

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дексмететомидин EVER Valinject 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор
Dexmedetomidine EVER Valinject 100 micrograms/ml concentrate for solution for infusion

дексмететомидин
dexmedetomidine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка ампула от 2 ml съдържа 200 микрограма дексмететомидин.

Всяка ампула от 4 ml съдържа 400 микрограма дексмететомидин.

Всяка ампула от 10 ml съдържа 1 000 микрограма дексмететомидин.

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 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 разтвор, с 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 събуждане в отговор на говорна стимулация (съответства на оценка за степен на седация от 0 до -3 по скалата за възбуда-седирание на Richmond (Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS])).

За седация на неинтубирани възрастни пациенти преди и/или по време на диагностични или хирургични процедури, изискващи седация, тоест 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 събуждане в отговор на говорна стимулация (съответства на оценка за степен на седация от 0 до -3 по скалата за възбуда-седирание на Richmond (Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS])).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230066
Разрешение №	62132 / 05-04-2023
ВГ/МА/МР -	/
Освобождение №	/



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

Пациенти, които са вече интубирани и седирани могат да преминат на дексметомидин 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, с цел да се постигне желаното ниво на седация, в зависимост от отговора на пациента.

При пациенти в увредено общо състояние 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, новото стационарно ниво на седирание може да не бъде постигнато за период 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 седация с максимална доза дексметомидин, трябва да се приложи алтернативно седативно средство.

Използването на натоварваща доза Дексметомидин EVER Valinject 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 дексметомидин.

Продължителност

Липсва опит за употреба на Дексметомидин EVER Valinject за период, надхвърлящ 14 дни. Употребата на Дексметомидин EVER Valinject за по-дълъг от този период трябва периодично да се подлага на преоценка.

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

Дексметомидин EVER Valinject 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 Дексметомидин EVER Valinject се прилага за седация при запазено съзнание, пациентите трябва непрекъснато да се наблюдават от лица, които не участват в провеждането на диагностичната или хирургичната 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.

Дексметомидин EVER Valinject 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. Допълнителна аналгезия или седативи (например опиоиди, мидазолам или пропофол) се препоръчват в случай на болезнени процедури или ако е необходима по-голяма дълбочина на седация. Фармакокинетичният полуживот на разпределение на Дексметомидин EVER Valinject 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 EVER Valinject.



Начало на седацията при процедури:

- Натоварваща инфузия 1,0 микрограм/kg в продължение на 10 минути. За по-малко инвазивни процедури, като очна хирургия, може да бъде подходяща натоварваща инфузия 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 желаните клинични ефекти, с дози, вариращи от 0,2 до 1 микрограма/kg/h. Скоростта на поддържащата инфузия трябва да се регулира така, че да се постигне желаното ниво на седация.

Специални популации

Старческа възраст

Обикновено не се изисква 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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Дексметомидин EVER Valinject 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 може да се дадат препоръки относно дозировката.

Начин на приложение

Дексметомидин EVER Valinject трябва да се прилага само под формата на разреждана интравенозна инфузия, като се използва устройство 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.

Тежка форма на сърдечен блок (степен 2 или 3), освен ако не е поставен кардиостимулатор.

Неовладяна хипотония.

Остри мозъчно-съдови състояния.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдение

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

Времето за възстановяване след употреба на дексмететомидин е приблизително един час. Когато се използва амбулаторно, непосредственото проследяване трябва да продължи най-малко един час (или по-дълго въз основа на състоянието на пациента), като медицинското наблюдение продължава поне още един час, за да се гарантира безопасността на пациента.

Общи предпазни мерки

Дексмететомидин EVER Valinject 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 контрол на остра възбуда или по време на извършване на процедури, особено през първите няколко часа от лечението. По време на седация при процедури може да се използва малък болус от друг седатив, ако се изисква бързо повишаване на нивото на седация.

При някои от пациентите, получаващи Дексмететомидин EVER Valinject, 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, които изискват продължително дълбоко седиране.

Дексмететомидин EVER Valinject 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.

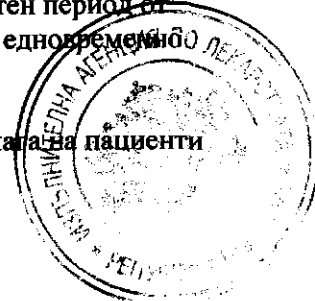
Дексмететомидин няма антиконвулсивното действие на някои други седативи и поради това няма да потисне евентуална подлежаща гърчова активност.

Трябва да се действа внимателно, ако дексмететомидин се използва в комбинация с други вещества със седативни или сърдечносъдови ефекти, тъй като може да настъпи адитивно действие.

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

Когато Дексмететомидин EVER Valinject се използва амбулаторно, след завършване на процедурата обичайно пациентите трябва да бъдат предадени на подходящо грижещо се за тях трето лице. 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 на пациенти в старческа възраст.



Пациентите в старческа възраст над 65 години може да са по-склонни към хипотония при прилагане на дексмететомидин, включително натоварващата доза, при процедури. Трябва да се обмисли намаляване на дозата. Моля, вижте точка 4.2.

Смъртност при пациенти в интензивно отделение на възраст ≤ 65 години

В прагматично рандомизираното 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 % CI 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 скората по APACHE II и с намаляване на възрастта. Тези констатации трябва да се претеглят 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 симпатиколитично 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 да се действа с повишено внимание при прилагане на дексмететомидин при пациенти с предшестваща брадикардия. Данните за ефектите на Дексмететомидин EVER Valinject при пациенти със сърдечна честота < 60 са ограничени и е необходимо при такива пациенти да се подхожда със специално внимание (вж.точка 4.3). 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 атрио-вентрикуларен блок (вж. точка 4.8).

Хипотоничните ефекти на дексмететомидин може да бъдат от по-голямо значение 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, използваните лекарства трябва да са подготвени да се намесят чрез намаляване на дозата, течности и/или вазоконстриктори.

При пациентите с нарушена периферна автономна активност (например поради травма на гръбначния мозък) може да има по-силно проявени хемодинамични промени след започване на лечението с дексмететомидин и по тази причина трябва да бъдат третираны с 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 натоварваща доза при седиране в ОИЛ. Обикновено не се е налагало лечение на хипертонията, но може да се препоръча намаляване на скоростта на непрекъснатата инфузия.

Локалната вазоконстрикция може да има по-голямо значение при пациенти с ischemic болест на сърцето или с тежка мозъчносъдова болест, които трябва да се следят много внимателно.



Намаляване на дозата или спиране на лечението трябва да се имат 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 ефекти, 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. Дексмететомидинът 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 са били спрени внезапно след продължително приложение. 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 е резистентна на традиционните методи за охлаждане. Лечението с дексмететомидин трябва да се спре в случай на продължително поддържане на необясним фебрилитет и не се препоръчва за употреба при пациенти, които са чувствителни към малигнена хипертермия.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки 1 ml от концентрата съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий.

Съобщава се за безкусен 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.

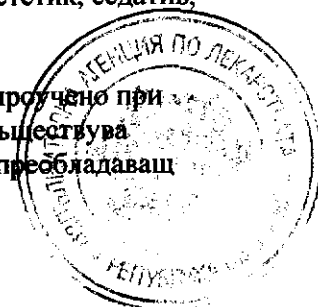
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

Не се откриват 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 ензими, включително CYP2B6 от дексмететомидин е проучено при инкубации на човешки чернодробни микrozоми. *In vitro* проучване сочи, че съществува потенциал за взаимодействия *in vivo* между дексмететомидина и субстрати с преобладаващ CYP2B6 метаболизъм.



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

Трябва да се има предвид възможността от усилване на хипотоничния и брадикарден ефект при пациенти, които получават други лекарствени продукти, причиняващи посочените ефекти, напр. 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 EVER Valinject 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 преустановяване на лечението. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се спре лечението с дексмететомидин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

При проучвания на фертилитета при плъхове, дексмететомидин не е имал ефект върху фертилитета на мъжките или женските 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 EVER Valinject при седация при процедури.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

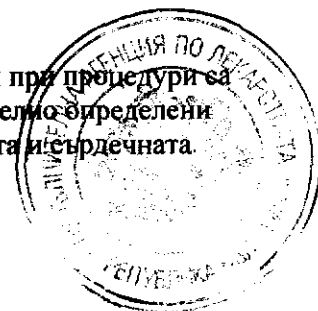
Седиране на възрастни пациенти в ОИЛ (отделение за интензивно лечение)

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 рандомизирани 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 (протоколите от проучванията фаза III съдържат предварително бипределени 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 плацебо-групата, които получават спасителна терапия с мидазолам и фентанил)
- Респираторна депресия (38 % в групата на дексмететомидин спрямо 35 % в плацебо-групата, които получават спасителна терапия с мидазолам и фентанил)
- Брадикардия (14 % в групата на дексмететомидин спрямо 4 % в плацебо-групата, които получават спасителна терапия с мидазолам и фентанил)

Списък на нежелани 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, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); 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: халюцинации

Сърдечни нарушения

Много чести: брадикардия^{1,2}

Чести: миокардна исхемия или инфаркт, тахикардия

Нечести: атрио-вентрикуларен блок¹, намален минутен сърдечен обем, сърдечен арест¹

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: гадене², повръщане, сухота в устата²

Нечести: подуване на корема

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: синдром на отнемане, хипертермия

Нечести: неефективно лекарство, жажда

¹ Вижте точката „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 значима 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 дексметомидин, брадикардията в отделни случаи е предизвиквала синусов 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 натоварваща доза, като тази реакция може да се намали, като се избягва подобна натоварваща доза или като се намали скоростта на инфузия или големината на натоварващата доза.

Педиатрична популация

Деца > 1 месец след раждането, предимно постоперативни, са били оценявани за лечение до 24 часа в ОИЛ и показват подобен профил на безопасност, както и при възрастни. Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) са много лимитирани и се ограничават до поддържаща доза $\leq 0,2$ 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 на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

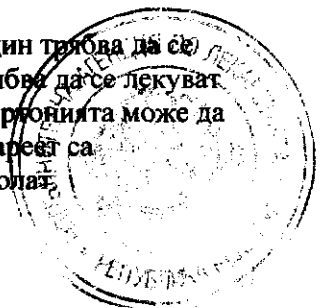
4.9 Предозиране

Симптоми

Съобщени са няколко случая на предозиране на дексметомидин въз основа на данните от клинично 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, за които се съобщава във връзка с предозирането включват 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. Очакваните ефекти са предимно сърдечносъдови и 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 реагирали на лечението с атропин и гликопиролат.



Реанимационни мерки са били необходими 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. Предизвиква симпатиколитичен ефект чрез намаляване на освобождаването на норадреналин в симпатиковите нервни окончания. Седативните ефекти се медиатират чрез намаляване на стимулацията на locus coeruleus, главното норадренергично ядро, което се намира в мозъчния ствол.

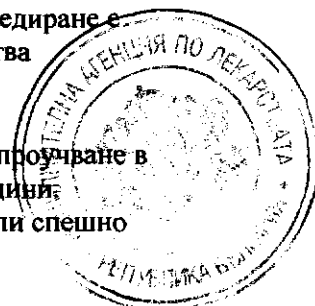
Дексмететомидин има аналгетичен ефект и анестетично/аналгетично-съхраняващ ефект. Сърдечносъдовите ефекти зависят от дозата; при по-ниски скорости на инфузия доминират централните ефекти, което води до намаляване на сърдечната честота и кръвното налягане. При по-високи дози преобладава периферният вазоконстрикторен 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 лица.

Седация 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 спасителен седатив (мидазолам или пропофол), така и на опиоиди по време на седация за 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 0 до -3) в ОИЛ за срок до 14 дни, довел е до намалена продължителност на механичната вентилация 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 разбуджани 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 сравнително проучване 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 седирание са преминали към пропофол или мидазолам. Рискът от недостатъчно седирание е увеличен при пациенти, които са били трудно седирани със стандартните средства непосредствено преди превключването.

Доказателства за педиатрична ефикасност са наблюдавани в дозаконтролирано проучване в ОИЛ при предимно постоперативна популация на възраст от 1 месец до ≤ 17 години. Приблизително 50 % от пациентите, лекувани с дексмететомидин не са изисквали спешно



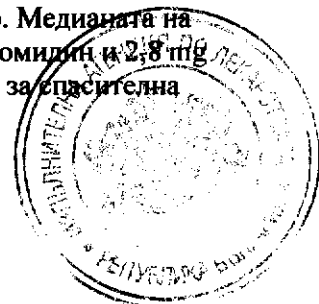
добавяне на мидазолам за средно 20,3 часа по време на лечение, ненадвишаващо 24 часа. Данни относно лечение за > 24 часа не са налични. Данните при новородени (28-44 гестационни седмици) са много лимитирани и са ограничени до ниски дози ($\leq 0,2$ микрограма/kg/h) (вж. точки 5.2 и 4.4). Новородените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

В двойно-слепи, контролирани със сравнителен лекарствен продукт ОИЛ проучвания, 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 един 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 проучвания.

- 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 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 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 делът 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 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 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 поддържа седация ≥ 2 по скалата на Ramsay, 53 % от пациентите, получавали дексмететомидин не са имали нужда от мидазолам за спасителна терапия, в сравнение с 14 % от пациентите, получавали плацебо. Разликата в риска при делът от пациентите, рандомизирани на дексмететомидин, които не се нуждаят от спасителна терапия с мидазолам е 43 % (95% CI: 23 % - 57 %) в сравнение с плацебо. Медианата на дозата мидазолам за спасителна терапия е 1,1 mg в групата на дексмететомидин и 2,8 mg в плацебо-групата. Разликата в средните стойности на дозите мидазолам за спасителна терапия 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 при дългосрочна инфузия на популация в ОИЛ.

Разпределение

Дексмететомидин показва двукомпартиментен модел на разпределение. При здрави доброволци проявява фаза на бързо преразпределение с изчислен централно (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 в стационарно състояние (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 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 дозовите 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 константа в граници на концентрацията от 0,85 до 85 ng/ml. Дексмететомидинът 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

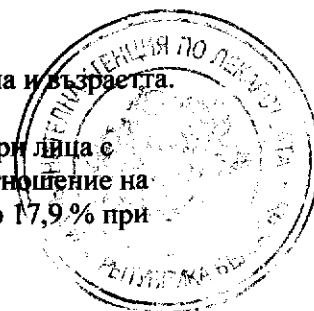
Дексмететомидин се елиминира чрез екстензивен метаболизъм в черния дроб. Съществуват три типа начални метаболитни реакции: директно N-глюкурониране, директно N-метиране и катализирано от цитохром P450 окисление. Най-разпространените метаболити на дексмететомидин в циркулацията са два изомерни N-глюкуронида. Метаболитът H-1, N-метил 3-хидроксиметил дексмететомидин O-глюкуронид, също е 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 H-3, който се образува чрез окисление в имидазоловия пръстен. Според наличните данни образуването на окислените метаболити се медира от няколко форми на CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 и CYP2C19). Тези метаболити имат незначителна фармакологична активност.

След i.v. приложение на радиоактивно белязан дексмететомидин, средно около 95 % от радиоактивността се възстановява в урината и 4 % – в изпражненията след девет дни. 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 индивидуално от 1,11 до 7,66 % от дозата. В урината се възстановява под 1 % от непромененото изходно лекарствено вещество. Приблизително 28 % от метаболитите в урината са неидентифицирани второстепенни метаболити.

Специални популации

Не се наблюдават съществени фармакокинетични различия в зависимост от пола и възрастта.

Степента на свързване с плазмените белтъци на дексмететомидин е намалена при лица с чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица. Средното процентно съотношение на несвързания дексмететомидин в плазмата се движи от 8,5 % при здрави лица 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 полуетелиминиране 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 при нормални, здрави лица. 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 променя в сравнение със здравите лица.

Данните при новородени (28-44 гестационна седмица) и деца до 17-годишна възраст са ограничени. Полуживотът на дексмететомидин при деца (1 месец до 17 години) изглежда подобен на този, наблюдаван при възрастни, но при новородени (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-големи деца. Коригираният според телесното тегло плазмен клирънс при новородени (под 1 месец) изглежда 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 (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 еднократно и многократно прилагане и генотоксичност.

При изследването 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 проучването върху зайци, интравенозното приложение на максималната доза 96 $\mu\text{g/kg/ден}$, предизвиква експозиции, подобни на наблюдаваните клинично. 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 проучване върху фертилитета на плъхове при доза 18 $\mu\text{g/kg/ден}$ и е било съпроводено със забавена осификация при доза 54 $\mu\text{g/kg/ден}$. Наблюдаваните нива 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.

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

6.3 Срок на годност

4 години

След разреждане

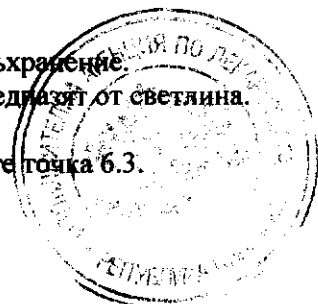
Доказана е химическа и физическа стабилност на разредената инфузия (стабилност на инфузионния разтвор) за 48 часа при 25 °C и в хладилни условия (2 °C – 8 °C).

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 на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте ампулите или флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

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



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от 2, 5 или 10 ml от безцветно стъкло тип I (с обем на пълнене от 2, 4 и 10 ml)

Флакони от 2, 5 или 10 ml от безцветно стъкло тип I (с обем на пълнене от 2, 4 и 10 ml), запушалка от бромобутилова гума с флуорополимерно покритие

Видове опаковки

5 ампули x 2 ml
25 ампули x 2 ml
4 ампули x 4 ml
5 ампули x 4 ml
4 ампули x 10 ml
5 ампули x 10 ml
5 флакона x 2 ml
4 флакона x 4 ml
5 флакона x 4 ml
4 флакона x 10 ml
5 флакона x 10 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Приготвяне на разтвор

Дексмететомидин EVER Valinject може да се разрежда с глюкоза 50 mg/ml (5 %), разтвор на Рингер, манитол или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор за инжекции, за да се постигне желаната концентрация от 4 микрограма/ml или 8 микрограма/ml преди приложение. Моля, вижте по-долу в таблицата необходимите обеми за приготвяне на инфузията.

В случай че необходимата концентрация е 4 микрограма/ml

Обем на Дексмететомидин EVER Valinject 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор	Обем на разредителя	Общ обем на 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 Дексметомидин EVER Valinject 100 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор	Обем на разредителя	Общ обем на 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 приложение Дексметомидин EVER Valinject трябва да се провери визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета.

Установено е, че Дексметомидин EVER Valinject е съвместим при прилагане със следните интравенозни течности и лекарствени продукти:

Рингер лактат, 5 % глюкозен разтвор, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, манитол 200 mg/ml (20 %), натриев тиопентал, етомидат, векурониев бромид, панкурониев бромид, сукцинилхолин, атракуриев безилат, мивакуриев хлорид, рокурониев бромид, гликопиролат бромид, фенилефрин HCl, атропинов сулфат, допамин, норадреналин, добутамин, мидазолам, морфинов сулфат, фентанилов цитрат и плазма заместител.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

