

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dexmedetomidine B. Braun, 100 mikrogramów/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy mL koncentratu zawiera deksmedetomidyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mikrogramom deksmedetomidyny.

Każda ampułka o pojemności 2 mL zawiera deksmedetomidyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 200 mikrogramom deksmedetomidyny.

Każda ampułka o pojemności 4 mL zawiera deksmedetomidyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 400 mikrogramom deksmedetomidyny.

Każda ampułka o pojemności 10 mL zawiera deksmedetomidyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1000 mikrogramom deksmedetomidyny.

Stężenie gotowego roztworu po rozcieńczeniu powinno wynosić 4 mikrogramy/mL lub 8 mikrogramów/mL.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda ampułka o pojemności 10 mL zawiera 35,4 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Koncentrat jest klarownym, bezbarwnym roztworem o pH 4,5–7,0.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Do sedacji dorosłych pacjentów oddziału intensywnej opieki medycznej (OIOM) wymagających poziomu sedacji nie głębszego niż pobudzenie w reakcji na stymulację głosową (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)).

Do sedacji niezaintubowanych dorosłych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/ z zachowaniem świadomości.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

**Do sedacji dorosłych pacjentów oddziału intensywnej opieki medycznej (OIOM) wymagających poziomu sedacji nie głębszego niż pobudzenie w reakcji na stymulację głosową (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)).**

Wyłącznie do stosowania w szpitalu. Produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun powinien być podawany przez osoby należące do fachowego personelu medycznego wyspecjalizowane w leczeniu pacjentów wymagających intensywnej opieki.

### Dawkowanie

U pacjentów już zaintubowanych i znieczulonych można rozpocząć stosowanie deksmedetomidyny w początkowej dawce 0,7 mikrograma/kg mc./godz. podawanej w infuzji, a następnie stopniowo ją dostosowywać, w zakresie dawek od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg mc./godz. w zależności od reakcji pacjenta, w celu osiągnięcia pożądanego poziomu sedacji. U pacjentów osłabionych należy uwzględnić mniejszą dawkę początkową podawaną w infuzji. Deksmetomidyna jest bardzo silnym lekiem i szybkość infuzji podano w dawce na godzinę. Po dostosowaniu dawki uzyskanie na nowo stabilnego poziomu sedacji u pacjenta może potrwać do godziny.

### *Dawka maksymalna*

Nie należy przekraczać dawki 1,4 mikrograma/kg mc./godz. Pacjentom, u których nie udało się uzyskać odpowiedniego poziomu sedacji po podaniu maksymalnej dawki deksmedetomidyny, należy podać inny środek do sedacji.

Nie zaleca się stosowania dawki nasycającej produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun do sedacji na oddziale intensywnej opieki medycznej, ponieważ jej stosowanie wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych. W razie potrzeby można podać propofol lub midazolam do czasu wystąpienia działania klinicznego deksmedetomidyny.

### *Okres stosowania*

Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun dłużej niż 14 dni. Stosowanie produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun dłużej niż przez ten okres powinno podlegać regularnej ocenie.

### **Do sedacji niezaintubowanych dorosłych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/ z zachowaniem świadomości.**

Produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun powinien być podawany wyłącznie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego wyspecjalizowane w opiece nad pacjentami w sali operacyjnej lub podczas procedur diagnostycznych. Jeśli produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun jest podawany do wywołania sedacji z zachowaną świadomością, pacjenci powinni być w sposób ciągły monitorowani przez osoby, które nie są zaangażowane w procedurę diagnostyczną ani zabieg chirurgiczny. Pacjentów należy w sposób ciągły monitorować w kierunku wystąpienia wczesnych objawów niedociśnienia, nadciśnienia, bradykardii, depresji oddechowej, niedrożności dróg oddechowych, bezdechu, duszności i (lub) desaturacji krwi tlenem (patrz punkt 4.8).

Powinien być dostępny tlen do natychmiastowego podania, w razie wskazania. Należy monitorować wysycenie krwi tlenem za pomocą pulsoksymetrii.

Produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun jest podawany w infuzji nasycającej, a następnie w infuzji podtrzymującej. W zależności od zabiegu może być konieczne jednoczesne miejscowe znieczulenie lub analgezja, w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego. W przypadku bolesnych zabiegów lub gdy konieczna jest głęboka sedacja, zaleca się zastosowanie dodatkowego leku przeciwbólowego lub uspokajającego (np. opioidy, midazolam lub propofol). Szacuje się, że farmakokinetyczny okres półtrwania produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun w fazie dystrybucji wynosi około 6 minut, co można uwzględnić przy ocenie właściwego czasu koniecznego do dostosowania dawki, biorąc pod uwagę działanie innych podawanych leków, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun.

### *Rozpoczynanie sedacji proceduralnej*

Infuzja nasycająca dawki wynoszącej 1,0 mikrogram/kg mc. przez 10 minut. W przypadku mniej inwazyjnych procedur, takich jak zabiegi okulistyczne, może wystarczyć infuzja nasycająca 0,5 mikrograma/kg mc. podawana przez 10 minut.

### *Podtrzymanie sedacji proceduralnej*

Infuzję podtrzymującą rozpoczyna się na ogół od dawki 0,6–0,7 mikrograma/kg mc./godz. i stopniowo dostosowuje do uzyskania pożądanego działania klinicznego, w zakresie dawek od 0,2 do 1 mikrograma/kg mc./godz. Szybkość infuzji podtrzymującej należy dostosować do docelowego poziomu sedacji.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.4), niemniej jednak dostępne ograniczone dane dotyczące sedacji proceduralnej nie wskazują na wyraźną zależność od dawki.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Deksmedetomidyna jest metabolizowana w wątrobie i należy stosować ją ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Można rozważyć stosowanie zmniejszonej dawki podtrzymującej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun musi być podawany wyłącznie w postaci rozcieńczonej infuzji dożylniej za pomocą kontrolowanego urządzenia do podawania infuzji. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaawansowany blok serca (2 lub 3 stopnia), jeśli nie jest stosowana stymulacja serca.
- Niekontrolowane niedociśnienie tętnicze.
- Ostre choroby naczyniowo-mózgowe.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Monitorowanie

Produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun jest przeznaczony do stosowania na oddziale intensywnej opieki medycznej, na sali operacyjnej i podczas procedur diagnostycznych. Nie zaleca się stosowania go w innych warunkach. Podczas infuzji produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun u wszystkich pacjentów należy prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca. U pacjentów niezaintubowanych należy monitorować oddychanie z powodu ryzyka wystąpienia depresji oddechowej oraz, w niektórych przypadkach, bezdechu (patrz punkt 4.8).

Całkowite ustąpienie działania deksmedetomidyny zgłaszano po około jednej godzinie od zastosowania. W przypadku zastosowania w warunkach ambulatoryjnych należy kontynuować ściśle monitorowanie przez co najmniej godzinę (lub dłużej, w zależności od stanu pacjenta), przy czym nadzór medyczny należy kontynuować przez co najmniej jedną dodatkową godzinę w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta.

### Ogólne środki ostrożności

Produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun nie należy podawać w bolusie, nie zaleca się również podawania dawki nasycającej na OIOM. Z tego powodu użytkownicy powinni być przygotowani do zastosowania innego rodzaju sedacji do kontroli ostrego pobudzenia lub podczas zabiegów, w szczególności przez pierwsze kilka godzin trwania leczenia. Jeśli podczas sedacji proceduralnej konieczne jest szybkie zwiększenie poziomu sedacji, można podać inny środek o działaniu uspokajającym w małym bolusie.

Zauważono, że niektórzy pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun po stymulacji byli pobudzeni i przytomni. Samego tego faktu nie należy uznawać za dowód na nieskuteczność leku, gdy brak jest innych klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Deksmedetomidyna zwykle nie wywołuje głębokiej sedacji i pacjentów można łatwo wybudzić. Dlatego stosowanie deksmedetomidyny nie jest odpowiednie u pacjentów, którzy nie będą tolerować takiego profilu działania, na przykład u pacjentów wymagających ciągłej głębokiej sedacji.

Nie należy stosować produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun jako środka do znieczulenia ogólnego, indukującego intubację, ani w celu osiągnięcia sedacji podczas stosowania środka zwiotczającego mięśnie.

Deksmedetomidyna nie ma działania przeciwdrgawkowego, jak niektóre inne leki uspokajające, dlatego nie będzie hamowała pierwotnych napadów drgawkowych.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania deksmedetomidyny w skojarzeniu z innymi substancjami o działaniu uspokajającym lub na układ krążenia, ponieważ może wystąpić efekt addycyjny.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun w sedacji kontrolowanej przez pacjenta. Nie ma dostępnych odpowiednich danych.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun w warunkach ambulatoryjnych pacjenci powinni opuszczać miejsce, w którym podano produkt leczniczy, pod opieką odpowiedniej osoby towarzyszącej. Pacjentów należy poinstruować, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania innych niebezpiecznych czynności oraz, w miarę możliwości, unikali stosowania innych środków, które mogą mieć działanie uspokajające (np. benzodiazepiny, opioidy, alkohol), przez odpowiedni okres czasu ustalony na podstawie obserwowanego działania deksmedetomidyny, rodzaju zabiegu, jednocześnie podawanych leków, wieku i stanu pacjenta.

Należy zachować ostrożność podczas podawania deksmedetomidyny pacjentom w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku, powyżej 65 lat, mogą być bardziej podatni na niedociśnienie podczas podawania deksmedetomidyny, w tym w dawce nasycającej, w celu wykonania zabiegu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki. Patrz punkt 4.2.

### Wpływ na układ krążenia i środki ostrożności

Deksmedetomidyna zmniejsza częstość akcji serca i obniża ciśnienie krwi za pośrednictwem centralnej sympatolizy, ale w większym stężeniu powoduje zwężenie naczyń obwodowych, co prowadzi do nadciśnienia (patrz punkt 5.1). Dlatego deksmedetomidyna nie jest odpowiednia u pacjentów z ciężką niestabilnością sercowo-naczyniową.

Należy zachować ostrożność podczas podawania deksmedetomidyny pacjentom z wcześniej występującą bradykardią. Dane dotyczące działania produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun u pacjentów, u których częstość akcji serca wynosi <60, są bardzo ograniczone i u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność. Zazwyczaj pacjent z bradykardią nie wymaga leczenia, ale w razie konieczności reaguje na podanie leków przeciwocholinergicznym lub zmniejszenie dawki. Pacjenci o dużej sprawności fizycznej i wolnej spoczynkowej częstości akcji serca mogą być szczególnie wrażliwi na bradykardiogenne działanie agonistów receptorów alfa-2 i zgłaszano

przypadki przemijającego zahamowania zatokowego. Zgłaszano także przypadki zatrzymania akcji serca, często poprzedzonego bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym (patrz punkt 4.8).

Działanie deksmedetomidyny obniżające ciśnienie krwi może mieć duże znaczenie u pacjentów z wcześniej występującym niedociśnieniem (szczególnie, jeśli nie ustępuje po podaniu leków wazopresyjnych), hipowolemią, przewlekłym niedociśnieniem lub zmniejszoną rezerwą czynnościową serca, jak u pacjentów z ciężką dysfunkcją komorową i pacjentów w podeszłym wieku; w takich przypadkach uzasadnione jest zachowanie szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.3). Zazwyczaj niedociśnienie nie wymaga specjalnego leczenia, ale w razie potrzeby należy być przygotowanym na interwencję polegającą na zmniejszeniu dawki, podaniu płynów i (lub) leków zwężających naczynia krwionośne.

U pacjentów z zaburzeniami obwodowej aktywności autonomicznej (np. z powodu urazu rdzenia kręgowego) zmiany hemodynamiczne po rozpoczęciu podawania deksmedetomidyny mogą być bardziej nasilone, należy więc zachować ostrożność w przypadku leczenia takich pacjentów.

Przemijające nadciśnienie tętnicze obserwowano głównie podczas podawania dawki nasycającej w związku z działaniem deksmedetomidyny zwężającym obwodowe naczynia krwionośne i nie zaleca się stosowania dawki nasycającej podczas sedacji na OIOM. Leczenie nadciśnienia tętniczego na ogół nie było konieczne, ale wskazane może być zmniejszenie szybkości ciągłej infuzji.

Miejscowe zwężenie naczyń krwionośnych w przypadku większego stężenia może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub ciężką chorobą mózgowo-naczyniową, których należy ściśle monitorować. U pacjenta, u którego wystąpią objawy niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania deksmedetomidyny łącznie ze znieczuleniem podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym z powodu możliwego zwiększonego ryzyka niedociśnienia lub bradykardii.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ zwiększenie dawki może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, nadmiernej sedacji lub przedłużonego działania w wyniku zmniejszonego klirensu deksmedetomidyny.

#### Pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi

Doświadczenie dotyczące stosowania deksmedetomidyny w ciężkich zaburzeniach neurologicznych, takich jak uraz głowy i po operacji neurochirurgicznej, jest ograniczone, i należy stosować ją ostrożnie, zwłaszcza jeśli wymagana jest głęboka sedacja. Deksmetomidyna może zmniejszać przepływ krwi w mózgu oraz ciśnienie wewnątrzczaszkowe i należy wziąć to pod uwagę podczas wyboru terapii.

#### Inne

W związku z leczeniem deksmedetomidyną zgłaszano występowanie moczołki prostej. W razie wystąpienia wielomoczu zaleca się przerwanie stosowania deksmedetomidyny i zbadanie stężenia sodu w surowicy oraz osmolalności moczu.

Po nagłym odstawieniu długotrwale stosowanych agonistów receptorów alfa-2 rzadko występowały reakcje odstawienia. Taką możliwość należy brać pod uwagę, jeśli u pacjenta występuje pobudzenie i nadciśnienie tętnicze wkrótce po przerwaniu podawania deksmedetomidyny.

Deksmetomidyna może wywoływać hipertermię, która może być oporna na tradycyjne metody chłodzenia. W przypadku utrzymywania się niewyjaśnionej gorączki należy przerwać leczenie produktem leczniczym Dexmedetomidine B. Braun. Nie zaleca się go również u pacjentów wrażliwych na hipertermię złośliwą.

## Specjalne ostrzeżenia / środki ostrożności dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą ampułkę o pojemności 2 mL i 4 mL, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy zawiera 35,4 mg sodu na każdą ampułkę o pojemności 10 mL, co odpowiada 1,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie u pacjentów dorosłych.

Jednoczesne podawanie deksmedetomidyny ze środkami znieczulającymi, uspokajającymi, nasennymi i opioidami może prowadzić do nasilenia działania, w tym działania uspokajającego, znieczulającego oraz działania na serce i układ oddechowy. Specjalne badania potwierdziły nasilone działanie w przypadku izofluranu, propofolu, alfentanilu i midazolamu.

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między deksmedetomidyną i izofluranem, propofolem, alfentanilem i midazolamem. Jednak ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych, w przypadku jednoczesnego podawania z deksmedetomidyną, może być wymagane zmniejszenie dawki deksmedetomidyny lub stosowanego jednocześnie środka znieczulającego, uspokajającego, nasennego lub opioidu.

Badano hamowanie enzymów CYP, w tym CYP2B6, przez deksmedetomidynę z zastosowaniem hodowli mikrosomów wątroby ludzkiej. Badania *in vitro* sugerują, że istnieje interakcja *in vivo* pomiędzy deksmedetomidyną i substratami metabolizowanymi głównie przy udziale CYP2B6.

Obserwowano indukcję deksmedetomidyny *in vitro* dotyczącą CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4, dlatego nie można wykluczyć indukcji *in vivo*. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane.

Należy wziąć pod uwagę możliwość nasilenia działania hipotensyjnego i bradykardii u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze wywołujące takie działanie, na przykład beta-adrenolityki, chociaż w badaniu interakcji z esmololem inne działania miały umiarkowane nasilenie.

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania deksmedetomidyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun nie stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania deksmedetomidyny.

#### Karmienie piersią

Deksmedetomidyna przenika do mleka ludzkiego, niemniej jednak jej stężenia będą poniżej progu wykrywalności w ciągu 24 godzin po zaprzestaniu leczenia. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie deksmedetomidyny biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

W badaniu płodności u szczurów deksmedetomidyna nie wykazywała działania na płodność samców ani samic. Dane dotyczące wpływu na płodność u ludzi nie są dostępne.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Dexmedetomidine B. Braun wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania innych niebezpiecznych czynności przez odpowiedni okres po otrzymaniu deksmedetomidyny w ramach sedacji proceduralnej.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### *Sedacja dorosłych pacjentów na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM)*

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po podaniu deksmedetomidyny na OIOM należą niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze i bradykardia, występujące odpowiednio u około 25%, 15% i 13% pacjentów.

Niedociśnienie i bradykardia są również najczęstszymi ciężkimi działaniami związanymi z deksmedetomidyną występującymi odpowiednio u 1,7% i 0,9% losowo wybranych pacjentów oddziału intensywnej opieki medycznej (OIOM).

##### *Sedacja proceduralna/ z zachowaniem świadomości*

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po zastosowaniu deksmedetomidyny podczas sedacji proceduralnej wymieniono poniżej (protokoły badań fazy III zawierały wstępnie ustalone progi dla zgłaszania zmian ciśnienia krwi, częstości oddechów i częstości akcji serca jako działań niepożądanych).

- Niedociśnienie (55% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w porównaniu z 30% w grupie otrzymującej placebo oraz, doraźnie, midazolam i fentanyl).

- Depresja oddechowa (38% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w porównaniu z 35% w grupie otrzymującej placebo oraz, doraźnie, midazolam i fentanyl).

- Bradykardia (14% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w porównaniu z 4% w grupie otrzymującej placebo oraz, doraźnie, midazolam i fentanyl).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 pochodzą ze zbiorczych danych z badań klinicznych przeprowadzonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Działania niepożądane podano zgodnie z częstością występowania, od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ; często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia, hipoglikemia
	Niezbyt często	Kwasica metaboliczna, hipoalbuminemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Pobudzenie
	Niezbyt często	Omamy
Zaburzenia serca	Bardzo często	Bradykardia <sup>1,2</sup>

	Często	Niedokrwienie mięśnia sercowego lub zawał, tachykardia
	Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy <sup>1</sup> , zmniejszenie pojemności minutowej serca, zatrzymanie akcji serca <sup>1</sup>
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie <sup>1,2</sup> , nadciśnienie tętnicze <sup>1,2</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Depresja oddechowa <sup>2,3</sup>
	Niezbyt często	Duszność, bezdech
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności <sup>2</sup> , wymioty, suchość w jamie ustnej <sup>2</sup>
	Niezbyt często	Wzdęcie brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zespół odstawienia, hipertermia
	Niezbyt często	Nieskuteczność leku, pragnienie

<sup>1</sup> Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

<sup>2</sup> Działania niepożądane obserwowane również w badaniach dotyczących sedacji proceduralnej

<sup>3</sup> Częstość występowania „Często” w badaniach dotyczących sedacji na OIOM

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie lub bradykardia o znaczeniu klinicznym powinny być leczone zgodnie z opisem w punkcie 4.4.

U stosunkowo zdrowych uczestników badania nieleczonych na OIOM, którym podawano deksmedetomidynę, bradykardia niekiedy prowadziła do zahamowania zatokowego lub pauzy. Objawy ustępowały po podniesieniu kończyn dolnych i po podaniu leków przeciwcholinergicznym, takich jak atropina lub glikopirolan. W odosobnionych przypadkach, u pacjentów z wcześniejszą bradykardią, nastąpiła progresja bradykardii do okresów asystolii. Zgłaszano także przypadki zatrzymania akcji serca, często poprzedzone bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym.

Nadciśnienie tętnicze było związane ze stosowaniem dawki nasycającej. Wystąpienie takiej reakcji można zmniejszyć, unikając podawania dawki nasycającej lub zmniejszając szybkości infuzji, lub wielkość dawki nasycającej.

#### Dzieci i młodzież

U dzieci >1 miesiąca życia, głównie w okresie pooperacyjnym, obserwowanych w okresie do 24 godzin na OIOM, wykazano podobny profil bezpieczeństwa stosowania jak u dorosłych. Dane dotyczące noworodków (28–44 tydzień ciąży) są bardzo nieliczne i ograniczone do dawki podtrzymującej ≤0,2 mikrograma/kg mc./godz. W literaturze zgłoszono pojedynczy przypadek bradykardii hipotermicznej u noworodka.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.



## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano kilka przypadków przedawkowania deksmedetomidyny. Największa szybkość infuzji deksmedetomidyny zgłaszana w takich przypadkach osiągała do 60 mikrogramów/kg mc./godz. przez 36 minut i 30 mikrogramów/kg mc./godz. przez 15 minut odpowiednio u 20-miesięcznego dziecka i u osoby dorosłej. Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych w związku z przedawkowaniem należą bradykardia, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nadmierne uspokojenie, depresja oddechowa i zatrzymanie akcji serca.

### Leczenie

W razie przedawkowania z wystąpieniem objawów klinicznych należy zmniejszyć lub przerwać infuzję deksmedetomidyny. Spodziewane działania dotyczą głównie układu krążenia i należy je leczyć zgodnie ze wskazaniem klinicznym (patrz punkt 4.4). W przypadku dużego stężenia nadciśnienie tętnicze może być bardziej widoczne niż niedociśnienie. W badaniach klinicznych przypadki zahamowania zatokowego ustępowały samoistnie lub po leczeniu atropiną i glikopirolanem. W pojedynczych przypadkach znacznego przedawkowania powodującego zatrzymanie akcji serca wymagana była resuscytacja.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, inne leki nasenne i uspokajające, kod ATC: N05CM18

Deksmedetomidyna jest selektywnym agonistą receptorów alfa-2 o szerokim zakresie właściwości farmakologicznych. Wywiera działanie sympatolityczne, hamując uwalnianie noradrenaliny w zakończeniach nerwów współczulnych. Działanie uspokajające jest osiągane dzięki zmniejszeniu aktywacji miejsca sinawego, głównego jądra noradrenergicznego, znajdującego się w pniu mózgu. Deksmedetomidyna ma działanie przeciwbólowe i znieczulające/przeciwbólowe. Działanie na układ krążenia zależy od dawki; przy mniejszej szybkości podawania infuzji przeważają działania ogólnoustrojowe, prowadząc do zmniejszenia częstości akcji serca i ciśnienia krwi. Po większych dawkach przeważa działanie kurczące obwodowe naczynia krwionośne, prowadząc do zwiększenia oporu naczyniowego w krążeniu ustrojowym i ciśnienia krwi, przy nadal nasilonym efekcie spowolnienia czynności serca. Deksmedetomidyna nie ma względnie żadnego działania hamującego oddychanie, gdy jest podawana zdrowym osobom w monoterapii.

### Sedacja dorosłych pacjentów na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM)

W badaniach z grupą kontrolną placebo prowadzonych w populacji pacjentów przebywających na OIOM po przebytych zabiegach, którzy poprzednio zostali zaintubowani i otrzymywali midazolam lub propofol, deksmedetomidyna znacznie zmniejszała zapotrzebowanie zarówno na doraźny lek uspokajający (midazolam lub propofol), jak i opioidy podczas sedacji trwającej do 24 godzin. Większość pacjentów, którzy otrzymali deksmedetomidynę, nie wymagała podania dodatkowego leku uspokajającego. U pacjentów można było pomyślnie wykonać ekstubację bez przerywania infuzji deksmedetomidyny. Badania prowadzone poza OIOM potwierdziły, że deksmedetomidynę można bezpiecznie podawać pacjentom, u których nie wykonano intubacji dotchawiczej, pod warunkiem odpowiedniego monitorowania.

Deksmedetomidyna działała podobnie jak midazolam [współczynnik 1,07; 95% przedział ufności (CI) 0,971; 1,176] i propofol (współczynnik 1,00; 95% CI 0,922; 1,075) w zakresie czasu do osiągnięcia docelowego zakresu sedacji, głównie w populacji pacjentów wymagającej długiej lekkiej do umiarkowanej sedacji (od 0 do -3 w skali RASS) na OIOM przez okres do 14 dni, skracała czas trwania mechanicznej wentylacji w porównaniu z midazolamem i skracała czas do ekstubacji

w porównaniu z midazolamem i propofolem. W porównaniu zarówno z propofolem, jak i z midazolamem łatwiej można było wybudzić pacjentów, pacjenci lepiej współpracowali i lepiej mogli poinformować o ewentualnym odczuwanym bólu. U pacjentów, którym podano deksmedetomidynę, częściej występowało niedociśnienie i bradykardia, ale rzadziej tachykardia niż u pacjentów otrzymujących midazolam, a także częściej występowała tachykardia, ale podobnie często niedociśnienie, jak u pacjentów otrzymujących propofol. W badaniu porównawczym z midazolamem majaczenie mierzone w skali CAM-ICU było zmniejszone, a w porównaniu z propofolem działania niepożądane związane z majaczeniem były słabsze po podaniu deksmedetomidyny. Pacjentom, których wycofano z badania ze względu na brak osiągnięcia wystarczającej sedacji, podano propofol lub midazolam. Ryzyko niewystarczającej sedacji było zwiększone u pacjentów, u których trudno było osiągnąć odpowiedni poziom sedacji przy zastosowaniu standardowej terapii bezpośrednio przed zamianą leku.

Dowody skuteczności leku u dzieci i młodzieży wykazano w badaniu z kontrolowaną dawką prowadzonym na OIOM w populacji pacjentów w większości w okresie pooperacyjnym w wieku od 1 miesiąca do  $\leq 17$  lat. Około 50% pacjentów leczonych deksmedetomidyną nie wymagało doraźnego podania midazolamu podczas okresu leczenia wynoszącego [mediana] 20,3 godziny, nie przekraczającego 24 godzin. Dane dotyczące leczenia przez  $> 24$  godziny nie są dostępne. Dane dotyczące noworodków (28–44 tydzień ciąży) są bardzo nieliczne i ograniczają się do małych dawek ( $\leq 0,2$  mikrograma/kg mc./godz.) (patrz punkty 5.2 i 4.4). Noworodki mogą być szczególnie wrażliwe na bradykardiogenne działanie deksmedetomidyny w przypadku występowania hipotermii i w stanach, w których pojemność minutowa serca zależy od czynności akcji serca.

W porównawczym, kontrolowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów przebywających na OIOM częstość zahamowania wydzielania kortyzolu u pacjentów leczonych deksmedetomidyną ( $n=778$ ) wynosiła 0,5% w porównaniu z 0% u pacjentów leczonych midazolamem ( $n=338$ ) lub propofolem ( $n=275$ ). Zdarzenie to miało łagodne nasilenie w 1 przypadku oraz umiarkowane w 3 przypadkach.

#### Sedacja proceduralna/ z zachowaniem świadomości

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania deksmedetomidyny w celu sedacji niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.

W badaniu 1. pacjenci, poddawani planowym zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom przeprowadzanym w warunkach kontrolowanej opieki anestezjologicznej i otrzymujący znieczulenie miejscowe lub regionalne, byli randomizowani do grupy otrzymującej przez 10 minut infuzję dawki nasycającej deksmedetomidyny wynoszącej 1 mikrograma/kg mc. ( $n=129$ ) lub 0,5 mikrograma/kg mc. ( $n=134$ ), lub placebo (roztwór soli fizjologicznej;  $n=63$ ), a następnie otrzymywali podtrzymującą infuzję w dawce startowej 0,6 mikrograma/kg mc./godz. Infuzja podtrzymująca badanego leku mogła być dostosowywana w zakresie od 0,2 mikrograma/kg mc./godz. do 1 mikrograma/kg mc./godz. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowy poziom sedacji (w skali Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale  $\leq 4$ ), bez konieczności podania doraźnej dawki midazolamu, wynosił 54% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1 mikrograma/kg mc. oraz 40% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 mikrograma/kg mc. w porównaniu z 3% w grupie otrzymującej placebo. Różnica ryzyka w odsetku pacjentów randomizowanych do grupy deksmedetomidyny w dawce 1 mikrograma/kg mc. lub do grupy, która otrzymywała deksmedetomidynę w dawce 0,5 mikrograma/kg mc., niewymagającej doraźnego podawania midazolamu, wynosiła odpowiednio w porównaniu z placebo 48% (95% CI: 37%–57%) i 40% (95% CI: 28%–48%). Mediana (zakres) dawki podawanego doraźnie midazolamu wynosiła 1,5 (0,5–7,0) mg w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1,0 mikrograma/kg mc., 2,0 (0,5–8,0) mg w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 mikrograma/kg mc. i 4,0 mg (0,5–14,0) mg w grupie placebo. Różnica w zakresie średniej doraźnie podawanych dawek midazolamu w grupie otrzymującej 1 mikrograma/kg mc. lub 0,5 mikrograma/kg mc. deksmedetomidyny w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio –

3,1 mg (95% CI: -3,8 do -2,5) i -2,7 mg (95% CI: -3,3 do -2,1), na korzyść deksmedetomidyny. Mediana czasu do podania pierwszej dawki doraźnej wynosiła 114 minut w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 1,0 mikrogram/kg mc., 40 minut w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 0,5 mikrograma/kg mc. i 20 minut w grupie placebo.

W badaniu 2. pacjenci, poddawani w warunkach zachowanej świadomości intubacji za pomocą laryngoskopu światłowodowego w znieczuleniu miejscowym, byli randomizowani do grupy otrzymującej przez 10 minut dawkę nasycającą deksmedetomidyny 1 mikrogram/kg mc. (n=55) lub placebo (roztwór soli fizjologicznej) (n=50), a następnie otrzymywali podtrzymującą infuzję w dawce 0,7 mikrograma/kg mc. 53% pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę nie wymagało doraźnego podania midazolamu w celu utrzymania określonego poziomu sedacji, wynoszącego w skali Ramsay Sedation Scale  $\geq 2$ , w porównaniu z 14% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ryzyka w odsetku pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej deksmedetomidynę, którzy nie wymagali doraźnego podania midazolamu, wynosiła 43% (95% CI: 23%–57%) w porównaniu z placebo. Średnia doraźna dawka midazolamu wynosiła 1,1 mg w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę i 2,8 mg w grupie placebo. Różnica w zakresie średniej doraźnie podawanych dawek midazolamu wyniosła -1,8 mg (95% CI: -2,7 do -0,86) na korzyść deksmedetomidyny.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę deksmedetomidyny oceniano po krótkotrwałym podaniu dożylnym u zdrowych ochotników oraz po długotrwałej infuzji w populacji pacjentów OIOM.

### Dystrybucja

Deksmedetomidyna wykazuje dwukompartментowy model dostępności. U zdrowych ochotników lek wykazuje szybką fazę dystrybucji z oceną centralną okresu półtrwania w fazie dystrybucji ( $t_{1/2a}$ ) wynoszącą około 6 minut. Średnia ocena okresu półtrwania ( $t_{1/2}$ ) w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 1,9 do 2,5 godz. (min 1,35; max 3,68 godz.), a średnia szacowana objętość dystrybucji ( $V_{ss}$ ) w stanie stacjonarnym wynosi w przybliżeniu 1,16 do 2,16 l/kg mc. (90 do 151 litrów). Klirens osoczowy (Cl) ma średnią szacunkową wartość około 0,46 do 0,73 l/godz./kg mc. (35,7 do 51,1 l/godz.). Średnia masa ciała związana z takimi wartościami  $V_{ss}$  i Cl wynosiła szacunkowo 69 kg. Farmakokinetyka deksmedetomidyny w osoczu jest podobna w populacji pacjentów z OIOM po infuzji >24 godziny. Szacunkowe parametry farmakokinetyczne są następujące:  $t_{1/2}$  w przybliżeniu 1,5 godziny,  $V_{ss}$  w przybliżeniu 93 litry, a Cl w przybliżeniu 43 l/godz. Farmakokinetyka deksmedetomidyny jest liniowa w zakresie dawkowania od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg mc./godz. i lek nie kumuluje się w przypadku leczenia trwającego do 14 dni. Deksmedetomidyna wiąże się w 94% z białkami osocza. Wiązanie z białkami osocza jest stałe w zakresie stężenia od 0,85 do 85 ng/mL. Deksmedetomidyna wiąże się zarówno z albuminą ludzkiej surowicy, jak i z kwaśną alfa-1-glikoproteiną z albuminą surowicy jako głównym białkiem wiążącym deksmedetomidynę w osoczu.

### Metabolizm i eliminacja

Deksmedetomidyna jest eliminowana w dużym stopniu przez wątrobę. Występują trzy typy początkowych reakcji metabolicznych: bezpośrednia N-glukuronidacja, bezpośrednia N-metylacja i oksydacja katalizowana przez cytochrom P450. Najliczniejsze krążące metabolity deksmedetomidyny to dwa izomeryczne N-glukoronidy. Metabolit H-1, 3-hydroksy-N-metylo-O-glukuronid deksmedetomidyny, jest również znaczącym krążącym produktem metabolizmu deksmedetomidyny. Cytochrom P-450 katalizuje powstawanie dwóch mniej znaczących krążących metabolitów: 3-hydroksymetylo-deksmedetomidyny powstającej w procesie hydroksylacji w obrębie grupy 3-metylowej deksmedetomidyny i H-3 powstającego w wyniku utleniania w pierścieniu imidazolu. Dostępne dane sugerują, że w powstawaniu utlenianych metabolitów pośredniczy kilka postaci CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19). Metabolity te wykazują aktywność nieistotną farmakologicznie.

Po podaniu dożylnym znakowanej radiologicznie deksmedetomidyny średnio 95% radioaktywności odzyskano w moczu, a 4% w kale po dziewięciu dniach. Głównymi metabolitami występującymi

w moczu są dwa izomerowe N-glukuronidy, które razem stanowią około 34% dawki i 3-hydroksy-N-metylo-O-glukuronid deksmedetomidyny, który stanowi 14,51% dawki. Mniej znaczące metabolity: kwas karboksylowy deksmedetomidyny, 3-hydroksymetylo deksmedetomidyna i jej O-glukuronid indywidualnie stanowią od 1,11 do 7,66% dawki. Mniej niż 1% niezmienionego leku macierzystego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. W przybliżeniu 28% metabolitów w moczu to niezidentyfikowane mniej istotne metabolity.

### Specjalne grupy pacjentów

Nie obserwowano w farmakokinetyce dużych różnic ze względu na płeć lub wiek.

Wiązanie deksmedetomidyny z białkami osocza jest mniejsze u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Średni odsetek niezwiązanej deksmedetomidyny w osoczu sięgał od 8,5% u zdrowych ochotników do 17,9% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby. Osoby badane z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh) wykazywały mniejszy klirens wątrobowy deksmedetomidyny i wydłużony okres półtrwania  $t_{1/2}$  w osoczu. Średnie wartości klirensu niezwiązanej deksmedetomidyny w osoczu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami wątroby wynosiły odpowiednio 59%, 51% i 32% wartości obserwowanych u zdrowych osób. Średnie wartości  $t_{1/2}$  u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby były wydłużone odpowiednio do 3,9; 5,4 i 7,4 godziny. Chociaż deksmedetomidyna jest podawana do uzyskania działania, może okazać się konieczne rozważenie zmniejszenia dawki początkowej/podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zależnie od stopnia zaburzeń i odpowiedzi na podawany lek.

Farmakokinetyka deksmedetomidyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) nie jest zmieniona w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Dane dotyczące pacjentów z grupy od noworodków (28–44 tydzień ciąży) do dzieci w wieku 17 lat są ograniczone. Wydaje się, że deksmedetomidyna ma podobny okres półtrwania u dzieci (od 1 miesiąca do 17 lat) jak u dorosłych, choć u noworodków (poniżej 1 miesiąca) wydaje się być dłuższy. W grupach wiekowych od 1 miesiąca do 6 lat klirens osoczowy (po uwzględnieniu masy ciała) wydawał się większy, ale zmniejszał się u starszych dzieci. Klirens osoczowy skorygowany względem masy ciała u noworodków (poniżej 1 miesiąca) wydawał się mniejszy (0,9 l/godz./kg mc.) niż w grupach starszych, co wynika z niedojrzałości. Dostępne dane podsumowano w poniższej tabeli:

Wiek	N	Mediana (95% CI)	
		Cl (l/godz./kg mc.)	$t_{1/2}$ (h)
poniżej 1 miesiąca	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 do <6 miesięcy	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 do <12 miesięcy	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 do <24 miesięcy	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 do <6 lat	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 do <17 lat	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu pojedynczej dawki i podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję deksmedetomidyna nie miała wpływu na płodność samców lub samic szczurów i nie obserwowano działania teratogennego u szczurów ani królików. W badaniu przeprowadzonym na królikach dożylnie podanie maksymalnej dawki wynoszącej 96 mikrogramów/kg mc./dobę nie prowadziło do narażenia podobnego do tego obserwowanego w warunkach klinicznych. U szczurów podanie podskórne maksymalnej dawki wynoszącej 200 mikrogramów/kg mc./dobę powodowało wzrost śmiertelności zarodków i płodów oraz spadek masy ciała płodów. Tym działaniom towarzyszyły wyraźne objawy toksyczności u matek. Spadek masy ciała płodów obserwowano również w badaniu dotyczącym płodności u szczurów po podaniu dawki 18 mikrogramów/kg mc./dobę, czemu towarzyszyło opóźnienie kostnienia po podaniu dawki 54 mikrogramów/kg mc./dobę. Obserwowane poziomy narażenia u szczurów są poniżej klinicznego zakresu narażenia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Badania dotyczące zgodności wykazały możliwość adsorpcji deksmedetomidyny przez niektóre rodzaje naturalnego kauczuku. Chociaż deksmedetomidyna jest dawkowana do uzyskania działania, wskazane jest stosowanie komponentów z uszczelkami syntetycznymi lub powlekanymi z naturalnej gumy.

### **6.3 Okres ważności**

*Nieotwarte opakowanie*  
3 lata

#### *Po rozcieńczeniu*

Nie przechowywać w lodówce.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli nie zostanie zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania preparatu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z bezbarwnego szkła o pojemności 2, 4 lub 10 mL w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań

5 ampulek o pojemności 2 mL, 10 ampulek o pojemności 2 mL, 25 ampulek o pojemności 2 mL

4 ampułki o pojemności 4 mL, 10 ampulek o pojemności 4 mL

4 ampułki o pojemności 10 mL, 10 ampulek o pojemności 10 mL

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do użytku u jednego pacjenta.

### Przygotowanie roztworu

Aby uzyskać przed podaniem wymagane stężenie 4 mikrogramów/mL lub 8 mikrogramów/mL, lek Dexmedetomidine B. Braun można rozcieńczać w roztworze glukozy 50 mg/mL (5%), płynie Ringera lub roztworze sodu chlorku 9 mg/mL (0,9%). Objętości wymagane do przygotowania infuzji podano w tabeli poniżej.

W przypadku wymaganego stężenia 4 mikrogramy/mL:

Objętość produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Objętość rozpuszczalnika	Całkowita objętość infuzji
2 mL	48 mL	50 mL
4 mL	96 mL	100 mL
10 mL	240 mL	250 mL
20 mL	480 mL	500 mL

W przypadku wymaganego stężenia 8 mikrogramów/mL:

Objętość produktu leczniczego Dexmedetomidine B. Braun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Objętość rozpuszczalnika	Całkowita objętość infuzji
4 mL	46 mL	50 mL
8 mL	92 mL	100 mL
20 mL	230 mL	250 mL
40 mL	460 mL	500 mL

Należy delikatnie wstrząsnąć roztworem w celu dokładnego wymieszania.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo w celu upewnienia się, że jest on przezroczysty i bezbarwny. W przypadku zauważenia cząstek stałych nie należy go używać.

Wykazano, że deksmedetomidyna w stężeniu 100 mikrogramów/mL jest zgodna, jeśli jest podawana z następującymi płynami dożylnymi i produktami leczniczymi:

Mleczan Ringera, 5% roztwór glukozy, roztwór sodu chlorku 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań, tiopental sodu, etomidat, bromek wekuronium, bromek pankuronium, sukcylnylcholina, bezytan atrakurium, chlorek miwakurium, bromek rokuronium, bromek glikopirołanu, chlorowoderek fenylefryny, siarczan atropiny, dopamina, noradrenalina, dobutamina, midazolam, siarczan morfiny, cytrynian fentanylu i substytuty osocza.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26579

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-08-13

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2022-02-21