

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                  |            |
|--------------------------------------------------|------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |            |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |            |
| Към Разр. №                                      | 20190234   |
| Разрешение №                                     | 05-11-2024 |
| ВГ/МА/МР -                                       | 66988      |
| Одобрение №                                      | /          |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дексмедетомидин Калцекс 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Dexmedetomidine Kalceks 100 micrograms/ml concentrate for solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml от концентрата съдържа дексмедетомидинов хидрохлорид (dexmedetomidine hydrochloride), еквивалентен на 100 микрограма дексмедетомидин (dexmedetomidine).

Всяка ампула от 2 ml съдържа 200 микрограма дексмедетомидин (dexmedetomidine).  
Всеки флакон от 4 ml съдържа 400 микрограма дексмедетомидин (dexmedetomidine).  
Всеки флакон от 10 ml съдържа 1000 микрограма дексмедетомидин (dexmedetomidine).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).  
Концентратът е прозрачен безцветен или жълтеникав разтвор, pH 4,5-7,0.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

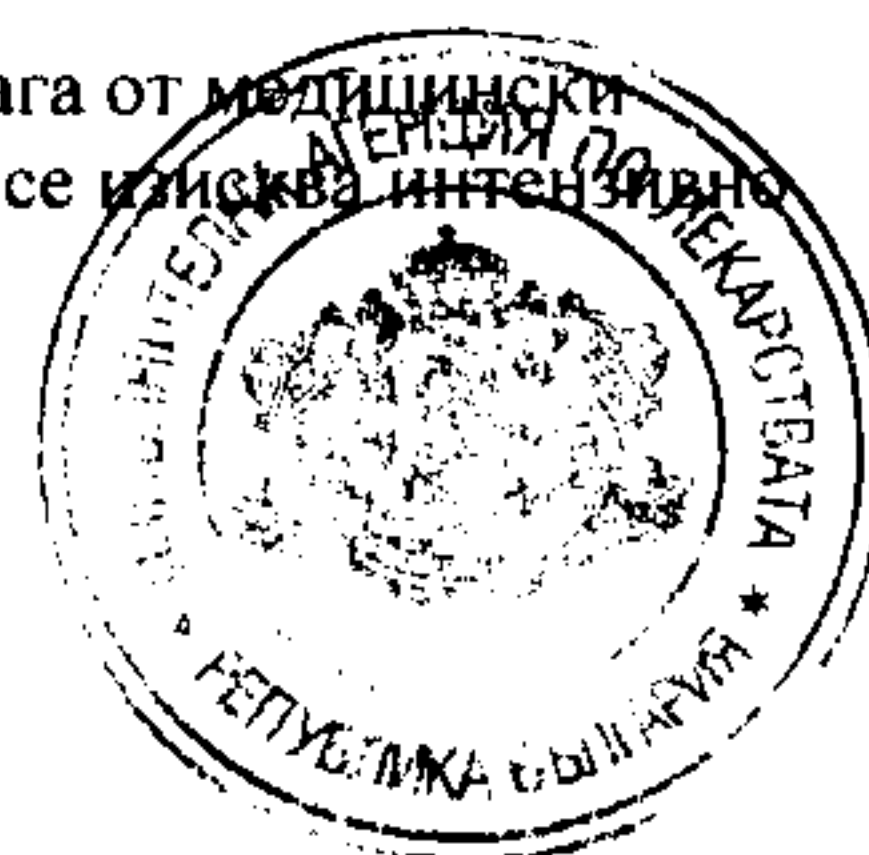
За седация на неинтубирани възрастни пациенти преди и/или по време на диагностични или хирургични процедури, които изискват седация, т.е. седация при процедури/будна седация.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

Дозировка





Пациенти, които вече са интубирани и седирани, могат да преминат към дексметомидин с начална скорост на инфузия от 0,7 микрограма/kg/h, която след това може да се коригира постепенно в рамките на дозовия интервал от 0,2 до 1,4 микрограма/kg/h, с цел да се постигне желаното ниво на седация, в зависимост от отговора на пациента. При уязвими пациенти трябва да се мисли за по-ниска начална скорост на инфузията. Дексметомидин е много мощен и скоростта на инфузия се определя на час. След корекция на дозата, ново стационарно ниво на седирание не може да бъде постигнато до един час.

#### *Максимална доза*

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

Употребата на натоварваща доза дексметомидин в ОИЛ не се препоръчва и е свързана с увеличаване на нежеланите реакции. При необходимост могат да се приложат пропофол или мидазолам, докато се постигнат клиничните ефекти на дексметомидин.

#### *Продължителност*

Липсва опит за употребата на дексметомидин за период, надхвърлящ 14 дни. Употребата на това лекарство за по-дълъг от този период трябва редовно да се подлага на преоценка.

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

Дексметомидин трябва да се прилага само от медицински специалисти, квалифицирани в анестетичното овладяване на състояния при пациенти в операционната зала или по време на диагностичните процедури. Когато дексметомидин се прилага за съзнателна седация, пациентите трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани от лица, които не участват в провеждането на диагностичната или хирургичната процедура. Пациентите трябва непрекъснато да се наблюдават за ранни признаци на хипотония, хипертония, брадикардия, респираторна депресия, обструкция на дихателните пътища, апнея, диспнея и/или кислородна десатурация (вж. точка 4.8).

Когато е показан, допълнителен кислород трябва да бъде незабавно наличен и предоставен. Насищането с кислород трябва да се следи чрез пулсова оксиметрия.

Дексметомидин се прилага като натоварваща инфузия, последвана от поддържаща инфузия. В зависимост от процедурата може да е необходима съпътстваща локална анестезия или аналгезия, за да се постигне желания клиничен ефект. Допълнителна аналгезия или седативи (например опиоиди, мидазолам или пропофол) се препоръчват в случай на болезнени процедури или ако е необходимо увеличение на дълбочината на седация. Фармакокинетичният полуживот на разпределение на дексметомидин 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 дексметомидин.

#### *Начало на седация при процедури:*

- Натоварваща инфузия от 1,0 микрограма/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/h и се титрира, за да се постигне желания клиничен ефект с дози, вариращи от 0,2 до 1 микрограма/kg/h. Скоростта на поддържащата инфузия трябва да се регулира така, че да се постигне целевото ниво на седация.





## Специални популации

### *Старческа възраст*

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

### *Бъбречно увреждане*

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

### *Чернодробно увреждане*

Дексмететомидин се метаболизира в черния дроб и трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане. Може да се обмисли намалена поддържаща доза (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Педиатрична популация*

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

## Начин на приложение

Това лекарство трябва да се прилага само като разредена интравенозна инфузия, като се използва устройство за контролирана инфузия. За указания за разреждане на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност 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.

Неовладяна хипотония.

Остри мозъчно-съдови състояния.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Наблюдение

Това лекарство е предназначено за употреба в условията на отделения за интензивно лечение, операционни и по време на диагностични процедури. Употребата в други условия не се препоръчва. При всички пациенти трябва да се осъществява непрекъснато сърдечно мониториране по време на инфузията на дексмететомидин. При неинтубираните пациенти трябва да се следи и дишането, поради риск от респираторна депресия и в някои случаи апнея (вж. точка 4.8).

Отчетено е, че времето за възстановяване след употребата на дексмететомидин е приблизително един час. Когато се използва в амбулаторни условия, непосредственото наблюдение трябва да продължи най-малко един час (или повече въз основа на състоянието на пациента), като медицинското наблюдение продължи поне още един час, за да се гарантира безопасността на пациента.

### Общи предпазни мерки

Дексмететомидин не трябва да се прилага като болус доза, а в ОИЛ не се препоръчва натоварваща доза. Следователно потребителите трябва да са готови да използват алтернативни





седативно средство за контрол на остра възбуда или по време на процедурите, особено през първите няколко часа от лечението. По време на седация при процедури може да се използва малък болус от друго седативно средство, ако е необходимо бързо повишаване на нивото на седирание.

При някои пациенти, приемащи дексмететомидин, се наблюдава будност и ориентация при стимулиране. Само по себе си това не трябва да се приема като доказателство за липсваща ефикасност, ако няма други клинични признаци и симптоми.

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

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

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

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

Дексмететомидин не се препоръчва при контролирана от пациента седация. Липсват достатъчно данни.

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

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

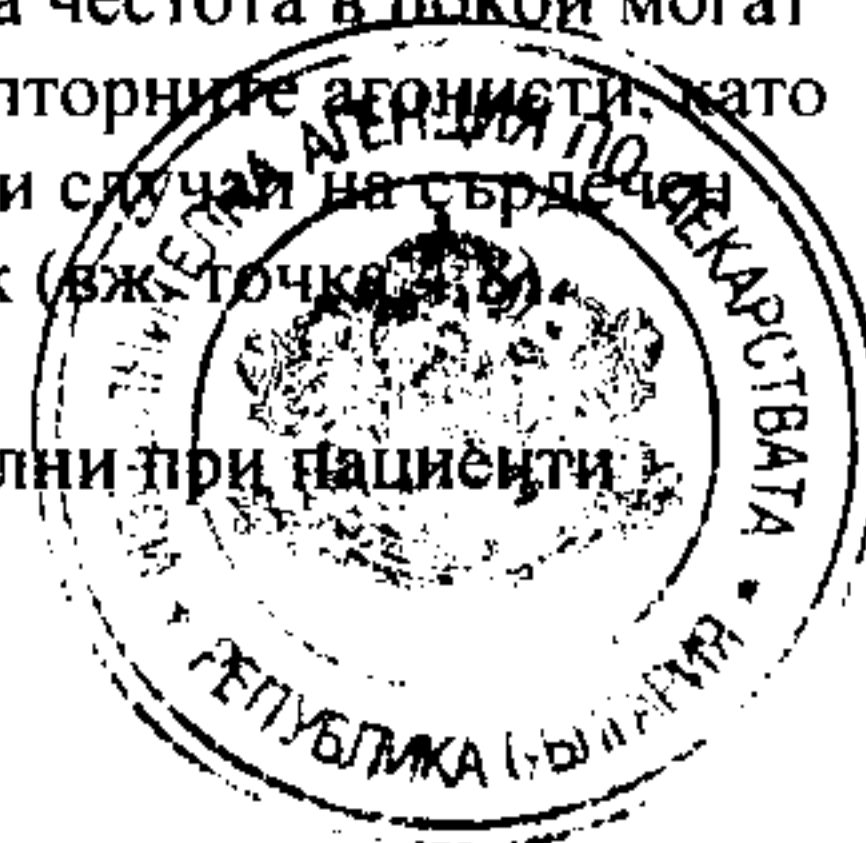
#### Сърдечно-съдови ефекти и предпазни мерки

Дексмететомидин намалява сърдечната честота и кръвното налягане чрез централна симпатолитиза, но при по-високи концентрации причинява периферна вазоконстрикция, водеща до хипертония (вж. точка 5.1). Ето защо дексмететомидин не е подходящ при пациенти с тежка сърдечно-съдова нестабилност.

Трябва да се подхожда с 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 при такива пациенти трябва да се подхожда с особено внимание. Обикновено брадикардията не изисква лечение, но в повечето случаи се повлиява от антихолинергични медикаменти или от намаляване на дозата, ако се наложи.

Пациенти с висока степен на физическа подготовка и забавена сърдечна честота в покой могат да бъдат особено податливи към брадикардните ефекти на алфа-2-рецепторните агонисти, като има и съобщения за случаи на преходен синусов арест. Съобщавани са и случаи на сърдечен арест, често предшестван от брадикардия или атриовентрикуларен блок (вж. точка 4.2).

Хипотоничните ефекти на дексмететомидин могат да бъдат по-значителни при пациенти





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

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

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

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

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

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Трябва да се внимава при тежко чернодробно увреждане, тъй като прекомерното дозиране може да увеличи риска от нежелани реакции, свръхседиране или продължителен ефект като резултат от намален дексмететомидинов клирънс.

#### Пациенти с неврологични нарушения

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

#### Други

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

Дексмететомидин може да предизвика хипертермия, която може да бъде резистентна на традиционните методи за охлаждане. Лечението с дексмететомидин трябва да се спре в случай на продължителен 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 осмолалитета на урината.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всеки ml, 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 взаимодействие са провеждани само при възрастни.

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

Не са доказани 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 едновременно приложения анестетик, седатив, хипнотик или опиоид.

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

Индукциране на дексмететомидин *in vitro* се наблюдава на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4, и не може да бъде изключена индукциране *in vivo*. Клиничното значение не е известно.

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

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

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

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

##### **Кърмене**

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

##### **Фертилетет**

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Резюме на профила на безопасност**





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

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на дексмететомидин, прилаган в ОИЛ, са хипотония, хипертония и брадикардия, които настъпват съответно при приблизително 25%, 15% и 13% от пациентите. Хипотонията и брадикардията са също и най-честите сериозни нежелани реакции, свързани с дексмететомидин, които настъпват съответно при 1,7% и 0,9% от рандомизираните пациенти в отделение за интензивно лечение (ОИЛ).

### Седация при процедури/будна седация

Най-често съобщаваните нежелани реакции на дексмететомидин при седация при процедури са изброени по-долу:

- Хипотония (55% в групата на дексмететомидин спрямо 30% в плацебо-групата)
- Респираторна депресия (38% в групата на дексмететомидин спрямо 35% в плацебо-групата)
- Брадикардия (14% в групата на дексмететомидин спрямо 4% в плацебо-групата)

### Таблично представяне на нежеланите реакции

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

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

### **Таблица 1. Нежелани реакции**

#### ***Нарушения на ендокринната система***

С неизвестна честота: безвкусен диабет

#### ***Нарушения на метаболизма и храненето***

Чести: хипергликемия, хипогликемия  
Нечести: метаболитна ацидоза, хипоалбуминемия

#### ***Психични нарушения***

Чести: безпокойство (ажитираност)  
Нечести: халюцинация

#### ***Сърдечни нарушения***

Много чести: брадикардия<sup>1,2</sup>  
Чести: миокардна исхемия или инфаркт, тахикардия  
Нечести: атриовентрикуларен блок<sup>1</sup>, намален минутен сърдечен обем, сърдечен арест<sup>1</sup>

#### ***Съдови нарушения***

Много чести: хипотония<sup>1,2</sup>, хипертония<sup>1,2</sup>

#### ***Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения***

Много чести: респираторна депресия<sup>2,3</sup>  
Нечести: диспнея, апнея

#### ***Стомашно-чревни нарушения***

Чести: гадене<sup>2</sup>, повръщане, сухота в устата<sup>2</sup>  
Нечести: подуване на корема

#### ***Общи разстройства и състояния в мястото на приложение***

Чести: синдром на отнемане, хипертермия  
Нечести: неефективно лекарство, жажда





<sup>1</sup> Вижте точката „Описание на избрани нежелани реакции“

<sup>2</sup> Нежелана реакция, наблюдавана също и при проучвания на седация при процедури

<sup>3</sup> Честота „чести“ при проучвания на седация в ОИЛ

#### Описание на избрани нежелани реакции

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

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

Хипертонията е била свързана с употребата на насищаща доза, като тази реакция може да се намали, като се избягва подобна насищаща доза или като се намали скоростта на инфузия или обема на насищащата доза.

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

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

#### Овладяване

В случаи на предозиране с клинични симптоми инфузията на дексметомидин трябва да се намали или да се спре. Очаква се ефектите да са предимно от сърдечносъдов характер и трябва да се лекуват според клиничните показания (вж. точка 4.4). При високи концентрации хипертонията може да преобладава над хипотонията. При клиничните проучвания случаите на синусов арест са преминавали спонтанно или са реагирали на лечението с атропин.





и гликопиrolат. Реанимация е била необходима в отделни случаи на тежко предозирание, довело до сърдечен арест.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

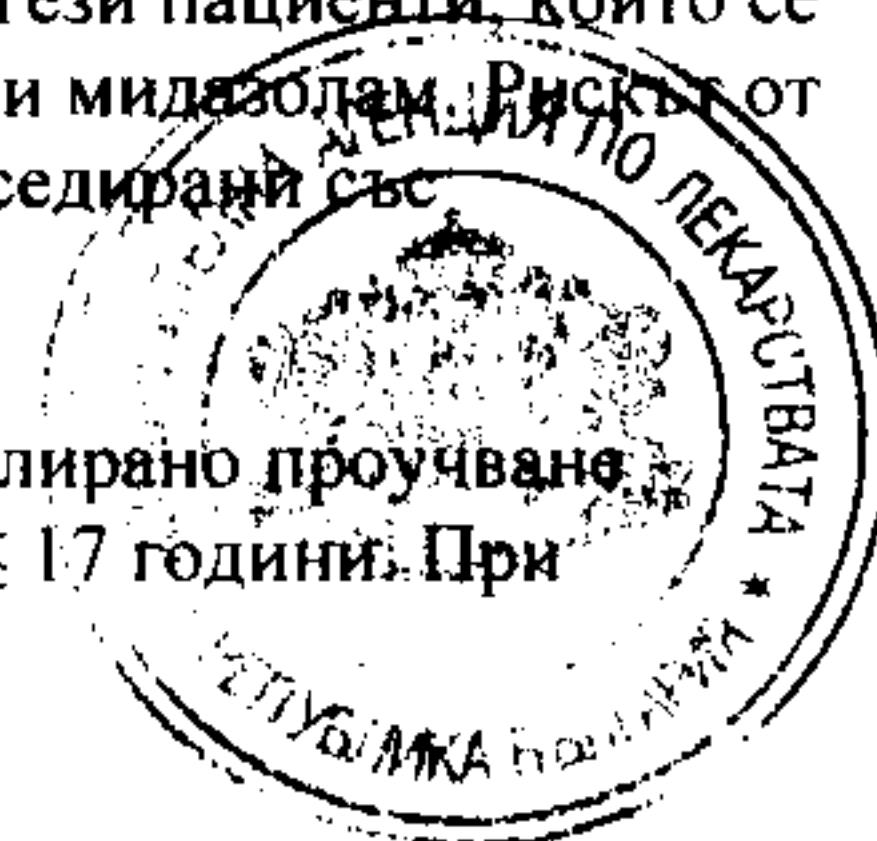
#### Седиране на възрастни пациенти в ОИЛ (отделение за интензивно лечение)

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

Дексмететомидин е бил подобен на мидазолам (съотношение 1,07; 95% CI: 0,971 до 1,176) и на пропофол (съотношение 1,00; 95% CI: 0,922 до 1,075) по отношение на времето в диапазона на целева седация при предимно медицинска популация, изискваща продължителна лека до умерена седация (оценка по RASS от 0 до -3) в ОИЛ за срок до 14 дни, довел е до намалена продължителност на апаратното дишане в сравнение с мидазолам и е довел до намаляване на времето до екстубация в сравнение с мидазолам и пропофол. В сравнение както с пропофол, така и с мидазолам, пациентите са били разбуждани по-лесно, по-лесно са сътрудничили и са могли да съобщават по-добре дали изпитват болка или не.

Лекуваните с дексмететомидин пациенти са имали по-често хипотония и брадикардия и по-рядко тахикардия, отколкото пациентите, получавали мидазолам, а в сравнение с пациентите на пропофол са имали по-често тахикардия и еднакво често – хипотония. Делирът, измерен по скалата на CAM-ICU (метод за оценка на объркаността в ОИЛ), е намалял в рамките на проучване за сравняване с мидазолам, а свързаните с делир нежелани реакции са били по-малко при пациентите на дексмететомидин, отколкото при тези на пропофол. Тези пациенти, които се оттеглят поради недостатъчно седиране, са преминали към пропофол или мидазолам. Рискът от недостатъчно седиране е увеличен при пациенти, които са били трудно седирани със стандартните средства непосредствено преди преминаване.

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





приблизително 50% от пациентите, лекувани с дексмететомидин, не се е изисквало спешно добавяне на мидазолам за средно 20,3 часа по време на лечение, ненадвишаващо 24 часа. Данни за лечение > 24 часа не са налични. Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) са много ограничени и са ограничени до ниски дози ( $\leq 0,2$  микрограма/kg/h) (вж. точки 5.2 и 4.4). Новородените може да са особено чувствителни към брадикардните ефекти на дексмететомидин при наличие на хипотермия и в условия на зависимост от сърдечната честота и сърдечен обем.

В двойно-слепи, контролирани със сравнителен лекарствен продукт проучвания в ОИЛ, честотата на потискане на кортизола при пациенти, лекувани с дексмететомидин ( $n=778$ ) е 0,5% в сравнение с 0% при пациентите, лекувани с мидазолам ( $n=338$ ) или пропофол ( $n=275$ ). Събитието е отчетено като леко в 1 и умерено в 3 случая.

### Седация при процедури/будна седация

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

- В проучване 1 са рандомизирани пациенти, подложени на елективни операции/процедури под мониторирана анестезия и локална/регионална анестезия, които да получават натоварваща инфузия дексмететомидин  $1 \mu\text{g/kg}$  ( $n=129$ ) или  $0,5 \mu\text{g/kg}$  ( $n=134$ ), или плацебо (физиологичен разтвор) ( $n=63$ ), прилагани в продължение на 10 минути и последвани от поддържаща инфузия, започваща от  $0,6 \mu\text{g/kg/час}$ . Поддържащата инфузия на изпитваното лекарство може да се титрира от  $0,2 \mu\text{g/kg/час}$  до  $1 \mu\text{g/kg/час}$ . Процентът на пациентите, достигнали целевото ниво на седирание [Скала на наблюдателя за оценка на будност/седация (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale)  $\leq 4$ ] без нужда от спасителна терапия с мидазолам е 54% от пациентите, получили  $1 \mu\text{g/kg}$  дексмететомидин, и 40% от пациентите, получили  $0,5 \mu\text{g/kg}$  дексмететомидин, в сравнение с 3% от пациентите, получили плацебо. Разликата в риска при дяла от пациентите, рандомизирани в групата на дексмететомидин  $1 \mu\text{g/kg}$  и в групата на дексмететомидин  $0,5 \mu\text{g/kg}$ , които не се нуждаят от спасителна терапия с мидазолам, е съответно 48% (95% CI: 37% – 57%) и 40% (95% CI: 28% – 48%) в сравнение с плацебо. Медианата (диапазон) на дозата мидазолам за спасителна терапия е 1,5 (0,5-7,0) mg в групата на дексмететомидин  $1,0 \mu\text{g/kg}$ ; 2,0 (0,5-8,0) mg в групата на дексмететомидин  $0,5 \mu\text{g/kg}$  и 4,0 (0,5-14,0) mg в плацебо-групата. Разликата в средните стойности на дозите мидазолам за спасителна терапия в групата с дексмететомидин  $1 \mu\text{g/kg}$  и в групата с дексмететомидин  $0,5 \mu\text{g/kg}$  в сравнение с плацебо е съответно -3,1 mg (95% CI: -3,8 – -2,5) и -2,7 mg (95% CI: -3,3 – -2,1) в полза на дексмететомидин. Медианата на времето до първата доза за спасителна терапия е 14 минути в групата на дексмететомидин  $1,0 \mu\text{g/kg}$ , 40 минути в групата на дексмететомидин  $0,5 \mu\text{g/kg}$  и 20 минути в плацебо-групата.
- В проучване 2 са рандомизирани пациенти, подложени на фиброоптична интубация в будно състояние под локална анестезия, които да получават натоварваща инфузия дексмететомидин  $1 \mu\text{g/kg}$  ( $n=55$ ) или плацебо (физиологичен разтвор) ( $n=50$ ), прилагани в продължение на 10 минути и последвани от поддържаща инфузия с фиксирана скорост от  $0,7 \mu\text{g/kg/h}$ . За да се постигне и/или поддържа седация  $\geq 2$  по скалата на Ramsay, на пациентите е било разрешено да получават спасителен мидазолам, колкото е необходимо. Резултатите от ефикасността показват, че дексмететомидин е по-ефективен от плацебо групата, когато се използва за седирание на неинтубирани пациенти. Петдесет и три процента (53%) от пациентите, получавали дексмететомидин, не са имали нужда от мидазолам за спасителна терапия, в сравнение с 14% от пациентите, получавали плацебо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на дексмететомидин е подложена на оценка след краткосрочно





интравенозно прилагане при здрави доброволци и при дългосрочна инфузия на популация в ОИЛ.

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация и елиминиране

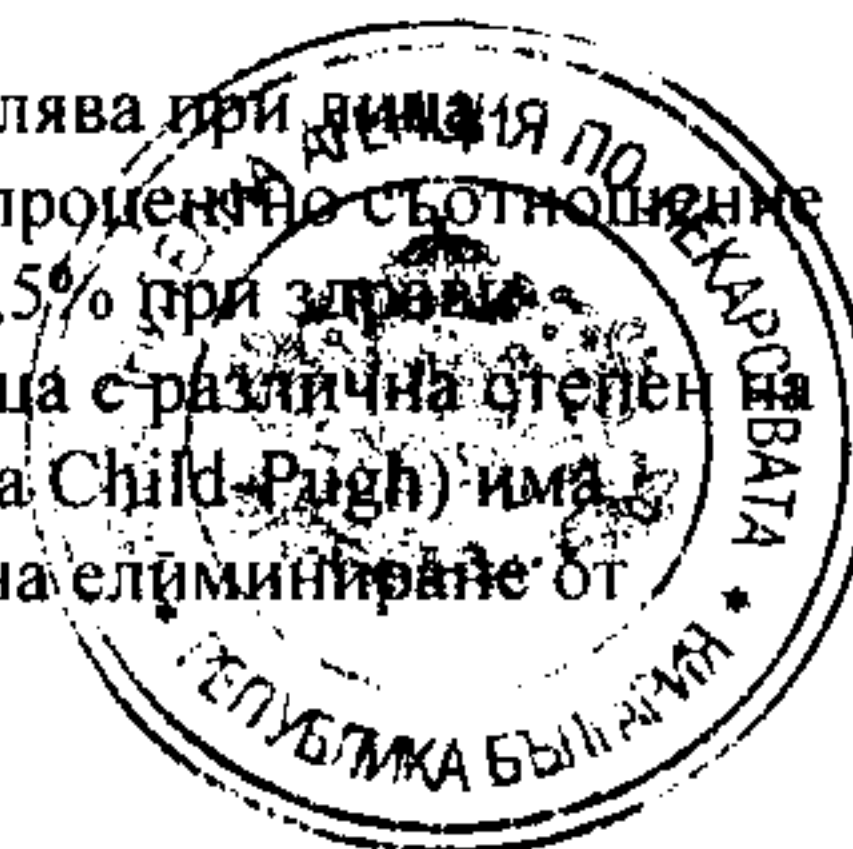
Дексмететомидин се елиминира чрез масивен чернодробен метаболизъм. Съществуват три типа начални метаболитни реакции: директно N-глюкурониране, директно N-метиране и катализирано от цитохром P450 окисление. Най-разпространените метаболити на дексмететомидин в циркулацията са два изомерни N-глюкуронида.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

След интравенозно приложение на радиоактивно белязан дексмететомидин след девет дни средно около 95% от радиоактивността се открива в урината и 4% – в изпражненията. Основните метаболити в урината са двата изомерни N-глюкуронида, които заедно съответстват на почти 34% от дозата, както и N-метил 3-хидроксиметил дексмететомидин O-глюкуронид, който отговаря на 14,51% от дозата. Второстепенните метаболити – дексмететомидин карбоксилова киселина, 3-хидроксиметил дексмететомидин и неговият O-глюкуронид, представляват поотделно от 1,11 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 с плазмените белтъци на дексмететомидин намалява при лица с чернодробно увреждане в сравнение със здрави индивиди. Средното процентно съотношение на несвързания дексмететомидин в плазмата се движи в диапазона от 8,5% при здрави индивиди до 17,9% при лица с тежки чернодробни увреждания. При лица с различна степен на увреждане на чернодробната функция (класове А, В или С по скалата на Child-Pugh) има намален чернодробен клирънс на дексмететомидин и удължено време на елиминиране от





плазмата  $t_{1/2}$ . Средните стойности на плазмения клирънс на несвързания дексмететомидин при лица с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане са били съответно 59%, 51% и 32% от стойностите, наблюдавани при нормални, здрави индивиди. Средните стойности на  $t_{1/2}$  при лицата с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане са били удължени съответно на 3,9; 5,4 и 7,4 часа. Въпреки че дексмететомидин се прилага до получаване на ефект, може да се окаже необходимо да се обмисли намаляване на началната/поддържащата доза при пациенти с чернодробно увреждане в зависимост от степента на увреждането и повлияването.

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

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

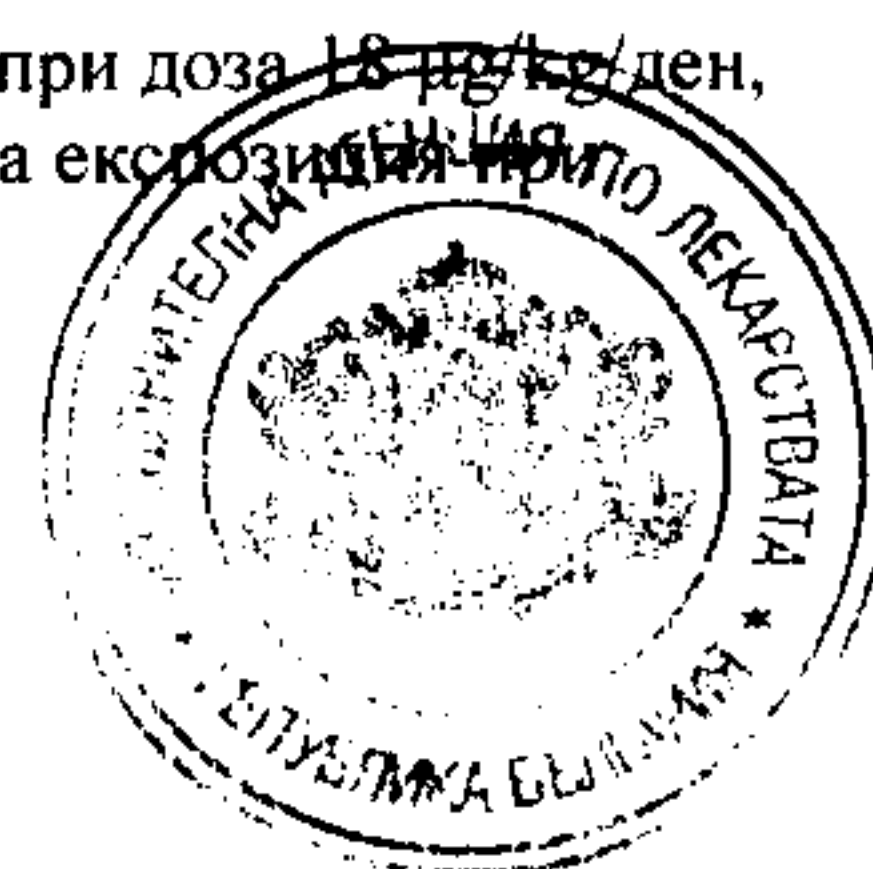
| Възраст              | N  | Средна стойност (95% CI) |                      |
|----------------------|----|--------------------------|----------------------|
|                      |    | Cl (l/h/kg)              | $t_{1/2}$ (h)        |
| под 1 месец          | 28 | 0,93<br>(0,76; 1,14)     | 4,47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

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При изследвания за репродуктивна токсичност дексмететомидин не показва ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, като не са наблюдавани и тератогенни ефекти при плъхове и зайци. При изследване върху зайци интравенозното приложение на максималната доза 96  $\mu\text{g/kg/ден}$ , предизвиква експозиции, подобни на наблюдаваните в клинични условия. При плъхове подкожното приложение на максималната доза – 200  $\mu\text{g/kg/ден}$ , предизвиква увеличаване на ембриофеталната смъртност и намаляване на телесното тегло на плода. Тези ефекти са били свързани с ясно изразена токсичност за майката. Намалено телесно тегло на плода е наблюдавано и при изследване върху фертилитета на плъхове при доза 18  $\mu\text{g/kg/ден}$ , съпроводено със забавена осификация при доза 54  $\mu\text{g/kg/ден}$ . Нивата на експозиция при плъхове са по-ниски от диапазона на клинична експозиция.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ





### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

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

Съществува потенциал за адсорбция на дексмететомидин към някои видове естествен каучук. Въпреки че дексмететомидин се дозира така, че да се постигне ефект, препоръчва се да се използват компоненти със синтетични уплътнения или с покритие от естествен каучук.

### 6.3 Срок на годност

Неотворени ампули: 5 години  
Неотворени флакони: 2 години

#### *След разреждане*

Химичната и физична стабилност при употреба на разредените инфузии е доказана за срок от 36 часа при температура 25°C и в хладилник (2°C - 8°C).

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

### 6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от 2 ml от безцветно стъкло тип I с точка за счупване.  
Флакони от 4 ml или 10 ml от безцветно стъкло тип I, с бромобутилови гумени запушалки и алуминиеви обкатки с чупещи се капачета.

Размери на опаковката:

5 или 25 ампули от 2 ml

1 или 4 флакона от 4 ml

1 или 4 флакона от 10 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ампулите и флаконите са предназначени за еднократна употреба само при един пациент.

#### *Приготвяне на разтвор*

Това лекарство може да се разрежи с глюкоза 50 mg/ml (5%), разтвори на Рингер, разтвор на Рингер лактат, манитол или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се





постигне желаната концентрация от 4 микрограма/ml или 8 микрограма/ml преди приложение. Моля, вижте по-долу в представените в табличен вид необходими обеми за приготвяне на инфузията.

**В случай че необходимата концентрация е 4 микрограма/ml:**

| Обем на Декседетомидин<br>Калцекс 100 микрограма/ml<br>концентрат за инфузионен<br>разтвор | Обем на<br>разредителя | Общ обем на<br>инфузията |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 2 ml                                                                                       | 48 ml                  | 50 ml                    |
| 4 ml                                                                                       | 96 ml                  | 100 ml                   |
| 10 ml                                                                                      | 240 ml                 | 250 ml                   |
| 20 ml                                                                                      | 480 ml                 | 500 ml                   |

**В случай че необходимата концентрация е 8 микрограма/ml:**

| Обем на Декседетомидин<br>Калцекс 100 микрограма/ml<br>концентрат за инфузионен<br>разтвор | Обем на<br>разредителя | Общ обем на<br>инфузията |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 4 ml                                                                                       | 46 ml                  | 50 ml                    |
| 8 ml                                                                                       | 92 ml                  | 100 ml                   |
| 20 ml                                                                                      | 230 ml                 | 250 ml                   |
| 40 ml                                                                                      | 460 ml                 | 500 ml                   |

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

Преди приложението на това лекарство трябва да се извърши визуална проверка за наличие на частици и промяна на цвета.

Доказано е, че това лекарство е съвместимо, когато се прилага със следните интравенозни течности и лекарствени продукти:

Разтвор на 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, панкурониев бромид, сукцинилхолин, атракуриев безилат, мивакуриев хлорид, рокурониев бромид, гликопиrolатен бромид, фенилефрин HCl, атропин сулфат, допамин, норадреналин, добутамин, мидазолам, морфинов сулфат, фентанил цитрат и плазмен заместител.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**





AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Латвия  
Тел.: +371 67083320  
Имейл: kalceks@kalceks.lv

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. №: 20190234

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

Дата на първо разрешаване: 18.10.2019  
Дата на подновяване на разрешението:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

