

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dexdor 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab deksmedetomidiiinvesinikkloriidi, mis on ekvivalentne 100 mikrogrammi deksmedetomidiiiniga.

Iga 2 ml ampull sisaldab 200 mikrogrammi deksmedetomidiiini.

Iga 2 ml viaal sisaldab 200 mikrogrammi deksmedetomidiiini.

Iga 4 ml viaal sisaldab 400 mikrogrammi deksmedetomidiiini.

Iga 10 ml viaal sisaldab 1000 mikrogrammi deksmedetomidiiini.

Valmis lahuse kontsentratsioon pärast lahjendamist peab olema kas 4 mikrogrammi/ml või 8 mikrogrammi/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge, värvitu lahus, mille pH on 4,5...7,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud patsientide sedatsiooniks IRO-s (intensiivravi osakonnas), kes vajavad mitte sügavamalt sedatsiooni kui verbaalsele stimulatsioonile vastamine reaktsiooniga (vastab Richmond'i agitatsioon-sedatsiooni skaalale (RASS) 0 kuni -3).

Mitteintubeeritud täiskasvanud patsientide sedatsiooniks enne sedatsiooni nõudvaid diagnostilisi või kirurgilisi protseduure ja/või nende ajal, nt protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud patsientide sedatsiooniks IRO-s (intensiivravi osakonnas), kes vajavad mitte sügavamalt sedatsiooni kui verbaalsele stimulatsioonile vastamine erutusega (vastab Richmond'i agitatsioon-sedatsiooni skaalale (RASS) 0 kuni -3).

Ainult haiglasiseseks kasutamiseks. Dexdor'i võivad manustada ainult spetsialistid, kellel on vastav väljaõpe intensiivravi patsientide raviks.

Annustamine

Patsiendid, kes on juba intubeeritud ja sedeeritud, võib deksmedetomidiiinile üleminna esialgse infusioonikiirusega 0,7 mikrogrammi/kg/h, mida võib seejärel järk-järgult kohaldada annuse vahemikus 0,2 kuni 1,4 mikrogrammi/kg/h, et saavutada soovitud sedatsioonitase sõltuvalt patsiendi vastusest. Nõrgestatud organismiga patsientidele on soovitatav alustada väiksema infusioonikiirusega. Deksmedetomidiiin on väga tugeva toimega ja infusioonikiirust kontrollitakse

iga **tunni** järel. Pärast annuse kohaldamist ei pruugi uus stabiilne sedatsioonitase saabuda ühe tunni jooksul.

Maksimaalne annus

Maksimaalset annust 1,4 mikrogrammi/kg/h ei tohi ületada. Kui deksmedetomidini maksimaalse annusega ei saavutata patsientidel adekvaatset sedatsiooni taset, tuleb üle minna teisele sedatiivsele ravimile.

Dexdor'i löökannuse kasutamist sedatsiooniks IRO-s ei soovitata, kuna see on seotud kõrvaltoimete sagenemisega. Kuni deksmedetomidini kliiniliste toimete ilmnemiseni võib manustada propofooli või midasolaami.

Kestus

Dexdor'i kasutamise kohta kauem kui 14 päeva puuduvad kogemused. Juhul kui Dexdor'i kasutatakse nimetatud perioodist kauem, tuleb kasutamist regulaarselt ümber hinnata.

Mitteintubeeritud täiskasvanud patsientide sedatsiooniks enne sedatsiooni nõudvaid diagnostilisi või kirurgilisi protseduure ja/või nende ajal, nt protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon.

Dexdor'i võivad manustada ainult spetsialistid, kellel on vastav väljaõpe patsiendi anesteesia läbiviimiseks operatsioonitoas või diagnostiliste protseduuride ajal. Kui Dexdor'i manustatakse pideva sedatsiooni eesmärgil, peab patsiendi seisundit pidevalt jälgima isik, kes ei tegele diagnostilise või kirurgilise protseduuri läbiviimisega. Patsienti tuleb pidevalt jälgida hüpoteensiooni, hüpertensiooni, bradükardia, respiratoorse depressiooni, hingamisteede obstruktsiooni, apnoe, düspnoe ja/või hapniku desaturatsiooni varajaste nähtude suhtes (vt lõik 4.8).

Käepärast peab olema võimalus koheseks täiendavaks hapniku manustamiseks, mida tuleb teha vastavalt näidustusele. Hapniku saturatsiooni jälgimiseks tuleb kasutada pulssoksümeetriat.

Dexdor'i manustatakse löökannuses infusioonina, millele järgneb säilitusannuses infusioon. Sõltuvalt protseduurist võib soovitud kliinilise toime saavutamiseks olla vajalik ka lokaalne anesteesia või analgeesia. Valulike protseduuride korral või kui vajatakse sügavamat sedatsiooni, on soovitatav kasutada lisaks analgeetikume või sedatiivseid ravimeid (nt opioidid, midasolaam või propofool). Dexdor'i farmakokineetiline poolväärtusaeg on hinnanguliselt 6 minutit; sellega ning teiste manustatavate ravimite toimetega tuleb arvestada sobiva aja määramisel, mis on vajalik Dexdor'i soovitud kliinilise toime tiitrimiseks.

Protseduuriaegse sedatsiooni sissejuhatus:

Löökannus 1,0 mikrogrammi/kg infundeeritakse 10 minuti jooksul. Vähem invasiivsete protseduuride korral, nagu silmakirurgia, võib sobiv löökannus olla 0,5 mikrogrammi/kg, mis infundeeritakse 10 minuti jooksul.

Protseduuriaegse sedatsiooni säilitamine:

Säilitusannuse infusiooni alustatakse üldiselt tasemel 0,6...0,7 mikrogrammi/kg tunnis ning annust tiitritakse soovitud kliinilise toime saavutamiseks vahemikus 0,2...1 mikrogrammi/kg tunnis. Soovitud sedatsioonitaseme saavutamiseks tuleb kohandada säilitusinfusiooni kiirust.

Patsientide erigrupid

Eakad

Eakatel ei ole tavaliselt vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2). Eakatel patsientidel on ilmselt suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.4), kuid protseduuriaegse sedatsiooni kohta olemasolevad vähesed andmed ei näita selget seost annusega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Kuna deksmedetomidiin metaboliseeritakse maksas, siis tuleb seda ettevaatusega kasutada maksakahjustusega patsientidel. Kaaluda tuleb vähendatud säilitusannuse kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Dexdor'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Manustamisviis

Dexdor'i tohib manustada ainult lahjendatud intravenoosse infusioonina kasutades kontrollitud infusiooniseadet. Instruktsioonid ravimpreparaadi lahjendamiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ahiaine suhtes.

Kaugelearenenud südameblokaad (2 või 3 aste) kardistimulaatori puudumisel.

Kontrollimatu hüpotensioon.

Ägedad tserebrovaskulaarsed haigused.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgimine

Dexdor on mõeldud kasutamiseks intensiivravis, operatsioonitoas ja diagnostiliste protseduuride ajal. Kasutamine teistes keskkondades ei ole soovitatav. Dexdor'i infusiooni ajal tuleb kõikide patsientide südamefunktsiooni pidevalt jälgida. Mitteintubeeritud patsientidel tuleb jälgida hingamist respiratoorse depressiooni ja mõnedel juhtudel apnoe riski tõttu (vt lõik 4.8).

Teadete alusel on taastumisaja kestus pärast deksmedetomidiini manustamist ligikaudu üks tund. Deksmetomidini kasutamisel ambulatoorses ravis peab patsiendi ohutuse tagamiseks hoolikat jälgimist jätkama vähemalt ühe tunni jooksul (või kauem, sõltuvalt patsiendi seisundist) ning seejärel peab veel vähemalt ühe tunni jooksul jätkuma patsiendi meditsiiniline järelevalve.

Üldised ettevaatusabinõud

Dexdor'i ei tohi manustada boolusannusena ning IRO-s ei ole soovitatav kasutada löökannust. Seetõttu peab ravimi kasutaja olema valmis agitatsiooni ägedaks kontrolliks või protseduuride ajal, eriti esimeste ravitundide ajal, kasutama alternatiivset sedatiivset ainet. Protseduuriaegse sedatsiooni korral võib kasutada teise sedatiivse aine väikest boolusannust, kui vajalik on kiire sedatsioonitaseme suurendamine.

Mõned Dexdor'i saavad patsiendid on stimuleerimisel ärkvel ja erksad. Kuid ainult need sümptomid ei näita toime puudumist, kui teisi kliinilisi märke ja sümptomeid ei ole.

Tavaliselt ei põhjusta deksmedetomidiin sügavat sedatsiooni ja patsienti saab kergesti äratada. Seetõttu ei sobi deksmedetomidiin patsientidele, kes ei talu sellist toimet, näiteks kes vajavad pidevat sügavat sedatsiooni.

Dexdor'i ei tohi kasutada üldanesteesias induksioonravimina intubatsioonil või sedatsiooniks lihasrelaksantide kasutamisel.

Deksmedetomidiinil puudub teistele sedatiivsetele ainetele omane krampivastane toime ning seega ei pärsi ta kaasuvat krampiaktiivsust.

Deksmedetomidiini kombineerimisel teiste rahustite või kardiovaskulaarse toimega ravimitega tuleb olla ettevaatlik, kuna võivad tekkida aditiivsed toimed.

Dexdor'i ei ole soovitatav kasutada patsiendi poolt kontrollitud sedatsiooniks. Puuduvad piisavad andmed.

Dexdor'i kasutamisel ambulatoorsetel patsientidel peab patsient üldjuhul ravilt lahkuma kolmanda osapoole saatel. Patsiendile tuleb soovitada, et ta hoiduks autojuhtimisest või muudest ohtlikest tegevustest ning võimalusel väldiks teiste sedatiivsete ainete (nagu bensodiasepiinid, opioidid, alkohol) kasutamist sobiva aja jooksul, mis sõltub deksmedetomidiini toime tugevusest, protseduurist, samaaegselt kasutatud ravimitest, patsiendi vanusest ja seisundist.

Deksmedetomidiini manustamisel eakatele patsientidele tuleb rakendada ettevaatust. Üle 65-aastastel eakatel võib olla suurem kalduvus hüpotensiooni tekkeks deksmedetomidiini, sh löökannuse, manustamisel protseduuriaegse sedatsiooniks. Tuleb kaaluda annuse vähendamist. Palun vt lõik 4.2.

≤ 65 aastaste IRO patsientide suremus

SPICE III pragmaatilises randomiseeritud kontrolliga uuringus, milles osales 3904 kriitiliselt haiget täiskasvanud IRO patsienti, kasutati deksmedetomidiini esmase rahustina ja seda võrreldi standardraviga. Deksmedetomidiini ja standardravi rühma vahel 90-päeva suremuses üldist erinevust ei ilmnenud (suremus 29,1% mõlemas rühmas), kuid täheldati vanusest tuleneva mõju heterogeensust suremusele. Deksmedetomidiini seostati suurenenud suremusega vanuserühmas ≤ 65 aastat (šansside suhe 1,26; 95% usaldusväärse intervall 1,02 kuni 1,56), võrreldes alternatiivsete rahustitega. Kuigi mehhanism on ebaselge, oli see vanusest tingitud suremusele avalduva mõju heterogeensus kõige silmatorkavam patsientidel, kes võeti IRO-sse muudel põhjustel kui operatsioonijärgne ravi, ning suurenes APACHE II skooride suurenemise ja vanuse vähenemisega. Neid leide tuleb arvesse võtta, kaaludes deksmedetomidiini eeldatavat kliinilist kasu võrreldes alternatiivsete rahustitega noorematel patsientidel.

Kardiovaskulaarsed toimed ja ettevaatusabinõud

Deksmedetomidiin vähendab südame löögisagedust ja vererõhku tsentraalse närvisüsteemi sümpaatilise osa inhibeerimise kaudu, kuid suuremad kontsentratsioonid põhjustavad perifeerset vasokonstriktsiooni, mis põhjustab hüpertensiooni (vt lõik 5.1). Seetõttu ei sobi deksmedetomidiin raske kardiovaskulaarse ebastabiilsuse korral.

Ettevaatus on vajalik deksmedetomidiini manustamisel patsientidele olemasoleva bradükardia korral. Andmed Dexdor'i toimete kohta patsientidel südame löögisagedusega <60 on väga piiratud, mistõttu on vajalik eriline ettevaatus selliste patsientidega. Bradükardia ei vaja tavaliselt ravi, kuid sageli aitavad antikolinergilised ravimid või vajadusel annuse vähendamine. Hea füüsilise vormiga ja puhkeolekus aeglase südame löögisagedusega patsiendid võivad olla eriti tundlikud alfa-2 retseptorite agonistide bradükardilisele toimele ja teatatud on isegi mööduvast siinussõlmeseiskusest. Teatatud on

südameseiskuse juhtudest, millele eelneb sageli bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad (vt lõik 4.8).

Deksmedetomidiini vererõhku alandav toime võib suurema tõenäosusega ilmned eelneva hüpotensiooniga (eriti kui vasopressorid ei toimi), hüpovoleemiaga, kroonilise hüpotensiooniga või langenud funktsionaalse reserviga patsientidel, näiteks raske ventrikulaarse düsfunktsiooni korral või eakatel, sellistel juhtudel on vajalik eriline ettevaatus (vt lõik 4.3). Hüpotensioon ei vaja tavaliselt spetsiifilist ravi, kuid vajadusel võib annust vähendada, anda vedelikke ja/või vasokonstriktoreid.

Kahjustatud perifeerse autonoomse aktiivsusega (nt seljaaju vigastuse tõttu) patsientidel võib pärast deksmedetomidiiniga ravi alustamist rohkem esineda hemodünaamilisi muutusi, mistõttu tuleb ravida ettevaatusega.

Peamiselt löökannuse kasutamisel on täheldatud mööduvat hüpertensiooni, mis on seotud deksmedetomidiini perifeerse vasokonstriktiivse toimega, mistõttu löökannust ei soovitata kasutada sedatsiooniks IRO tingimustes. Hüpertensioon ei vaja tavaliselt ravi, kuid soovitatav on vähendada pidevat infusiooni kiirust.

Ravimi kõrge kontsentratsiooni korral tekkiv lokaalne vasokonstriksioon võib südame isheemiatõve või raske tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel omandada suurema tähenduse, mistõttu tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida. Müokardi või ajuisheemia sümptomite korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Ettevaatus on soovitatav deksmedetomidiini manustamisel koos spinaal- või epiduraalanesteesiaga, sest esineb võimalik suurenenud risk hüpotensiooni või bradükardia tekkeks.

Maksakahjustusega patsiendid

Ettevaatlik tuleb olla raske maksakahjustuse korral, kuna ülemääraselt suur annus võib deksmedetomidiini kliirensi vähenemise tõttu suurendada kõrvaltoimete ohtu, liigset sedatsiooni või toimeaja pikenedamist.

Neuroloogiliste häiretega patsiendid

Kogemused deksmedetomidiini kasutamise kohta raskete neuroloogiliste häirete korral, näiteks peavigastused, ja pärast neurokirurgilisi operatsioone, on piiratud, mistõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega, eriti sügava sedatsiooni vajadusel. Ravi valimisel tuleb arvestada, et deksmedetomidiin võib vähendada verevoolu ajju ja koljusisest rõhku.

Muud

Alfa-2 agonistidel on pärast pikaajalise ravi järsul lõpetamisel harva täheldatud võõrutusreaktsioone. Agitatsiooni ja hüpertensiooni esinemisel pärast deksmedetomidiinravi lõpetamist tuleb seda võimalust arvestada.

Deksmedetomidiin võib indutseerida hüpertermiat, mis võib olla resistentne traditsiooniliste jahutusmeetodite suhtes. Püsiva ebaselge põhjusega palaviku esinemisel tuleb deksmedetomidiin-ravi lõpetada ja seda ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on kalduvus maliigsele hüpertermiale.

Seoses deksmedetomidiini raviga on teatatud magediabeedist. Polüuuria tekkimisel on soovitatav ravi deksmedetomidiiniga lõpetada ning kontrollida seerumi naatriumisaldust ja uriini osmolaalsust.

Dexdor sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud vaid täiskasvanutel.

Deksmedetomidiini koosmanustamine anesteetikumide, rahustite, hüpnootikumide ja opioididega põhjustab tõenäoliselt toimete sh sedatiivse, anesteetilise ja kardiorespiratoorse toime tugevnemist. Toime tugevnemist tõestavad spetsiifilised uuringud isofluraani, propofooli, alfentaniili ja midasolaamiga.

Farmakokineetilisi koostoime uuringuid deksmedetomidiini ja isofluraani, propofooli, alfentaniili ning midasolaami vahel ei ole läbi viidud. Kuid võimalike farmakodünaamiliste koostoimete tõttu võib deksmedetomidiini koosmanustamisel vajalik olla deksmedetomidiini või koosmanustatava anesteetikumi, rahusti, hüpnootikumi või opioidi annuse vähendamine.

CYP ensüümide, sh deksmedetomidiini poolt inhibeeritava CYP2B6, inhibeerimist on uuritud inimese maksa mikrosoomide inkubatsioonides. *In vitro* uuring näitab, et tõenäoliselt *in vivo* esineb koostoime deksmedetomidiini ja substraatide vahel, mille metabolismis domineerib CYP2B6.

Deksmedetomidiini induktsiooni *in vitro* uuriti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4 ensüümidega ning *in vivo* induktsiooni ei saa välistada. Kliiniline tähtsus ei ole teada.

Kuigi koostoime uuringus esmolooliga olid täiendavad toimed tagasihoidlikud, tuleb arvestada tugevnenud hüpotensioonide ja bradükardiiliste toimete esinemisega patsientidel, kes saavad teisi samu toimeid põhjustavaid ravimeid, näiteks beetablokaatoreid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Deksmedetomidiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Dexdor'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi deksmedetomidiiniga.

Imetamine

Deksmedetomidiin eritub inimese rinnapiima, kuid 24 tundi pärast ravi lõpetamist on ravimi kontsentratsioon allpool määramispiiri. Riski imikutele ei saa välistada. Arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele, tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi deksmedetomidiiniga.

Fertiilsus

Rottide fertiilsuse uuringus puudus deksmedetomidiinil toime isas- või emaslooma fertiilsusele. Andmed inimese fertiilsuse kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidele tuleb soovitada, et nad ei juhiks autot ega osaleks ohtlikes tegevustes sobiva aja jooksul pärast Dexdor'i manustamist protseduuriaegseks sedatsiooniks.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiskasvanute sedatsioon intensiivraviosakonnas (IRO):

Kõige sagedamini deksmedetomidiini kohta IRO tingimustes teatatud kõrvaltoimed on hüpotensioon, hüpertensioon ja bradükardia, mis esinesid ligikaudu vastavalt 25%, 15% ja 13% patsientidest.

Hüpotensioon ja bradükardia olid samuti kõige sagedamini deksmedetomidiniiga seotud rasked kõrvaltoimed, mis esinesid vastavalt 1,7% ja 0,9% randomiseeritud intensiivravi osakonna (IRO) patsientidest.

Protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon

Allpool on loetletud kõrvaltoimed, millest on kõige sagedamini teatatud deksmedetomidini protseduuriaegseks sedatsiooniks kasutamisel (III faasi uuringute protokollides olid kehtestatud eelnevalt defineeritud lävendväärtused vererõhu, hingamissageduse ja südamekiiruse muutustest kõrvaltoimena teatamiseks):

- hüpotensioon (55% deksmedetomidini rühmas vs. 30% platseeborühmas, kus manustati päästeravimina midasolaami ja fentanüüli)
- respiratoorne depressioon (38% deksmedetomidini rühmas vs. 35% platseeborühmas, kus manustati päästeravimina midasolaami ja fentanüüli)
- bradükardia (14% deksmedetomidini rühmas vs. 4% platseeborühmas, kus manustati päästeravimina midasolaami ja fentanüüli)

Kõrvaltoimete loend koondtabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed on intensiivravi kliinilistes uuringutes kogutud andmed.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem on toodud esimesena, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Endokriinsüsteemi häired

Tadmata: magediabeet

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüperglükeemia, hüpoalbükeemia

Aeg-ajalt: metaboolne atsidoos, hüpoalbumineemia

Psühhiaatrilised häired

Sage: agitatsioon

Aeg-ajalt: hallutsinatsioon

Südame häired

Väga sage: bradükardia^{1,2}

Sage: müokardi isheemia või infarkt, tahhükardia

Aeg-ajalt: atrioventrikulaarne blokaad¹, südame minutimahu langus, südameseiskus¹

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpotensioon^{1,2}, hüpertensioon^{1,2}

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: respiratoorne depressioon^{2,3}

Aeg-ajalt: düspnoe, apnoe

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus², oksendamine, suukuivus²

Aeg-ajalt: kõhupuhitus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: võõrutussündroom, hüpertermia

Aeg-ajalt: ravim ei toimi, janu

¹ Vt lõiku Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

² Kõrvaltoimed, mida täheldati ka protseduuriaegse sedatsiooni uuringutes

³ Esinemissagedus „sage“ IRO sedatsiooni uuringutes

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliiniliselt märkimisväärset hüpotensiooni või bradükardiat tuleb ravida nagu lõigus 4.4 kirjeldatud.

Suhteliselt tervetel mitte-IROIRO patsientidel, keda raviti deksmedetomidiniga, põhjustas bradükardia mõnikord siinussõlmeseiskuse või pausi. Sümptomeid raviti jalgade kõrgemal tõstmisega ja antikolinergiliste ravimitega, nagu atropiin või glükopürrolaat. Olemasoleva bradükardiaga patsientidel progresseerus bradükardia üksikjuhtudel asüstoolia perioodideks. Teatatud on südameseiskuse juhtudest, millele eelneb sageli bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad.

Hüpertensiooni teket on seostatud löökannuse kasutamisega, selle reaktsiooni teket saab vähendada löökannuse vältimisega või infusioonikiiruse või löökannuse vähendamisega.

Lapsed

Lastel > 1 kuu pärast sündi peamiselt operatsioonijärgselt, on hinnatud ravi kuni 24 tundi IRO-s ja ohutusprofiil on olnud sarnane täiskasvanutele. Andmed vastsündinud imikutel (28 - 44 rasedusnädalat) on väga piiratud ja kitsendatud säilitusannustele $\leq 0,2$ mcg/kg/h. Üksikjuhul teatati kirjanduses vastsündinul esinenud hüpotermilisest bradükardiast.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsetes andmetes on teatatud mitmetest deksmedetomidiini üleannustamise juhtudest. Kõrgeimad teatatud deksmedetomidiini infusioonikiirused nendel juhtudel olid kuni 60 mikrogrammi/kg/h 36 minuti jooksul ja 30 mikrogrammi/kg/h 15 minuti jooksul vastavalt 20-kuu vanusel lapsel ja täiskasvanul. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses üleannustamisega, on bradükardia, hüpotensioon, hüpertensioon, liigne sedatsioon, respiratoorne depressioon ja südameseiskus.

Ravi

Kliiniliste sümptomitega üleannustamise korral tuleb deksmedetomidiini infusiooni vähendada või lõpetada. Võimalikud toimed on peamiselt seotud kardiovaskulaarse süsteemiga ja neid tuleb ravida nagu kliiniliselt kohane (vt lõik 4.4). Suurte kontsentratsioonide korral on hüpertensiooni võimalus tõenäolisem kui hüpotensioon. Kliinilistes uuringutes siinussõlmeseiskus taandus spontaanselt või allus ravile atropiini ja glükopürrolaadiga. Elustamine oli vajalik raskete üleannustamisega seotud üksikjuhtudel, kui esines südameseiskus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Psühholetikumid, teised uinutid ja rahustid, ATC-kood: N05CM18

Deksmedetomidiin on selektiivne alfa-2 retseptorite agonist, millel on ulatuslikud farmakoloogilised omadused. Sellel on sümpaatilist närvisüsteemi inhibeeriv toime vähendades noradrenaliini vabanemist sümpaatilistes närvilõpmetes. Sedatiivsed toimed avalduvad üle *locus coeruleus*'e noradrenaliini vabanemise pärssimise tõttu, mis on ajutüves asuv peamine noradrenergiline tuum. Deksmedetomidiinil on analgeetilised ja anesteetilised/analgeetilised säästvad toimed. Kardiovaskulaarsed toimed sõltuvad annusest; tsentraalsed toimed domineerivad väiksema infusioonikiiruse korral, mis põhjustab südame löögisageduse ja vererõhu langust. Suuremate annuste korral tugevnevad perifeersed vasokonstriktsiooni toimed, mis põhjustavad süsteemse vaskulaarse resistentsuse ja vererõhu tõusu, samal ajal kui bradükardilised toimed endiselt säilivad. Deksmedetomidiinil peaaegu puudub hingamist pärssiv toime, kui manustada seda monoterapijana tervetele isikutele.

Täiskasvanute sedatsioon intensiivraviosakonnas (IRO)

Platseebokontrollitud uuringutes vähendas Dexdor operatsioonijärgsetel IRO patsientidel, kes olid eelnevalt intubeeritud ja sedeeritud midasolaami või propofooniga, märkimisväärt vajadust mõlema rahusti (midasolaam või propofoon) ja opioidide järele 24 tunnise sedatsiooni ajal. Enamik deksmedetomidiini patsiente ei vajanud täiendavat sedatiivset ravi. Patsiente oli võimalik edukalt ekstubeerida ilma Dexdor'i infusiooni lõpetamist. IRO välised uuringud näitasid, et Dexdor'i võib ohutult patsientidele manustada ilma endotrahheaalse intubatsioonita adekvaatse jälgimise all.

Sedatsiooniulatus oli deksmedetomidiinil sarnane midasolaami (suhtarv 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) ja propofooliga (suhtarv 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) peamiselt patsientidel, kes vajasid IRO-s kuni 14 päeva edasist kerget kuni mõõdukat sedatsiooni (RASS 0 kuni -3); midasolaamiga võrreldes vähenes mehhaanilise ventilatsiooni kestvus ja midasolaami ning propofooliga võrreldes vähenes ekstubeerimisaeg. Võrreldes midasolaami ja propofooliga ärkasid patsiendid kergemini, olid koostööaltimad ja suhtlemisvõimelisemad, sõltumata sellest, kas neil esines valu või mitte. Deksmetomidinravi saanud patsientidel esines sagedamini hüpotensiooni ja bradükardiat, kuid vähem esines tahhükardiat kui midasolaami saanud patsientidel ja sagedamini esines tahhükardiat propofoolravi saanud patsientidel, kuid hüpotensiooni esinemissagedus oli sarnane. Midasolaamiga võrreldes esines uuringus vähem CAM-ICU skaala järgi mõõdetud deliiriumi ning ka propofooliga võrreldes esines deksmedetomidiinil vähem deliiriumiga seotud kõrvalnähte. Nende patsientide puhul, kellel ebapiisava sedatsiooni tõttu kasutamine lõpetati, mindi üle propofoolile või midasolaamile. Ebapiisava sedatsiooni oht suurenes patsientidel, keda oli raske seederida standardraviga vahetult enne ravi vahetamist.

Tõendeid efektiivsusest lastel täheldati kontrollitud annusega IRO uuringus, peamiselt operatsioonijärgsel populatsioonil vanuses 1 kuu kuni ≤ 17 aastat. Ligikaudu 50% deksmedetomidiiniga ravitud patsientidest ei vajanud lisaannust midasolaami mediaanse 20,3-tunnise raviperioodi jooksul, mis ei ületanud 24 tundi. Andmed > 24 -tunnise ravi kohta puuduvad. Andmed vastsündinud imikutel (28 - 44 rasedusnädalat) on väga piiratud ja kitsendatud madalatele annustele ($\leq 0,2$ mcg/kg/h) (vt lõik 5.2 ja 4.4). Vastsündinud lapsed võivad olla eriti tundlikud Dexdor'i bradükardilistele toimetele hüpotermia olemasolul ja südame löögisagedusest sõltuva südame minutimahuga seotud haiguste korral.

Topeltpimedas võrdlusravimiga kontrollitud IRO uuringutes oli deksmedetomidiiniga (n=778) ravitud patsientidel kortisooli supressiooni esagedus 0,5% võrreldes 0%-ga midasolaami (n=338) või propofooliga (n=275) ravitud patsientide puhul. Sellised juhtumid teatati 1 korral kerge ja 3 korral mõõduka toimega.

Protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon

Deksmetomidini ohutust ja efektiivsust mitteintubeeritud patsientide sedatsiooniks enne kirurgilisi ja diagnostilisi protseduure või nende ajal hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises kliinilises uuringus.

- Uuringus 1 randomiseeriti plaanilise kirurgia/protseduuri patsiendid, kes said kas üldanesteesi jälgimise all või lokaalset/regionaalset anesteesi, saama löökannuses infusiooni kas deksmedetomidiini annusega 1 mikrogramm/kg (n=129) või 0,5 mikrogrammi/kg (n=134) või platseebot (füsioloogiline soolalahus; n=63), mis manustati 10 minuti jooksul; seejärel jätkati säilitava infusiooniga, mida alustati annusega 0,6 mikrogrammi/kg/h. Uuringuravimi säilitusinfusiooni annust oli lubatud tiitrida vahemikus 0,2 mikrogrammi/kg/h kuni 1 mikrogramm/kg/h. Patsientide osakaal, kes saavutasid soovitud sedatsioonitaseme (teadvuse/sedatsiooni skaala skoor jälgija hinnangul ≤ 4) ilma vajaduseta kasutada päästeravimit midasolaami, oli 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini saanud patsientide seas 54% ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide seas 40%, võrreldes 3%-ga platseebot saanud patsientide seas. 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini rühma ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini rühma randomiseeritud patsientide seas oli riskide

vahe võrreldes platseeboga vastavalt 48% (95% CI: 37%...57%) ja 40% (95% CI: 28%...48%). Midasolaami päästeannuse mediaan (vahemik) oli 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 1,5 (0,5...7,0) mg, 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 2,0 (0,5...8,0) mg ja platseeborühmas 4,0 (0,5...14,0) mg. Midasolaami keskmise päästeannuse erinevus võrreldes platseeboga oli 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini rühmades vastavalt -3,1 mg (95% CI: -3,8...-2,5) ja -2,7 mg (95% CI: -3,3...-2,1) deksmedetomidiini kasuks. Mediaanaeg esimese päästeravimi annuseni oli 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 114 minutit, 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 40 minutit ja platseeborühmas 20 minutit.

- Uuringus 2 randomiseeriti patsiendid, kellel teostati ärkvelolekus fiiberoptiline intubeerimine paikse anesteesiaga, saama löökannuses infusiooni 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiiniga (n=55) või platseeboga (füsioloogiline soolalahus) (n=50), mis manustati 10 minuti jooksul; seejärel manustati säilitavat infusiooni fikseeritud annuses 0,7 mikrogrammi/kg/h. Ramsay sedatsiooni skaalal väärtuse ≥ 2 säilitamiseks ei vajanud midasolaami 53% deksmedetomidiini saanud patsientidest võrreldes 14%-ga platseebot saanud patsientidest. Riskide vahe võrreldes platseeboga oli deksmedetomidiini rühma randomiseeritud, midasolaami päästeravimina mittevajunud patsientidel 43% (95% CI: 23%...57%). Midasolaami keskmine päästeannus oli deksmedetomidiini rühmas 1,1 mg ja platseeborühmas 2,8 mg. Midasolaami keskmise päästeannuse erinevus oli -1,8 mg (95% CI: -2,7...-0,86) deksmedetomidiini kasuks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Deksmedetomidiini farmakokineetikat on hinnatud pärast lühiajalist intravenoosset manustamist tervetel vabatahtlikel ja pärast pikaajalist infusiooni IRO patsientidel.

Jaotumine

Deksmedetomidiin näitab kahe-kambrilist paigutusmudelit. Tervetel vabatahtlikel näitab see kiiret jaotumisfaasi jaotumise poolväärtusajaga ($t_{1/2\alpha}$) ligikaudu 6 minutit. Ligikaudne keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 1,9 kuni 2,5 tundi (minimaalselt 1,35, maksimaalselt 3,68 tundi) ja keskmine püsiseisundi jaotusruumala (Vss) on ligikaudu 1,16 kuni 2,16 l/kg (90 kuni 151 liitrit). Plasmakliirens (Cl) on keskmiselt 0,46 kuni 0,73 l/h/kg (35,7 kuni 51,1 l/h). Keskmine kehakaal, mis on seotud Vss ja Cl-ga, oli 69 kg. Deksmedetomidiini plasma farmakokineetika on IRO patsientidel sarnane pärast >24 h infusiooni. Farmakokineetika parameetrid on: $t_{1/2}$ ligikaudu 1,5 tundi, Vss ligikaudu 93 liitrit ja Cl ligikaudu 43 l/h. Deksmedetomidiini farmakokineetika on lineaarne annuse vahemikus 0,2 kuni 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ja see ei akumuleeru kuni 14 päevase ravi korral. Deksmedetomidiin seondub 94% ulatuses plasmaproteiinidega. Plasmaproteiinidega seonduvus on konstantne konsentratsioonide vahemikus 0,85 to 85 ng/ml. Deksmedetomidiin seondub nii seerumi humaanalbumiini kui ka Alfa-1-glükoproteiiniga seerumi albumiiniga, mis on deksmedetomidiiniga peamine plasmas seonduv proteiin.

Biotransformatsioon ja eritumine

Deksmedetomidiin elimineeritakse ulatusliku maksa metabolismi kaudu. On kolm erinevat tüüpi esialgset metaboolset reaktsiooni; otsene N-glükuroniseerimine, otsene N-metüülimine ja tsütokroom P450 katalüüsitud oksüdeerimine. Kõige rohkem on ringluses deksmedetomidiini metaboliitidest kaks isomeerset N-glükuroniidi. Metaboliit H-1, N-metüül-3-hüdroksümetüüldeksmedetomidiin O-glükuroniid on samuti üks peamistest ringlevatest deksmedetomidiini biotransformatsiooniprodukte. Tsütokroom P-450 katalüüsib kahe vähemtähtsa ringleva metaboliidi moodustumist, 3-hüdroksümetüüldeksmedetomidiini, mis on moodustunud 3-metüüldeksmedetomidiinrühma hüdroksüülimisel, ja H-3, mis on moodustunud imidasoolringi oksüdeerimisel. Olemasolevate andmete põhjal võib väita, et oksüdeeritud metaboliitide moodustumine on vahendatud mitme CYP vormi (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 ja CYP2C19) poolt. Nendel metaboliitidel on ebaoluline farmakoloogiline aktiivsus.

Pärast intravenooset manustamist radiomärgistatud deksmedetomidiiniga leiti 9 päeva möödumisel keskmiselt 95% radioaktiivsust uriinist ja 4% väljaheitest. Peamised uriiniga erituvad metaboliidid olid kaks isomeerset N-glükuroniidi, mis kokku moodustasid ligikaudu 34% annusest ja N-metüül-3-hüdroksümetüüldeksmedetomidiin O-glükuroniid, mis moodustas 14,51% annusest. Vähemtähtsad metaboliidid deksmedetomidiinkarboksüülhape, 3-hüdroksümetüüldeksmedetomidiin ja selle O-glükuroniid individuaalselt moodustasid 1,11 kuni 7,66% annusest. Muutumatu lähteravimit leiti uriinist alla 1%. Ligikaudu 28% uriini metaboliitidest on identifitseerimata vähemtähtsad metaboliidid.

Patsientide erigrupid

Soo või vanusega seotud suuri farmakokineetilisi erinevusi ei ole täheldatud.

Deksmedetomidiini plasmaproteiinidega seonduvus on vähenenud maksakahjustusega patsientidel võrreldes tervetega. Keskmine protsent seonduvata deksmedetomidiinist plasmas ulatus 8,5% tervetel kuni 17,9% raske maksakahjustusega patsientidel. Erineva maksakahjustuse astmega patsientidel (Child-Pugh Class A, B, või C) oli vähenenud deksmedetomidiini hepaatiline kliirens ja pikenenud plasma eliminatsiooni $t_{1/2}$. Keskmsed seonduvata deksmedetomidiini plasmakliirensi väärtused kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel olid vastavalt 59%, 51% ja 32% tervetel mõõdetud väärtustest. Keskmine $t_{1/2}$ kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel oli pikenenud vastavalt 3,9; 5,4, ja 7,4 tundi. Kuigi deksmedetomidiini manustatakse kuni toime saavutamiseni, võib olla vajalik kaaluda esialgse/säilitusannuse vähendamist maksakahjustusega patsientidel sõltuvalt kahjustuse astmest ja ravivastusest.

Deksmedetomidiini farmakokineetika raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel võrreldes tervetega ei ole muutunud.

Andmed vastündinud imikutel (28 - 44 rasedusnädalat) kuni lastel vanuses 17 eluaastat on piiratud. Deksmedetomidiini poolväärtusaeg lastel (vanuses 1 kuu kuni 17 aastat) on sarnane täiskasvanutega, kuid vastündinud imikutel (alla 1 kuu vanused) on see pikem. Vanuserühmas 1 kuu kuni 6 aastat oli kehakaaluga kohandatud plasmakliirens suurem, kuid vähenes vanematel lastel. Kehakaaluga kohandatud plasmakliirens vastündinud imikutel (alla 1 kuu vanused) oli madalam (0,9 l/h/kg) kui vanematel gruppidel tulenevalt ebaküpsusest. Olemasolevad andmed on kokku võetud järgnevas tabelis;

Vanus	N	Keskmine (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Alla 1 kuu	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 kuni < 6 kuud	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 kuni < 12 kuud	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 kuni < 24 kuud	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 kuni < 6 aastat	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 kuni < 17 aastat	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduva annuse toksilisuse ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei leitud deksmedetomidiinil toimet rottide isas- ega emasloomade fertiilsusele ja teratogeenseid toimeid ei täheldatud rottidel ega küülikutel. Maksimaalne intravenoosselt manustatud annus uuringus küülikutega oli 96 µg/kg/päevas, mis andis ravimi sarnase ekspositsiooni nagu kliinilistes uuringutes täheldatud. Maksimaalne subkutaanselt manustatud annus rottidele oli 200 µg/kg/päevas, mis põhjustas lootesurma ja loote kehakaalu vähenemise. Neid toimeid seostati kindlalt toksilisusega emasloomale. Loote kehakaalu vähenemist täheldati samuti rottide fertiilsusuuringus alates annusest 18 µg/kg/päevas, millega kaasnes hilinevad luustumine alates annusest 54 µg/kg/päevas. Rottidel täheldatud ekspositsiooni tase oli madalam kliinilisest ekspositsioonist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Sobivusuuringud on näidanud deksmedetomidiini potentsiaali adsorbeeruda mõnede naturaalselt tüüpi kummidele.

Kuna deksmedetomidiini doseeritakse kuni toime saamiseni, on soovitatav kasutada sünteetilisest materjalist komponente või kaetud naturaalsest kummist tihendeid.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud asepticistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida ampullid või viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml I tüüpi klaasist ampullid.

2, 5 või 10 ml I tüüpi klaasist viaalid (mahutavusega 2, 4 ja 10 ml), hallist bromobutüülkummist korgiga, mis on floropolümeerist kattega.

Pakendi suurused

5 x 2 ml ampullid

25 x 2 ml ampullid

5 x 2 ml viaalid
4 x 4 ml viaalid
4 x 10 ml viaalid

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ampullid ja viaalid on mõeldud kasutamiseks ainult ühele patsiendile.

Lahuse valmistamine

Manustamiseks vajaliku kontsentratsiooni kas 4 mikrogrammi/ml või 8 mikrogrammi/ml saamiseks tuleb Dexdor lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosi, Ringeri, mannitooli või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses. Palun vaadake allolevast tabelist infusiooni valmistamiseks vajaminevad kogused.

Juhul kui vajatav kontsentratsioon on 4 mikrogrammi/ml:

Dexdor 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraadi kogus	Lahusti kogus	Infusiooni lõplik kogus
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Juhul kui vajatav kontsentratsioon on 8 mikrogrammi/ml:

Dexdor 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraadi kogus	Lahusti kogus	Infusiooni lõplik kogus
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Lahust tuleb segunemiseks õrnalt loksutada.

Dexdor'i tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et lahus ei sisaldaks osakesi ja ei oleks värvuse muutusi.

Dexdor'i sobivust on tõestatud järgmiste intravenoosete vedelike ja ravimpreparaatidega koosmanustamisel:

Ringer-laktaatlahus, 5% glükoosilahus, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus, 200 mg/ml (20%) mannitool, naatriumtiopentaal, etomidaat, vekurooniumbromiid, pankurooniumbromiid, suksinüülkoliin, atrakuuriumbesülaad, mivakuuriumkloriid, rokurooniumbromiid, glükopürrolaatbromiid, fenüülefriinHCl, atropiinsulfaat, dopamiin, noradrenaliin, dobutamiin, midasolaam, morfiinsulfaat, fentanüültsitraat ja plasmaasendaja.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/718/001-002, EU/1/11/718/004, EU/1/11/718/006-007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. september 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. mai 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dexdor 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraat
deksmedetomidiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kontsentraadi iga ml sisaldab deksmedetomidiinvesinikkloriidi, mis on ekvivalentne 100 mikrogrammi deksmedetomidiiniga.

3. ABIAINED

Sisaldab samuti naatriumkloriidi, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat

5 x 2 ml ampullid
25 x 2 ml ampullid
5 x 2 ml viaalid
4 x 4 ml viaalid
4 x 10 ml viaalid

200 mikrogrammi/2 ml
400 mikrogrammi/4 ml
1000 mikrogrammi/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks.
Dexdor tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ampullid/viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/718/001
EU/1/11/718/002
EU/1/11/718/004
EU/1/11/718/006
EU/1/11/718/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

AMPULLID VÕI VIAALID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dexdor 100 µg/ml steriilne kontsentraat
Dexdor 100 mikrogrammi/ml steriilne kontsentraat
Deksmedetomidiin
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Lot
Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 µg/2 ml
400 µg/4 ml
1000 µg/10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dexdor 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraat deksmedetomidiin

Enne Dexdor'i kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dexdor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dexdor'i kasutamist
3. Kuidas Dexdor'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dexdor'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dexdor ja milleks seda kasutatakse

Dexdor sisaldab toimeainet deksmedetomidiini, mis kuulub ravimite gruppi rahustid. Seda kasutatakse haigla intensiivravis täiskasvanud patsientide rahustamiseks (rahulik seisund, unisus või uni) või rahustamiseks (sedatsioon) ärkvelolekus erinevate diagnostiliste või kirurgiliste protseduuride ajal.

2. Mida on vaja teada enne Dexdor'i kasutamist

Dexdor'i ei tohi kasutada

- kui olete deksmedetomidiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on südame rütmihäired (südameblokaadi 2. või 3. aste).
- kui teil on väga madal vererõhk, mis ei allu ravile.
- kui teil oli hiljuti insult või muu raske seisund, mis mõjutas aju verevarustust.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui midagi järgnevast kohaldub, kuna Dexdor'i tuleb kasutada ettevaatusega:

- kui teil on ebanormaalselt aeglane südame löögisagedus (kas haiguse või väga hea füüsilise vormi tõttu), sest see võib suurendada südameseiskuse riski.
- kui teil on madal vererõhk.
- kui teil on madal veremaht, näiteks pärast verejooksu.
- kui teil on teadnud südamehaigused.
- kui te olete eakas.
- kui teil on neuroloogiline häire (näiteks pea- või seljaaju vigastus või insult).
- kui teil on rasked maksaprobleemid.
- kui teil on kunagi tekkinud raske palavik pärast mõne ravimi, eriti anesteetikumide kasutamist.

See ravim võib põhjustada suurt uriinikogust ja liigset janu. Nende kõrvaltoimete tekkimisel võtke ühendust arstiga. Lisateavet vt lõigust 4.

Selle ravimi kasutamisel on täheldatud suurenenud suremusriski 65-aastastel ja noorematel patsientidel, eriti patsientidel, kes on intensiivravi osakonnas muudel põhjustel kui operatsioonijärgselt, kes on intensiivravi osakonnas raskema haiguseisundiga ja on nooremad. Arst otsustab, kas see ravim teile ikka sobib. Arst võtab arvesse selle ravimi kasu ja riske teile võrreldes teiste rahustitega.

Muud ravimid ja Dexdor

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad tugevdada Dexdor'i toimet:

- ravimid, mis aitavad teil magada või rahustavad (nt midasolaam, propofool)
- tugevad valuvaigistid (nt opioidid nagu morfiin, kodeiin)
- anesteetikumid (nt sevofluraan, isofluraan)

Kui te kasutate ravimeid, mis langetavad teie vererõhku ja südame löögisagedust, siis võib manustamine koos Dexdor'iga tugevdada seda toimet. Dexdor'i ei tohi kasutada ravimitega, mis võivad põhjustada ajutist halvatus.

Rasedus ja imetamine

Dexdor'i ei tohi kasutada raseduse või rinnaga toitmise ajal, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik.

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dexdor mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Dexdor'i manustamist te ei tohi juhtida autot, käsitseda masinaid ega töötada ohtlikes tingimustes, kuni ravimi toime on täielikult taandunud. Küsige oma arstilt, millal te võite nende tegevustega taas alustada ja sedalaadi tööd jätkata.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Dexdor'i kasutada

Intensiivravi haiglas

Dexdor'i manustatakse teile arsti või meditsiiniõe poolt haiglas intensiivraviosakonnas.

Protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon

Arst või meditsiiniõde manustab teile Dexdor'i enne sedatsiooni nõudvat diagnostilist või kirurgilist protseduuri ja/või selle ajal (st protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon).

Teie arst otsustab, milline on teile sobiv annus. Dexdor'i kogus sõltub teie vanusest, suurusest, üldisest tervislikust seisundist, vajalikust rahustamise tasemest ja milline on teie ravivastus. Teie arst võib vajadusel muuta ravi ajal teie annust ja jälgib teie südant ja vererõhku.

Dexdor lahustatakse ja manustatakse teile infusioonina (tilgutiga) teie veeni.

Pärast sedatsiooni/ärkamine

- Arst jätkab teie meditsiinilist jälgimist veel mõned tunnid pärast sedatsiooni lõpetamist, kuni te olete täiesti taastunud.
- Te vajate kojuminemiseks saatjat.
- Mõne aja jooksul pärast Dexdor'i manustamist ei tohi te kasutada uinuteid, rahusteid ega tugevaid valuvaigisteid. Nende ravimite kasutamise ning alkoholitarbimise suhtes pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te kasutate Dexdor'i rohkem, kui ette nähtud

Kui teile manustatakse liiga palju Dexdor'i, võib teie vererõhk tõusta või langeda, teie südamelöögid võivad aeglustuda, te võite hakata aeglasemalt hingama ja te võite tunda ennast unisena. Teie arst teab, kuidas teid selles olukorras ravida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- aeglane südame löögisagedus
- madal või kõrge vererõhk
- muutus hingamismustris või hingamise seiskumine.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valu rinnus või südamerabandus
- kiire südame löögisagedus
- madal või kõrge veresuhkur
- iiveldus, oksendamine või suukuivus
- rahutus
- kõrge kehatemperatuur
- sümptomid pärast ravimi lõpetamist.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- südamefunktsiooni vähenemine, südameseiskus
- kõhupaistetused
- janu
- seisund, kus organism on liiga happeline
- madal albumiini tase veres
- hingeldus
- hallutsinatsioonid
- ravim ei ole piisavalt efektiivne.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- suur uriinikogus ja liigne janu – võivad olla hormonaalse häire sümptomid, mida nimetatakse meditatiivseks. Nende tekkimisel pöörduge arsti poole.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dexdor'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida ampullid või viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dexdor sisaldab

- Toimeaine on deksmedetomidiin. Kontsentraadi iga ml sisaldab deksmedetomidiinvesinikkloriidi, mis on ekvivalentne 100 mikrogrammi deksmedetomidiiniga.
- Abiained on naatriumkloriid ja süstevesi.

Iga 2 ml ampull sisaldab 200 mikrogrammi deksdemetomidiini (vesinikkloriidina).

Iga 2 ml viaal sisaldab 200 mikrogrammi deksdemetomidiini (vesinikkloriidina).

Iga 4 ml viaal sisaldab 400 mikrogrammi deksdemetomidiini (vesinikkloriidina).

Iga 10 ml viaal sisaldab 1000 mikrogrammi deksdemetomidiini (vesinikkloriidina).

Valmis lahuse kontsentratsioon pärast lahjendamist peab olema kas 4 mikrogrammi/ml või 8 mikrogrammi/ml.

Kuidas Dexdor välja näeb ja pakendi sisu

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).
Kontsentraat on selge, värvitu lahus.

Konteinerid

2 ml klaasampullid

2, 5 või 10 ml klaasviaalid

Pakendi suurused

5 x 2 ml ampullid

25 x 2 ml ampullid

5 x 2 ml viaalid

4 x 4 ml viaalid

4 x 10 ml viaalid

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Soome

Tootja

Orion Corporation

Orion Pharma

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Soome

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Orion Pharma BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

Nederland

Orion Pharma BVBA/SPRL

Tel: +32 (0)15 64 10 20

Česká republika

Orion Pharma s.r.o.

Tel: +420 234 703 305

Deutschland

Österreich

Orion Pharma GmbH

Tel: + 49 40 899 6890

Ελλάδα

Orion Pharma Hellas M.E.Π.E

Τηλ: + 30 210 980 3355

France

Orion Pharma

Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

Ísland

Vistor hf.

Simi: +354 535 7000

Κύπρος

Lifepharm (ZAM) Ltd

Τηλ.: +357 22056300

Lietuva

UAB Orion Pharma

Tel: +370 5 276 9499

Norge

Orion Pharma AS

Tlf: + 47 4000 4210

Portugal

Orionfin Unipessoal Lda

Tel: + 351 21 154 68 20

България

Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.

Тел.: + 48 22 8 333 177

Malta

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: +45 8614 00 00

Eesti

Orion Pharma Eesti Oü

Tel: +372 6 644 550

España

Orion Pharma S.L.

Tel: + 34 91 599 86 01

Ireland

Orion Pharma (Ireland) Ltd.

Tel: + 353 1 428 7777

Italia

Orion Pharma S.r.l.

Tel: + 39 02 67876111

Latvija

Orion Corporation

Orion Pharma pārstāvniecība

Tel: +371 20028332

Magyarország

Orion Pharma Kft.

Tel.: +36 1 239 9095

Polska

Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 8 333 177

Slovenija

Orion Pharma d.o.o.

Tel: +386 (0) 1 600 8015

Suomi/Finland

Orion Corporation

Puh/Tel: + 358 10 4261

Hrvatska

PHOENIX Farmacija d.o.o.

Tel: +385 1 6370450

România

Orion Corporation
Tel: + 358 10 4261

Orion Corporation
Tel: + 358 10 4261

Slovenská republika
Orion Pharma s.r.o.
Tel: +420 234 703 305

United Kingdom (Northern Ireland)
Orion Pharma (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 6440

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Dexdor 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraat

Manustamisviis

Dexdor'i võivad manustada ainult spetsialistid, kellel on vastav väljaõpe intensiivravi patsientide raviks või patsiendi anesteesia läbiviimiseks operatsioonitoas. Dexdor'i tohib manustada ainult lahjendatud intravenoosse infusioonina kasutades kontrollitud infusiooniseadet.

Lahuse valmistamine

Manustamiseks vajaliku kontsentratsiooni kas 4 mikrogrammi/ml või 8 mikrogrammi/ml saamiseks tuleb Dexdor lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosi, Ringeri, mannitooli või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses. Palun vaadake allolevast tabelist infusiooni valmistamiseks vajaminevad kogused.

Juhul kui vajatav kontsentratsioon on 4 mikrogrammi/ml:

Dexdor 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraadi kogus	Lahusti kogus	Infusiooni lõplik kogus
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Juhul kui vajatav kontsentratsioon on 8 mikrogrammi/ml:

Dexdor 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentratsiooni kogus	Lahusti kogus	Infusiooni lõplik kogus
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Lahust tuleb segunemiseks õrnalt loksutada.

Dexdor'i tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et lahus ei sisaldaks osakesi ja ei oleks värvuse muutusi.

Dexdor'i sobivust on tõestatud järgmiste intravenoossete vedelike ja ravimpreparaatidega koosmanustamisel:

Ringer-laktaatlahus, 5% glükoosilahus, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus, 200 mg/ml (20%) mannitool, naatriumtiopentaal, etomidaat, vekurooniumbromiid, pankurooniumbromiid, suktsinüülkoliin, atrakuuriumbesülaad, mivakuuriumkloriid, rokurooniumbromiid, glükopürrolaatbromiid, fenüülefriinHCl, atropiinsulfaat, dopamiin, noradrenaliin, dobutamiin, midasolaam, morfiinsulfaat, fentanüültsitraat ja plasmaasendaja.

Sobivusuuringud on näidanud deksmedetomidini potentsiaali adsorbeeruda mõnedele naturaalselt tüüpi kummidele. Kuna deksmedetomidini doseeritakse toime saamiseks, on soovitatav kasutada sünteetilisest materjalist komponente või kaetud naturaalsest kummist tihendeid.

Kõlblikkusaeg

Ravimi kasutusaeagne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.