

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexmedetomidină Kalceks 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare fiolă de 2 ml conține dexmedetomidină 200 micrograme.

Fiecare flacon (4 ml volum de umplură) conține 400 micrograme de dexmedetomidină.

Fiecare flacon (10 ml volum de umplere) conține 1000 micrograme de dexmedetomidină.

Concentrația soluției finale după diluare trebuie să fie de 4 micrograme/ml sau 8 micrograme/ml. Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră sau gălbuie, cu pH 4,5-7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Pentru sedarea pacienților adulți ne-intubați înainte sau în timpul procedurilor chirurgicale sau de diagnosticare, adică pentru sedarea procedurală/conștientă.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru sedarea în secțiile de ATI (Secția de Anestezie Terapie Intensivă) a pacienților adulți care necesită un nivel de sedare ce nu depășește în profunzime capacitatea de trezire ca răspuns la stimularea verbală (care corespunde pe Scala Richmond de agitație și sedare (RASS) între 0 și -3).

Numai pentru administrare în spital. Acest medicament trebuie administrat de personal medical specializat în abordarea terapeutică a pacienților care necesită terapie intensivă.

Doze

Pacienții deja intubați și sedați pot fi trecuți la administrarea de dexmedetomidină, cu un debit de perfuzare inițial de 0,7 micrograme/kg/oră, care poate fi apoi ajustat treptat în intervalul dozelor de la 0,2 la 1,4 micrograme/kg/oră, pentru a se realiza nivelul de sedare dorit, dependent de răspunsul

pacientului. Trebuie luat în considerare un debit de perfuzare inițial mai redus pentru pacienții tarați. Dexmedetomidina este foarte eficientă și debitul de perfuzare este exprimat per **oră**. După ajustarea dozei, un nou nivel de sedare la starea de echilibru poate să nu fie atins până la maximum o oră.

Doza maximă

Doza maximă de 1,4 micrograme/kg/oră nu trebuie să fie depășită. Pacienții la care nu se poate obține un nivel adecvat de sedare cu doza maximă de dexmedetomidină trebuie să fie trecuți la administrarea unui medicament sedativ alternativ.

Nu se recomandă utilizarea unei doze de încărcare de dexmedetomidină și este asociată cu reacții adverse crescute. Se pot administra propofol sau midazolam, dacă este necesar, până când se stabilizează efectele clinice ale dexmedetomidinei.

Durata administrării

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

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

Dexmedetomidina trebuie administrată de personal medical specializat în managementul anesteziei pacienților în sala de operație sau în timpul procedurilor de diagnosticare. Când se administrează dexmedetomidină pentru sedare conștientă, pacienții trebuie monitorizați permanent de către personalul neimplicat în realizarea procedurii chirurgicale sau de diagnosticare. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru simptome precoce de apariție a hipotensiunii arteriale, hipertensiunii arteriale, bradicardiei, deprimării respiratorii, obstrucției căilor respiratorii, apneei, dispneei și/sau desaturării de oxigen (vezi pct. 4.8).

Rezerve de oxigen trebuie să fie disponibile imediat și să se administreze când este indicat. Saturarea cu oxigen a sângelui trebuie monitorizată prin puls-oximetrie.

Dexmedetomidina este administrată prin perfuzie de încărcare, urmată de perfuzie de întreținere. În funcție de procedura efectuată, poate fi necesară anestezia locală concomitentă sau analgezia pentru a obține efectul clinic dorit. Se recomandă administrarea de sedative sau analgezie suplimentară în caz de proceduri dureroase sau dacă este necesară augmentarea nivelului de sedare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare farmacocinetic al dexmedetomidinei a fost estimat la 6 minute, fapt ce trebuie luat în considerare, împreună cu efectele celorlalte medicamente administrate concomitent, atunci când se estimează timpul corespunzător de titrare a efectului clinic dorit al dexmedetomidinei.

Pentru inițierea Sedării Procedurale:

- O perfuzie de încărcare de 1,0 micrograme/kg corp, în decurs de 10 minute. Pentru proceduri mai puțin invazive, cum ar fi chirurgia oftalmică este recomandată o perfuzie de încărcare de 0,5 micrograme/kg în decurs de 10 minute.

Pentru menținerea Sedării Procedurale:

- Perfuzia de menținere este inițiată de obicei la 0,6-0,7 micrograme/kg/oră și este titrată pentru a obține efectul clinic dorit cu doze variind de la 0,2 la 1 microgram/kg/oră. Rata de perfuzare a perfuziei de întreținere trebuie ajustată pentru a obține nivelul dorit de sedare.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța administrării dexmedetomidinei la copii și adolescenți cu vârste între 0 și 18 nu a fost determinată. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai ca perfuzie intravenoasă, diluat, utilizând un dispozitiv de perfuzare. Pentru instrucțiuni de diluare a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

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

Hipotensiune arterială necontrolată.

Afecțiuni cerebrovasculare acute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

Acest medicament este destinat utilizării într-o secție de terapie intensivă, sală de operații sau în timpul procedurilor de diagnosticare. Nu se recomandă utilizarea acestuia în alte medii. Toți pacienții trebuie să fie monitorizați cardiac continuu în timpul perfuzării de dexmedetomidină. Respirația trebuie monitorizată la pacienții ne-intubați, din cauza riscului de deprimare respiratorie și, în anumite cazuri, de apnee (vezi pct. 4.8).

Timpul de revenire după utilizarea dexmedetomidinei a fost raportat a fi de aproximativ o oră. Când este utilizată într-un mediu extraspitalicesc, monitorizarea îndeaproape trebuie continuată pentru cel puțin încă o oră (sau mai mult în funcție de starea pacientului), cu supraveghere medicală suplimentară pentru cel puțin încă o oră, pentru a asigura siguranța pacientului.

Precauții generale

Dexmedetomidina nu trebuie administrată în bolus, iar administrarea prin doză de încărcare în secțiile ATI nu este recomandată. Persoanele care administrează medicamentul trebuie să fie pregătiți să utilizeze un sedativ alternativ pentru controlul agitației sau în timpul procedurilor, mai ales în timpul primelor ore de tratament. Dacă este necesar, pentru a se mări rapid nivelul de sedare în timpul sedării procedurale se poate administra în bolus o doză mică dintr-un alt sedativ.

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

Dexmedetomidina nu produce în mod normal sedare profundă, iar pacienții pot fi treziți cu ușurință. Ca urmare, dexmedetomidina nu este adecvată pentru pacienții care nu tolerează acest profil de efecte, de exemplu cei la care este necesară sedarea profundă continuă.

Dexmedetomidina nu trebuie utilizată ca agent de inducere a anesteziei generale pentru intubare sau pentru a asigura sedarea în timpul administrării de medicamente cu efect de relaxare musculară.

Dexmedetomidina nu are efect anticonvulsiv la fel ca alte sedative și, ca urmare, nu va suprima convulsiile care pot apare.

Trebuie avută grijă în cazul administrării concomitente a dexmedetomidinei cu ale alte substanțe cu efect sedativ sau cardiovascular, deoarece pot apare efecte aditive.

Dexmedetomidina nu este recomandată pentru sedarea controlată de pacient. Nu sunt disponibile date adecvate despre acest mod de utilizare.

Atunci când dexmedetomidina este utilizată într-un mediu extra-spitalicesc, pacienții trebuie externați în grija unei terțe părți potrivite. Pacienții trebuie instruiți să se abțină să conducă vehicule sau să execute alte activități riscante și, atunci când e posibil, să evite utilizarea altor substanțe care pot induce sedare (de exemplu benzodiazepine, opioizi, alcool) pentru o perioadă recomandată de timp, care se estimează pe baza efectelor observate ale dexmedetomidinei, procedurii în sine, medicației concomitente, vârstei și stării generale a pacientului.

Trebuie exercitată prudență când se administrează dexmedetomidină la pacienți vârstnici. Pacienții cu vârsta peste 65 de ani pot fi predispuși la hipotensiune arterială când li se administrează dexmedetomidină, inclusiv la doza de încărcare în timpul procedurilor. Trebuie luată în considerare reducerea dozei. Vezi pct. 4.2.

Efecte cardiovasculare și precauții

Dexmedetomidina reduce frecvența cardiacă și tensiunea arterială prin simpatoliză la nivel central, dar la concentrații plasmatice mai mari provoacă vasoconstricție periferică, care duce la hipertensiune arterială (vezi pct. 5.1). Ca urmare, administrarea de dexmedetomidină nu este adecvată la pacienți care prezintă instabilitate cardiovasculară severă.

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

Efectele hipotensive ale dexmedetomidinei pot fi de importanță mai mare la pacienții cu hipotensiune arterială preexistentă (mai ales dacă nu răspund la terapia cu vasopresoare), hipovolemie, hipotensiune arterială cronică sau rezervă funcțională redusă, cum sunt pacienții cu disfuncție ventriculară severă și pacienții vârstnici, iar în aceste cazuri este mandatorie o grijă deosebită (vezi pct.4.3). Hipotensiunea arterială nu necesită în mod normal tratament special, dar, în măsura necesară, persoanele care administrează medicamentul trebuie să fie pregătite să intervină prin reducerea dozei, administrarea de lichide și/sau factori vasoconstrictori.

Pacienții cu disfuncție autonomă periferică (de exemplu, din cauza unor leziuni ale măduvei spinării) pot prezenta modificări hemodinamice mai pronunțate după administrarea dexmedetomidinei și, prin urmare, trebuie tratați cu grijă.

Hipertensiunea arterială tranzitorie s-a observat în primul rând în timpul administrării dozei de încărcare, în asociere cu efectele de vasoconstricție periferică ale dexmedetomidinei și nu se recomandă o doză de încărcare în cazul sedării în secțiile ATI. În general, tratamentul hipertensiunii arteriale nu a fost necesar, dar se poate recomanda scăderea debitului de perfuzare continuă.

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

Este necesară prudență dacă se administrează dexmedetomidina împreună cu anestezia spinală sau epidurală, din cauza riscului posibil crescut de hipotensiune arterială sau bradicardie.

Pacienți cu insuficiență hepatică

O grijă deosebită trebuie acordată pacienților cu insuficiență hepatică severă, pentru că o doză excesivă poate crește riscul de reacții adverse, suprasedare sau efect prelungit, ca rezultat al eliminării reduse a dexmedetomidinei.

Pacienți cu afecțiuni neurologice

Experiența în utilizarea dexmedetomidinei în afecțiuni neurologice severe, cum ar fi leziuni la nivelul capului sau după neurochirurgie este limitată, iar aceasta trebuie administrată cu prudență în astfel de cazuri, în special dacă este necesară sedarea profundă. Dexmedetomidina poate reduce fluxul sanguin cerebral și presiunea intracraniană, iar acest aspect trebuie luat în considerare în alegerea tratamentului.

Alte precauții

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

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare ml de soluție, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea dexmedetomidinei în asociere cu anestezice, sedative, hipnotice și opioide este posibil să determine o intensificare a efectelor, inclusiv efecte de sedare, anestezice și cardiovasculare. Studiile specifice au confirmat aceste efecte în cazul administrării concomitente cu isofluran, propofol, alfentanil și midazolam.

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

Inhibarea enzimelor CYP, incluzând CYP2B6, de către dexmedetomidină a fost studiată în incubațiile microzomilor de ficat uman. Studiile *in vitro* sugerează că există potențial de interacțiune *in vivo* între dexmedetomidină și substratele metabolizate dominant prin intermediul CYP2B6.

In vitro, a fost observat efectul inductor al dexmedetomidinei asupra substraturilor enzimatică CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4, și efectul inductor *in vivo* nu poate fi exclus. Semnificația clinică nu este cunoscută.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Cu privire la utilizarea dexmedetomidinei la femeile gravide nu există date adecvate sau datele disponibile sunt limitate.

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

Alăptarea

Dexmedetomidina se excretă în laptele matern, totuși cantitățile excretate vor fi sub limita de detecție la 24 de ore după întreruperea tratamentului. Nu poate fi exclus riscul pentru sugari. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării la sân sau întreruperea tratamentului cu dexmedetomidină, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

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

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

Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule sau să execute sarcini riscante pentru o perioadă de timp adecvată după ce li s-a administrat dexmedetomidină pentru sedare procedurală.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Sedarea pacienților adulți în secțiile de ATI (Secția de Anestezie Terapie Intensivă)

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

Hipotensiunea arterială și bradicardia au fost, de asemenea, cele mai frecvente reacții adverse grave legate de administrarea de dexmedetomidină, apărând la 1,7% și, respectiv, 0,9% dintre pacienții randomizați în secțiile de Anestezie Terapie Intensivă (ATI).

Sedare conștientă/procedurală

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la dexmedetomidină în sedarea procedurală sunt după cum urmează:

- Hipotensiune arterială (55% în grupul tratat cu dexmedetomidină, comparativ cu 30% în grupul cu administrare de placebo)
- Deprimare respiratorie (38% în grupul tratat cu dexmedetomidină, comparativ cu 35% în grupul cu administrare de placebo)
- Bradicardie (14% în grupul tratat cu dexmedetomidină, comparativ cu 4% în grupul cu administrare de placebo)

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

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

Reacțiile adverse sunt clasificate după frecvența apariției, mai întâi cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1. Reacții adverse

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Hiperglicemie, hipoglicemie
Mai puțin frecvente: Acidoză metabolică, hipoalbuminemie

Tulburări psihice

Frecvente: Agitație

Mai puțin frecvente: Halucinații

Tulburări cardiace

Foarte frecvente: Bradicardie^{1,2}

Frecvente: Ischemie miocardică sau infarct miocardic, tahicardie

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

Tulburări vasculare

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

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte frecvente: Deprimare respiratorie^{2,3}

Mai puțin frecvente: Dispnee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață², vărsături, xerostomie²

Mai puțin frecvente: Distensie abdominală

Tulburări renale și urologice

Cu frecvență necunoscută: Poliurie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Sindrom de sevraj, hipertermie

Mai puțin frecvente: non-eficacitate a medicamentului, sete

¹ Vezi pct. privind Descrierea anumitor reacții adverse

² Reacții adverse observate de asemenea și în studiile de sedare procedurală

³ Incidență "Frecvente" în studiile de sedare în secțiile ATI

Descrierea anumitor reacții adverse

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

La subiecții non-ATI relativ sănătoși, tratați cu dexmedetomidină, bradicardia a dus ocazional la pauză sau stop sinusal. Simptomele au răspuns la manevra de ridicare a picioarelor și la administrarea de anticolinergice, precum atropina sau glicopirilatul. În cazuri izolate, bradicardia a progresat la perioade de asistolă la pacienții cu bradicardie preexistentă. De asemenea, au fost raportate cazuri de stop cardiac, deseori precedate de bradicardie sau bloc atrioventricular.

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

Copii și adolescenți

Copiii cu vârsta mai mare de 1 lună de la naștere, , au fost evaluați predominant post-operator pentru tratamentul cu durată de până la 24 de ore în secțiile ATI și s-au demonstrat profile similare de siguranță cu cele observate la adulți. Datele privind nou-născuții (săptămâna de gestație 28-44) sunt foarte limitate și restricționate la dozele de menținere $\leq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{oră}$. A fost raportat în literatură un singur caz de bradicardie hipotermică la un nou-născut.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.

Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Abordare terapeutică

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Dexmedetomidina este un agonist selectiv al receptorilor alfa-2 adrenergici, cu o gamă largă de proprietăți farmacologice. Are un efect simpatolitic prin scăderea eliberării de noradrenalină în terminațiile nervilor simpatici. Efectele sedative sunt mediate prin scăderea excitării locus coeruleus, nucleul predominant noradrenergic, situat în trunchiul cerebral. Dexmedetomidina are efecte analgezice și efect cumulat anestezic/analgezic. Efectele cardiovasculare depind de doză; la debite mai scăzute de perfuzare domină efectele centrale, ducând la scăderea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. La doze mai mari, predomină efectele de vasoconstricție periferică, ducând la o creștere a rezistenței vasculare sistemice și a tensiunii arteriale, în timp ce efectul bradicardic este evidențiat suplimentar. Dexmedetomidina, în mod relativ, nu prezintă efecte de deprimare respiratorie atunci când este administrată ca monoterapie la subiecți sănătoși.

Sedarea pacienților adulți în secțiile STI (Secția de Terapie Intensivă)

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

Dexmedetomidina a fost similară cu midazolamul (Raport 1,07; 95% ÎI 0,971, 1,176) și propofolul (Raport 1,00; 95% ÎI 0,922, 1,075) la momentul evaluării în intervalul țintă de sedare la o populație predominant medicală, care a necesitat sedare prelungită, ușoară până la moderată (RASS între 0 și -3) în secțiile ATI, pentru o perioadă de până la 14 zile, reducând durata ventilației mecanice în

comparație cu midazolamul și reducând durata până la extubare în comparație cu midazolamul și propofolul. În comparație atât cu propofolul, cât și cu midazolamul, pacienții s-au trezit mai ușor, au fost mai cooperanți și puteau să comunice mai bine dacă au avut sau nu dureri. Pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină au prezentat mai frecvent hipotensiune arterială și bradicardie, dar mai rar tahicardie decât cei cărora li s-a administrat midazolam, și mai frecvent tahicardie, dar cu aceeași frecvență hipotensiune arterială ca și pacienții tratați cu propofol. Delirul măsurat pe scala CAM-ICU a fost redus într-un studiu, comparativ cu midazolamul, iar evenimentele adverse legate de delir au fost mai puține în cazul dexmedetomidinei, comparativ cu propofolul. Acei pacienți care au fost retrași din studiu din cauza sedării insuficiente au fost trecuți fie pe propofol, fie pe midazolam. Riscul sedării insuficiente a fost crescut la pacienții dificil de sedat cu tratamentul de urgență standard, înainte de trecerea la altă medicație.

Dovezile cu privire la eficacitate la copii și adolescenți au fost observate în studiul efectuat în secțiile ATI cu doze controlate la un grup de pacienți extins, postoperator, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și ≤ 17 ani. Aproximativ 50% din pacienți tratați cu dexmedetomidină nu au necesitat terapie de salvare suplimentară cu adăugarea de midazolam în timpul perioadei medii de tratament de 20,3 ore, dar nu mai mult de 24 de ore. Datele despre tratamentul pentru > 24 de ore nu sunt disponibile. Datele la nou născuți (săptămâna de gestație 28-44) sunt foarte limitate și restricționate la doze mici (≤ 0,2 μg/kg/oră) (vezi pct. 5.2 și 4.4). Nou-născuții pot fi deosebit de sensibili la efectele bradicardice ale dexmedetomidinei, în prezența hipotermiei și în condițiile unui debit cardiac dependent de frecvența cardiacă.

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

Sedere conștientă/procedurală

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

- Primul studiu a inclus pacienți supuși unor proceduri chirurgicale selectivă, sub anestezie monitorizată și anestezie locală/regională, cărora li s-a administrat o perfuzie de încărcare cu dexmedetomidină fie de 1 μg/kg (n=129) sau de 0,5 μg/kg (n=134), sau placebo (cu ser fiziologic) (n=63), administrată în decurs de 10 minute, urmată de o perfuzie de întreținere cu doza inițială de 0,6 μg/kg/oră. Perfuzia de întreținere a medicamentului studiat a putut fi titrată de la 0,2 μg/kg/oră la 1 μg/kg/oră. Proporția pacienților care au atins nivelul dorit de sedare (Evaluarea observatorului privind scala de alertă / sedare ≤ 4) fără a necesita terapie de salvare cu midazolam a fost de 54% dintre pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină 0,5 μg/kg, comparativ cu 3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Diferența de risc (RD) în proporția subiecților randomizați în grupul la care s-a administrat dexmedetomidină 1 μg/kg și dexmedetomidină 0,5 μg/kg, care nu au necesitat terapie de salvare cu midazolam a fost de 48% (Î 95%: 37-57%) și, respectiv 40% (Î 95%: 28-48%), comparativ cu placebo. Mediana intervalului de doze de midazolam utilizate în terapia de salvare a fost de 1,5 mg (0,5-7,0 mg) la grupul tratat cu dexmedetomidină 1,0 μg/kg, de 2,0 mg (0,5-8,0 mg) la grupul tratat cu dexmedetomidină 0,5 μg/kg și de 4,0 mg (0,5-14,0 mg) la grupul la care s-a administrat placebo. Diferența dozelor medii de midazolam utilizat în terapia de salvare între grupurile tratate cu dexmedetomidină 1 μg/kg și dexmedetomidină 0,5 μg/kg, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, a fost de -3,1 mg (Î 95%: -3,8 – -2,5) și, respectiv, de -2,7 mg (Î 95%: -3,3 – -2,1), în favoarea dexmedetomidinei. Timpul median până la utilizarea primei doze din terapia de salvare a fost de 114 minute la grupul de pacienți tratați cu dexmedetomidină 1,0 μg/kg, de 40 de minute la grupul tratat cu dexmedetomidină 0,5 μg/kg și de 20 de minute în grupul la care s-a administrat placebo.
- Al doilea studiu a inclus pacienți conștienți, intubați cu fibră optică sub anestezie topică cărora li s-a administrat o perfuzie de încărcare cu dexmedetomidină 1 μg/kg (n=55) sau placebo (cu ser fiziologic) (n=50), în decurs de 10 minute, urmată de perfuzie de întreținere cu dexmedetomidină

0,7 µg/kg/oră. Pacienților li s-a permis să utilizeze terapie de salvare cu midazolam, la nevoie, pentru a atinge și/sau menține o scală de sedare Ramsey ≥ 2 .

Rezultatele testului de eficacitate au arătat că dexmedetomidina a fost mai eficace decât placebo în sedarea pacienților neintubați. Cincizeci și trei de procente (53%) dintre pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină nu au avut nevoie de terapie de salvare cu midazolam, comparativ cu 14% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dexmedetomidinei a fost evaluată în cazul administrării i.v. de scurtă durată la voluntari sănătoși și în cazul administrării perfuzabile de lungă durată la populația STI.

Distribuție

Dexmedetomidina prezintă un model de eliminare bicompartimental. La voluntari sănătoși, prezintă o fază de distribuție scurtă, cu un timp de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2\alpha}$) estimat central de aproximativ 6 minute. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal mediu estimat ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1,9 până la 2,5 ore (minim 1,35, maxim 3,68 ore), iar valoarea medie estimată a volumului de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) este de aproximativ 1,16 până la 2,16 l/kg (90 până la 151 litri). Clearance-ul plasmatic (Cl) are o valoare medie estimată de 0,46 până la 0,73 l/oră/kg (35,7 până la 51,1 l/oră). Greutatea corporală medie asociată cu aceste valori estimate ale V_{se} și Cl a fost de 69 kg.

Farmacocinetica plasmatică a dexmedetomidinei este similară la populația STI după perfuzare >24 ore. Parametrii farmacocinetici estimați sunt: $t_{1/2}$ aproximativ 1,5 ore, V_{se} aproximativ 93 litri și Cl aproximativ 43 l/oră. Farmacocinetica dexmedetomidinei este liniară în limitele dozelor de la 0,2 la 1,4 µg/kg/oră și nu se acumulează în caz de tratament care durează până la 14 zile. Dexmedetomidina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 94%. Legarea de proteinele plasmatice este constantă în intervalul de concentrații de la 0,85 la 85 ng/ml. Dexmedetomidina se leagă atât de albumina serică umană, cât și de alfa-1-acidul glicoproteic, cu albumina serică ca proteină principală de legare a dexmedetomidinei în plasmă.

Metabolizare și eliminare

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

După administrarea intravenoasă a dexmedetomidinei marcată radioactiv, în medie 95% din radioactivitate s-a regăsit în urină și 4% în materiile fecale, după nouă zile. Metaboliții urinari principali sunt cei doi N-glucuroconjugăți izomeri, care au reprezentat împreună aproximativ 34% din doză și N-metil 3-hidroximetil dexmedetomidină O-glucuroconjugat care a reprezentat 14,51% din doză.

Metaboliții minori, acidul carboxilic dexmedetomidina, 3-hidroximetil dexmedetomidina și O-glucuroconjugatul acesteia au reprezentat, în mod individual, 1,11 până la 7,66% din doză. Sub 1% din medicamentul administrat s-a regăsit nemetabolizat în urină. Aproximativ 28% dintre metaboliții regăsiți în urină sunt metaboliți minori neidentificați.

Grupe speciale de pacienți

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

Legarea dexmedetomidinei de proteinele plasmatice este scăzută la pacienții cu insuficiență hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși. Procentul mediu de dexmedetomidină liberă în plasmă a variat de la

8,5% la subiecții sănătoși până la 17,9% la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu diverse grade de insuficiență hepatică (Clasa A, B sau C Child-Pugh) au avut clearance-ul hepatic al dexmedetomidinei redus și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2}$ prelungit. Valorile medii ale clearance-ului plasmatic al dexmedetomidinei libere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă au fost de 59%, 51% și, respectiv, 32% din cele observate la subiecții sănătoși. Timpul mediu de înjumătățire $t_{1/2}$ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă a fost prelungit, fiind de 3,9 ore, 5,4 ore și, respectiv, 7,4 ore. Deși dexmedetomidina este administrată în vederea obținerii efectului de sedare, s-ar putea să fie necesar să fie luată în considerare reducerea dozei inițiale/de întreținere la pacienții cu insuficiență hepatică, în funcție de gradul de insuficiență hepatică și de răspuns.

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

Datele obținute de la nou-născuți (săptămâna de gestație 28-44) și copii și adolescenți cu vârsta până la 17 ani sunt limitate. Timpul de înjumătățire plasmatică al dexmedetomidinei la copii (de la 1 lună la 17 ani) pare a fi similar cu cel observat la adulți, dar la nou-născuți (sub 1 lună) pare a fi mai mare. La grupele de vârstă de la 1 lună la 6 ani, raportul greutate corporală – clarence plasmatic ajustat apare mai mare, dar se reduce la copii cu vârste mai mari. Acest raport, greutate corporală – clarence plasmatic ajustat la nou-născuți (sub 1 lună) pare mai scăzut (0,9 l/oră/kg) decât la grupele cu vârsta mai mare, din cauza imaturității. Datele disponibile sunt prezentate sumar în următorul tabel;

Vârsta	N	Medie (Î 95%)	
		Cl (l/oră/kg)	$t_{1/2}$ (ore)
Sub 1 an	28	0.93 (0.76, 1.14)	4.47 (3.81, 5.25)
1 până la < 6 luni	14	1.21 (0.99, 1.48)	2.05 (1.59, 2.65)
6 până la < 12 luni	15	1.11 (0.94, 1.31)	2.01 (1.81, 2.22)
12 până la < 24 luni	13	1.06 (0.87, 1.29)	1.97 (1.62, 2.39)
2 până la < 6 ani	26	1.11 (1.00, 1.23)	1.75 (1.57, 1.96)
6 până la < 17 ani	28	0.80 (0.69, 0.92)	2.03 (1.78, 2.31)

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după administrarea de doze unice și repetate și genotoxicitatea.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, dexmedetomidina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor la șobolan și nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolan sau iepure. În studiul efectuat la iepure, administrarea intravenoasă a celei mai mari doze de 96 $\mu\text{g/kg/zi}$ a produs expunere similară cu cea observată clinic. Doza maximă de 200 $\mu\text{g/kg/zi}$, a provocat o creștere a incidenței decesului embriofetal și a redus greutatea corporală a fătului. Aceste efecte au fost asociate cu o toxicitate maternă netă. Greutatea corporală redusă a fătului a fost, de asemenea, notată în studiul privind fertilitatea la șobolan la doza de 18 $\mu\text{g/kg/zi}$ și a fost însoțită de osificare întârziată la doza de 54 $\mu\text{g/kg/zi}$. Valorile de expunere observate la șobolan au fost sub limita intervalului de expunere clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

Există un potențial de adsorbție al dexmedetomidinei la unele tipuri de cauciuc natural. Deși doza de dexmedetomidină este administrată titrat în vederea obținerii efectului, se recomandă să se utilizeze componente cu garnituri din cauciuc natural acoperit sau sintetic.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiole nedeschise: 5 ani.

Flacoane nedeschise: 2 ani.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției diluate a fost demonstrată pentru 36 de ore, la 25°C și în condiții de păstrare la frigider (2°C – 8°C).

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare după diluare sau după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole incolore din sticlă de tip I conținând de 2 ml, cu punct de rupere.

Flacoane incolore din sticlă de tip I (4 ml sau 10 ml volum de umplere), închise cu dopuri din cauciuc bromobutilic și sigilate cu garnituri de rabatate din aluminiu.

Mărimi de ambalaj:

5 sau 25 de fiole de 2 ml

1 sau 4 flacoane cu 4 ml

1 sau 4 flacoane cu 10 ml

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiolele și flacoane sunt destinate numai pentru unică utilizare.

Pregătirea soluției

Acest medicament poate fi diluat în soluții perfuzabile de glucoză 50 mg/ml (5%), Ringer, Ringer lactat, manitol sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a atinge concentrația necesară de 4 micrograme/ml sau de 8 micrograme/ml înainte de administrare. Mai jos sunt prezentate în format tabelar volumele necesare pregătirii perfuziei.

Pentru obținerea concentrației de 4 micrograme/ml

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

Pentru obținerea concentrației de 8 micrograme/ml

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

Soluția trebuie agitată ușor pentru a se amesteca bine.

Acest medicament trebuie inspectat vizual pentru a vă asigura că nu conține particule și nu prezintă modificări de culoare înainte de administrare.

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

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

Orice cantitate de medicament neutilizată sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS KALCEKS
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letonia
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12626/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020