

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexmedetomidină Kabi 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 flacon de 2 ml conține dexmedetomidină 200 micrograme.

Fiecare flacon de 4 ml conține dexmedetomidină 400 micrograme.

Fiecare flacon de 10 ml conține dexmedetomidină 1000 micrograme.

Concentrația soluției finale după diluare trebuie să fie de 4 micrograme/ml sau de 8 micrograme/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră, cu pH 4,5 – 7,0.

Osmolaritate: aproximativ 290 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru sedarea pacienților adulți în secțiile ATI (secțiile de anestezie-terapie intensivă), 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 neintubați înainte și/sau în timpul procedurilor de diagnosticare sau procedurilor chirurgicale care necesită sedare, adică sedare procedurală/conștientă.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru sedarea pacienților adulți în secțiile ATI (secțiile de anestezie-terapie intensivă), care necesită un nivel de sedare mai puțin profund decât excitația ca răspuns la stimularea verbală [corespunzător Scalei de agitație-sedare Richmond (RASS) între 0 și -3].

Numai pentru administrare în spital. Dexmedetomidină Kabi trebuie administrat de către personalul 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 slăbiți. 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

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

Administrarea unei doze de încărcare de Dexmedetomidină Kabi pentru sedarea în secțiile ATI nu este recomandată și este asociată cu reacții adverse crescute. Se pot administra propofol sau midazolam dacă este necesar, până când se stabilesc efectele clinice ale dexmedetomidinei.

Durata

Nu există experiență privind administrarea Dexmedetomidină Kabi pentru o durată de peste 14 zile. Administrarea Dexmedetomidină Kabi pentru perioade mai îndelungate decât aceasta trebuie periodic reevaluată.

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

Dexmedetomidină Kabi trebuie administrat numai de către personalul medical calificat în abordarea terapeutică prin anestezie a pacienților în sala de operație sau în timpul procedurilor de diagnosticare. Când se administrează Dexmedetomidină Kabi pentru sedare conștientă, pacienții trebuie monitorizați continuu de către persoane care nu sunt implicate în desfășurarea procedurii de diagnosticare sau chirurgicale. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru semnele precoce de hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bradicardie, deprimare respiratorie, obstrucție a căilor respiratorii, apnee, dispnee și/sau reducerea saturației oxigenului (vezi pct. 4.8).

Oxigenul suplimentar trebuie să fie imediat disponibil și furnizat atunci când este indicat. Saturația oxigenului trebuie monitorizată prin pulsoximetrie.

Dexmedetomidină Kabi se administrează sub formă de perfuzie de încărcare, urmată de perfuzie de întreținere. În funcție de procedură, poate fi necesară administrarea concomitentă de anestezie locală sau analgezie pentru a se obține efectul clinic dorit. Se recomandă analgezie sau sedative suplimentare (de exemplu, opioide, midazolam sau propofol) în cazul procedurilor dureroase sau dacă este necesară o sedare mai profundă. Timpul de înjumătățire plasmatică în urma distribuției farmacocinetice a Dexmedetomidină Kabi a fost estimat a fi de aproximativ 6 minute, aspect ce poate fi luat în considerare, împreună cu efectele altor medicamente administrate concomitent, atunci când se evaluează timpul corespunzător necesar pentru stabilirea treptată a dozei de Dexmedetomidină Kabi în vederea obținerii efectului clinic dorit.

Inițierea sedării procedurale:

- O perfuzie de încărcare de 1,0 micrograme/kg în decurs de 10 minute. Pentru procedurile mai puțin invazive, cum sunt chirurgia oftalmică, poate fi adecvată o perfuzie de încărcare de 0,5 micrograme/kg, administrată timp de 10 minute.

Menținerea sedării procedurale:

- Perfuzia de întreținere este inițiată, în general, cu doza de 0,6-0,7 micrograme/kg/oră și este ajustată pentru a obține efectul clinic dorit, dozele variind între 0,2 și 1 micrograme/kg/oră. Viteza perfuziei de întreținere trebuie ajustată pentru a atinge nivelul de sedare vizat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Dexmedetomidina este metabolizată în ficat 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

Siguranța și eficacitatea Dexmedetomidină Kabi la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu a fost stabilită. 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

Administrare intravenoasă.

Dexmedetomidină Kabi trebuie administrat numai ca perfuzie intravenoasă diluată, utilizând un dispozitiv de perfuzare controlată.

Pentru instrucțiuni privind diluarea 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

Dexmedetomidină Kabi este destinat utilizării în secția de terapie intensivă, în sala de operație și în timpul procedurilor de diagnosticare. Nu se recomandă utilizarea acestui medicament în alte medii. Toți pacienții trebuie monitorizați cardiac în mod continuu în timpul perfuzării Dexmedetomidină Kabi. Respirația trebuie monitorizată la pacienții neintubați din cauza riscului de deprimare respiratorie și, în unele cazuri, de apnee (vezi pct. 4.8.).

Timpul de recuperare după administrarea dexmedetomidinei a fost raportat a fi de aproximativ o oră. Atunci când este administrată în ambulatoriu, monitorizarea trebuie să continue timp de cel puțin o oră (sau mai mult, în funcție de starea clinică a pacientului), cu supravegherea medicală continuată timp de cel puțin o oră, pentru a asigura siguranța pacientului.

Precauții generale

Dexmedetomidină Kabi nu trebuie administrat *in bolus*, iar în secțiile ATI nu se recomandă administrarea unei doze de încărcare. Prin urmare, persoanele care administrează medicamentul trebuie să fie pregătite să folosească un sedativ alternativ pentru controlul agitației sau în timpul procedurilor, mai ales în timpul primelor ore de tratament. În timpul sedării procedurale, se poate administra *in bolus* o doză mică dintr-un alt sedativ, dacă este necesară o creștere rapidă a nivelului de sedare. S-a observat că anumiți pacienți cărora li s-a administrat Dexmedetomidină Kabi 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.

În mod normal, dexmedetomidina nu provoacă sedare profundă, iar pacienții pot fi ușor stimulați. Prin urmare, dexmedetomidina nu este adecvată la pacienții care nu tolerează acest profil de efecte, de exemplu pentru cei care necesită sedare profundă continuă.

Dexmedetomidină Kabi nu trebuie utilizat ca agent de inducție a anesteziei generale pentru intubare sau pentru a asigura sedarea în timpul administrării de miorelaxante.

Dexmedetomidina nu are proprietăți anticonvulsivante ca alte sedative și, prin urmare, nu suprimă activitatea convulsivă de bază.

Este necesară prudență dacă se administrează dexmedetomidina concomitent cu alte substanțe cu acțiune sedativă sau cardiovasculară, întrucât pot să apară efecte suplimentare.

Dexmedetomidină Kabi nu se recomandă la pacienții care necesită sedare controlată. Nu există date adecvate.

Atunci când Dexmedetomidină Kabi este utilizat în ambulatoriu, în mod normal, pacienții trebuie externati în grija unei terțe părți adecvate. Pacienții trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau alte activități periculoase și, dacă este posibil, utilizarea altor substanțe cu efect sedativ (de exemplu, benzodiazepine, opioide, alcool) pentru o perioadă de timp adecvată, care se estimează pe baza efectelor observate ale dexmedetomidinei, procedurii efectuate, medicamentelor administrate concomitent, vârstei și stării pacientului.

Se recomandă prudență la administrarea dexmedetomidinei la pacienții vârstnici. Pacienții vârstnici cu vârsta de peste 65 de ani pot fi mai predispuși la hipotensiune arterială în cazul administrării dexmedetomidinei, inclusiv la doza de încărcare în timpul procedurilor. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei. Vezi pct. 4.2.

Efecte cardiovasculare și precauții

Dexmedetomidina reduce frecvența cardiacă și tensiunea arterială prin simpatoliză centrală, dar la concentrații mai mari provoacă vasoconstricție periferică, care determină hipertensiune arterială (vezi pct. 5.1). În consecință, dexmedetomidina 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 o atenție deosebită la acești pacienți. În mod normal, bradicardia nu necesită tratament, dar, atunci când este nevoie, a răspuns frecvent la medicamente anticolinergice sau la reducerea dozei. 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 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 acei pacienți 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 necesară o atenție deosebită (vezi pct. 4.3). Hipotensiunea arterială nu necesită în mod normal tratament special, dar, atunci când este nevoie, persoanele care administrează medicamentul trebuie să fie pregătite să intervină prin reducerea dozei, administrarea de lichide și/sau medicamente cu efect vasoconstrictor.

Pacienții cu activitate autonomă periferică afectată (de exemplu, din cauza leziunii măduvii 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 dozei de încărcare în asociere cu efectele de vasoconstricție periferică ale dexmedetomidinei și nu se recomandă administrarea unei doze 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 mai mare poate fi de importanță mai mare la pacienții cu afecțiuni ischemică cardiacă sau afecțiuni 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.

Se recomandă prudență atunci când se administrează dexmedetomidină împreună cu anestezie spinală sau epidurală, din cauza posibilului risc crescut de hipertensiune arterială sau bradicardie.

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Pacienți cu afecțiuni neurologice

Experiența privind utilizarea dexmedetomidinei în caz de afecțiuni neurologice severe, cum este traumatismul cranian și după intervenție neurochirurgicală, este limitată și trebuie utilizată cu prudență în aceste cazuri, mai ales 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 rar asociați cu reacții de sevraj, când s-a întrerupt brusc administrarea după utilizarea prelungită. Trebuie luată în considerare această posibilitate dacă pacientul devine agitat și prezintă 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 se recomandă administrarea la pacienții cu hipertermie senzitivă malignă.

Dexmedetomidină Kabi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 sedative, anestezice și efecte cardiorespiratorii. Studiile specifice au confirmat potențarea efectelor la asocierea 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 de tip CYP, inclusiv CYP2B6, de către dexmedetomidină a fost studiată în incubările microzomilor de ficat uman. Studiile *in vitro* sugerează că potențialul de interacțiune *in vivo* există între dexmedetomidină și substratele cu metabolism dominant CYP2B6.

Efectul inductor al dexmedetomidinei *in vitro* a fost observat pe substraturile enzimactice CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4, iar 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 alte medicamente care provoacă aceste efecte, cum sunt beta-blocanțele, cu toate că, într-un studiu de interacțiune cu esmolol efectele suplimentare au fost ușoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date limitate, privind utilizarea dexmedetomidinei la femeile gravide.

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

Alăptarea

Dexmedetomidina este excretată în laptele uman, deși concentrațiile 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 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 privind fertilitatea la om.

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

Pacienții trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau alte activități periculoase pentru o perioadă de timp adecvată după ce li s-a administrat Dexmedetomidină Kabi pentru sedare procedurală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

Sedarea pacienților adulți în secțiile ATI

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate în administrarea 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 în urma administrării dexmedetomidinei și au apărut la 1,7% și, respectiv, 0,9% din pacienții randomizați în secțiile ATI.

Sedare procedurală/conștientă

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în cazul administrării dexmedetomidinei în sedarea procedurală sunt enumerate mai jos (protocoalele din studiile de fază III au conținut praguri predefinite pentru a indica modificări ale tensiunii arteriale, frecvenței respiratorii și ritmului cardiac ca evenimente adverse).

- Hipotensiune arterială (55% în grupul de tratament cu dexmedetomidină, față de 30% în grupul de tratament cu placebo la care s-a utilizat administrarea în caz de urgență de midazolam și fentanil)
- Deprimare respiratorie (38% în grupul de tratament cu dexmedetomidină, față de 35% în grupul de tratament cu placebo la care s-a utilizat administrarea în caz de urgență de midazolam și fentanil)
- Bradicardie (14% în grupul de tratament cu dexmedetomidină, față de 4% în grupul de tratament cu placebo la care s-a utilizat administrarea în caz de urgență de midazolam și fentanil)

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 ($< 1/10000$).

Sisteme, organe și aparate	Frecvență	Efecte nedorite
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Frecvente	Hiperglicemie, hipoglicemie
	Mai puțin frecvente	Acidoză metabolică, hipoalbuminemie
<i>Tulburări psihice</i>	Frecvente	Agitație
	Mai puțin frecvente	Halucinații
<i>Tulburări cardiace</i>	Foarte frecvente	Bradycardie ^{1,2}
	Frecvente	Ischemie miocardică sau infarct miocardic, tahicardie
	Mai puțin frecvente	Bloc atrioventricular ¹ , debit cardiac scăzut, stop cardiac ¹
<i>Tulburări vasculare</i>	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială ^{1,2} , hipertensiune arterială ^{1,2}
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Foarte frecvente	Deprimare respiratorie ^{2,3}
	Mai puțin frecvente	Dispnee, apnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente	Greață ² , vărsături, xerostomie ²
	Mai puțin frecvente	Distensie abdominală
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Cu frecvență necunoscută	Poliurie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Frecvente	Sindrom de sevraj, hipertermie
	Mai puțin frecvente	Medicament ineficace, sete

¹ Vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

² Reacția adversă observată și în studiile de sedare procedurală

³ Incidență „Frecvente” în studiile de sedare în secțiile ATI

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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 condus ocazional la pauză sau stop sinusal. Simptomele au răspuns la manevra de ridicare a picioarelor și la administrarea de anticolinergice, cum sunt 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 unei astfel de doze de încărcare, sau reducerea vitezei de administrare a perfuziei sau a mărimii dozei de încărcare.

Copii și adolescenți

Copiii cu vârsta mai mare de 1 lună de la naștere au fost evaluați predominant postoperator pentru tratamentul cu durată de până la 24 de ore, în secțiile ATI și s-au demonstrat profile de siguranță similare cu cele ale adulților. 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
București 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{oră}$ timp de 36 minute și 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{oră}$ timp de 15 minute la un copil cu vârsta de 20 de luni și, respectiv, la un adult. 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, administrarea perfuziei de 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 tratamentul 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 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 puțin anestezice/analgezice. Efectele cardiovasculare depind de doză; la debite mai scăzute de perfuzare domină efectele centrale, conducând la scăderea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. La doze mai mari, efectele de vasoconstricție periferică predomină, conducând la o creștere a rezistenței vasculare sistemice și a tensiunii arteriale, în timp ce efectul de bradicardie este evidențiat suplimentar. Dexmedetomidina nu prezintă în mod relativ efecte de deprimare respiratorie atunci când este administrată în monoterapie la pacienții sănătoși.

Sedarea pacienților adulți în secțiile ATI (secțiile de anestezie-terapie intensivă)

În studiile controlate cu placebo, efectuate postoperator la pacienții din secțiile ATI sedați și intubați 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 cu dexmedetomidină. Studiile efectuate în afara secțiilor ATI au confirmat că dexmedetomidina poate fi administrată în siguranță la pacienții fără intubare endotraheală, cu condiția efectuării unei monitorizări corespunzătoare.

Dexmedetomidina a fost similară cu midazolamul (Raport 1,07; ÎI 95%: 0,971 - 1,176) și cu propofolul (Raport 1,00; ÎI 95%: 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 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 standard, imediat înainte de trecerea pe altă medicație.

Dovezile cu privire la eficacitatea la copii și adolescenți au fost observate în studiu efectuat în secțiile ATI, cu doze controlate la un grup de pacienți extins, postoperator cu vârstă cuprinsă între 1 lună și ≤17 ani. Aproximativ 50% din pacienții tratați cu dexmedetomidină nu au necesitat tratament de urgență suplimentar la adăugarea 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 de cortizol 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.

Sedare procedurală/constientă

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

- Studiul 1 a randomizat pacienții programați pentru intervenții chirurgicale de elecție/proceduri sub anestezie monitorizată și anestezie locală/regională, cărora li s-a administrat o perfuzie de încărcare cu dexmedetomidină, fie cu doza de 1 μg/kg (n = 129), fie cu doza de 0,5 μg/kg (n = 134) sau placebo (ser fiziologic; n = 63) timp de peste 10 minute, urmată de o perfuzie de întreținere începută cu doza de 0,6 μg/kg/oră. Doza medicamentului de studiu administrată ca perfuzie de întreținere a putut fi titrată de la 0,2 μg/kg/oră la 1 μg/kg/oră. Proporția pacienților care au atins nivelul de sedare țintă (evaluarea observatorului de alertă/scala de sedare ≤4) fără a fi necesară administrarea midazolamului în regim de urgență a reprezentat 54% dintre pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină 1 μg/kg și 40% dintre pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină 0,5 μg/kg, comparativ cu 3% dintre pacienții cărora li s-a

- administrat placebo. Diferența de risc exprimată ca procent de subiecți randomizați în grupul de tratament cu dexmedetomidină 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și grupul de tratament cu dexmedetomidină 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ care nu necesitat administrarea de midazolam în urgență a fost de 48% (ÎI 95%: 37% - 57%) și 40% (ÎI 95%: 28% - 48%), comparativ cu placebo. Doza medie (interval) de midazolam administrat în urgență a fost de 1,5 (0,5-7,0) mg în grupul de tratament cu dexmedetomidină 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2,0 (0,5-8,0) mg în grupul de tratament cu dexmedetomidină 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și 4,0 (0,5-14,0) mg în grupul la care s-a administrat placebo. Diferența dintre valorile medii ale dozei de midazolam administrat în urgență în grupul de tratament cu dexmedetomidină 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și dexmedetomidină 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, comparativ cu placebo a fost de -3,1 mg (ÎI 95%: -3,8 - -2,5) și -2,7 mg (ÎI 95%: -3,3 - -2,1), rezultatele fiind în favoarea dexmedetomidinei. Timpul mediu până la administrarea primei doze de medicament de urgență a fost de 114 minute în grupul de tratament cu dexmedetomidină 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 40 minute în grupul de tratament cu dexmedetomidină 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și 20 de minute în grupul la care s-a administrat placebo.
- Studiul 2 a randomizat pacienți programați pentru o intubație utilizând dispozitive cu fibră optică, în stare conștientă, sub anestezie locală, pentru a li se administra o perfuzie de încărcare cu dexmedetomidină, cu doza de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n = 55) sau placebo (ser fiziologic) (n = 50) timp de peste 10 minute, urmată de o perfuzie de întreținere cu doza de 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{oră}$. Pentru a menține o scară de sedare Ramsay ≥ 2 , la 53% dintre pacienții cărora li s-a administrat dexmedetomidină nu fost necesară administrarea de midazolam în regim de urgență, față de 14% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Diferența de risc exprimată ca procent de subiecți randomizați în grupul de tratament cu dexmedetomidină care nu au necesitat administrarea de urgență a midazolamului a fost de 43% (ÎI 95%: 23% - 57%), comparativ cu placebo. Doza medie de midazolam administrată în regim de urgență a fost de 1,1 mg în grupul de tratament cu dexmedetomidină și de 2,8 mg în grupul la care s-a administrat placebo. Diferența dintre valorile medii ale dozei de midazolam administrat în urgență a fost de -1,8 mg (ÎI 95%: -2,7 - -0,86), rezultatele fiind în favoarea dexmedetomidinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dexmedetomidinei a fost evaluată în urma administrării i.v. de scurtă durată, la voluntari sănătoși și în urma administrării perfuzabile de lungă durată la pacienții din secțiile ATI.

Distribuție

Dexmedetomidina prezintă un model de eliminare bicompartimental. La voluntari sănătoși, prezintă o fază de distribuție scurtă, cu o estimare centrală a timpului de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2\alpha}$) de aproximativ 6 minute. Timpul terminal mediu estimat de înjumătățire plasmatică prin eliminare de ($t_{1/2}$) 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 (Vss) 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 Vss și Cl a fost de 69 kg. Farmacocinetica plasmatică a dexmedetomidinei este similară la pacienții din secțiile ATI după perfuzare >24 ore. Parametrii farmacocinetici estimați sunt: $t_{1/2}$ aproximativ 1,5 ore, Vss aproximativ 93 de litri și Cl aproximativ 43 l/oră. Farmacocinetica dexmedetomidinei este liniară în limitele dozelor de la 0,2 la 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{oră}$ și nu se acumulează în tratamente care durează până la 14 zile. Dexmedetomidina este legată 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, albumina serică fiind proteina principală de legare a dexmedetomidinei în plasmă.

Metabolizare și eliminare

Dexmedetomidina este eliminată prin metabolizare hepatică extensivă. 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 izomeri N-glucuroconjuțați.

Metabolitul H-1, N-metil 3-hidroxiometil dexmedetomidină O-glucuroconjugat reprezintă, de asemenea, un produs circulant important al metabolizării dexmedetomidinei. Citocromul P-450 catalizează formarea a doi metaboliți circulanți minori, 3-hidroxiometil dexmedetomidina produsă prin hidroxilarea grupării 3-metil a dexmedetomidinei și H-3 produsă prin oxidarea inelului imidazolic. Datele disponibile sugerează că formarea metaboliților oxidați este mediată de câteva forme CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 și CYP2C19). Acești metaboliți au activitate farmacologică neglijabilă.

După administrarea i.v. 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 izomeri N-glucuroconjugăți, care au reprezentat împreună aproximativ 34% din doză și N-metil 3-hidroxiometil dexmedetomidină O-glucuroconjugat care a reprezentat 14,51% din doză. Metaboliții minori, acidul carboxilic dexmedetomidină, 3-hidroxiometil dexmedetomidină 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 urinari sunt metaboliți minori neidentificați.

Grupe speciale de pacienți

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

Legarea dexmedetomidinei de proteinele plasmatică 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 pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă au fost de 59%, 51% și 32% din cele observate la subiecții sănătoși normal. Timpul mediu $t_{1/2}$ pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă a fost prelungit la 3,9; 5,4 și, respectiv, 7,4 ore. Cu toate că dexmedetomidina este administrată în vederea obținerii efectului, 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 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 cu vârstă până la 17 ani sunt limitate. Timpul de înjumătățire plasmatică al dexmedetomidinei la copii (de la 1 lună la 17 ani) este similar cu cel observat la adulți, dar la nou-născuți (sub 1 lună) este mai mare. La grupele de vârstă de la 1 lună la 6 ani, raportul greutate corporală – clearance plasmatic ajustat a fost mai mare, dar s-a redus la copiii cu vârste mai mari. Raportul greutate corporală – clearance plasmatic ajustat la nou-născuți (sub 1 lună) a fost mai scăzut (0.9 l/oră/kg) decât la grupele cu vârsta mai mare, din cauza imaturității. Datele disponibile sunt cuprinse în următorul tabel.

Vârstă	N	Media (Î 95%)	
		Cl (l/oră/kg)	$t_{1/2}$ (ore)
Sub 1 lună	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 de 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, toxicității după doze unice și repetate și genotoxicității.

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. La iepuri, administrarea intravenoasă a unei doze maxime de 96 μg/kg/zi a produs expunere similară cu cea observată clinic. La șobolani, administrarea subcutanată a unei doze maxime de 200 μg/kg/zi, a provocat o creștere a incidenței de decese embriofetale și a redus greutatea corporală a fătului. Aceste efecte au fost asociate cu o toxicitate maternă clară. Greutatea corporală redusă a fătului a fost, de asemenea, notată în studiul privind fertilitatea la șobolan la doza de 18 μg/kg/zi și a fost însoțită de osificare întârziată la doza de 54 μg/kg/zi. Valorile de expunere observate la șobolan se situează 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 pct. 6.6. Studiile privind compatibilitatea au indicat un potențial de absorbție al dexmedetomidinei de către unele tipuri de cauciuc natural. Cu toate că dexmedetomidina este administrată titrat în vederea obținerii efectului, se recomandă să se utilizeze componente cu garnituri din cauciuc natural, acoperit sau din cauciuc sintetic.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere:

Acest medicament trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

Perioada de valabilitate după diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C și pentru 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 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 trebuie să fie mai mari de 24 de ore la 2° până la 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 pentru păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă (tip I) cu volume de umplere de 2, 4 și 10 ml, cu dop din cauciuc bromobutolic, acoperit cu elastomer de tip fluoropolimeric, acoperit cu capac flip-off.

Mărimi de ambalaj

10 flacoane a câte 2 ml
25 flacoane a câte 2 ml
1 flacon a câte 4 ml
4 flacoane a câte 4 ml
10 flacoane a câte 4 ml
4 flacoane a câte 10 ml
10 flacoane a câte 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

Flacoanele sunt destinate exclusiv pentru utilizare unică.

Dexmedetomidină Kabi poate fi diluat cu următoarele soluții perfuzabile pentru a obține concentrația necesară, fie de 4 micrograme/ml, fie de 8 micrograme/ml, înainte de administrare:

- Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Glucoză 50 mg/ml (5%)
- Soluție Ringer
- Soluție Ringer Lactat
- Manitol 200 mg/ml (20%)

În cazurile în care concentrația necesară este de 4 micrograme/ml:

Volum de Dexmedetomidină Kabi 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

În cazurile în care concentrația necesară este de 8 micrograme/ml:

Volum de Dexmedetomidină Kabi 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.

Dexmedetomidină Kabi trebuie inspectat vizual pentru a verifica că nu prezintă particule și modificări de culoare înainte de administrare.

Dexmedetomidina s-a dovedit a fi compatibilă când este administrată cu următoarele medicamente și soluții pentru administrare intravenoasă:

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14073/2021/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021