

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220187
Разрешение №	B61MK7MB-61277
20-12-2022	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дексмететомидин Каби 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор
Dexmedetomidine Kabi 100 micrograms/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всеки флакон от 2 ml съдържа 200 микрограма дексмететомидин.
Всеки флакон от 4 ml съдържа 400 микрограма дексмететомидин.
Всеки флакон от 10 ml съдържа 1 000 микрограма дексмететомидин.

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

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

Осмоларитет: приблизително 290 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

За седация на неинтубирани възрастни пациенти преди и/или по време на диагностични или хирургически процедури, изискващи седация, т.е. седация при процедури/будна седация.

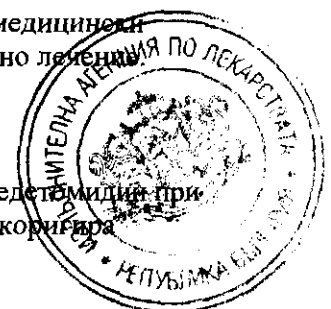
4.2 Дозировка и начин на приложение

За седация на възрастни пациенти в ОИЛ (отделение за интензивно лечение), които се нуждаят от ниво на седирание, което да не е по-дълбоко от реагиране в отговор на вербална стимулация (съответстващо на 0 до -3 по Richmond Agitation- Sedation Scale (RASS)).

Само за болнична употреба. Дексмететомидин Каби трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в лечение на пациенти, при които е необходимо интензивно лечение.

Дозировка

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



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

Максимална доза

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

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

Продължителност

Липсва опит от употребата на Дексмететомидин Каби за повече от 14 дни. Употребата на Дексмететомидин Каби за по-продължителен период трябва периодично да се преоценява.

За седация на неинтубирани възрастни пациенти преди и/или по време на диагностични или хирургически процедури, изискващи седация, т.е. седация при процедури/будна седация.

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

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

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

Начало на седация при процедури

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

Поддържане на седация при процедури

- Поддържащата инфузия обикновено се започва с 0,6-0,7 микрограма/kg/час и се титрира до постигане на желания клиничен ефект с дози, вариращи от 0,2 до



1 микрограма/kg/час. Скоростта на поддържащата инфузия трябва да се регулира така, че да се постигне таргетното ниво на седация.

Специални популации

Старческа възраст

Обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Изглежда при пациентите в старческа възраст има повишен риск от хипотония (вж. точка 4.4), но наличните ограничени данни от седация при процедури, не показват категорична зависимост от дозата.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Дексмететомидин Каби при деца на възраст 0 до 18 години не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Дексмететомидин Каби трябва да се прилага само под формата на разреждана интравенозна инфузия, като се използва изделие за контролирана инфузия.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Напреднал сърдечен блок (степен 2 или 3), ако не е поставен кардиостимулатор.

Неконтролирана хипотония.

Остри мозъчно-съдови състояния.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдение

Дексмететомидин Каби е предназначен за употреба в условията на отделения за интензивно лечение, операционни зали и по време на диагностични процедури. Не се препоръчва употребата му в други условия. При всички пациенти по време на инфузията на Дексмететомидин Каби трябва непрекъснато да се проследява сърдечната дейност. При неинтубираните пациенти трябва да се следи и дихателната функция поради риск от респираторна депресия, а в някои случаи от апнея (вж. точка 4.8).

Времето за възстановяване след употреба на дексмететомидин е приблизително един час. Когато се използва в амбулаторни условия, внимателното проследяване трябва да продължи най-малко един час (или по-дълго според състоянието на пациента), като медицинското наблюдение продължи поне още един час, за да се гарантира безопасността на пациента.

Общи предпазни мерки



Дексмететомидин Каби не трябва да се прилага като болус доза, а в ОИЛ не се препоръчва натоварваща доза. Поради това, потребителите трябва да са подготвени да използват алтернативно седативно средство за остър контрол на възбуда или по време на извършване на процедури, особено през първите няколко часа от лечението. По време на седация при процедури може да се приложи болус малко количество от друго седативно средство, ако е необходимо бързо повишаване на нивото на седация. При някои пациенти, получаващи Дексмететомидин Каби, се наблюдава будност и ориентация при стимулиране. Само по себе си това не трябва да се приема като доказателство за липса на ефикасност, ако няма други клинични признаци и симптоми.

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

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

Дексмететомидин не притежава антиконвулсивното действие на някои други седативни средства и поради това няма да потисне подлежаща гърчова активност.

Трябва да се действа внимателно, ако дексмететомидин се използва в комбинация с други вещества със седативно или сърдечносъдово действие, тъй като може да настъпят адитивни ефекти.

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

Когато Дексмететомидин Каби се прилага амбулаторно, обикновено пациентите трябва да бъдат изписани под грижите на подходящи трети лица. Пациентите трябва да се съветват да се въздържат от шофиране и други рискови задачи и, когато е възможно, да избягват употребата на други средства, които могат да имат седативен ефект (например бензодиазепини, опиоиди, алкохол) за съответен период от време според наблюдаваните ефекти на дексмететомидин, процедурата, едновременно използваните лекарства, възрастта и състоянието на пациента.

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

Смъртност при пациенти в интензивно отделение на възраст ≤ 65 години

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

Сърдечносъдови ефекти и предпазни мерки



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

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

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

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

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

По-голямо значение може да има локалната вазоконстрикция при по-висока концентрация при пациенти с исхемична болест на сърцето или с тежка мозъчносъдова болест, които трябва да се наблюдават много внимателно. Намаляване на дозата или преустановяване на лечението трябва да се имат предвид при пациент, който развива признаци на миокардна или церебрална исхемия.

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

Пациенти с чернодробно увреждане

Трябва да се внимава при тежко чернодробно увреждане, тъй като прекомерното дозиране може да увеличи риска от нежелани реакции, свръхседиране или удължен ефект в резултат от намаления клирънс на дексмететомидин.

Пациенти неврологични нарушения

Опитът с дексмететомидин при тежки неврологични нарушения, като например травми на главата или след неврохирургия, е ограничен и в тези случаи той трябва да се прилага предпазливо, особено ако е необходима дълбока седация. Дексмететомидин може да намалява мозъчния кръвоток и вътречерепното налягане, което трябва да се вземе предвид при избора на терапия.

Други



Алфа-2-агонистите рядко се свързват с реакции на отнемане, когато се спрат внезапно след продължително приложение. Тази възможност трябва да се има предвид, ако пациентът развие възбуда и хипертония малко след спирането на дексмететомидин.

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

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

Дексмететомидин Каби съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически „не съдържа натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Едновременното прилагане на дексмететомидин с анестетици, седативи, хипнотици и опиоиди вероятно ще доведе до усилване на ефектите, включително на седативния, анестезиращия и кардиореспираторния ефект. Проведените конкретни проучвания потвърждават усилване на ефектите с изофлуран, пропофол, алфентанил и мидазолам.

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

Инхибирането на CYP ензимите, включително CYP2B6, от дексмететомидин е проучено при инкубиране на човешки чернодробни микrozоми. Проучване *in vitro* предполага, че съществува потенциал за взаимодействия *in vivo* между дексмететомидин и субстрати с преобладаващ CYP2B6 метаболизъм.

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

Трябва да се има предвид възможността от усилване на хипотоничния и брадикардичния ефекти при пациенти, които получават други лекарствени продукти, причиняващи такива ефекти, например бета-блокери, независимо че при едно проучване на взаимодействията с есмолол, установените допълнителни ефекти са слаби.

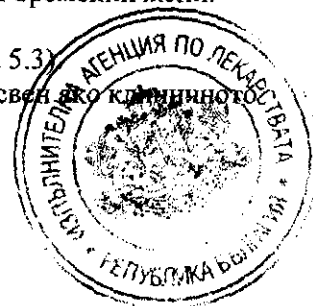
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Дексмететомидин Каби не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с дексмететомидин.

Кърмене



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

Фертилитет

При проучване на фертилитета при плъхове дексмететомидин не оказва ефект върху фертилитета на мъжки или женски животни. Липсват данни за фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти трябва да се съветват да се въздържат от шофиране или други рискови задачи за подходящ период от време след получаване на Дексмететомидин Каби за седация при процедури.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Седация на възрастни пациенти в ОИЛ

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на дексмететомидин, прилаган в ОИЛ, са хипотония, хипертония и брадикардия, които настъпват съответно при приблизително 25%, 15% и 13% от пациентите. Хипотония и брадикардия са също и най-честите сериозни нежелани реакции, свързани с дексмететомидин, които настъпват съответно при 1,7% и 0,9% от рандомизиранияте пациенти в ОИЛ.

Седация при процедури/будна седация

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

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

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

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

Нежеланите реакции са класифицирани в групи по честота, като първо се изброяват най-честите от тях, в съответствие със следната условност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Ендокринни нарушения	С неизвестна честота	Безвкусен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хипонатриемия
	Нечести	Метаболитна ацидоза, хипоалбуминемия
Психични нарушения	Чести	Възбуда
	Нечести	Халюцинации
Сърдечни нарушения	Много чести	Брадикардия ^{1,2}



	Чести	Миокардна исхемия или инфаркт, тахикардия
	Нечести	Атриовентрикуларен блок ¹ , намален минутен сърдечен обем, сърдечен арест ¹
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония ^{1,2} , хипертония ^{1,2}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Респираторна депресия ^{2,3}
	Нечести	Диспнея, апнея
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене ² , повръщане, сухота в устата ²
	Нечести	Подуване на корема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Синдром на отнемане, хипертермия
	Нечести	Неефективно лекарство, жажда

¹ Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“

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

³ Честота „чести“ при проучвания на седация в ОИЛ

Описание на избрани нежелани реакции

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

При лица в относително добро здраве извън ОИЛ, лекувани с дексмететомидин, брадикардията понякога предизвиква синусов арест или синусова пауза. Симптомите се повлияват от повдигане на долните крайници и антихолинергични средства, като например атропин или гликопиролат. В единични случаи брадикардията прогресира до периоди на асистолия при пациенти с предшестваща брадикардия. Съобщават се и случаи на сърдечен арест, често предшестван от брадикардия или атриовентрикуларен блок.

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

Педиатрична популация

Деца > 1 месец постнатална възраст, предимно постоперативно, са оценявани за лечение до 24 часа в ОИЛ и показват профил на безопасност, подобен на този при възрастните. Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) са много ограничени и са ограничени до поддържащи дози $\leq 0,2$ микрограма/kg/h. В литературата е описан един случай на хипотермична брадикардия при новородено.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена по-долу:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Симптоми

Съобщени са няколко случая на предозиране на дексмететомидин въз основа на данните от клиничното изпитване и от постмаркетинговия период. Най-високите скорости на инфузия на дексмететомидин, за които се съобщава при тези случаи, достигат 60 µg/kg/h в продължение на 36 минути и 30 µg/kg/h в продължение на 15 минути съответно при едно 20-месечно бебе и при един възрастен. Най-честите нежелани реакции, за които се съобщава във връзка с предозиране, включват брадикардия, хипотония, хипертония, прекомерна седация, респираторна депресия и сърдечен арест.

Овластяване

В случаи на предозиране с клинични симптоми инфузията на дексмететомидин трябва да се намали или да се спре. Очакват се предимно сърдечносъдови реакции и те трябва да се лекуват според клиничните показания (вж. точка 4.4). При високи концентрации хипертонията може да преобладава над хипотонията. В клинични проучвания случаите на синусов арест са преминавали спонтанно или са се повлияли от лечение с атропин и гликопиролат. Реанимация се е наложила в отделни случаи на тежко предозиране, довело до сърдечен арест.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

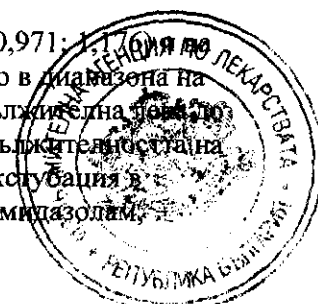
Механизъм на действие

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

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

В плацебо контролирани изпитвания при постоперативна популация в ОИЛ, интубирани и седирани преди това с мидазолам или пропофол, дексмететомидин води до значително намаляване на нуждата от прилагане както на спасителни седативи (мидазолам или пропофол), така и на опиоиди по време на седация с продължителност до 24 часа. Повечето от пациентите, приемали дексмететомидин, не се нуждаят от допълнително седативно лечение. Пациентите могат да бъдат успешно екстубирани без спиране на инфузията на дексмететомидин. Проучвания извън ОИЛ потвърждават, че дексмететомидин може да се прилага безопасно на пациенти без ендотрахеална интубация, при условие че се осъществява адекватно мониториране.

Дексмететомидин е бил подобен на мидазолам (съотношение 1,07; 95% CI: 0,971; 1,170) и пропофол (съотношение 1,00; 95% CI: 0,922; 1,075) по отношение на времето в мидазолам на целева седация при предимно медицинска популация, нуждаеща се от продължителна до умерена седация (оценка по RASS 0 до -3) в ОИЛ до 14 дни, намалил е продължителността на механичната вентилация в сравнение с мидазолам и е намалил времето до екстубация в сравнение с мидазолам и пропофол. В сравнение както с пропофол, така и с мидазолам,



пациентите се разбуждат по-лесно, по-контактни са и могат да съобщават по-добре дали изпитват болка или не.

Лекуваните с дексмететомидин пациенти имат по-често хипотония и брадикардия, но по-рядко тахикардия, отколкото пациентите, получавали мидазолам, а в сравнение с пациентите на пропофол имат по-често тахикардия и еднакво често – хипотония. Делирът, измерен по скалата на SAM-ICU (метод за оценка на объркаността в ОИЛ), намалява в рамките на проучване за сравняване с мидазолам, а свързаните с делир нежелани реакции са по-малко при пациентите на дексмететомидин, отколкото при тези на пропофол. Тези пациенти, които са прекъснали приложението поради недостатъчно седиране, са преминали към пропофол или мидазолам. Непосредствено преди преминаването, рискът от недостатъчно седиране е увеличен при пациенти, които са трудни за седиране със стандартни средства.

Доказателства за педиатрична ефикасност са наблюдавани в дозаконтролирано проучване в ОИЛ при голяма постоперативна популация на възраст от 1 месец до ≤ 17 години.

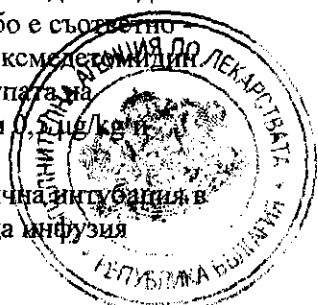
Приблизително 50% от пациентите, лекувани с дексмететомидин, не се нуждаят от спасително добавяне на мидазолам за медиана от 20,3 часа по време на лечение, ненадвишаващо 24 часа. Липсват данни за лечение > 24 часа. Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) са много ограничени и са ограничени до ниски дози ($\leq 0,2$ микрограма/kg/h) (вж. точки 5.2 и 4.4). Новородените могат да бъдат особено чувствителни към брадикардните ефекти на дексмететомидин при наличието на хипотермия и в условия на зависим от сърдечната честота минутен сърдечен обем.

В двойно-слепи, контролирани със сравнителен лекарствен продукт проучвания в ОИЛ честотата на потискане на кортизол при пациенти лекувани с дексмететомидин ($N = 778$) е 0,5% в сравнение с 0% при пациенти лекувани с мидазолам ($N = 338$) или пропофол ($N = 275$). Събитието се съобщава като леко в един и като умерено в 3 случая.

Седация при процедури/будна седация

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

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



дексмететомидин 1 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 55$) или плацебо (физиологичен разтвор) ($n = 50$), прилагани в продължение на 10 минути и последвани от поддържаща инфузия с фиксирана скорост от 0,7 $\mu\text{g/kg/h}$. За да се поддържа седация ≥ 2 по скалата на Ramsay, 53% от пациентите получавали дексмететомидин не се нуждаят от мидазолам за спасителна терапия, в сравнение с 14% от пациентите получавали плацебо. Разликата в риска при делът на пациентите, рандомизирани на дексмететомидин, които не се нуждаят от спасително прилагане на мидазолам, е 43% (95% CI: 23 % - 57%) в сравнение с плацебо. Средната спасителна доза мидазолам е 1,1 mg в групата на дексмететомидин и 2,8 mg в групата с плацебо. Разликата в средните стойности на спасителните дози мидазолам е -1,8 mg (95% CI: -2,7 - -0,86) в полза на дексмететомидин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на дексмететомидин е оценена след краткосрочно интравенозно приложение при здрави доброволци и продължителна инфузия при популация в ОИЛ.

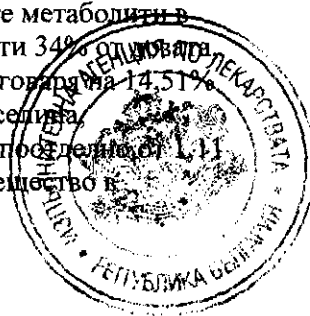
Разпределение

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

Биотрансформация и елиминиране

Дексмететомидин се елиминира чрез екстензивен чернодробен метаболизъм. Съществуват три типа начални метаболитни реакции: директно N-глюкурониране, директно N-метилиране и катализирано от цитохром P450 оксидиране. Най-разпространените метаболити на дексмететомидин в циркулацията са два изомерни N-глюкуронида. Метаболитът Н-1, N-метил 3-хидроксиметил дексмететомидин О-глюкуронид е също сред основните циркулиращи продукти от биотрансформацията на дексмететомидин. Цитохром P-450 катализира образуването на два второстепенни циркулиращи метаболита: 3-хидроксиметил дексмететомидин, който се образува от хидроксилиране при метиловата група на 3-то място на дексмететомидин, и Н-3, който се образува чрез оксидиране в имидазоловия пръстен. Според наличните данни образуването на оксидираните метаболити се медуира от няколко форми на CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 и CYP2C19). Тези метаболити имат незначителна фармакологична активност.

Девет дни след i.v. приложение на радиоактивно белязан дексмететомидин средно около 95% от радиоактивността се открива в урината и 4% – в изпражненията. Основните метаболити в урината са двата изомерни N-глюкуронида, които заедно съответстват на почти 34% от дозата, както и N-метил 3-хидроксиметил дексмететомидин О-глюкуронид, който отговаря на 14,51% от дозата. Второстепенните метаболити – дексмететомидин карбоксилна киселина, 3-хидроксиметил дексмететомидин и неговият О-глюкуронид представляват по-малко от 1% до 7,66% от дозата. В урината се открива под 1% от изходното лекарствено вещество в



непроменен вид. Приблизително 28% от метаболитите в урината са неидентифицирани второстепенни метаболити.

Специални популации

Не се наблюдават съществени фармакокинетични различия по пол и възраст.

Степента на свързване на дексмететомидин с плазмените белтъци намалява при лица с чернодробно увреждане в сравнение със здрави индивиди. Средният процент на несвързания дексмететомидин в плазмата варира от 8,5% при здрави индивиди до 17,9% при лица с тежко чернодробно увреждане. При лица с различна степен на увреждане на чернодробната функция (клас А, В или С по Child-Pugh) има намален чернодробен клирънс на дексмететомидин и удължено време на полуелиминирание от плазмата $t_{1/2}$. Средните стойности на плазмения клирънс на несвързания дексмететомидин при лица с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане са съответно 59%, 51% и 32% от стойностите наблюдавани при здрави индивиди в норма. Средните стойности на $t_{1/2}$ при лицата с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане са удължени съответно на 3,9; 5,4 и 7,4 часа. Въпреки че дексмететомидин се прилага до получаване на ефект, може да е необходимо да се обмисли намаляване на началната/поддържащата доза при пациентите с чернодробно увреждане в зависимост от степента на увреждане и повлияването.

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

Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) и деца до 17-годишна възраст са ограничени.

Полуживотът на дексмететомидин при деца (1 месец до 17 години) е подобен на този, наблюдаван при възрастни, но при новородените (под 1 месец) изглежда е по-висок. Във възрастовите групи от 1 месец до 6 години коригираният според телесното тегло плазмен клирънс изглежда е по-висок, но се понижава при по-големите деца. Поради незрялост коригираният според телесното тегло плазмен клирънс при новородени (под 1 месец) изглежда е по-нисък (0,9 l/h/kg), отколкото в групите на по-големите деца. Наличните данни са обобщени в следната таблица.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при единична и многократна доза и генотоксичност.

В проучванията за репродуктивна токсичност дексмететомидин не показва ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове и не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци. При проучването върху зайци интравенозното приложение на максималната



доза 96 µg/kg/ден води до експозиции, подобни на наблюдаваните клинично. При плъхове подкожното приложение на максималната доза 200 µg/kg/ден предизвиква увеличаване на ембриофеталната смъртност и намаляване на феталното телесно тегло. Тези ефекти са свързани с ясно изразена токсичност за майката. Намалено фетално телесно тегло е наблюдавано и при проучване на фертилитета на плъхове при доза 18 µg/kg/ден, съпроводено със забавена осификация при доза 54 µg/kg/ден. Наблюдаваните нива на експозиция при плъховете са по-ниски от диапазона на клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

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

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първоначално отваряне:

Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след първоначално отваряне.

Срок на годност след разреждане:

Химическата и физическата стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 24 часа на 25 °C и в продължение на 24 часа на 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване (преди употреба) са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа на 2° до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от прозрачно стъкло (Тип I) с обем на напълване 2, 4 и 10 ml, запечатани с еластомерна бромобутилова запушалка с флуорополимерно покритие с алуминиева обвивка и чупецо се капаче.

Опаковки



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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконите са предназначени за еднократна употреба само при един пациент.

Преди приложение Дексмететомидин Каби може да се разрежда със следните инфузионни разтвори за достигане на необходимата концентрация от 4 микрограма/ml или 8 микрограма/ml:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Глюкоза 50 mg/ml (5%)
- Рингер
- Рингер лактат
- Манитол 200 mg/ml (20%)

В случай че необходимата концентрация е 4 микрограма/ml:

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

В случай че необходимата концентрация е 8 микрограма/ml:

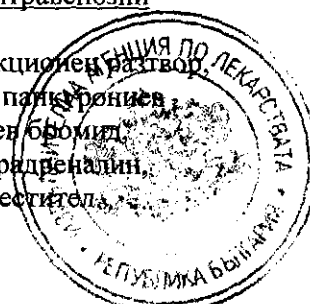
Обем на Дексмететомидин Каби 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор	Обем на разредител	Общ обем на инфузия
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

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

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

Доказано е, че дексмететомидин е съвместим при прилагане със следните интравенозни разтвори и лекарствени продукти:

Рингер лактат, 5% разтвор на глюкоза, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, манитол 200 mg/ml (20%), тиопентал натрий, етомидат, векурониев бромид, палкурониев бромид, сукцинилхолин, атракуриев безилат, мивакуриев хлорид, рокурониев бромид, гликопирониев бромид, фенилефринов HCl, атропинов сулфат, допамин, нордреналин, добутамин, мидазолам, морфинов сулфат, фентанилов цитрат и плазмен заместител.



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20220187

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

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

