare mai puțin profund decât excitația ca răspuns la stimularea verbală (corespunzător Scalei de agitație-sedare Richmond (RASS) 0 până la -3).

Numai pentru administrare în spital. Dexmedetomidine Accord trebuie administrat de personal medical specializat în managementul pacienților care necesită terapie intensivă.

Doze

Pacienții deja intubați și sedați pot fi trecuți pe dexmedetomidină cu un debit de perfuzare inițial de 0,7 micrograme/kg/oră, care poate fi apoi ajustat treptat în intervalul dozelor de la 0,2 la 1,4 micrograme/kg/oră pentru a se realiza nivelul de sedare dorit, dependent de răspunsul pacientului. Trebuie luat în considerare un debit de perfuzare inițial mai redus pentru pacienții delicăți. Dexmedetomidina este foarte eficientă și debitul de perfuzare este exprimat per **oră**. După ajustarea dozei, un nou nivel de sedare la starea de echilibru poate să nu fie atins până la maximum o oră.

Doza maximă

Nu trebuie depășită doza maximă de 1,4 micrograme/kg/oră. Pacienții care eșuează în atingerea unui nivel adecvat de sedare cu doza maximă de dexmedetomidină trebuie trecuți pe un agent sedativ alternativ.

Nu se recomandă utilizarea unei doze de încărcare de Dexmedetomidine Accord în sedarea ATI și este asociată cu reacții adverse crescute. Se pot administra propofol sau midazolam dacă este necesar, până când se stabilesc efectele clinice ale dexmedetomidină.

Durata

Nu există experiență privind utilizarea dexmedetomidinei pentru o durată de peste 14 zile. Utilizarea dexmedetomidinei pentru perioade mai îndelungate decât aceasta trebuie reevaluată cu regularitate.

Pentru sedarea pacienților adulți neintubați înainte și / sau în timpul procedurilor de diagnosticare sau chirurgicale care necesită sedare, adică sedare procedurală / conștientă.

Dexmedetomidine Accord trebuie administrat numai de către personalul medical, calificat în abordarea terapeutică prin anestezie a pacienților în sala de operație sau în timpul procedurilor de diagnosticare. Când se administrează Dexmedetomidine Accord pentru sedare conștientă, pacienții trebuie monitorizați continuu de către persoane care nu sunt implicate în desfășurarea procedurii de diagnosticare sau chirurgie. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru semnele precoce de hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bradicardie, deprimare respiratorie, obstrucție căilor respiratorii, apnee, dispnee și / sau reducerea saturației oxigenului (vezi pct. 4.8).

Oxigenul suplimentar trebuie să fie imediat disponibil și furnizat atunci când este indicat. Saturația oxigenului trebuie monitorizată prin pulsoximetrie.

Dexmedetomidine Accord se administrează sub formă de perfuzie de încărcare, urmată de perfuzie de întreținere. În funcție de procedură, poate fi necesară administrarea concomitentă de anestezie locală sau analgezie pentru a se obține efectul clinic dorit. Se recomandă analgezie sau sedative suplimentare (de exemplu, opioide, midazolam sau propofol) în caz de proceduri dureroase sau dacă este necesară o profunzime sporită a sedării. Timpul de înjumătățire plasmatică al dexmedetomidinei - distribuție farmacocinetică a fost estimat a fi de aproximativ 6 min, timp care pot fi luat în considerare, împreună cu efectele altor medicamente administrate concomitent, atunci când se evaluează timpul corespunzător necesar pentru stabilirea treptată a dozei de dexmedetomidină pentru obținerea efectului clinic dorit.

Inițierea sedării procedurale:

- O perfuzie de încărcare de 1,0 micrograme / kg în decurs de 10 minute. Pentru procedurile mai puțin invazive, cum ar fi chirurgia oftalmică, poate fi adecvată o perfuzie de încărcare de 0,5 micrograme / kg, administrată timp de 10 minute.

Menținerea sedării procedurale:

- Perfuzia de întreținere este inițiată, în general, cu doza de 0,6-0,7 micrograme / kg / oră și doza se stabilește treptat pentru a obține efectul clinic dorit, dozele variind între 0,2 și 1 micrograme / kg / oră. Viteza perfuziei de întreținere trebuie ajustată pentru a atinge nivelul de sedare vizat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În mod normal, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Pacienții vârstnici par să aibă un risc crescut de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4), dar datele limitate disponibile privind sedarea procedurală nu sugerează o dependență clară de doză.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Dexmedetomidina este metabolizată în ficat și trebuie administrată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Poate fi luată în considerare o doză redusă de întreținere (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dexmedetomidinei la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

Dexmedetomidine Accord trebuie administrat numai ca perfuzie intravenoasă diluată, utilizând un dispozitiv de perfuzare controlată. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct 6.1.

Bloc cardiac evolutiv (gradul 2 sau 3) dacă nu este stimulat.

Hipotensiune arterială necontrolată.

Afecțiuni cerebrovasculare acute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

Dexmedetomidine Accord este destinat utilizării într-o secție de terapie intensivă, sală de operație și în timpul procedurilor de diagnosticare. Nu se recomandă utilizarea acestuia în alte medii. Toți pacienții trebuie monitorizați cardiac continuu în timpul perfuzării Dexmedetomidine Accord. Respirația trebuie monitorizată la pacienții neintubați din cauza riscului de depresie respiratorie și în unele cazuri apnee (vezi pct. 4.8.).

Timpul de recuperare după administrarea dexmedetomidinei a fost raportat a fi de aproximativ o oră. Atunci când este utilizat într-un loc în ambulatoriu, monitorizarea trebuie să continue timp de cel puțin o oră (sau mai mult în funcție de starea pacientului), cu supravegherea medicală continuată timp de cel puțin o oră pentru a asigura siguranța pacientului.

Precauții generale

Dexmedetomidine Accord nu trebuie administrat în bolus, iar în STI nu este recomandată o doză de încărcare. Ca urmare, utilizatorii trebuie pregătiți să folosească un sedativ alternativ pentru controlul agitației sau în timpul procedurilor, mai ales în timpul primelor ore de tratament. În timpul procedurii de sedare, se poate utiliza administrarea în bolus a unui alt sedativ, dacă este necesară o creștere rapidă a nivelului de sedare.

S-a observat că anumiți pacienți cărora li s-a administrat dexmedetomidină pot fi treziți și sunt atenți când sunt stimulați. Acest aspect singular nu trebuie considerat ca dovadă a lipsei de eficacitate în absența altor semne și simptome clinice.

În mod normal, dexmedetomidina nu provoacă sedare profundă, iar pacienții pot fi ușor stimulați. Prin urmare, dexmedetomidina nu este adecvată la pacienții care nu tolerează acest profil de efecte, de exemplu cei care necesită sedare profundă continuă.

Dexmedetomidine Accord nu trebuie utilizat ca agent de inducție a anesteziei generale pentru intubare sau pentru asigurarea sedării în timpul utilizării de relaxant muscular.

Dexmedetomidina împiedică acțiunea anticonvulsivă a altor sedative și prin acesta nu suprimă activitățile de bază.

Este necesară prudență dacă se administrează dexmedetomidina concomitent cu alte substanțe cu acțiune sedativă sau cardiovasculară, întrucât pot să apară efecte suplimentare.

Dexmedetomidine Accord nu este recomandat la pacienții care necesită sedare controlată. Nu există date adecvate.

Atunci când Dexmedetomidine Accord este utilizat într-un cadru ambulatoriu, în mod normal, pacienții trebuie externati în îngrijirea unui terț adecvat. Pacienții trebuie sfătuiți să se abțină de la conducerea de vehicule sau de la alte sarcini periculoase și, dacă este posibil, să evite utilizarea altor substanțe cu efect sedativ (de exemplu, benzodiazepine, opioide, alcool) pentru o perioadă adecvată, bazată pe efectele observate ale dexmedetomidinei, medicamentele administrate concomitent, vârsta și starea pacientului.

Se recomandă prudență la administrarea dexmedetomidinei la pacienții vârstnici. Pacienții vârstnici cu vârsta de peste 65 de ani pot fi mai predispuși la hipotensiune arterială în cazul administrării dexmedetomidinei, inclusiv utilizarea unei doze de încărcare, pentru proceduri. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei. Vezi secțiunea 4.2.

Mortalitatea la pacienții STI cu vârsta ≤ 65 de ani

În studiul pragmatic, controlat, randomizat SPICE III, pe 3 904 pacienți STI adulți în stare critică, dexmedetomidina a fost utilizată ca sedativ de primă linie și a fost comparată cu tratamentul uzual. Nu a existat nicio diferență globală în ceea ce privește mortalitatea la 90 de zile între grupul cu dexmedetomidină și grupul cu tratamentul uzual (mortalitate 29,1% în ambele grupuri), dar a fost observată o heterogenitate a efectului cauzat de vârstă asupra mortalității. Dexmedetomidina a fost asociată cu o mortalitate crescută la grupa de vârstă ≤ 65 de ani (rata de probabilitate 1,26; interval de încredere 95% 1,02 până la 1,56) comparativ cu sedativele alternative. Deși mecanismul este neclar, această heterogenitate a efectului vârstei asupra mortalității a fost mai semnificativă la pacienții internați din alte motive decât pentru îngrijirea postoperatorie și a crescut odată cu creșterea scorurilor APACHE II și odată cu scăderea vârstei. Aceste constatări trebuie evaluate în raport cu beneficiul clinic așteptat al dexmedetomidinei comparativ cu alte sedative administrate la pacienții mai tineri.

Efecte cardiovasculare și precauții

Dexmedetomidina reduce frecvența cardiacă și tensiunea arterială prin simpatoliză centrală, dar la concentrații mai mari provoacă vasoconstricție periferică, care determină hipertensiune arterială (vezi pct. 5.1). În consecință, dexmedetomidina nu este adecvat la pacienți care prezintă instabilitate cardiovasculară severă.

Trebuie acordată atenție când se administrează dexmedetomidină la pacienți cu bradicardie preexistentă. Datele cu privire la efectele dexmedetomidinei la pacienți cu frecvența cardiacă <60 sunt foarte limitate și este necesară deosebită prudență la acești pacienți. În mod normal, bradicardia nu necesită tratament, dar a răspuns frecvent la medicament anticolinergic sau la reducerea dozei în măsura necesară. Pacienții care depun efort fizic susținut și au frecvența cardiacă bazală lentă pot fi deosebit de sensibili la efectele bradicardice ale agoniștilor receptorilor alfa-2 adrenergici și s-au raportat cazuri de stop sinusal tranzitoriu. De asemenea, au fost raportate cazuri de stop cardiac, adesea precedat de bradicardie sau bloc atrioventricular (vezi pct. 4.8).

Efectele hipotensive ale dexmedetomidinei pot fi de importanță mai mare la acei pacienți cu hipotensiune arterială preexistentă (mai ales dacă nu sunt sensibili la factori hipertensivi), hipovolemie, hipotensiune arterială cronică sau rezervă funcțională redusă, cum sunt pacienții cu disfuncție ventriculară severă și pacienții vârstnici, iar în aceste cazuri se garantează o grijă deosebită (vezi pct.4.3). Hipotensiunea arterială nu necesită în mod normal tratament special, dar, în măsura necesară, utilizatorii trebuie să fie pregătiți să intervină cu reducerea dozei, fluide și/sau factori vasoconstrictori.

Pacienții cu activitate autonomă periferică afectată (de exemplu din cauza leziunii măduvii spinării) pot avea schimbări hemodinamice mai pronunțate după administrarea dexmedetomidinei și, prin urmare, trebuie tratați cu grijă.

Hipertensiunea arterială tranzitorie s-a observat în primul rând în timpul dozei de încărcare, în asociere cu efectele vasoconstricției periferice ale dexmedetomidinei și nu se recomandă o doză de încărcare în sedarea din STI . În general, tratamentul hipertensiunii arteriale nu a fost necesar, dar se poate recomanda scăderea debitului de perfuzare continuă.

Vasoconstricția locală la concentrație mai mare poate fi de importanță mai mare la pacienții cu afecțiune ischemică cardiacă sau afecțiune cerebrovasculară severă, care trebuie monitorizați cu atenție. Trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea administrării la un pacient la care apar semne de ischemie miocardică sau cerebrală.

Se recomandă prudență atunci când se administrează dexmedetomidină împreună cu anestezie spinală sau epidurală, din cauza posibilului risc crescut de hipotensiune arterială sau bradicardie.

Pacienți cu insuficiență hepatică

O grijă deosebită trebuie acordată pacienților cu insuficiență hepatică severă atâta timp cât o dozare excesivă poate crește riscul unor reacții adverse, supradozare sau efect prelungit ca rezultat al eliminării reduse a dexmedetomidinei.

Pacienți cu tulburări neurologice

Experiența privind utilizarea dexmedetomidinei în tulburări neurologice severe, cum este traumatismul cranian și după intervenție neurochirurgicală, este limitată și trebuie utilizat cu prudență în aceste cazuri, mai ales dacă este necesară sedarea profundă. Dexmedetomidina poate reduce fluxul sanguin cerebral și presiunea intracraniană, iar acest aspect trebuie luat în considerare în alegerea tratamentului.

Altele

Agoniștii alfa-2 au fost rareori asociați cu reacțiile de sevraj când s-a întrerupt brusc administrarea după o utilizare prelungită. Trebuie luată în considerare această posibilitate dacă pacientul devine agitat și are hipertensiune arterială la scurt timp după oprirea administrării dexmedetomidinei.

Dexmedetomidina poate induce hipertermie care poate fi rezistentă la metodele tradiționale de răcire. Tratamentul cu dexmedetomidina trebuie întrerupt în eventualitatea unei febre inexplicabile persistente și nu este recomandată pentru utilizare la pacienții cu hipertermie senzitivă malignă.

A fost raportat diabetul insipid în asociere cu tratamentul cu dexmedetomidină. Dacă apare poliurie, se recomandă oprirea tratamentului cu dexmedetomidină și verificarea nivelului seric de sodiu și osmolalitatea urinei.

Dexmedetomidine Accord conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe ml.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea dexmedetomidinei în asociere cu anestezice, sedative, hipnotice și opioide este posibil să determine o intensificare a efectelor, inclusiv sedative, anestezice și efecte cardiorespiratorii. Studiile specifice au confirmat potențarea efectelor cu isofluran, propofol, alfentanil și midazolam.

Nu s-a demonstrat nicio interacțiune farmacocinetică între dexmedetomidină și isofluran, propofol, alfentanil și midazolam. Cu toate acestea, din cauza interacțiunilor farmacodinamice posibile, când se administrează în asociere cu dexmedetomidină, poate fi necesară o reducere a dozei de dexmedetomidină sau de anestezic, sedativ, hipnotic sau opioid administrat concomitent.

Inhibiția enzimelor de tip CYP incluzând CYP2B6 de către dexmedetomidină a fost studiată în incubațiile microzomilor de ficat uman. Studiile in vitro sugerează că potențialul de interacțiune in vivo există între dexmedetomidină și substratele cu metabolism dominant CYP2B6.

Inducția dexmedetomidinei in vitro a fost observată pe substraturile enzimatică de tip CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4, și inducția in vivo nu poate fi exclusă. Semnificația clinică este necunoscută.

Trebuie luată în considerare posibilitatea efectelor intensificate de hipotensiune arterială și bradicardie la pacienții cărora li se administrează alte medicamente care provoacă aceste efecte, cu toate că într-un studiu de interacțiune cu esmolol efectele suplimentare au fost ușoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau sunt limitate, privind utilizarea dexmedetomidinei la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dexmedetomidine Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament cu dexmedetomidină

Alăptarea

Dexmedetomidina este excretată în laptele uman, cu toate acestea concentrațiile vor fi sub limita de detectare la 24 de ore după întreruperea tratamentului.

Nu poate fi exclus riscul pentru sugari. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării materne sau întreruperea tratamentului cu dexmedetomidină, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

În studiul privind fertilitatea la șobolan, dexmedetomidina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor. Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie sfătuiți să se abțină de la conducerea de vehicule sau alte sarcini periculoase pentru o perioadă adecvată de timp după li s-a administrat Dexmedetomidine Accord pentru sedare procedurală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Sedarea pacienților adulți în STI (secția de terapie intensivă)

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate în administrarea dexmedetomidinei în STI sunt hipotensiunea arterială, hipertensiunea arterială și bradicardia, care apar la aproximativ 25%, 15% și, respectiv, 13% din pacienți.

Hipotensiunea arterială și bradicardia au fost, de asemenea, cele mai frecvente reacții adverse grave legate de dexmedetomidină, care au apărut la 1,7% și, respectiv, 0,9% din pacienții randomizați în Secțiile de Terapie Intensivă (STI).

Sedare procedurală / conștientă

Cele mai frecvente reacții adverse raportate cu dexmedetomidină în sedarea procedurală sunt enumerate mai jos (protocoalele din studiile de fază III au conținut praguri predefinite pentru a indica modificări ale tensiunii arteriale, frecvenței respiratorii și ritmului cardiac ca EA).

- Hipotensiune arterială (55% în grupul de tratament cu dexmedetomidină, față de 30% în grupul la care s-a administrat placebo la care s-a utilizat administrarea în caz de urgență midazolam și fentanil)
- deprimare respiratorie (38% în grupul de tratament cu dexmedetomidină, față de 35% în grupul la care s-a administrat placebo la care s-a utilizat administrarea în caz de urgență midazolam și fentanil)
- bradicardie (14% în grupul de tratament cu dexmedetomidină, față de 4% în grupul în grupul la care s-a administrat placebo la care s-a utilizat administrarea în caz de urgență midazolam și fentanil)

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse prezentate în Tabelul 1 au fost cumulate din date provenite din studii clinice efectuate la terapie intensivă.

Reacțiile adverse sunt clasificate după frecvența apariției, mai întâi cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacții adverse

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: Diabet insipid

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Hiperglicemie, hipoglicemie

Mai puțin frecvente: Acidoză metabolică, hipoalbuminemie

Tulburări psihice

Frecvente: Agitație

Mai puțin frecvente: Halucinații

Tulburări cardiace

Foarte frecvente: Bradicardie^{1,2}

Frecvente: Ischemie miocardică sau infarct miocardic, tahicardie

Mai puțin frecvente: Bloc atrioventricular¹, debit cardiac scăzut, stop cardiac¹

Tulburări vasculare

Foarte frecvente: Hipotensiune arterială^{1,2}, hipertensiune arterială^{1,2}

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte frecvente: Deprimare respiratorie^{2,3}
Mai puțin frecvente: Dispnee, apnee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață², vărsături, xerostomie²
Mai puțin frecvente: Distensie abdominală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Sindrom de sevraj, hipertermie
Mai puțin frecvente: Medicament ineficace, sete

¹ Vezi pct. privind Descrierea reacțiilor adverse selectate

² Reacția adversă observată și în studiile de sedare procedurală

³ Incidența "frecvente" în studiile de sedare în STI

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipotensiunea arterială și bradicardia semnificative din punct de vedere clinic trebuie tratate conform instrucțiunilor de la pct. 4.4.

La subiecții non-STI relativ sănătoși, tratați cu dexmedetomidină, bradicardia a condus ocazional la pauză sau stop sinusal. Simptomele au răspuns la ridicarea picioarelor și administrarea de anticolinergice cum sunt atropina sau glicopirrolatul. În cazuri izolate, bradicardia a progresat la perioade de asistolă la pacienți cu bradicardie preexistentă. De asemenea, au fost raportate cazuri de stop cardiac, deseori precedate de bradicardie sau bloc atrioventricular.

Hipertensiunea arterială a fost asociată cu utilizarea unei doze de încărcare, iar această reacție poate fi redusă prin evitarea unei astfel de doze de încărcare sau reducerea vitezei de administrare a perfuziei sau a mărimii dozei de încărcare.

Copii și adolescenți

Copiii mai mari de 1 lună de la naștere, predominant postoperator, au fost evaluați pentru tratament până la 24 de ore în STI și au demonstrat profile similare de siguranță cu cele pentru adulți. Datele privind nou-născuții (săptămâna de gestație 28-44) sunt foarte limitate și restricționate la dozele de menținere $\leq 0.2 \text{ mcg/Kg/h}$. A fost raportat în literatură un singur caz de bradicardie hipotermică la un nou-născut.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu dexmedetomidină, atât în studiul clinic, cât și în datele ulterioare punerii pe piață. Cele mai mari debite de perfuzare cu dexmedetomidină raportate în aceste cazuri au atins $60 \mu\text{g/kg/oră}$ timp de 36 minute și $30 \mu\text{g/kg/oră}$ timp de 15 minute la un copil cu vârsta de 20 de luni și, respectiv, la un adult. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu supradozajul au inclus bradicardie, hipotensiune arterială, hipertensiune, sedare excesivă, depresie respiratorie și stop cardiac.

Management

În cazurile de supradozaj cu simptome clinice, administrarea perfuziei de dexmedetomidină trebuie redusă sau oprită. Efectele anticipate sunt în primul rând cardiovasculare și trebuie tratate așa cum s-a indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4). La concentrație crescută, hipertensiunea arterială poate fi mai predominantă decât hipotensiunea arterială. În studiile clinice, cazurile de stop sinusal au fost reversibile spontan sau au răspuns la tratament cu atropină și glicopirilat. Resuscitarea a fost necesară în cazuri izolate de supradozaj sever care au determinat stop cardiac.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoplectice, alte hipnotice și sedative, codul ATC: N05CM18

Dexmedetomidina este un agonist selectiv al receptorilor alfa-2 adrenergici cu o gamă largă de proprietăți farmacologice. Are un efect simpaticolitic prin scăderea eliberării de noradrenalină în terminațiile nervilor simpatici. Efectele sedative sunt mediate prin scăderea excitării locus coeruleus, nucleul predominant noradrenergic, situat în trunchiul cerebral. Dexmedetomidina are efecte analgezice și puțin anestezice/analgezice. Efectele cardiovasculare depind de doză; la debite mai scăzute de perfuzare domină efectele centrale, conducând la scăderea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. La doze mai mari, efectele de vasoconstricție periferică predomină, conducând la o creștere a rezistenței vasculare sistemice și a tensiunii arteriale, în timp ce efectul de bradicardie este evidențiat suplimentar. Dexmedetomidina nu prezintă în mod relativ efecte de depresie respiratorie atunci când este administrată în monoterapie la pacienții sănătoși. Sedarea pacienților adulți în ATI (secția de terapie intensivă)

În studiile controlate cu placebo la populația postoperatorie din STI sedată și intubată anterior cu midazolam și propofol, dexmedetomidina a redus semnificativ necesitatea atât a sedativelor în terapia de salvare (midazolam sau propofol), cât și a opioidelor, în timpul sedării pe o perioadă de până la 24 de ore. Majoritatea pacienților cărora li s-a administrat dexmedetomidină nu au necesitat niciun tratament suplimentar cu sedative. Pacienții au putut fi extubați cu succes fără întreruperea administrării perfuziei dexmedetomidină. Studiile efectuate în exteriorul STI au confirmat că dexmedetomidina poate fi administrată în siguranță la pacienți fără intubare endotraheală, cu condiția efectuării unei monitorizări corespunzătoare.

Dexmedetomidina a fost similară cu midazolamul (Raport 1,07; 95% ÎI 0,971, 1,176) și propofolul (Raport 1,00; 95% ÎI 0,922, 1,075) pe moment în intervalul țintă de sedare la o populație predominant medicală care a necesitat sedare prelungită, ușoară până la moderată (RASS între 0 și -3) în STI pentru o perioadă de până la 14 zile, a redus durata ventilației mecanice în comparație cu midazolamul și a redus durata până la extubare în comparație cu midazolamul și propofolul. În comparație atât cu propofolul, cât și cu midazolamul, pacienții s-au trezit mai ușor, au fost mai cooperanți și puteau să comunice mai bine dacă au avut sau nu dureri. Pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină au prezentat mai frecvent hipotensiune arterială și bradicardie, dar mai rar tahicardie decât cei cărora li s-a administrat midazolam, și mai frecvent tahicardie, dar cu aceeași frecvență hipotensiune arterială ca și pacienții tratați cu propofol. Delirul măsurat pe scala CAM-ICU a fost redus într-un studiu comparativ cu midazolamul, iar evenimentele adverse legate de delir au fost mai puține în cazul dexmedetomidinei comparativ cu propofolul.

Acei pacienți care s-au retras datorită sedării insuficiente au fost trecuți fie pe propofol fie pe midazolam. Riscul sedării insuficiente a fost crescut la pacienți care erau dificil de sedat cu tratament standard imediat înainte de trecerea pe altă medicație.

Dovezile cu privire la eficacitate la copii și adolescenți au fost observate în studiu STI cu doze controlate la un grup de pacienți extins postoperator cu vârstă cuprinsă între 1 lună și ≤ 17 ani. Aproximativ 50% din pacienți tratați cu dexmedetomidină nu au necesitat ajutor suplimentar la adăugarea midazolam în timpul perioadei medii de tratament de 20,3 ore, dar nu mai mult de 24 de ore. Datele despre tratamentul pentru > 24 de ore nu sunt disponibile. Datele la nou născuți (săptămâna de gestație 28-44) sunt foarte limitate și restricționate la doze mici ($\leq 0.2\text{mcg/Kg/h}$) (vezi pct. 5.2 și 4.4). Copiii nou-născuți pot fi deosebit de sensibili la efectele bradicardice ale Dexmedetomidine Accord în prezența hipotermiei și în condițiile unui debit cardiac dependent de frecvența cardiacă.

În studiile STI controlate cu comparator dublu-orb, incidența supresiei de cortizol la pacienții tratați cu dexmedetomidină (n=778) a fost de 0,5% comparativ cu 0% la pacienții tratați fie cu midazolam (n=338) sau propofol (n=275). Evenimentul a fost raportat ca ușor într-un caz și moderat în 3 cazuri.

Sedare procedurală / conștientă

Siguranța și eficacitatea dexmedetomidinei pentru sedarea pacienților neintubați înainte și / sau în timpul procedurilor chirurgicale și de diagnosticare a fost evaluată în două studii clinice multicentrice, controlate placebo, randomizate, dublu-orb,

Studiul 1 Pacienții programați pentru intervenții chirurgicale de elecție / proceduri sub anestezie monitorizată și anestezie locală / regională au fost randomizați pentru a li se administra o perfuzie de încărcare cu dexmedetomidină, cu doza de $1\ \mu\text{g} / \text{kg}$ (n = 129) sau doza de $0,5\ \mu\text{g} / \text{kg}$ (n = 134) sau placebo - soluție salină izotonă (n = 63) timp de peste 10 minute, urmată de o perfuzie de întreținere începută cu doza de $0,6\ \mu\text{g} / \text{kg} / \text{oră}$. Doza medicamentului de studiu administrată ca perfuzie de întreținere a putut fi titrată de la $0,2\ \mu\text{g} / \text{kg} / \text{oră}$ la $1\ \mu\text{g} / \text{kg} / \text{oră}$. Proporția pacienților care au atins nivelul de sedare țintă (evaluarea observatorului de alertă / scala de sedare ≤ 4) fără a fi necesară recuperarea midazolamului a reprezentat 54% dintre pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină $1\ \mu\text{g} / \text{kg}$ și 40% dintre pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină $0,5\ \mu\text{g} / \text{kg}$ comparativ cu 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Diferența de risc exprimată ca procent de subiecți randomizați la grupul de tratament cu dexmedetomidină $1\ \mu\text{g} / \text{kg}$ și grupul de tratament cu dexmedetomidină $0,5\ \mu\text{g} / \text{kg}$ care nu necesită administrarea de midazolam în urgență a fost de 48% (ÎI 95%: 37% - 57%) și 40% (ÎI 95%: 28% - 48%), comparativ cu placebo. Doza medie de midazolam administrat în urgență a fost de 1,5 (0,5-7,0) mg în grupul de tratament cu dexmedetomidină $1,0\ \mu\text{g} / \text{kg}$, 2,0 (0,5-8,0) mg în grupul de tratament cu dexmedetomidină $0,5\ \mu\text{g} / \text{kg}$ și 4,0 (0,5-14,0) mg în grupul la care s-a administrat placebo. Diferența dintre valorile medii ale dozei de midazolam administrat în urgență în grupul de tratament cu dexmedetomidină $1\ \mu\text{g} / \text{kg}$ și dexmedetomidină $0,5\ \mu\text{g} / \text{kg}$, comparativ cu placebo a fost de -3,1 mg (ÎI 95%: -3,8-2,5) și -2,7 mg (ÎI 95%: 3,3 - -2,1), rezultatele fiind în favoarea dexmedetomidinei.

Timpul median până la administrarea primei doze de medicament de urgență a fost de 114 minute în grupul de tratament cu dexmedetomidină $1,0\ \mu\text{g} / \text{kg}$, 40 minute în grupul de tratament cu dexmedetomidină $0,5\ \mu\text{g} / \text{kg}$ și 20 de minute în grupul la care s-a administrat placebo.

Studiul 2 Pacienți programați pentru o intubație utilizând dispozitive cu fibră optică, în stare conștientă, sub anestezie locală, au fost randomizați pentru a li se administra o perfuzie de încărcare cu dexmedetomidină $1\ \mu\text{g} / \text{kg}$ (n = 55) sau placebo (soluție salină izotonă) (n = 50) pe o perioadă de 10 minute, urmată de administrarea unei perfuzii de întreținere cu doza de $0,7\ \mu\text{g} / \text{kg} / \text{oră}$. Pentru a menține o scară de sedare Ramsay ≥ 2 , 53% dintre pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină nu au necesitat administrarea de midazolam în regim de urgență, față de 14% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Diferența de risc exprimată ca procent de subiecți dintre subiecții randomizați în grupul de tratament cu dexmedetomidină care nu necesită administrarea de urgență a midazolamului a fost de 43% (ÎI 95%: 23% - 57%), comparativ cu placebo. Doza medie de midazolam administrată în regim de urgență a fost de 1,1 mg în grupul de tratament cu dexmedetomidină și de 2,8 mg în grupul cu administrare de placebo. Diferența dintre valorile medii ale dozei de midazolam administrat în urgență a fost de -1,8 mg (ÎI 95%: -2,7 - 0,86), rezultatele fiind în favoarea dexmedetomidinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dexmedetomidinei a fost evaluată folosind administrarea i.v. de scurtă durată la voluntari sănătoși și administrarea de perfuzii de lungă durată la pacienții STI.

Distribuție

Dexmedetomidina prezintă un model de eliminare în două compartimente. La voluntari sănătoși, prezintă o fază de distribuție scurtă cu o estimare centrală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2\alpha}$) de aproximativ 6 minute. Timpul terminal mediu estimat de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1.9 la 2.5h (mn 1.35, max 3.68h), iar valoarea medie estimată a volumului de distribuție în stare stabilă (Vss) este de aproximativ 1.16 la 2.16 l/kg (90 la 151 litri). Clearance-ul plasmatic (Cl) are o valoare medie estimată de 0.46 la 0.73 l/h/kg (35.7 la 51.1 l/h). Greutatea corporală medie asociată cu aceste valori estimate Vss și Cl a fost de 69 kg. Farmacocinetica plasmatică a dexmedetomidinei este similară la populația STI după perfuzare >24 ore. Parametrii farmacocinetici estimați sunt: $t_{1/2}$ aproximativ 1,5 ore, Vss aproximativ 93 litri și Cl aproximativ 43 l/oră. Farmacocinetica dexmedetomidinei este liniară în limitele dozelor de la 0,2 la 1,4 $\mu\text{g/kg/oră}$ și nu se acumulează în tratamente care durează până la 14 zile. Dexmedetomidina este legată de proteinele plasmatică în proporție de 94%. Legarea de proteinele plasmatică este constantă în intervalul de concentrații de la 0,85 la 85 ng/ml. Dexmedetomidina se leagă atât de albumina serică umană, cât și de alfa-1-acidul glicoproteic cu albumina serică sub formă de proteină principală de legare a dexmedetomidinei în plasmă.

Metabolizare și Eliminare

Dexmedetomidina este eliminată prin metabolizare marcantă în ficat. Există trei tipuri de reacții metabolice inițiale: N-glucuroconjugare directă, N-metilare directă și oxidare catalizată de citocromul P450. Metaboliții circulanți cei mai frecvenți ai dexmedetomidinei sunt două N-glucuronide izomere. Metabolitul H-1, N-metil 3-hidroximetil dexmedetomidină O-glucuronida reprezintă, de asemenea, un produs circulant important al metabolizării dexmedetomidinei. Citocromul P-450 catalizează formarea a doi metaboliți circulanți minori, 3-hidroximetil dexmedetomidina produsă prin hidroxilarea grupării 3-metil a dexmedetomidinei și H-3 produsă prin oxidarea inelului imidazolic. Datele disponibile sugerează că formarea metaboliților oxidați este mediată de câteva forme CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 și CYP2C19). Acești metaboliți au activitate farmacologică negliabilă.

După administrarea intravenoasă a dexmedetomidinei marcată radioactiv, în medie 95% din radioactivitate s-a regăsit în urină și 4% în materiile fecale după nouă zile. Metaboliții urinari principali sunt cele două N-glucuronide izomere, care au reprezentat împreună aproximativ 34% din doză și N-metil 3-hidroximetil dexmedetomidină O-glucuronida care a reprezentat 14,51% din doză. Metaboliții minori acidul carboxilic dexmedetomidina, 3-hidroximetil dexmedetomidina și O-glucuronida acesteia au reprezentat, în mod individual, 1,11 până la 7,66% din doză. Sub 1% din medicamentul administrat nemetabolizat s-a regăsit în urină. Aproximativ 28% dintre metaboliții urinari sunt metaboliți minori neidentificați.

Grupe speciale de pacienți

Nu a fost observată nicio diferență farmacocinetică pe bază de sex sau vârstă.

Legarea dexmedetomidinei de proteinele plasmatică este scăzută la pacienții cu insuficiență hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși. Procentul mediu de dexmedetomidină liberă în plasmă a variat de la 8,5% la subiecții sănătoși până la 17,9% la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu diverse grade de insuficiență hepatică (Clasa A, B sau C Child-Pugh) au avut clearance-ul hepatic al dexmedetomidinei redus și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2}$ prelungit. Valorile medii ale clearance-ului plasmatic al dexmedetomidinei libere pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă au fost de 59%, 51% și, respectiv, 32% din cele observate la subiecții sănătoși normal. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2}$ pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă a fost prelungit la 3,9; 5,4 și, respectiv, 7,4 ore. Cu toate că dexmedetomidina este administrată în vederea obținerii efectului, s-ar putea să fie necesar să

fie luată în considerație reducerea dozei inițiale/de întreținere la pacienții cu insuficiență hepatică, în funcție de gradul de insuficiență și de răspuns.

Farmacocinetica dexmedetomidinei la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) nu este schimbată față de subiecții sănătoși.

Datele obținute de la nou-născuți (săptămâna de gestație 28-44) și copii cu vârstă până la 17 ani sunt limitate. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al dexmedetomidinei la copii (de la 1 lună la 17 ani) pare a fi similar cu cel observat la adulți, dar la nou-născuți (sub 1 lună) pare a fi mai mare. La grupele de vârstă de la 1 lună la 6 ani, raportul greutate corporală – clareance plasmatic ajustat apare mai mare dar mai scăzut la copii cu vârste mai mari. Acest raport, greutate corporală – clareance plasmatic ajustat la nou-născuți (sub 1 lună) pare mai scăzut (0.9l/h/Kg) decât la grupele mai în vârstă din cauza imaturității. Datele disponibile sunt cuprinse în următorul tabel;

Vârstă	N	Medie (Î95%)	
		Cl (l/h/Kg)	T _{1/2} (h)
Sub 1 an	28	0.93 (0.76, 1.14)	4.47 (3.81, 5.25)
1 până la < 6 luni	14	1.21 (0.99, 1.48)	2.05 (1.59, 2.65)
6 până la < 12 luni	15	1.11 (0.94, 1.31)	2.01 (1.81, 2.22)
12 până la < 24 de luni	13	1.06 (0.87, 1.29)	1.97 (1.62, 2.39)
2 până la < 6 ani	26	1.11 (1.00, 1.23)	1.75 (1.57, 1.96)
6 până la < 17 ani	28	0.80 (0.69, 0.92)	2.03 (1.78, 2.31)

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, dexmedetomidina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor la șobolan și nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolan sau iepure. În studiul pe iepure administrarea intravenoasă a celei mai mari doze de 96 μg/kg/zi a produs expunere similară cu cea observată clinic. Doza maximă de 200 μg/kg/zi, a provocat o creștere în decesul embriofetal și a redus greutatea corporală a fătului. Aceste efecte au fost asociate cu o toxicitate maternă clară. Greutatea corporală redusă a fătului a fost, de asemenea, notată în studiul privind fertilitatea la șobolan la doza de 18 μg/kg/zi și a fost însoțită de osificare întârziată la doza de 54 μg/kg/zi. Concentrațiile de expunere observate la șobolan se situează sub domeniul expunerii clinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Studiile privind compatibilitatea au indicat un potențial de absorbție al dexmedetomidinei de unele tipuri de cauciuc natural. Cu toate că dexmedetomidina este dozată în vederea obținerii efectului, se recomandă să se utilizeze componente cu garnituri din cauciuc natural acoperit sau sintetic.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 72 de ore la 25°C și la 2° până la 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu vor fi în mod normal mai mari de 24 de ore la 2° până la 8°C, cu excepția cazului când diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. Păstrați flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluție ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de 2, 6 sau 10 ml din sticlă tip I (cu volume de umplere de 2, 4 și 10 ml), dop de cauciuc și sigiliu din aluminiu flip-off de culoare albă.

Mărimi de ambalaj

1 x flacon 2 ml
4 x flacoane 2 ml
5 x flacoane 2 ml
25 x flacoane 2 ml
1 x flacon 4 ml
4 x flacoane 4 ml
5 x flacoane 4 ml
1 x flacon 10 ml
4 x flacoane 10 ml
5 x flacoane 10 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele sunt destinate exclusiv utilizării pentru un singur pacient.

Pregătirea soluției

Dexmedetomidine Accord poate fi diluat în glucoză 50 mg/ml (5%), Ringer, manitol sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie, pentru a atinge concentrația necesară ori de 4 micrograme/ml ori de 8 micrograme/ml înainte de administrare. Vă rugăm să citiți mai jos tabelul cu volumele necesare pregătirii perfuziei.

În cazul în care concentrația necesară este de 4 micrograme/ml:

Volum de Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Volum de diluant	Volum total al perfuziei
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

În cazul în care concentrația necesară este de 8 micrograme/ml:

Volum de Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Volum de diluant	Volum total al perfuziei
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Soluția trebuie agitată ușor pentru a se amesteca bine.

Dexmedetomidine Accord trebuie inspectat vizual pentru a vă asigura că nu conține particule și nu este decolorat înainte de administrare.

Dexmedetomidine Accord s-a dovedit a fi compatibil când este administrat cu următoarele medicamente și soluții pentru administrare intravenoasă:

Soluție Ringer lactat, soluție 5% glucoză, soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie, manitol 200 mg/ml (20%), tiopental sodic, etomidat, bromură de vecuronium, bromură de pancuronium, succinilcolină, atracurium besilat, clorură de mivacurium, bromură de rocuronium, bromură de glicopirolat, fenilefedrină HCl, atropină sulfat, dopamină, noradrenalină, dobutamină, midazolam, morfină sulfat, fentanil citrat și substituenți de plasmă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil (responsabili) pentru eliberarea seriei

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele Periodice Actualizate privind Siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de Management al Riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de Punere pe Piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
dexmedetomidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține clorhidrat de dexmedetomidină echivalent la dexmedetomidină
100,0 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține deasemenea clorură de sodiu
apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 x flacon 2 ml
4 x flacoane 2 ml
5 x flacoane 2 ml
25 x flacoane 2 ml
1 x flacon 4 ml
4 x flacoane 4 ml
5 x flacoane 4 ml
1 x flacon 10 ml
4 x flacoane 10 ml
5 x flacoane 10 ml

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
A se utiliza imediat după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat steril
dexmedetomidină
Administrare intravenoasă (i.v.)

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 µg/2 ml
400 µg/4 ml
1000 µg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
dexmedetomidină

- **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră**
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră. **Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.** Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Dexmedetomidine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Dexmedetomidine Accord
3. Cum să utilizați Dexmedetomidine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dexmedetomidine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dexmedetomidine Accord și pentru ce se utilizează

Dexmedetomidine Accord conține o substanță activă numită dexmedetomidină, care aparține unei clase de medicamente numite sedative. Este utilizat pentru asigurarea sedării (o stare de calm, somnolență sau somn) pentru pacienți adulți în secțiile de terapie intensivă din spitale sau pentru sedarea conștientă în timpul diferitelor proceduri de diagnostic sau proceduri chirurgicale .

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Dexmedetomidine Accord

Nu trebuie să vi se administreze Dexmedetomidine Accord

- dacă sunteți alergic la dexmedetomidină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct 6.1).
- dacă aveți vreo tulburare de ritm a inimii (bloc cardiac gradul 2 sau 3).
- dacă aveți tensiunea arterială foarte mică care nu răspunde la tratament.
- dacă ați avut recent un accident vascular cerebral sau altă afecțiune serioasă ce afectează irigarea cu sânge a creierului.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra acest medicament, spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei dacă vă aflați în una dintre următoarele situații, întrucât Dexmedetomidine Accord trebuie utilizat cu precauție:

- dacă aveți un ritm al inimii anormal de lent (fie din cauza bolii sau a efortului fizic susținut) deoarece poate crește riscul de stop cardiac
- dacă aveți tensiune arterială mică
- dacă aveți volum de sânge scăzut, de exemplu după sângerare
- dacă aveți anumite tulburări ale inimii
- dacă sunteți în vârstă
- dacă aveți o tulburare neurologică (de exemplu leziune a capului sau a măduvii spinării sau accident vascular cerebral)
- dacă aveți tulburări severe ale ficatului

- dacă ați făcut vreodată febră mare după anumite medicamente, mai ales anestezice

Acest medicament poate provoca cantități mari de urină și sete excesivă; contactați un medic dacă apar aceste reacții adverse. Vezi pct. 4 pentru mai multe informații.

S-a observat un risc crescut de mortalitate la pacienții cu vârsta de 65 de ani și mai puțin la utilizarea acestui medicament, în special la pacienții internați în secția de terapie intensivă din alte motive decât după o intervenție chirurgicală, cu o afecțiune mai severă la internare în secția de terapie intensivă și mai tineri. Medicul va decide dacă acest medicament este totuși potrivit pentru dumneavoastră. Medicul va lua în considerare beneficiul și riscurile acestui medicament pentru dumneavoastră, comparativ cu tratamentul cu alte sedative.

Dexmedetomidine Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă luați, ați luat recent s-au s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot intensifica efectul Dexmedetomidine Accord:

- medicamente care vă ajută să dormiți sau provoacă sedarea (de exemplu midazolam, propofol)
- medicamente pentru durere puternică (de exemplu opioide precum morfina, codeina)
- medicamente anestezice (de exemplu sevofluran, isofluran)

Dacă luați medicamente care vă reduc tensiunea arterială și ritmul inimii, administrarea acestora în asociere cu Dexmedetomidine Accord poate intensifica acest efect. Dexmedetomidine Accord nu trebuie utilizat cu medicamente care provoacă paralizie temporară.

Sarcina și alăptarea

Dexmedetomidine Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării decât dacă este absolut necesar.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dexmedetomidine Accord are un impact major asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După ce vi s-a administrat Dexmedetomidine Accord, nu trebuie să conduceți vehicule, să folosiți utilaje sau să lucrați în situații periculoase, până când efectele sunt complet eliminate. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră când puteți începe să faceți din nou aceste activități și când vă puteți întoarce la acest tip de muncă.

Excipienți

Dexmedetomidine Accord conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe ml, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum să utilizați Dexmedetomidine Accord

Secția de terapie intensivă

Dexmedetomidine Accord vă este administrat de medic sau asistentă în secția de terapie intensivă în spital.

Sedarea procedurală / conștientă

Dexmedetomidine Accord vă este administrat de către un medic sau o asistentă medicală înainte și / sau în timpul diagnosticării sau procedurilor chirurgicale care necesită sedare, adică sedare procedurală / conștientă.

Medicul dumneavoastră va decide doza corespunzătoare pentru dumneavoastră. Cantitatea de Dexmedetomidine Accord depinde de vârsta, talia, starea generală a sănătății dumneavoastră, nivelul de sedare necesar și modul în care dumneavoastră răspundeți la medicament. Medicul dumneavoastră vă poate schimba doza dacă este necesar și vă va monitoriza inima și tensiunea arterială în timpul tratamentului.

Dexmedetomidine Accord este diluat și vi se administrează sub formă de perfuzie (picături) în vene.

După sedare / trezire

- Medicul vă va ține sub supraveghere medicală câteva ore după sedare pentru a se asigura că vă simțiți bine.
- Nu trebuie să plecați acasă neînsoțiți.
- Medicamentele care vă ajută să dormiți, vă provoacă sedare sau analgezicele puternice pot să nu fie adecvate pentru o perioadă de timp după ce vi s-a administrat Dexmedetomidine Accord. Discutați cu medicul dumneavoastră despre utilizarea acestor medicamente și despre utilizarea alcoolului.

Dacă vi s-a administrat mai mult Dexmedetomidine Accord decât trebuie

Dacă vi se administrează prea mult Dexmedetomidine Accord, tensiunea dumneavoastră arterială poate urca sau scădea, bătăile inimii dumneavoastră pot încetini, puteți respira mult mai încet și vă puteți simți mai somnoros. Medicul dumneavoastră va ști să vă trateze în funcție de starea dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (*pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane*)

- bătăi lente ale inimii
- tensiune arterială mică sau mare.
- modificări la nivelul respirației sau oprirea respirației

Frecvente (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- durere în piept sau infarct miocardic
- bătăi rapide ale inimii
- valori scăzute sau crescute de zahăr în sânge
- greață, vărsături sau senzație de uscăciune a gurii
- senzație de neliniște
- febra
- simptome după întreruperea administrării medicamentului

Mai puțin frecvente (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- funcție redusă a inimii, stop cardiac
- umflarea stomacului
- sete
- o stare în care există prea mult acid în corp
- valoare scăzută a albuminei în sânge
- respirație sacadată
- halucinații

- medicamentul nu este destul de eficace.

Cu frecvență necunoscută (*care nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- cantitate mare de urină și sete excesivă - pot fi simptome ale unei tulburări hormonale numite diabet insipid. Contactați un medic dacă acestea apar.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dexmedetomidine Accord

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. Păstrați flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 72 de ore la 25°C și la 2° până la 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu vor fi în mod normal mai mari de 24 de ore la 2° până la 8°C, cu excepția cazului când diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați decolorare sau particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dexmedetomidine Accord

- Substanța activă este dexmedetomidina. Fiecare ml de concentrat conține clorhidrat de dexmedetomidină echivalent la 100,0 micrograme de dexmedetomidină.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Fiecare flacon de 2 ml conține 200 micrograme de dexmedetomidină (sub formă de clorhidrat).

Fiecare flacon de 4 ml conține 400 micrograme de dexmedetomidină (sub formă de clorhidrat).

Fiecare flacon de 10 ml conține 1000 micrograme de dexmedetomidină (sub formă de clorhidrat).

Concentrația soluției finale după diluare trebuie să fie de 4 micrograme/ml sau de 8 micrograme/ml.

Cum arată Dexmedetomidine Accord și conținutul ambalajului

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).
Concentratul este o soluție limpede, incoloră.

Ambalaje

Flacoane de 2, 6 sau 10 ml din sticlă

Mărimi de ambalaj

1 x flacon 2 ml
4 x flacoane 2 ml
5 x flacoane 2 ml
25 x flacoane 2 ml
1 x flacon 4 ml
4 x flacoane 4 ml
5 x flacoane 4 ml
1 x flacon 10 ml
4 x flacoane 10 ml
5 x flacoane 10 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

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

Sau
Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Mod de administrare

Dexmedetomidine Accord trebuie administrat de personal medical specializat în managementul pacienților care necesită terapie intensivă sau în managementul anesteziei al pacienților din sala de operație. Dexmedetomidine Accord trebuie administrat numai ca perfuzie intravenoasă diluată, utilizând un dispozitiv de perfuzare controlată.

Pregătirea soluției

Dexmedetomidine Accord poate fi diluat în glucoză 50mg/ml (5%), Ringer, manitol sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9mg/ml (0.9%) pentru a atinge concentrația necesară ori de 4 micrograme/ml ori de 8 micrograme/ml înainte de administrare. Vă rugăm să citiți mai jos tabelul cu volumele necesare pregătirii perfuziei.

În cazul în care concentrația necesară este de 4 micrograme/ml:

Volum de Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Volum de diluant	Volum total al perfuziei
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

În cazul în care concentrația necesară este de 8 micrograme/ml:

Volum de Dexmedetomidine Accord 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Volum de diluant	Volum total al perfuziei
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Soluția trebuie agitată ușor pentru a se amesteca bine.

Dexmedetomidine Accord trebuie inspectate vizual pentru a vă asigura că nu conțin particule și nu sunt decolorate înainte de administrare.

Dexmedetomidine Accord s-a dovedit a fi compatibil când este administrat cu următoarele medicamente și soluții pentru administrare intravenoasă:

Soluție Ringer lactat, soluție 5% glucoză, soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9%), manitol 200 mg/ml (20%), tiopental sodic, etomidat, bromură de vecuronium, bromură de pancuronium, succinilcolină, atracurium besilat, clorură de mivacurium, bromură de rocuronium, bromură de glicopirolat, fenilefedrină HCl, atropină sulfat, dopamină, noradrenalină, dobutamină, midazolam, morfină sulfat, fentanil citrat și substituenți de plasmă.

Studiile privind compatibilitatea au indicat un potențial de absorbție al dexmedetomidinei de unele tipuri de cauciuc natural. Deși dexmedetomidina este dozată în vederea obținerii efectului, se recomandă să se utilizeze componente cu garnituri din cauciuc natural acoperit sau sintetic.

Perioada de valabilitate

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 72 de ore la 25°C și la 2° până la 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu vor fi în mod normal mai mari de 24 de ore la 2° până la 8°C, cu excepția cazului când diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.