

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει υδροχλωρική δεξμεδετομιδίνη ισοδύναμη με 100 μικρογραμμάρια δεξμεδετομιδίνης.

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει 200 μικρογραμμάρια δεξμεδετομιδίνης.

Η συγκέντρωση του τελικού διαλύματος μετά την αραιώση πρέπει να είναι είτε 4 μικρογραμμάρια/ml ή 8 μικρογραμμάρια/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα, pH 4,5 –7,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την καταστολή ενήλικων ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας), στους οποίους απαιτείται ένα επίπεδο καταστολής όχι βαθύτερο από την αφύπνιση σε απόκριση λεκτικών ερεθισμάτων (αντιστοιχεί στο 0 έως -3 της Κλίμακας Διέγερσης-Καταστολής του Richmond (RASS)).

Για την καταστολή μη διασωληνωμένων ενήλικων ασθενών πριν από ή/και κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή χειρουργικών επεμβάσεων που απαιτούν καταστολή, π.χ. παρεμβατική/ενσυνείδητη καταστολή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για την καταστολή ενήλικων ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας), στους οποίους απαιτείται ένα επίπεδο καταστολής όχι βαθύτερο από την αφύπνιση σε απόκριση λεκτικών ερεθισμάτων (αντιστοιχεί στο 0 έως -3 της Κλίμακας Διέγερσης-Καταστολής του Richmond (RASS)).

Μόνο για νοσοκομειακή χρήση. Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται από επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένους στη διαχείριση ασθενών που απαιτούν νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Δοσολογία

Οι ασθενείς που έχουν ήδη διασωληνωθεί και βρίσκονται σε καταστολή μπορούν να μεταβούν σε δεξμεδετομιδίνη με αρχικό ρυθμό έγχυσης 0,7 μικρογραμμάρια/kg/h ο οποίος μπορεί έπειτα να ρυθμιστεί σταδιακά εντός του δοσολογικού εύρους 0,2 έως 1,4 μικρογραμμάρια/kg/h προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο καταστολής, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Σε αδύναμους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερος ρυθμός έγχυσης κατά την έναρξη. Η

δεξμεδετομιδίνη είναι πολύ ισχυρή και ο ρυθμός έγχυσης δίνεται ανά **ώρα**. Μετά τη ρύθμιση της δόσης, είναι πιθανό να μην επιτευχθεί ένα νέο επίπεδο σταθεροποιημένης κατάστασης καταστολής για έως και μία ώρα.

Μέγιστη δόση

Η μέγιστη δόση των 1,4 μικρογραμμάρια/kg/h δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Οι ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται ένα ικανοποιητικό επίπεδο καταστολής με τη μέγιστη δόση δεξμεδετομιδίνης πρέπει να μεταβαίνουν σε έναν εναλλακτικό κατασταλτικό παράγοντα.

Δεν συνιστάται η χρήση δόσης εφόδου του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για καταστολή σε ΜΕΘ και συσχετίζεται με αυξημένο αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν χρειάζεται, μπορεί να χορηγηθεί προποφόλη ή μιδαζολάμη μέχρι να διαπιστωθούν οι κλινικές επιδράσεις της δεξμεδετομιδίνης.

Διάρκεια

Δεν υπάρχει εμπειρία στη χρήση του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για περισσότερες από 14 ημέρες. Η χρήση του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για διάστημα μεγαλύτερο από αυτό πρέπει να επανεκτιμάται τακτικά.

Για την καταστολή μη διασωληνωμένων ενήλικων ασθενών πριν από ή/και κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή χειρουργικών επεμβάσεων που απαιτούν καταστολή, π.χ. παρεμβατική/ενσυνείδητη καταστολή.

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένους στην αναισθησιολογική διαχείριση ασθενών στη χειρουργική αίθουσα ή κατά τη διάρκεια διαγνωστικών επεμβάσεων. Όταν το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται για ενσυνείδητη καταστολή, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται αδιαλείπτως από άτομα που δεν συμμετέχουν στη διεξαγωγή της διαγνωστικής ή χειρουργικής πράξης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται αδιαλείπτως για πρώιμα σημεία υπότασης, υπέρτασης, βραδυκαρδίας, αναπνευστικής καταστολής, απόφραξης αεραγωγών, άπνοιας, δύσπνοιας ή/και αποκορεσμού οξυγόνου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συμπληρωματικό οξυγόνο πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμο και να παρέχεται όταν ενδείκνυται. Ο κορεσμός οξυγόνου πρέπει να παρακολουθείται με παλμική οξυμετρία.

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται ως έγχυση εφόδου ακολουθούμενη από έγχυση συντήρησης. Ανάλογα με την επέμβαση, ενδεχομένως να απαιτηθεί ταυτόχρονη χορήγηση τοπικής αναισθησίας ή αναλγησίας προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Επιπρόσθετη αναλγησία ή κατασταλτικά (π.χ. οπιοειδή, μιδαζολάμη ή προποφόλη) συνιστώνται σε περίπτωση επώδυνων επεμβάσεων ή εάν απαιτείται αυξημένο βάθος καταστολής. Η φαρμακοκινητική παράμετρος, χρόνος ημίσειας ζωής της κατανομής του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση έχει εκτιμηθεί ότι είναι περίπου 6 λεπτά, ο οποίος μπορεί να ληφθεί υπόψη, μαζί με τη δράση άλλων χορηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών, κατά την εκτίμηση του κατάλληλου χρόνου που απαιτείται για την τιτλοποίηση έως στο επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Έναρξη Παρεμβατικής Καταστολής:

- Μια έγχυση εφόδου του 1,0 μικρογραμμάρια/kg χορηγούμενη επί 10 λεπτά. Για λιγότερο επεμβατικές διαδικασίες όπως είναι η οφθαλμική χειρουργική, μπορεί να είναι κατάλληλη μια έγχυση εφόδου των 0,5 μικρογραμμάρια/kg χορηγούμενη επί 10 λεπτά.

Συντήρηση Παρεμβατικής Καταστολής:

- Η έγχυση συντήρησης ξεκινά γενικά με 0,6-0,7 μικρογραμμάρια/kg/ώρα και τιτλοποιείται για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα με δόσεις που κυμαίνονται από 0,2 έως 1 μικρογραμμάριο/kg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης συντήρησης πρέπει να ρυθμίζεται προκειμένου να επιτυγχάνεται το στοχευόμενο επίπεδο καταστολής.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Κανονικά δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.4) αλλά τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από την παρεμβατική καταστολή δεν υποδηλώνουν σαφή εξάρτηση από τη δόση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δεξμεδετομιδίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση μειωμένης δόσης συντήρησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται μόνο ως αραιωμένη ενδοφλέβια έγχυση με τη χρήση συσκευής ελεγχόμενης έγχυσης. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προχωρημένος καρδιακός αποκλεισμός (βαθμού 2 ή 3) εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης.

Μη ελεγχόμενη υπόταση.

Οξείες αγγειακές εγκεφαλικές καταστάσεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για χρήση σε μονάδα εντατικής θεραπείας, σε χειρουργική αίθουσα και κατά τη διάρκεια διαγνωστικών επεμβάσεων. Η χρήση σε άλλο περιβάλλον δεν συνιστάται. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν συνεχή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η αναπνοή πρέπει να παρακολουθείται σε μη διασωληνωμένους ασθενείς λόγω του κινδύνου για αναπνευστική καταστολή και σε ορισμένες περιπτώσεις για άπνοια (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο χρόνος ανάνηψης μετά τη χρήση δεξμεδετομιδίνης αναφέρθηκε ότι είναι περίπου μία ώρα. Όταν γίνεται χρήση σε εξωτερικούς ασθενείς, η στενή παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον μία ώρα (ή περισσότερο ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς), με ιατρική επίβλεψη που συνεχίζεται για τουλάχιστον μία ακόμη ώρα ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια του ασθενούς.

Γενικές προφυλάξεις

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να δίνεται ως δόση bolus και δεν συνιστάται δόση εφόδου σε ΜΕΘ. Οι χρήστες πρέπει συνεπώς να είναι έτοιμοι να χρησιμοποιήσουν ένα εναλλακτικό κατασταλτικό για οξύ έλεγχο της διέγερσης ή κατά τη διάρκεια επεμβάσεων, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες λίγες ώρες της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια παρεμβατικής καταστολής μπορεί να χρησιμοποιηθεί μικρή δόση bolus άλλου κατασταλτικού εάν απαιτείται ταχεία αύξηση του επιπέδου καταστολής.

Σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση έχει παρατηρηθεί ότι αφυπνίζονται εύκολα και είναι σε εγρήγορση όταν διεγείρονται. Το γεγονός αυτό από μόνο του δεν πρέπει να θεωρείται ως απόδειξη έλλειψης αποτελεσματικότητας απουσία άλλων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων.

Η δεξμεδετομιδίνη κανονικά δεν προκαλεί βαθιά καταστολή και η αφύπνιση των ασθενών μπορεί να γίνει εύκολα. Επομένως, η δεξμεδετομιδίνη δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς που δεν ανέχονται αυτό το προφίλ επιδράσεων, για παράδειγμα για αυτούς στους οποίους απαιτείται συνεχής βαθιά καταστολή.

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως γενικός αναισθητικός παράγοντας επαγωγής για διασωλήνωση ή για να παρέχει καταστολή κατά τη χρήση μυοχαλαρωτικών.

Η δεξμεδετομιδίνη στερείται της αντισπασμωδικής δράσης ορισμένων άλλων κατασταλτικών και επομένως δεν θα καταστείλει υποκείμενη επιληπτική δραστηριότητα.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν η δεξμεδετομιδίνη συνδυάζεται με άλλες ουσίες με κατασταλτικές ή καρδιαγγειακές δράσεις καθώς μπορεί να εμφανιστούν αθροιστικές επιδράσεις.

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν συνιστάται για καταστολή ελεγχόμενη από τον ασθενή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα.

Όταν το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χρησιμοποιείται σε εξωτερικούς ασθενείς, πρέπει κανονικά να επαφίενται στη φροντίδα ενός κατάλληλου τρίτου ατόμου. Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να απέχουν από την οδήγηση ή από άλλες επικίνδυνες εργασίες και, όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγουν τη χρήση άλλων παραγόντων με πιθανή κατασταλτική δράση (π.χ. βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή, οιοπνευματώδη) για ένα επαρκές χρονικό διάστημα ανάλογα με τις παρατηρηθείσες επιδράσεις της δεξμεδετομιδίνης, την επέμβαση, τις συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές, την ηλικία και την κατάσταση του ασθενούς.

Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 65 ετών ενδέχεται να είναι πιο επιρρεπείς σε υπόταση με τη χορήγηση

δεξμεδετομιδίνης, συμπεριλαμβανομένης της δόσης εφόδου, για επεμβάσεις. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης. Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις και προφυλάξεις

Η δεξμεδετομιδίνη μειώνει τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση μέσω κεντρικής συμπαθητικολυτικής δράσης αλλά σε υψηλότερες συγκεντρώσεις προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση η οποία οδηγεί σε υπέρταση (βλέπε παράγραφο 5.1). Η δεξμεδετομιδίνη δεν είναι επομένως κατάλληλη για ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή αστάθεια.

Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται δεξμεδετομιδίνη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βραδυκαρδία. Τα δεδομένα από τις επιδράσεις του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε ασθενείς με καρδιακό ρυθμό <60 είναι πολύ περιορισμένα και πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε τέτοιους ασθενείς. Η βραδυκαρδία δεν απαιτεί συνήθως θεραπεία, αλλά συχνά ανταποκρίνεται σε αντι-χολινεργικά φάρμακα ή σε μείωση της δόσης όπου απαιτείται. Οι ασθενείς με πολύ καλή φυσική κατάσταση και χαμηλό καρδιακό ρυθμό σε κατάσταση ηρεμίας μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις βραδυκαρδιακές επιδράσεις των αγωνιστών των άλφα-2 υποδοχέων και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικής φλεβοκομβικής ανακοπής. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής, των οποίων συχνά προηγείται βραδυκαρδία ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι υποτασικές επιδράσεις της δεξμεδετομιδίνης μπορεί να είναι μεγαλύτερης σημασίας για τους ασθενείς με προϋπάρχουσα υπόταση (ιδιαίτερα εάν δεν ανταποκρίνονται σε αγγειοσυσπαστικά), υποογκαιμία, χρόνια υπόταση ή μειωμένη λειτουργική εφεδρεία όπως οι ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία της κοιλίας και οι ηλικιωμένοι και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτές τις περιπτώσεις (βλέπε παράγραφο 4.3). Η υπόταση δεν απαιτεί συνήθως ειδική θεραπεία αλλά, όπου απαιτείται, οι χρήστες πρέπει να είναι σε ετοιμότητα να επέμβουν με μείωση της δόσης, υγρά ή/και αγγειοσυσπαστικά.

Οι ασθενείς με διαταραχές στην περιφερική αυτόνομη δραστηριότητα (π.χ. λόγω κάκωσης του νωτιαίου μυελού) μπορεί να έχουν πιο εμφανείς αιμοδυναμικές μεταβολές μετά την έναρξη της δεξμεδετομιδίνης και για το λόγο αυτό πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Έχει παρατηρηθεί παροδική υπέρταση κυρίως κατά τη διάρκεια της δόσης εφόδου που σχετίζεται με τις περιφερικές αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις της δεξμεδετομιδίνης και δεν συνιστάται δόση εφόδου για καταστολή σε ΜΕΘ. Η θεραπεία της υπέρτασης γενικά δεν είναι απαραίτητη αλλά μπορεί να συνιστάται η μείωση του συνεχούς ρυθμού έγχυσης.

Η τοπική αγγειοσύσπαση σε υψηλότερες συγκεντρώσεις μπορεί να είναι μεγαλύτερης σημασίας για ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή σοβαρή εγκεφαλική αγγειακή νόσο οι οποίοι πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης ή διακοπή σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης μαζί με νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία λόγω του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης υπότασης ή βραδυκαρδίας.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία καθώς η υπερβολική δοσολογία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων, υπερ-καταστολής ή παρατεταμένης δράσης ως αποτέλεσμα της μειωμένης κάθαρσης της δεξμεδετομιδίνης.

Ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές

Η εμπειρία με δεξμεδετομιδίνη σε σοβαρές νευρολογικές διαταραχές όπως κάκωση της κεφαλής και μετά από νευροχειρουργική επέμβαση είναι περιορισμένη και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις καταστάσεις, ιδιαίτερα εάν απαιτείται βαθιά καταστολή. Η δεξμεδετομιδίνη μπορεί να

μειώσει την εγκεφαλική αιματική ροή και την ενδοκρανιακή πίεση και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται θεραπεία.

Άλλες

Οι άλφα-2 αγωνιστές έχουν σπάνια συσχετισθεί με αντιδράσεις απόσυρσης όταν διακόπτονται απότομα μετά από παρατεταμένη χρήση. Αυτή η πιθανότητα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής εμφανίσει διέγερση και υπέρταση σύντομα μετά τη διακοπή της δεξμεδετομιδίνης.

Η δεξμεδετομιδίνη ενδεχομένως να προκαλέσει υπερθερμία που μπορεί να είναι ανθεκτική σε κλασικές μεθόδους ψύξης. Η θεραπεία με δεξμεδετομιδίνη πρέπει να διακόπτεται στην περίπτωση εμφάνισης επιμένουστος ανεξήγητου πυρετού και δεν συνιστάται για χρήση σε άτομα με ευαισθησία στην κακοήγη υπερθερμία.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η συγχορήγηση δεξμεδετομιδίνης με αναισθητικά, κατασταλτικά, υπνωτικά και οπιοειδή είναι πιθανό να οδηγήσει σε ενίσχυση των επιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των κατασταλτικών, των αναισθητικών και των καρδιοαναπνευστικών επιδράσεων. Ειδικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ενισχυμένες επιδράσεις με ισοφλουράνιο, προποφόλη, αλφαιντανύλη και μιδαζολάμη.

Δεν έχει καταδειχθεί καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της δεξμεδετομιδίνης και του ισοφλουρανίου, της προποφόλης, της αλφαιντανύλης και της μιδαζολάμης. Εντούτοις, λόγω πιθανών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων, όταν συγχορηγούνται με δεξμεδετομιδίνη, μπορεί να απαιτείται μείωση της δοσολογίας της δεξμεδετομιδίνης ή του ταυτόχρονα χορηγούμενου αναισθητικού, κατασταλτικού, υπνωτικού ή οπιοειδούς.

Η αναστολή των CYP ενζύμων συμπεριλαμβανομένου του CYP2B6 από τη δεξμεδετομιδίνη μελετήθηκε σε μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος που είχαν επωαστεί. Μελέτη *in vitro* υποδηλώνει ότι υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης *in vivo* μεταξύ της δεξμεδετομιδίνης και υποστρωμάτων με μεταβολισμό κυρίως με τη μεσολάβηση του CYP2B6.

Παρατηρήθηκε επαγωγή της δεξμεδετομιδίνης *in vitro* στα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP3A4, και δεν μπορεί να αποκλειστεί επαγωγή *in vivo*. Δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ενισχυμένων υποτασικών και βραδυκαρδιακών επιδράσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν τέτοιες επιδράσεις, για παράδειγμα βήτα αποκλειστές, παρόλο που σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης με εσμολόλη οι επιπρόσθετες επιδράσεις ήταν μέτριες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με δεξμεδετομιδίνη.

Θηλασμός

Η δεξμεδετομιδίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ωστόσο τα επίπεδα θα είναι κάτω από το όριο ανίχνευσης 24 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με δεξμεδετομιδίνη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Στη μελέτη γονιμότητας των επιμύων, η δεξμεδετομιδίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή των θηλέων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να απέχουν από την οδήγηση ή από άλλες επικίνδυνες εργασίες για επαρκές χρονικό διάστημα μετά τη λήψη του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για παρεμβατική καταστολή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Καταστολή ενήλικων ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας)

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δεξμεδετομιδίνη στις ΜΕΘ είναι υπόταση, υπέρταση και βραδυκαρδία, οι οποίες εμφανίζονται στο 25%, 15% και 13% περίπου των ασθενών αντίστοιχα.

Η υπόταση και η βραδυκαρδία ήταν επίσης οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δεξμεδετομιδίνη που εμφανίζονται στο 1,7% και 0,9% των τυχαιοποιημένων ασθενών που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αντίστοιχα.

Παρεμβατική/ενσυνείδητη καταστολή

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δεξμεδετομιδίνη στην παρεμβατική καταστολή παρατίθενται παρακάτω (τα πρωτόκολλα των μελετών φάσης III περιείχαν προκαθορισμένα κατώτατα όρια για την αναφορά μεταβολών στην αρτηριακή πίεση, στον αναπνευστικό ρυθμό και στον καρδιακό ρυθμό ως ανεπιθύμητες ενέργειες).

- Υπόταση (55% στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης έναντι 30% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου που λάμβανε θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη και φαιντανύλη)
- Αναπνευστική καταστολή (38% στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης έναντι 35% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου που λάμβανε θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη και φαιντανύλη)
- Βραδυκαρδία (14% στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης έναντι 4% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου που λάμβανε θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη και φαιντανύλη)

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφονται στον Πίνακα 1 έχουν συγκεντρωθεί από συλλογή δεδομένων από κλινικές δοκιμές σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται υπό την επικεφαλίδα της συχνότητας, οι πιο συχνές πρώτα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία
Όχι συχνές	Μεταβολική οξέωση, υπολευκωματιναιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Διέγερση
Όχι συχνές	Ψευδαίσθηση
Καρδιακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Βραδυκαρδία ^{1,2}
Συχνές	Ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, ταχυκαρδία
Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός ¹ , καρδιακή παροχή μειωμένη, καρδιακή ανακοπή ¹
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Υπόταση ^{1,2} , υπέρταση ^{1,2}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	Αναπνευστική καταστολή ^{2,3}
Όχι συχνές	Δύσπνοια, άπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Ναυτία ² , έμετος, ξηροστομία ²
Όχι συχνές	Διάταση της κοιλίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Μη γνωστές	Πολυουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Σύνδρομο απόσυρσης, υπερθερμία
Όχι συχνές	Φάρμακο μη αποτελεσματικό, δίψα

¹ Βλέπε παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

² Ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε επίσης και στις μελέτες παρεμβατικής καταστολής

³ Συχνότητα εμφάνισης «συχνή» στις μελέτες καταστολής σε ΜΕΘ

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η κλινικά σημαντική υπόταση ή η βραδυκαρδία πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Σε σχετικά υγιή άτομα που δεν νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ τα οποία έλαβαν δεξμεδετομιδίνη, η βραδυκαρδία οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε φλεβοκομβική ανακοπή ή παύση. Τα συμπτώματα ανταποκρίθηκαν σε ανύψωση των ποδιών και αντιχολινεργικά όπως η ατροπίνη ή η γλυκοπυρολάτη. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η βραδυκαρδία εξελίχθηκε σε περιόδους ασυστολίας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βραδυκαρδία. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής, που προηγούνται της βραδυκαρδίας ή του κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

Η υπέρταση έχει συσχετιστεί με τη χρήση δόσης εφόδου και αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να μειωθεί αποφεύγοντας τέτοιες δόσεις εφόδου ή μειώνοντας το ρυθμό έγχυσης ή το μέγεθος της δόσης εφόδου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά > 1 μηνός μετά τη γέννηση, κυρίως μετεγχειρητικά, έχουν αξιολογηθεί για θεραπεία έως και 24 ώρες στη ΜΕΘ και παρουσίασαν ένα προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων. Τα δεδομένα σε νεογέννητα βρέφη (κύηση 28 - 44 εβδομάδων) είναι πολύ περιορισμένα και περιορίζονται σε δόσεις συντήρησης ≤ 0,2 mcg/kg/h. Ένα μεμονωμένο περιστατικό υποθερμικής βραδυκαρδίας σε νεογνό έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: +357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Έχουν αναφερθεί αρκετά περιστατικά υπερδοσολογίας με δεξμεδετομιδίνη και από κλινικές δοκιμές και από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης δεξμεδετομιδίνης που αναφέρθηκαν σε αυτά τα περιστατικά έφτασαν έως και 60 μg/kg/h για 36 λεπτά και 30 μg/kg/h για 15 λεπτά σε ένα παιδί ηλικίας 20 μηνών και σε έναν ενήλικα, αντίστοιχα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε συνδυασμό με την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, υπόταση, υπέρταση, υπερκαταστολή, αναπνευστική καταστολή και καρδιακή ανακοπή.

Αντιμετώπιση

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με κλινικά συμπτώματα, η έγχυση δεξμεδετομιδίνης πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί. Οι αναμενόμενες επιδράσεις είναι κυρίως καρδιαγγειακές και πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε υψηλές συγκεντρώσεις η υπέρταση μπορεί να είναι πιο έντονη από την υπόταση. Σε κλινικές μελέτες, τα περιστατικά φλεβοκομβικής ανακοπής αναστράφηκαν αυθόρμητα ή ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με ατροπίνη και γλυκοπυρολάτη. Η ανάνηψη ήταν απαραίτητη σε μεμονωμένα περιστατικά σοβαρής υπερδοσολογίας που οδήγησε σε καρδιακή ανακοπή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, άλλα υπνωτικά και κατασταλτικά, κωδικός ATC: N05CM18

Η δεξμεδετομιδίνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των άλφα-2 υποδοχέων με ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών ιδιοτήτων. Έχει συμπαθητικολυτική δράση μειώνοντας την έκλυση νοραδρεναλίνης στις απολήξεις του συμπαθητικού νεύρου. Οι κατασταλτικές επιδράσεις επάγονται μέσω της μείωσης της ενεργοποίησης του υπομέλανα τόπου, του βασικού νοραδρενεργικού πυρήνα, ο οποίος εντοπίζεται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Η δεξμεδετομιδίνη ελαττώνει την ανάγκη για χρήση αναλγητικών και αναισθητικών/αναλγητικών. Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις εξαρτώνται από τη δόση. Με χαμηλότερους ρυθμούς έγχυσης οι κεντρικές δράσεις επικρατούν οδηγώντας σε μείωση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Με υψηλότερες δόσεις, υπερισχύουν οι δράσεις περιφερικής αγγειοσύσπασης οδηγώντας σε αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και της αρτηριακής πίεσης, ενώ τονίζεται περαιτέρω το βραδυκαρδιακό αποτέλεσμα. Η δεξμεδετομιδίνη δεν έχει σχετικά καμία κατασταλτική επίδραση στην αναπνοή όταν δίδεται ως μονοθεραπεία σε υγιή άτομα.

Καταστολή ενήλικων ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας)

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ένα μετεγχειρητικό πληθυσμό που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ ο οποίος είχε προηγουμένως διασωληνωθεί και κατασταλεί με μιδαζολάμη ή προποφόλη, το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μείωσε σημαντικά την ανάγκη και για τα δύο κατασταλτικά επείγουσας ιατρικής παρέμβασης (μιδαζολάμη ή προποφόλη) και για οποιοδήποτε κατά τη διάρκεια καταστολής για έως και 24 ώρες. Στους περισσότερους ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη δεν ήταν απαραίτητη επιπρόσθετη θεραπεία με κατασταλτικά. Οι ασθενείς μπορούσαν να αποδιασωληνωθούν επιτυχώς χωρίς να διακοπεί η έγχυση του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μελέτες εκτός ΜΕΘ επιβεβαίωσαν ότι το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς χωρίς ενδοτραχειακή διασωλήνωση με την προϋπόθεση ότι υπάρχει επαρκής παρακολούθηση.

Η δεξμεδετομιδίνη ήταν παρόμοια με τη μιδαζολάμη (Λόγος 1,07, 95% CI 0,971, 1,176) και την προποφόλη (Λόγος 1,00, 95% CI 0,922, 1,075) όσον αφορά στο χρόνο που επιτυγχάνεται το επιθυμητό εύρος καταστολής σε έναν κατά κύριο λόγο ιατρικό πληθυσμό που απαιτούσε παρατεταμένη ήπια έως μέτριας έντασης καταστολή (0 έως -3 στην Κλίμακα Διέγερσης-Καταστολής του Richmond (RASS)) στη ΜΕΘ για έως και 14 ημέρες, μείωσε τη διάρκεια μηχανικού αερισμού συγκριτικά με τη μιδαζολάμη και μείωσε το χρόνο αποδιασωλήνωσης συγκριτικά με τη μιδαζολάμη και την προποφόλη. Σε σύγκριση και με την προποφόλη και τη μιδαζολάμη, οι ασθενείς αφυπνίστηκαν πιο εύκολα, ήταν πιο συνεργάσιμοι και επικοινωνούσαν καλύτερα είτε πονούσαν είτε όχι. Οι ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη εμφάνισαν πιο συχνά υπόταση και βραδυκαρδία αλλά λιγότερο συχνά ταχυκαρδία από αυτούς που έλαβαν μιδαζολάμη και πιο συχνά ταχυκαρδία αλλά παρόμοια υπόταση με τους ασθενείς που έλαβαν προποφόλη. Σε μια μελέτη το παραλήρημα όπως μετρήθηκε με τη Μέθοδο Αξιολόγησης της Σύγχυσης για τη ΜΕΘ (CAM-ICU) εμφανίστηκε μειωμένο σε σύγκριση με τη μιδαζολάμη και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με το παραλήρημα ήταν λιγότερες με τη δεξμεδετομιδίνη συγκριτικά με την προποφόλη. Εκείνοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν λόγω ανεπαρκούς καταστολής μεταφέρθηκαν είτε σε προποφόλη ή σε μιδαζολάμη. Ο κίνδυνος ανεπαρκούς καταστολής ήταν αυξημένος σε ασθενείς που ήταν δύσκολο να κατασταλούν με την καθιερωμένη αγωγή αμέσως πριν τη μεταφορά.

Αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε παιδιά παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη ελεγχόμενης δόσης εντός ΜΕΘ σε έναν πληθυσμό σε μεγάλο ποσοστό μετεγχειρητικό ηλικίας 1 μηνός έως ≤ 17 ετών. Περίπου 50% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δεξμεδετομιδίνη δεν χρειάστηκαν προσθήκη μιδαζολάμης ως επείγουσα ιατρική παρέμβαση κατά τη διάρκεια περιόδου θεραπείας διάρκειας διάρκειας 20,3 ωρών, που δεν υπερέβαινε τις 24 ώρες. Δεδομένα από θεραπεία > 24 ωρών δεν είναι διαθέσιμα. Τα δεδομένα για νεογννήτα βρέφη (κύηση 28- 44 εβδομάδων) είναι πολύ περιορισμένα και περιορίζονται σε χαμηλές δόσεις ($\leq 0,2$ mcg/kg/h) (βλέπε παραγράφους 5.2 και 4.4). Τα νεογννήτα βρέφη μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις βραδυκαρδιακές επιδράσεις του Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση παρουσία υποθερμίας και σε καταστάσεις καρδιακής παροχής εξαρτώμενης από την καρδιακή συχνότητα.

Σε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με συγκριτικό φάρμακο μελέτες στη ΜΕΘ η συχνότητα εμφάνισης καταστολής της κορτιζόλης σε ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη (n=778) ήταν 0,5% συγκριτικά με 0% σε ασθενείς που έλαβαν είτε μιδαζολάμη (n=338) ή προποφόλη (n=275). Το περιστατικό αναφέρθηκε ως ήπιας έντασης σε 1 περίπτωση και μέτριας έντασης σε 3 περιπτώσεις.

Παρεμβατική/ενσυνείδητη καταστολή

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δεξμεδετομιδίνης για την καταστολή μη διασωληνωμένων ασθενών πριν από ή/και κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή χειρουργικών επεμβάσεων αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές.

- Μελέτη 1 τυχαιοποιημένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις/πράξεις υπό ελεγχόμενη αναισθησιολογική φροντίδα και τοπική/περιοχική αναισθησία για να λάβουν έγχυση εφόδου δεξμεδετομιδίνης είτε 1 μg/kg (n=129) είτε 0,5 μg/kg (n=134), ή εικονικού φαρμάκου (φυσιολογικός ορός, n=63) χορηγούμενη επί 10 λεπτά και ακολουθούμενη από έγχυση συντήρησης που ξεκίνησε στα 0,6 μg/kg/h. Η έγχυση συντήρησης του φαρμάκου μελέτης μπορούσε να τιτλοποιηθεί από 0,2 μg/kg/h έως 1 μg/kg/h. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το στοχευόμενο επίπεδο καταστολής (βαθμολογία ≤ 4 με βάση την Κλίμακα Εκτίμησης Εγρήγορσης/Καταστολής από Παρατηρητή (OAA/S)) χωρίς ανάγκη για θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη ήταν το 54% των ασθενών που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη 1 μg/kg και το 40% των ασθενών που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη 0,5 μg/kg σε σύγκριση με το 3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διαφορά κινδύνου σε ποσοστό των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης 1 μg/kg και στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης 0,5 μg/kg χωρίς να απαιτηθεί θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη ήταν 48% (95% CI: 37% - 57%) και 40% (95% CI: 28% - 48%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η διάμεση (εύρος) δόση διάσωσης της μιδαζολάμης ήταν 1,5 (0,5-7,0) mg στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης 1,0 μg/kg, 2,0 (0,5-8,0) mg στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης 0,5 μg/kg και 4,0 (0,5-14,0) mg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά στις μέσες τιμές της δόσης διάσωσης της μιδαζολάμης στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης 1 μg/kg και στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης 0,5 μg/kg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν -3,1 mg (95% CI: -3,8 - -2,5) και -2,7 mg (95% CI: -3,3 - -2,1), αντιστοίχως υπέρ της δεξμεδετομιδίνης. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη δόση διάσωσης ήταν 114 λεπτά στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης 1,0 μg/kg, 40 λεπτά στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης 0,5 μg/kg και 20 λεπτά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.
- Μελέτη 2 τυχαιοποιημένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ινσοπτική διασωλήνωση εν εγρηγόρσει υπό τοπική αναισθησία για να λάβουν έγχυση εφόδου δεξμεδετομιδίνης 1 μg/kg (n=55) ή εικονικού φαρμάκου (φυσιολογικός ορός) (n=50) χορηγούμενη επί 10 λεπτά και ακολουθούμενη από σταθερή έγχυση συντήρησης των 0,7 μg/kg/h. Για τη διατήρηση βαθμολογίας ≥ 2 με βάση την Κλίμακα Καταστολής κατά Ramsay, το 53% των ασθενών που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη δεν χρειάστηκε να λάβει θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη έναντι του 14% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διαφορά κινδύνου σε ποσοστό των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε δεξμεδετομιδίνη χωρίς να απαιτηθεί θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη ήταν 43% (95% CI: 23% - 57%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μέση τιμή της δόσης διάσωσης της μιδαζολάμης ήταν 1,1 mg στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης και 2,8 mg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά στις μέσες τιμές της δόσης διάσωσης της μιδαζολάμης ήταν -1,8 mg (95% CI: -2,7 - -0,86) υπέρ της δεξμεδετομιδίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της δεξμεδετομιδίνης έχει αξιολογηθεί μετά από βραχυχρόνια ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς εθελοντές και μετά από μακράς διάρκειας έγχυση σε πληθυσμό που νοσηλευόταν στη ΜΕΘ.

Κατανομή

Η δεξμεδετομιδίνη επιδεικνύει ένα μοντέλο διάθεσης δύο διαμερισμάτων. Σε υγιείς εθελοντές παρουσιάζει μια φάση ταχείας κατανομής με κεντρική εκτίμηση της ημιπεριόδου κατανομής ($t_{1/2\alpha}$) περίπου 6 λεπτά. Η μέση εκτίμηση της ημιπεριόδου τελικής αποβολής ($t_{1/2}$) είναι περίπου 1,9 έως 2,5 ώρες (ελάχιστο 1,35, μέγιστο 3,68 ώρες) και η μέση εκτίμηση του όγκου κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) είναι περίπου 1,16 έως 2,16 l/kg (90 έως 151 λίτρα). Η κάθαρση από το πλάσμα (Cl) έχει μέση εκτιμηθείσα τιμή 0,46 έως 0,73 l/h/kg (35,7 έως 51,1 l/h). Το μέσο σωματικό βάρος που σχετίζεται με τους υπολογισμούς αυτούς για το V_{ss} και την Cl ήταν 69 kg. Η φαρμακοκινητική της δεξμεδετομιδίνης στο πλάσμα είναι παρόμοια στον πληθυσμό της ΜΕΘ μετά από έγχυση >24 h. Οι εκτιμηθείσες παράμετροι φαρμακοκινητικής είναι: $t_{1/2}$ περίπου 1,5 ώρες, V_{ss} περίπου 93 λίτρα και Cl περίπου 43 l/h. Η φαρμακοκινητική της δεξμεδετομιδίνης είναι γραμμική στο

δοσολογικό εύρος από 0,2 έως 1,4 µg/kg/h και δεν συσσωρεύεται σε θεραπείες που διαρκούν έως και 14 ημέρες. Η δεξμεδετομιδίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 94%. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι σταθερή για το εύρος συγκεντρώσεων από 0,85 έως 85 ng/ml. Η δεξμεδετομιδίνη δεσμεύεται και από την ανθρώπινη λευκωματίνη ορού και από την Άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη με τη λευκωματίνη ορού ως την κύρια πρωτεΐνη δέσμευσης της δεξμεδετομιδίνης στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός και Αποβολή

Η δεξμεδετομιδίνη αποβάλλεται με εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. Υπάρχουν τρία είδη αρχικών μεταβολικών αντιδράσεων, απευθείας N-γλυκουρονιδίωση, απευθείας N-μεθυλίωση και καταλύομενη από το κυτόχρωμα P450 οξειδωση. Οι πιο ευρέως κυκλοφορούντες μεταβολίτες της δεξμεδετομιδίνης είναι δύο ισομερή N-γλυκουρονίδια. Ο μεταβολίτης H-1, N-μέθυλ 3-υδροξυμεθυλ Ο-γλυκουρονίδιο της δεξμεδετομιδίνης, είναι ένα επίσης κύριο προϊόν του βιομετασχηματισμού της δεξμεδετομιδίνης που κυκλοφορεί. Το κυτόχρωμα P-450 καταλύει το σχηματισμό δύο ήσσονος σημασίας κυκλοφορούντων μεταβολιτών, της 3-υδροξυμεθυλ δεξμεδετομιδίνης που παράγεται από την υδροξυλίωση της 3-μεθυλομάδας της δεξμεδετομιδίνης και του H-3 που παράγεται από την οξειδωση του δακτυλίου του ιμιδαζολίου. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο σχηματισμός των οξειδωμένων μεταβολιτών διαμεσολαβείται από αρκετές μορφές του CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 και CYP2C19). Οι μεταβολίτες αυτοί έχουν αμελητέα φαρμακολογική δραστηριότητα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης δεξμεδετομιδίνης το 95% κατά μέσο όρο της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 4% στα κόπρανα μετά από εννέα ημέρες. Οι κύριοι μεταβολίτες στα ούρα είναι τα δύο ισομερή N-γλυκουρονίδια, τα οποία μαζί αποτελούσαν περίπου το 34% της δόσης και το N-μεθυλ 3-υδροξυμεθυλ Ο-γλυκουρονίδιο της δεξμεδετομιδίνης που αποτελούσε το 14,51% της δόσης. Οι ήσσονος σημασίας μεταβολίτες, καρβοξυλικό οξύ της δεξμεδετομιδίνης, 3-υδροξυμεθυλ δεξμεδετομιδίνη και το Ο-γλυκουρονίδιο της αποτέλεσαν ο καθένας το 1,11 έως 7,66% της δόσης. Λιγότερο από το 1% του αμετάβλητου μητρικού φαρμάκου ανακτήθηκε στα ούρα. Περίπου το 28% των μεταβολιτών στα ούρα είναι μη ταυτοποιημένοι ήσσονος σημασίας μεταβολίτες.

Ειδικόι πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες φαρμακοκινητικές διαφορές με βάση το φύλο ή την ηλικία.

Η δέσμευση της δεξμεδετομιδίνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μειωμένη σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Το μέσο ποσοστό αδέσμευτης δεξμεδετομιδίνης στο πλάσμα κυμαινόταν από 8,5% σε υγιή άτομα έως 17,9% σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Τα άτομα με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (Στάδιο A, B ή C κατά Child-Pugh) είχαν μειωμένη ηπατική κάθαρση δεξμεδετομιδίνης και παρατεταμένη ημιπερίοδο αποβολής από το πλάσμα $t_{1/2}$. Οι μέσες τιμές κάθαρσης της αδέσμευτης δεξμεδετομιδίνης από το πλάσμα στα άτομα με ήπια, μέτρια, και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ήταν το 59%, 51% και 32% αυτών που παρατηρήθηκαν στα φυσιολογικά υγιή άτομα, αντίστοιχα. Ο μέσος $t_{1/2}$ για άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία παρατάθηκε στις 3,9, 5,4 και 7,4 ώρες, αντίστοιχα. Παρότι η δεξμεδετομιδίνη χορηγείται έως την επίτευξη του αποτελέσματος, μπορεί να είναι απαραίτητο να εξετάζεται μείωση της δόσης έναρξης/συντήρησης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ανάλογα με το βαθμό δυσλειτουργίας και την ανταπόκριση.

Η φαρμακοκινητική της δεξμεδετομιδίνης σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) δεν είναι διαφοροποιημένη συγκριτικά με τα υγιή άτομα.

Τα δεδομένα σε νεογέννητα βρέφη (κύηση 28 - 44 εβδομάδων) έως παιδιά ηλικίας 17 ετών είναι περιορισμένα. Η ημιπερίοδος ζωής της δεξμεδετομιδίνης σε παιδιά (1 μηνός έως 17 ετών) φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στους ενήλικες, όμως σε νεογέννητα βρέφη (μικρότερα του 1 μηνός) παρουσιάζεται υψηλότερη. Στις ηλικιακές ομάδες από 1 μηνός έως 6 ετών, η κάθαρση από το πλάσμα μετά από προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος παρουσιάστηκε υψηλότερη αλλά

μειωμένη σε μεγαλύτερα παιδιά. Η κάθαρση από το πλάσμα μετά από προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος σε νεογέννητα βρέφη (μικρότερα του 1 μηνός) παρουσιάστηκε χαμηλότερη (0,9 l/h/kg) από ότι στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες λόγω ανωριμότητας. Τα διαθέσιμα δεδομένα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Ηλικία	N	Μέση τιμή (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	t _{1/2} (h)
Μικρότερα του 1 μηνός	28	0,93 (0,76, 1,14)	4,47 (3,81, 5,25)
1 έως < 6 μηνών	14	1,21 (0,99, 1,48)	2,05 (1,59, 2,65)
6 έως < 12 μηνών	15	1,11 (0,94, 1,31)	2,01 (1,81, 2,22)
12 έως < 24 μηνών	13	1,06 (0,87, 1,29)	1,97 (1,62, 2,39)
2 έως < 6 ετών	26	1,11 (1,00, 1,23)	1,75 (1,57, 1,96)
6 έως < 17 ετών	28	0,80 (0,69, 0,92)	2,03 (1,78, 2,31)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Στις μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, η δεξμεδετομιδίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών επιμύων, και καμία τερατογόνος επίδραση δεν παρατηρήθηκε στους επίμυες ή κονίκλους. Στη μελέτη σε κονίκλους ενδοφλέβια χορήγηση της μέγιστης δόσης, 96 μg/kg/ημέρα, έδωσε εκθέσεις οι οποίες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν κλινικά. Στους επίμυες, υποδόρια χορήγηση στη μέγιστη δόση, 200 μg/kg/ημέρα, προκάλεσε αύξηση στους εμβρυικούς θανάτους και μείωσε το σωματικό βάρος των εμβρύων. Οι επιδράσεις αυτές συνδέθηκαν με σαφή μητρική τοξικότητα. Μειωμένο σωματικό βάρος παρατηρήθηκε επίσης στη μελέτη γονιμότητας των επιμύων σε δόση 18 μg/kg/ημέρα και συνοδευόταν από καθυστερημένη οστεοποίηση σε δόση 54 μg/kg/ημέρα. Τα επίπεδα έκθεσης που παρατηρήθηκαν στους επίμυες ήταν χαμηλότερα από το εύρος της κλινικής έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μελέτες συμβατότητας κατέδειξαν ενδεχόμενη απορρόφηση της δεξμεδετομιδίνης από ορισμένους τύπους φυσικού ελαστικού. Παρόλο που η δεξμεδετομιδίνη χορηγείται σε δόση έως την επίτευξη του αποτελέσματος, συνιστάται να χρησιμοποιούνται εξαρτήματα με παρεμβύσματα από συνθετικό ή επικαλυμμένο φυσικό ελαστικό.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά την αραιώση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μην ψύχετε

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια Τύπου I των 2 ml (με όγκο πλήρωσης 2 ml), γκρι ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο με επικάλυψη από φθοριοπολυμερές.

Μέγεθος συσκευασίας

5 x 2 ml φιαλίδια

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα φιαλίδια προορίζονται για χρήση μόνο σε έναν ασθενή.

Προετοιμασία του διαλύματος

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορεί να αραιωθεί σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%), γαλακτικό Ringer, μαννιτόλη 200 mg/ml (20%) ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να επιτευχθεί η απαιτούμενη συγκέντρωση των 4 μικρογραμμάρων/ml ή των 8 μικρογραμμάρων/ml πριν από τη χορήγηση.

Δείτε παρακάτω σε μορφή πίνακα τους όγκους που απαιτούνται για την προετοιμασία της έγχυσης.

Στην περίπτωση που η απαιτούμενη συγκέντρωση είναι 4 μικρογραμμάρια/ml:

Όγκος Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Όγκος διαλύτη	Συνολικός όγκος έγχυσης
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Στην περίπτωση που η απαιτούμενη συγκέντρωση είναι 8 μικρογραμμάρια/ml:

Όγκος Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Όγκος διαλύτη	Συνολικός όγκος έγχυσης
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Το διάλυμα πρέπει να ανακινείται ήπια για να ανακατευτεί καλά.

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Το Dexmedetomidine/Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση έχει καταδειχθεί ότι είναι συμβατό όταν χορηγείται με τα ακόλουθα ενδοφλέβια υγρά και φαρμακευτικά προϊόντα:

Διάλυμα γαλακτικού Ringers, διάλυμα γλυκόζης 5%, ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), μαννιτόλη 200 mg/ml (20%), θειοπεντάλη νατριούχος, ετομιδάτη, βεκουρόνιο βρωμιούχο, πανκουρόνιο βρωμιούχο, σουκινυλοχολίνη, ατρακούριο βεσιλικό, μιβακούριο χλωριούχο, ροκουρόνιο βρωμιούχο, γλυκοκυρολάτη βρωμιούχος, φαινυλεφρίνη HCl, ατροπίνη θειϊκή, ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, δοβουταμίνη, μιδαζολάμη, μορφίνη θειϊκή, φαιντανύλη κιτρική και ένα υποκατάστατο πλάσματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:
Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία ανανέωσης:
Κύπρος: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE