

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži deksmedetomidinklorid u količini koja odgovara 100 mikrograma deksmedetomidina.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina.

Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina.

Jedna bočica od 4 ml sadrži 400 mikrograma deksmedetomidina.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 1000 mikrograma deksmedetomidina.

Koncentracija konačne otopine nakon razrjeđivanja treba biti 4 mikrograma/ml ili 8 mikrograma/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra, bezbojna otopina, pH 4,5 – 7,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za sedaciju odraslih bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) do razine ne dublje od one koja omogućuje odgovor na verbalnu stimulaciju (što odgovara vrijednosti od 0 do -3 po RASS (engl. *Richmond Agitation-Sedation Scale*) skali).

Za sedaciju neintubiranih odraslih bolesnika prije i/ili tijekom dijagnostičkih ili kirurških postupaka za koje je potrebna sedacija, tj. svjesna sedacija / sedacija u budnom stanju (engl. *procedural/awake sedation*).

4.2 Doziranje i način primjene

Za sedaciju odraslih bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) do razine ne dublje od one koja omogućuje odgovor na verbalnu stimulaciju (što odgovara vrijednosti od 0 do -3 po RASS (engl. *Richmond Agitation-Sedation Scale*) skali.

Samo za primjenu u bolnici. Dexdor smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici educirani u zbrinjavanju bolesnika kojima je potrebno intenzivno liječenje.

Doziranje

U bolesnika koji su već intubirani i sedirani može se prijeći na deksmedetomidin uz početnu brzinu infuzije od 0,7 mikrograma/kg/h što se može zatim postupno prilagoditi unutar raspona od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/h kako bi se postigla željena razina sedacije, ovisno o reakciji bolesnika. U slabih bolesnika treba razmotriti nižu početnu brzinu infuzije. Deksmetomidin je vrlo jak lijek pa je brzina infuzije izražena po **sat**u. Nakon prilagođavanja doze, možda nova stabilna razina sedacije neće biti postignuta do sat vremena.

Maksimalna doza

Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 1,4 mikrograma/kg/h. Za bolesnike u kojih se ne postigne odgovarajuća razina sedacije maksimalnom dozom deksmedetomidina treba primijeniti drugo sredstvo za sedaciju.

Primjena udarne doze lijeka Dexdor za sedaciju bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje ne preporučuje se jer se povezuje s povećanjem nuspojava. Do uspostavljanja kliničkih učinaka deksmedetomidina mogu se, prema potrebi, davati propofol ili midazolam.

Trajanje

Nema iskustava s primjenom lijeka Dexdor u razdoblju dužem od 14 dana. Primjenu lijeka Dexdor u razdoblju dužem od toga treba redovito procjenjivati.

Za sedaciju neintubiranih odraslih bolesnika prije i/ili tijekom dijagnostičkih ili kirurških postupaka za koje je potrebna sedacija, tj. svjesna sedacija / sedacija u budnom stanju.

Dexdor smiju primjenjivati samo zdravstveni djelatnici educirani za anesteziju bolesnika u operacijskoj dvorani ili tijekom dijagnostičkih postupaka. Kada se Dexdor primjenjuje za svjesnu sedaciju, bolesnike moraju neprestano nadzirati osobe koje ne sudjeluju u provedbi dijagnostičkog ili kirurškog postupka. Bolesnike je potrebno neprekidno nadzirati da bi se ustanovili rani znakovi hipotenzije, hipertenzije, bradikardije, respiratorne depresije, opstrukcije dišnih puteva, apneje, dispneje i/ili desaturacije kisikom (vidjeti dio 4.8).

Dopunski kisik mora biti odmah dostupan i primijenjen kada je indicirano. Za nadzor zasićenosti kisikom upotrebljava se pulsna oksimetrija.

Dexdor se primjenjuje kao infuzija udarne doze nakon koje slijedi infuzija održavanja. Da bi se postigao željeni klinički učinak, ovisno o postupku može biti potrebna i istodobna lokalna anestezija ili analgezija. Dodatna analgezija ili sedativi (primjerice opioidi, midazolam ili propofol) preporučuju se u slučajevima bolnih postupaka ili potrebe za dubljom razinom sedacije. Farmakokinetički poluvijek distribucije lijeka Dexdor procjenjuje se na približno 6 min, što se može uzeti u obzir, zajedno s učincima drugih primijenjenih lijekova, prilikom procjene odgovarajućeg vremena potrebnog za titraciju do željenog kliničkog učinka lijeka Dexdor.

Početak svjesne sedacije:

- Infuzija udarne doze od 1,0 mikrograma/kg tijekom 10 minuta. Za manje invazivne postupke kao što je oftalmološka kirurgija može biti prikladna infuzija udarne doze od 0,5 mikrograma/kg tijekom 10 minuta.

Održavanje svjesne sedacije:

Infuzija održavanja obično se započinje uz 0,6 – 0,7 mikrograma/kg/h i titrira do postizanja željenog kliničkog učinka s dozama u rasponu od 0,2 do 1 mikrogram/kg/h. Brzinu infuzije održavanja potrebno je prilagoditi radi postizanja željene razine sedacije.

Posebne populacije

Starije osobe

Prilagođavanje doze obično nije potrebno u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Čini se da u starijih bolesnika postoji povećan rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4), no ograničeni podaci dostupni za svjesnu sedaciju ne ukazuju na postojanje jasne ovisnosti o dozi.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Deksmedetomidin se metabolizira u jetri i treba ga koristiti oprezno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Može se razmotriti smanjena doza održavanja (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Dexdor u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Dexdor se mora primjenjivati samo kao razrijeđena intravenska infuzija putem uređaja za kontroliranu infuziju.

Za upute o razrijeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Uznapredovali srčani blok (stupanj 2 ili 3) ako bolesnik nema elektrostimulator srca.

Nekontrolirana hipotenzija.

Akutna cerebrovaskularna stanja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje

Dexdor je namijenjen za upotrebu na odjelu intenzivnog liječenja, u operacijskoj dvorani i tijekom dijagnostičkih postupaka. Upotreba u drugim uvjetima se ne preporučuje. Tijekom infuzije lijeka Dexdor u svih se bolesnika mora provoditi neprekidno praćenje rada srca. U neintubiranih bolesnika treba provoditi praćenje disanja zbog rizika od respiratorne depresije i, u nekim slučajevima, apneje (vidjeti dio 4.8).

Zabilježeno vrijeme oporavka nakon upotrebe deksmedetomidina iznosi približno jedan sat. Kada se upotrebljava u ambulantnim uvjetima, potreban je strog nadzor još najmanje jedan sat (ili dulje, ovisno o stanju bolesnika), uz dodatno medicinsko praćenje još najmanje jedan sat nakon toga da bi se osigurala sigurnost bolesnika.

Općenite mjere opreza

Dexdor se ne smije primjenjivati u bolusnoj dozi, a u jedinici za intenzivno liječenje ne preporučuje se primjena udarne doze. Korisnici stoga trebaju biti spremni na primjenu nekog drugog sedativa za akutnu kontrolu agitiranosti ili tijekom postupaka, naročito tijekom prvih nekoliko sati liječenja. Ako je tijekom svjesne sedacije potrebno brzo povećanje razine sedacije, moguće je upotrijebiti mali bolus nekog drugog sedativa.

U nekih je bolesnika koji primaju Dexdor zabilježeno da ih se stimulacijom može dovesti u budno stanje. Samo to, bez drugih kliničkih znakova i simptoma, ne bi trebalo smatrati dokazom nedostatne djelotvornosti.

Deksmedetomidin normalno ne uzrokuje duboku sedaciju te je bolesnike moguće lako razbuditi. Deksmedetomidin stoga nije prikladan za bolesnike koji ne toleriraju taj profil učinaka, primjerice one kojima je potrebna neprestana duboka sedacija.

Dexdor se ne smije upotrijebiti kao sredstvo za indukciju opće anestezije radi intubacije ili za sedaciju tijekom primjene mišićnih relaksansa.

Deksmedetomidin nema antikonvulzivno djelovanje kao neki drugi sedativi i neće spriječiti podležeću epileptičnu aktivnost.

Oprez je nužan u slučaju kombiniranja deksmedetomidina s drugim tvarima sa sedativnim ili kardiovaskularnim djelovanjem jer može doći do aditivnih učinaka.

Dexdor se ne preporučuje za sedaciju kojom upravlja bolesnik. Nisu dostupni adekvatni podaci.

Ako se Dexdor upotrebljava u ambulantnim uvjetima, bolesnici se obično otpuštaju na njegu odgovarajućoj trećoj strani. Bolesnike je potrebno upozoriti da se suzdrže od upravljanja vozilom i drugih opasnih radnji te da po mogućnosti tijekom odgovarajućeg razdoblja izbjegavaju uzimanje drugih sredstava koja mogu izazvati sedaciju (primjerice benzodiazepina, opioida, alkohola), a na temelju opaženih učinaka deksmedetomidina, postupka, istodobne primjene drugih lijekova, dobi i stanja bolesnika.

Potreban je oprez prilikom primjene deksmedetomidina u starijih bolesnika. Bolesnici stariji od 65 godina mogu biti skloniji hipotenziji kod primjene deksmedetomidina, uključujući udarnu dozu, za postupke. Potrebno je razmotriti smanjenje doze. Vidjeti dio 4.2.

Smrtnost u bolesnika u jedinicama za intenzivno liječenje u dobi ≤ 65 godina

U pragmatičnom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju SPICE III, u 3904 kritično oboljela odrasla bolesnika u jedinicama za intenzivno liječenje, deksmedetomidin je korišten kao primarni sedativ i uspoređen s uobičajenom sedacijom. Ispitivanje nije pokazalo razliku u ukupnoj smrtnosti tijekom razdoblja od 90 dana između skupine koja je primala deksmedetomidin i skupine koja je primala uobičajenu sedaciju (smrtnost 29,1% u obje skupine), ali je primijećena heterogenost učinka starosti na smrtnost. Deksmedetomidin je bio povezan s povećanom smrtnošću u dobnoj skupini ≤ 65 godina (omjer izgleda 1,26; 95 %-tni interval pouzdanosti 1,02 do 1,56) u usporedbi s drugim sedativima. Iako mehanizam još nije jasan, heterogenost učinka starosti na smrtnost bila je najistaknutija u bolesnika koji su primljeni iz drugih razloga koji ne spadaju pod postoperativnu skrb, a povećavala se s povećanjem rezultata APACHE II i smanjenjem dobi. Kod primjene u mlađih bolesnika, navedene nalaze treba odvagati u odnosu na očekivanu kliničku korist deksmedetomidina u usporedbi s drugim sedativima.

Kardiovaskularni učinci i mjere opreza

Deksmedetomidin snižava frekvenciju srca i krvni tlak kroz centralnu simpatikolizu, ali pri većim koncentracijama uzrokuje perifernu vazokonstrikciju što dovodi do hipertenzije (vidjeti dio 5.1). Deksmedetomidin stoga nije pogodan u bolesnika s izrazito nestabilnim kardiovaskularnim sustavom.

Kod davanja deksmedetomidina bolesnicima s postojećom bradikardijom potreban je oprez. Podaci o učincima lijeka Dexdor u bolesnika sa srčanom frekvencijom <60 su vrlo ograničeni pa je kod takvih bolesnika potreban poseban oprez. Bradikardija obično ne zahtijeva poseban tretman, ali je obično reagirala na antikolinergične lijekove ili smanjenje doze kada je to bilo potrebno. Bolesnici dobre

tjelesne kondicije i spore srčane frekvencije mogu biti posebno osjetljivi na bradikardične učinke agonista alfa-2 receptora, a zabilježeni su i slučajevi prolaznih zastoja sinusnog ritma. Također su zabilježeni slučajevi srčanog zastoja, kojem su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok (vidjeti dio 4.8).

Učinak deksmedetomidina na smanjivanje krvnoga tlaka može biti od veće važnosti u bolesnika s već razvijenom hipotenzijom (osobito ako ona ne reagira na vazopresore), hipovolemijom, kroničnom hipotenzijom ili smanjenom funkcionalnom rezervom poput bolesnika s teškim oblikom ventrikularne disfunkcije te starijih osoba pa je u takvim slučajevima potreban poseban oprez (vidjeti dio 4.3). Hipotenzija obično ne zahtijeva posebno liječenje ali, gdje je to potrebno, korisnici trebaju biti spremni intervenirati smanjivanjem doze, davanjem tekućina i/ili vazokonstriktora.

Bolesnici s poremećajem aktivnosti perifernog autonomnog živčanog sustava (primjerice zbog ozljede ledne moždine) mogu imati izraženije hemodinamske promjene nakon početka davanja deksmedetomidina pa im treba posvetiti posebnu pozornost.

Prolazna je hipertenzija zabilježena prvenstveno tijekom davanja udarne doze, vezano za periferne vazokonstriktorske učinke deksmedetomidina pa se davanje udarne doze ne preporučuje za sedaciju bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje. Liječenje hipertenzije uglavnom nije nužno ali je možda preporučljivo smanjivati brzinu kontinuirane infuzije.

Lokalna vazokonstrikcija pri višim koncentracijama može biti od većeg značaja u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili teškom cerebrovaskularnom bolesti pa njih treba strogo nadzirati. Smanjivanje doze ili prekid davanja infuzije treba razmotriti u bolesnika kod kojih se razvijaju znaci moždane ishemije ili ishemije miokarda.

Potreban je oprez prilikom primjene deksmedetomidina zajedno sa spinalnom ili epiduralnom anestezijom zbog mogućeg povećanja rizika od hipotenzije ili bradikardije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Opres je nužan i kod teških poremećaja rada jetre jer davanje prevelikih doza može povećati rizik od štetnih nuspojava, prejake sedacije ili produženog trajanja njezinih učinaka, a sve zbog sporijeg klirensa deksmedetomidina.

Bolesnici s neurološkim poremećajima

Iskustva upotrebe deksmedetomidina kod teških neuroloških poremećaja poput ozljede glave i nakon neurokirurških zahvata ograničena su pa se u takvim slučajevima treba upotrebljavati s oprezom, osobito ako je potrebna duboka sedacija. Deksmetomidin može smanjiti protok krvi u mozgu i sniziti intrakranijalni tlak pa to treba uzeti u obzir prilikom odabira terapije.

Ostalo

Alfa-2 agonisti rijetko su nakon nagla prekida dugotrajne upotrebe bili povezani s reakcijama ustezanja. Ta se mogućnost mora uzeti u obzir ako se u bolesnika pojavi agitacija i hipertenzija ubrzo nakon prestanka davanja deksmedetomidina.

Deksmedetomidin može izazvati hipertermiju koja može biti otporna na klasične metode snižavanja tjelesne temperature. Liječenje deksmedetomidinom mora se prekinuti u slučaju duljeg trajanja neobjašnjive vrućice i ne preporučuje se u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji.

Zabilježen je dijabetes insipidus povezan s liječenjem deksmedetomidinom. Ako se pojavi poliurija, preporučuje se prekinuti primjenu deksmedetomidina i provjeriti razinu natrija u serumu i osmolalnost urina.

Dexdor sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Davanje deksmedetomidina zajedno s anestetima, sedativima, hipnoticima i opioidima vjerojatno će pojačati djelovanje, uključujući sedativne, anestetičke i kardiorespiratorne učinke. Posebna su istraživanja potvrdila pojačane učinke za izofluran, propofol, alfentanil i midazolam.

Nisu se pokazale nikakve farmakokinetičke interakcije deksmedetomidina s izofluranom, propofolom, alfentanilom ni midazolamom. Ipak, zbog mogućih farmakodinamičkih interakcija, kada se anestetici, sedativi, hipnotici ili opioidi daju zajedno s deksmedetomidinom, može biti potrebno smanjiti bilo njihovu bilo dozu deksmedetomidina.

Inhibicija enzima CYP, uključujući CYP2B6, deksmedetomidinom istraživana je u inkubaciji mikrosoma ljudske jetre. Ispitivanje *in vitro* nalaže kako mogućnost takve interakcije *in vivo* postoji između deksmedetomidina i supstrata s dominantnim metabolizmom putem CYP2B6.

Indukcija deksmedetomidinom *in vitro* opažena je kod CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4, a indukcija *in vivo* ne može se isključiti. Klinički značaj nije poznat.

Mogućnost pojačanih hipotenzivnih i bradikardičnih učinaka treba uzeti u obzir u bolesnika koji primaju druge lijekove koji uzrokuju takve učinke, primjerice beta blokatori, iako su dodatni učinci u ispitivanju interakcije s esmololom bili umjereni.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni deksmedetomidina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Dexdor se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje deksmedetomidinom.

Dojenje

Deksmedetomidin se izlučuje u majčinu mlijeku, ali nakon prekida primjene njegova razina pada ispod granice detekcije u roku od 24 sata. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje deksmedetomidinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanju plodnosti štakora, deksmedetomidin nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki. Podaci o plodnosti ljudi nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da se suzdrže od upravljanja vozilom i drugih opasnih radnji još određeno vrijeme nakon svjesne sedacije lijekom Dexdor.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Sedacija odraslih bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje (JIL)

Najčešće zabilježene nuspojave deksmedetomidina su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija, koje se pojavljuju u približno 25%, 15% odnosno 13% bolesnika.

Hipotenzija i bradikardija također su najčešće kao ozbiljne nuspojave povezane s deksmedetomidinom a pojavile su se u 1,7% odnosno and 0,9% nasumično odabranih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Svjesna sedacija / sedacija u budnom stanju

Najčešće zabilježene nuspojave s deksmedetomidinom u svjesnoj sedaciji navedene su u nastavku (protokoli ispitivanja faze III sadržavali su unaprijed definirane pragove za prijavljivanje promjena u krvnom tlaku, brzini disanja i puls u kao štetnim događajima).

- Hipotenzija (55% u skupini koja je primala deksmedetomidin nasuprot 30% u placebo skupini koja je primala midazolam i fentanil kao medikaciju spasa (engl. *rescue*))
- Respiratorna depresija (38% u skupini koja je primala deksmedetomidin nasuprot 35% u placebo skupini koja je primala midazolam i fentanil kao medikaciju spasa)
- Bradikardija (14% u skupini koja je primala deksmedetomidin nasuprot 4% u placebo skupini koja je primala midazolam i fentanil kao medikaciju spasa)

Tablični popis nuspojava

Podaci o nuspojavama popisani u Tablici 1 sakupljeni su iz podataka kliničkih ispitivanja u jedinicama intenzivnog liječenja.

Nuspojave su razvrstane prema sljedećim kriterijima učestalosti, pri čemu se prvo navode one najčešće: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

Endokrini poremećaji

Nepoznato: Dijabetes insipidus

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Hiperglikemija, hipoglikemija

Manje često: Metabolička acidoza, hipoalbuminemija

Psijatrijski poremećaji

Često: Agitiranost

Manje često: Halucinacije

Srčani poremećaji

Vrlo često: Bradikardija^{1,2*}

Često: Ishemija ili infarkt miokarda, tahikardija

Manje često: Atrioventrikularni blok¹, smanjen minutni volumen srca, srčani zastoj¹

Krvožilni poremećaji:

Vrlo često: Hipotenzija^{1,2*}, hipertenzija^{1,2*}

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo često: Respiratorna depresija^{2,3}

Manje često: Dispneja, apneja

Poremećaji probavnog sustava

Često: Mučnina², povraćanje, suha usta²
Manje često: Distenzija abdomena

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Sindrom ustezanja, hipertermija
Manje često: Nedjelotvornost lijeka, žeđ

¹ Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava

² Nuspojava je zabilježena i u ispitivanjima svjesne sedacije

³ Incidencija je "česta" u ispitivanjima svjesne sedacije

Opis odabranih nuspojava

Klinički značajne hipotenzija ili bradikardija trebaju se liječiti kako je opisano u dijelu 4.4.

U relativno zdravih ispitanika koji nisu bili na intenzivnom liječenju, a davan im je deksmedetomidin, bradikardija je katkad dovela do zastoja sinusnog ritma ili sinusne stanke. Simptomi su reagirali na podizanje nogu i antikolinergike poput atropina ili glikopirolata. U izoliranim se slučajevima, u bolesnika s već postojećom bradikardijom, ona razvila u razdoblja asistole. Također su zabilježeni slučajevi srčanog zastoja, kojem su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok.

Hipertenzija je bila povezana s upotrebom udarne doze, a ta se reakcija može ublažiti izbjegavanjem takve udarne doze ili smanjivanjem brzine infuzije ili veličine udarne doze.

Pedijatrijska populacija

U djece >1 mjeseca postnatalno, pretežno nakon kirurškog zahvata, procijenjivane za liječenje do 24 sata u jedinici intenzivnog liječenja pokazao se sličan sigurnosni profil kao u odraslih. Podaci za novorođenčad (28 – 44 tjedna gestacije) vrlo su ograničeni i odnose se samo na doze održavanja $\leq 0,2 \mu\text{g/kg/h}$. Iz literature je poznat samo jedan slučaj hipotermne bradikardije novorođenčeta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

U podacima iz kliničkih ispitivanja kao i onih sakupljenih nakon stavljanja ovoga lijeka na tržište zabilježeno je nekoliko slučajeva predoziranja deksmedetomidinom. U tim je slučajevima najveća zabilježena brzina infuzije deksmedetomidina bila do $60 \mu\text{g/kg/h}$ u trajanju od 36 minuta i $30 \mu\text{g/kg/h}$ u trajanju od 15 minuta u 20-mjesečnog djeteta odnosno odrasle osobe. Najčešće zabilježene nuspojave povezane s predoziranjem uključuju bradikardiju, hipotenziju, hipertenziju, prejaku sedaciju, respiratornu depresiju i srčani zastoj.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja koje dovede do kliničkih simptoma, infuzija deksmedetomidina treba se usporiti ili zaustaviti. Očekivani su učinci prvenstveno kardiovaskularni, a trebaju se liječiti prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.4). Pri višim koncentracijama hipertenzija može biti izraženija od hipotenzije. U kliničkim se ispitivanjima pojava zastoja sinusnog ritma spontano povlačila ili je

reagirala na liječenje atropinom i glikopirolatom. Reanimacija je bila potrebna u izoliranim slučajevima teškog predoziranja koja su dovela do srčanog zastoja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, drugi hipnotici i sedativi, ATK oznaka: N05CM18

Deksmedetomidin je selektivni agonist alfa-2 receptora sa širokim rasponom farmakoloških značajki. On izaziva simpatolitički učinak smanjivanjem otpuštanja noradrenalina u simpatičkim živčanim završecima. Sedativni učinci ostvaruju se putem smanjenog okidanja lokusa ceruleusa, dominantne noradrenergičke jezgre koja se nalazi u moždanom deblu. Deksmedetomidin ima analgetički učinak, a omogućuje i upotrebu manjih količina anestetika/analgetika. Kardiovaskularni učinci ovise o dozi, a pri manjim brzinama infuzije dominiraju učinci na centralni živčani sustav koji vode do usporavanja srčane frekvencije i snižavanja krvnog tlaka. Kod većih doza prevladavaju periferni vazokonstriktivni učinci koji dovode do povećanja sistemskog vaskularnog otpora i krvnoga tlaka, a uz to se dalje pojačava i bradikardijski učinak. Deksmedetomidin je relativno bez depresivnih učinaka na dišni sustav kad se daje kao monoterapija zdravim ispitanicima.

Sedacija odraslih bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje (JIL)

U placebom kontroliranim ispitivanjima na bolesnicima koji se nakon operacije nalaze u jedinici intenzivnog liječenja, a koji su ranije bili intubirani i sedirani midazolomom ili propofolom, Dexdor je značajno smanjio potrebe i za dodatnim sedativima (midazolom ili propofol) i za opioidima za vrijeme sedacije sve do 24 sata. Većina bolesnika koji su primali deksmedetomidin nije trebala primiti nikakve dodatne sedativne lijekove. Bolesnike se moglo uspješno ekstubirati bez prekida infuzije lijeka Dexdor. Ispitivanja na osobama koje nisu bile u jedinici intenzivnog liječenja potvrdile su kako se Dexdor može sigurno davati bolesnicima bez endotrahealne intubacije, pod uvjetom da ih se odgovarajuće nadzire.

Deksmedetomidin je pokazao slične rezultate kao i midazolam (omjer 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) i propofol (omjer 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) u ciljanom rasponu sedacije u uglavnom nekirurških bolesnika kojima je bila potrebna produžena blaga do umjerena sedacija (RASS 0 do -3) u jedinicama intenzivnog liječenja sve do 14 dana, pri čemu je smanjeno trajanje mehaničke ventilacije u usporedbi s midazolomom i smanjeno vrijeme proteklo do ekstubacije u usporedbi s midazolomom i propofolom. U usporedbi i s propofolom i s midazolomom, bolesnike je bilo lakše probuditi, a bili su suradljiviji i komunikativniji bez obzira na to jesu li imali bolove ili nisu. Bolesnici koji su primali deksmedetomidin češće su patili od hipotenzije i bradikardije, ali su rjeđe patili od tahikardije od onih koji su primali midazolam, a uz sličnu učestalost hipotenzije češće su patili od tahikardije nego oni koji su primali propofol. U ispitivanju je delirij izmjeren prema ljestvici CAM-ICU bio smanjen u usporedbi s midazolomom, a s delirijem povezane nuspojave bile su rjeđe za deksmedetomidin u usporedbi s propofolom. Bolesnici u kojih razina sedacije nije bila dovoljna prebačeni su ili na propofol ili midazolam. Rizik od nedovoljne razine sedacije bio je povećan u bolesnika koje je prije prebacivanja bilo teško sedirati standardnim postupcima.

Podaci o pedijatrijskoj djelotvornosti dobiveni su u dozom kontroliranom ispitivanju u jedinici intenzivnog liječenja na većinom postoperativnoj populaciji u dobi od 1 mjeseca do ≤17 godina. Za približno 50% bolesnika liječenih deksmedetomidinom nije bilo potrebno dodavati midazolam tijekom medijana vremenskog razdoblja od 20,3 sata, niti preko 24 sata. Podaci o liječenju >24 sata nisu dostupni. Podaci za novorođenčad (28 – 44 tjedna gestacije) vrlo su ograničeni i odnose se samo na male doze (≤ 0,2 µg/kg/h) (vidjeti dijelove 5.2 i 4.4). Novorođenčad može biti posebno osjetljiva na bradikardijske učinke lijeka Dexdor uz postojanje hipotermije i u stanjima kada minutni volumen srca ovisi o srčanoj frekvenciji.

U dvostruko slijepim, poredbenim lijekom kontroliranim ispitivanjima u jedinicama intenzivnog liječenja, incidencija supresije kortizola u bolesnika koji primaju deksmedetomidin (n=778) bila je 0,5% u usporedbi s 0% u bolesnika koji su primali bilo midazolam (n=338) ili propofol (n=275). Takva je pojava zabilježena kao blaga (1 slučaj) i umjerena (3 slučaja).

Sedacija u postupku / budnom stanju

Sigurnost i učinkovitost deksmedetomidina za sedaciju neintubiranih bolesnika prije i/ili tijekom kirurških i dijagnostičkih postupaka procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa multicentrična klinička ispitivanja kontrolirana placebom.

- U prvom su ispitivanju bolesnici podvrgnuti elektivnim operacijama/postupcima pod nadziranom anesteziološkom njegom i lokalnom/regionalnom anestezijom randomizirani za primanje infuzije udarne doze deksmedetomidina od 1 µg/kg (n=129) ili 0,5 µg/kg (n=134), odnosno placebo (obična fiziološka otopina; n=63) tijekom 10 minuta, nakon čega je slijedila infuzija održavanja započeta uz 0,6 µg/kg/h. Infuzija održavanja lijekom koji se ispituje mogla se titrirati od 0,2 µg/kg/h do 1 µg/kg/h. Udio bolesnika u kojih je postignuta ciljna razina sedacije (prema ljestvici promatračeve procjene budnosti/sedacije ≤ 4) bez potrebe za *rescue* midazolamom iznosio je 54% bolesnika za one koji su primali deksmedetomidin od 1 µg/kg i 40% bolesnika koji su primali deksmedetomidin od 0,5 µg/kg nasuprot 3% bolesnika koji su primali placebo. Razlika rizika u udjelu ispitanika koji su slučajnim odabirom stavljeni u skupinu koja je primala deksmedetomidin od 1 µg/kg i onih koji su stavljeni u skupinu koja je primala deksmedetomidin od 0,5 µg/kg, a da im nije bio potreban *rescue* midazolam, iznosila je 48% (95% CI: 37% – 57%) i 40% (95% CI: 28% – 48%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Medijan (raspon) *rescue* doze midazolama bio je 1,5 (0,5 – 7,0) mg u skupini koja je primala deksmedetomidin od 1,0 µg/kg, 2,0 (0,5 – 8,0) mg u skupini koja je primala deksmedetomidin od 0,5 µg/kg i 4,0 (0,5 – 14,0) mg u skupini koja je primala placebo. Razlika srednjih vrijednosti doze *rescue* midazolama u skupini koja je primala deksmedetomidin od 1 µg/kg i skupini koja je primala deksmedetomidin od 0,5 µg/kg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo iznosila je -3,1 mg (95% CI: -3,8 – -2,5) i -2,7 mg (95% CI: -3,3 – -2,1), i to u korist deksmedetomidina. Medijan vremena do prve *rescue* doze iznosio je 114 minuta u skupini koja je primala deksmedetomidin od 1,0 µg/kg, 40 minuta u skupini koja je primala deksmedetomidin od 0,5 µg/kg i 20 minuta u skupini koja je primala placebo.
- U drugom su ispitivanju bolesnici koji su budni podvrgnuti fiberoptičkoj intubaciji uz topikalnu anesteziju randomizirani za primanje infuzije udarne doze deksmedetomidina od 1 µg/kg (n=55) ili placebo (obična fiziološka otopina) (n=50) tijekom 10 minuta, nakon čega je slijedila fiksna infuzija održavanja od 0,7 µg/kg/h. Da bi se održala razina sedacije prema Ramsayevoj ljestvici ≥ 2 , za 53% bolesnika koji su primali deksmedetomidin nije bio potreban *rescue* midazolam naspram 14 % bolesnika koji su primali placebo. Razlika rizika u udjelu ispitanika koji su slučajnim odabirom stavljeni u skupinu koja je primala deksmedetomidin, a da im nije bio potreban *rescue* midazolam, iznosila je 43% (95% CI: 23% – 57%) u usporedbi s skupinom koja je primala placebo. Srednja vrijednost *rescue* doze midazolama iznosila je 1,1 mg u skupini koja je primala deksmedetomidin, a 2,8 mg u skupini koja je primala placebo. Razlika u srednjim vrijednostima *rescue* doze midazolama iznosila je -1,8 mg (95% CI: -2,7 – -0,86) u korist deksmedetomidina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva deksmedetomidina ocjenjivana su prilikom kratkotrajnog i.v. davanja u zdravih dobrovoljaca te prilikom dugotrajne infuzije u bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Distribucija

Deksmedetomidin pokazuje dispozicijski model s dva odjeljka. U zdravih dobrovoljaca on pokazuje brzu fazu distribucije s centralnom procjenom poluvremena distribucije ($t_{1/2\alpha}$) od približno 6 minuta.

Srednja procijenjena vrijednost poluvremena konačne eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi približno 1,9 do 2,5 h (min. 1,35, maks. 3,68 h) a srednja procijenjena vrijednost distribucijskog volumena u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) je približno 1,16 do 2,16 l/kg (90 do 151 litre). Plazmatski klirens (Cl) ima srednju procijenjenu vrijednost od 0,46 do 0,73 l/h/kg (35,7 do 51,1 l/h). Srednja vrijednost tjelesne mase povezana s navedenim procjenama V_{ss} -a i Cl-a bila je 69 kg. Plazmatska farmakokinetika deksmedetomidina slična je u bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja nakon davanja infuzije >24 h. Procijenjeni farmakokinetički parametri iznose: $t_{1/2}$ približno 1,5 sat, V_{ss} približno 93 litara, a Cl približno 43 l/h. Farmakokinetički podaci za deksmedetomidin linearni su u rasponu doze od 0,2 do 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, a on se ne nakuplja kod liječenja koja traju do 14 dana. Deksmetomidin se 94% veže na proteine plazme. Vežanje za proteine plazme konstantno je u rasponu koncentracija od 0,85 do 85 ng/ml. Deksmetomidin se veže i na humani serumski albumin i na alfa-1-kiseli glikoprotein pri čemu je serumski albumin glavni vezni protein deksmedetomidina u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Deksmetomidin se eliminira opsežnim metabolizmom u jetri. Tri su tipa početnih metaboličkih reakcija; izravna N-glukuronidacija, izravna N-metilacija i citokromom P450 katalizirana oksidacija. Dva najzastupljenija metabolita deksmedetomidina u optoku su dva izomerna N-glukuronida. Metabolit H-1, N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid, također je glavni produkt biotransformacije deksmedetomidina u optoku. Citokrom P-450 katalizira stvaranje dva manje zastupljena metabolita u optoku, 3-hidroksimetil deksmedetomidina koji nastaje hidroksilacijom na 3-metilnoj skupini deksmedetomidina, te spoja H-3 koji nastaje oksidacijom u imidazolskom prstenu. Dostupni podaci govore kako se stvaranje oksidiranih metabolita posreduje s nekoliko oblika CYP-a (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19). Ovi metaboliti imaju zanemarivo farmakološko djelovanje.

Nakon i.v. davanja radiooznačenog deksmedetomidina, prosječno je 95% radioaktivnosti nakon devet dana bilo pronađeno u urinu, a 4% u fecesu. Glavni su urinarni metaboliti dva izomerna N-glukuronida, koji zajedno nose približno 34% doze i N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid koji nosi 14,51% doze. Manjinski metaboliti deksmedetomidin karboksilna kiselina, 3-hidroksimetil deksmedetomidin i njegov O-glukuronid pojedinačno su nosili 1,11 do 7,66% doze. U urinu je pronađeno manje od 1% neizmijenjena izvorna lijeka. Približno 28% urinarnih metabolita predstavljaju neodređeni metaboliti manjeg značaja.

Posebne populacije

U odnosu na razliku u dobi i spolu nisu pronađene nikakve veće farmakokinetičke razlike.

Vežanje deksmedetomidina za proteine plazme smanjeno je u osoba s poremećajem rada jetre, u usporedbi sa zdravim osobama. Srednja vrijednost postotka nevezana deksmedetomidina u plazmi bila je u rasponu od 8,5% u zdravih osoba do 17,9% u osoba s teškim poremećajem rada jetre. U osoba s različitim stupnjevima poremećaja rada jetre (stadij A, B ili C prema Child-Pughu) jetreni klirens deksmedetomidina je smanjen, a $t_{1/2}$ plazmatske eliminacije se produžen. Srednje vrijednosti plazmatskog klirensa nevezanog deksmedetomidina u osoba s blagim, srednjim i teškim poremećajima rada jetre bile su 59%, 51% odnosno 32% vrijednosti zabilježenih u normalnih zdravih osoba. Srednja vrijednost $t_{1/2}$ u osoba s blagim, umjereni ili teškim poremećajima rada jetre bila je povećana na 3,9; 5,4 odnosno 7,4 sati. Iako se deksmedetomidin dozira s obzirom na učinak, možda će biti nužno razmotriti smanjivanje početne doze ili doze održavanja u bolesnika s poremećajem rada jetre, ovisno o težini poremećaja i reakciji.

Farmakokinetička svojstva deksmedetomidina u osoba s teškim poremećajem rada bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) jednaka su onima u zdravih osoba.

Podaci za novorođenčad (28 – 44 tjedna gestacije) do djece u dobi od 17 godina su ograničeni. Poluvijek deksmedetomidina u djece (1 mjesec do 17 godina) je sličan onome u odraslih, ali u novorođenčadi (mlađoj od 1 mjeseca) čini se dužim. U dobnim skupinama 1 mjesec do 6 godina, plazmatski klirens usklađen s tjelesnom masom bio je viši, ali je u starije djece snižen. Plazmatski

klirens usklađen s tjelesnom masom u novorođenčadi (mlade od 1 mjeseca) bio je niži (0,9 l/h/kg) nego u starijih skupina, zbog nezrelosti. Dostupni podaci sažeti su u sljedećoj tablici;

Dob	N	Srednja vrijednost (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	t _{1/2} (h)
Ispod 1 mjeseca	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 do < 6 mjeseci	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 do < 12 mjeseci	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 do < 24 mjeseci	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 do < 6 godina	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 do < 17 godina	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, deksmedetomidin nije pokazao nikakav učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora, a kod štakora i kunića nisu zapaženi nikakvi teratogeni učinci. U ispitivanju na kunićima intravenska je primjena maksimalne doze, 96 µg/kg/dnevno, dovelo do izloženosti sličnih onima zapaženima u kliničkim uvjetima. Kod štakora je supkutana primjena s maksimalnom dozom, 200 µg/kg/dnevno, dovelo do povećanja embriofetalne smrtnosti i smanjenja fetalne tjelesne mase. Ti su učinci povezani s očitom toksičnošću za majke. Smanjena je fetalna tjelesna masa zabilježena i u istraživanju plodnosti štakora pri dozi od 18 µg/kg/dnevno, a nju je pratila i odgođena osifikacija pri dozi od 54 µg/kg/dnevno. Zapažene razine izloženosti kod štakora bile su ispod raspona izloženosti u kliničkim uvjetima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Ispitivanja kompatibilnosti pokazala su mogućnost adsorpcije deksmedetomidina na neke tipove prirodnih guma. Iako se deksmedetomidin dozira prema učinku, preporučuje se upotrebljavati dijelove opreme sa sintetičkim ili obloženim brtvilima od prirodne gume.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u upotrebi dokazana je u trajanju od 24 sata pri 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornosti su korisnika i obično ne bi smjeli iznositi dulje od 24 sata pri 2° do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati ampule ili bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ampule od stakla tipa I volumena 2 ml
bočice od stakla tipa I od 2, 5 ili 10 ml (s volumenom punjenja 2, 4 i 10 ml), sivi čep od brombutilne gume s fluoropolimernom oblogom

Veličine pakiranja

5 x 2 ml ampule
25 x 2 ml ampule
5 x 2 ml bočice
4 x 4 ml bočice
4 x 10 ml bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ampule i bočice namijenjene su samo za primjenu u jednog bolesnika.

Priprema otopine

Dexdor se može razrijediti otopinom glukoze koncentracije 50 mg/ml (5%), Ringerovom otopinom, otopinom manitola ili natrijevog klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9%) za injekcije, kako bi se prije primjene postigla potrebna koncentracija od 4 mikrograma/ml ili 8 mikrograma/ml. U donjoj tablici pogledajte volumene potrebne za pripremu infuzije.

Ako je potrebna koncentracija od 4 mikrograma/ml:

Volumen Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za infuziju	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Ako je potrebna koncentracija od 8 mikrograma/ml:

Volumen Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
---	---	--------------------------------

infuziju		
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Otopinu treba nježno protresti kako bi se dobro promiješala.

Dexdor treba prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje.

Pokazalo se kako je Dexdor kompatibilan kada se primjenjuje sa sljedećim intravenskim tekućinama i lijekovima:

Ringerov laktat, 5%-tna otopina glukoze, otopina natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%), otopina manitola koncentracije 200 mg/ml (20%), natrijev tiopental, etomidat, vekuronijev bromid, pankuronijev bromid, sukcinilkolin, atrakurijev besilat, mivakurijev klorid, rokuronijev bromid, glikopirolatbromid, fenilefrinklorid, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfinsulfat, fentanilcitrat i nadomjestak plazme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. rujna 2011.
Datum posljednje obnove: 26. svibnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju
deksmedetomidin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži deksmedetomidinklorid u količini koja odgovara 100 mikrograma deksmedetomidina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev klorid i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

5 x 2 ml ampule
25 x 2 ml ampule
5 x 2 ml bočice
4 x 4 ml bočice
4 x 10 ml bočice

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Dexdor se mora upotrijebiti neposredno nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati ampule/bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
AMPULE ILI BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Dexdor 100 mikrograma/ml sterilni koncentrat
deksmedetomidin
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 µg/2 ml
400 µg/4 ml
1000 µg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju deksmedetomidin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Dexdor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Dexdor
3. Kako primjenjivati Dexdor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dexdor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dexdor i za što se koristi

Dexdor sadrži djelatnu tvar deksmedetomidin koja pripada skupini lijekova pod nazivom sedativi. Upotrebljava se za sedaciju (stanje smirenosti, pospanosti ili sna) odraslih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja ili za sedaciju u budnom stanju tijekom različitih dijagnostičkih ili kirurških postupaka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Dexdor

Ne smijete primiti Dexdor

- ako ste alergični na deksmedetomidin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate neke poremećaje ritma rada srca (srčani blok 2. ili 3. stupnja)
- ako imate vrlo nizak krvni tlak koji ne reagira na liječenje
- ako ste nedavno imali moždani udar ili drugo teško stanje koje je utjecalo na dotok krvi u mozak.

Upozorenja i mjere opreza

Prije no što primite ovaj lijek, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru o bilo čemu od niže navedenog jer Dexdor treba upotrebljavati oprezno:

- ako vam je srčana frekvencija neuobičajeno niska (bilo zbog bolesti ili vrlo dobre tjelesne kondicije), jer može povećati rizik od srčanog zastoja
- ako patite od niskoga krvnoga tlaka
- ako patite od malena volumena krvi, primjerice nakon krvarenja
- ako patite od nekih srčanih poremećaja
- ako ste starija osoba
- ako patite od nekog neurološkog poremećaja (primjerice, ozljeda glave ili leđne moždine ili moždani udar)
- ako patite od teških problema s jetrom
- ako ste ikada nakon uzimanja nekih lijekova, osobito anestetika, imali tešku vrućicu.

Ovaj lijek može uzrokovati izlučivanje veće količine urina i prekomjernu žeđ, obratite se liječniku ako se pojave ove nuspojave. Za više informacija pogledajte dio 4.

Povećan rizik od smrtnosti zabilježen je u bolesnika u dobi od 65 godina i mlađih pri primjeni ovoga lijeka, osobito u bolesnika koji su primljeni u jedinicu za intenzivno liječenje iz drugih razloga koji ne spadaju pod skrb nakon operativnog zahvata, s težim stanjem bolesti pri prijemu u jedinicu za intenzivno liječenje i u mlađoj dobi. Liječnik će odlučiti je li ovaj lijek još uvijek prikladan za Vas. Liječnik će uzeti u obzir koristi i rizike ovoga lijeka za Vas, u usporedbi s liječenjem drugim sedativima.

Drugi lijekovi i Dexdor

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu pospješiti djelovanje lijeka Dexdor:

- lijekovi koji pomažu usnivanju ili izazivaju sedaciju (npr. midazolam i propofol)
- jaki lijekovi protiv bolova (npr. opioidi poput morfina i kodeina)
- anestetici (npr. sevofluran i izofluran).

Uzimate li lijekove koji snižavaju krvni tlak i srčanu frekvenciju, njihovo uzimanje zajedno s lijekom Dexdor može taj učinak pojačati. Dexdor se ne smije koristiti zajedno s lijekovima koji uzrokuju privremenu paralizu.

Trudnoća i dojenje

Dexdor se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ili dojenja osim ako to nije izrazito nužno. Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dexdor ima velik utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nakon primanja lijeka Dexdor ne smijete upravljati vozilima ni strojevima niti raditi u opasnim uvjetima sve dok njegovo djelovanje potpuno ne prestane. Pitajte svojeg liječnika kada možete ponovno nastaviti s tim aktivnostima i vratiti se na takva radna mjesta.

Pomoćne tvari

Dexdor sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Dexdor

Bolnička intenzivna njega

Dexdor vam daje liječnik ili medicinska sestra u bolničkoj jedinici intenzivnog liječenja.

Svjesna sedacija / sedacija u budnom stanju

Dexdor će vam dati liječnik ili medicinska sestra prije i/ili tijekom dijagnostičkih ili kirurških postupaka za koje je potrebna sedacija, tj. svjesna sedacija / sedacija u budnom stanju.

Vaš će liječnik odrediti koja vam doza odgovara. Količina lijeka Dexdor ovisi o vašoj dobi, tjelesnoj veličini, općem zdravstvenom stanju, potrebnoj razini sedacije i vašim reakcijama na ovaj lijek. Liječnik vam može dozu promijeniti prema potrebi, a tijekom liječenja pratit će vaše srce i krvni tlak.

Dexdor se razrjeđuje te vam se daje u obliku infuzije (ukapavanja) u venu.

Nakon sedacije/buđenja

- Liječnik će vas držati pod medicinskim nadzorom još nekoliko sati nakon sedacije da bi bio siguran da se osjećate dobro.
- Ne smijete ići kući bez pratnje.
- Još neko vrijeme nakon primanja lijeka Dexdor nije preporučljivo uzimati lijekove za spavanje, lijekove za sedaciju ili jake lijekove protiv boli. S liječnikom razgovarajte o upotrebi tih lijekova i uzimanju alkohola.

Ako primite više lijeka Dexdor nego što ste trebali

Primite li previše lijeka Dexdor, mogao bi vam se sniziti ili povisiti krvni tlak, usporiti puls, možda ćete disati sporije i osjećati se pospanije. Vaš će liječnik znati kako vas, s obzirom na vaše stanje, liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- niska srčana frekvencija
- nizak ili visok krvni tlak.
- promjene u načinu disanja ili prestanak disanja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bolovi u prsištu ili srčani udar
- visoka srčana frekvencija
- nizak ili visok šećer u krvi
- mučnina, povraćanje ili suha usta
- nemir
- visoka temperatura
- simptomi nakon prestanka uzimanja lijeka

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- smanjena srčana funkcija, srčani zastoj
- oticanje trbuha
- žeđ
- stanje u kojemu se u tijelu nalazi previše kiseline
- niska razina albumina u krvi
- nedostatak zraka
- halucinacije
- nedovoljna djelotvornost lijeka.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- izlučivanje veće količine urina i prekomjerna žeđ – mogu biti simptomi hormonalnog poremećaja zvanog dijabetes insipidus. Obratite se liječniku ako se ti simptomi pojave.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Dexdor

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznaka „EXP“ i „Rok valjanosti“.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati ampule ili bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dexdor sadrži

- Djelatna tvar je deksmedetomidin. Jedan ml koncentrata sadrži deksmedetomidinklorid u količini koja odgovara 100 mikrograma deksmedetomidina.
- Drugi sastojci su natrijev klorid i voda za injekcije.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina (u obliku deksmedetomidinklorida). Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina (u obliku deksmedetomidinklorida). Jedna bočica od 4 ml sadrži 400 mikrograma deksmedetomidina (u obliku deksmedetomidinklorida). Jedna bočica od 10 ml sadrži 1000 mikrograma deksmedetomidina (u obliku deksmedetomidinklorida).

Koncentracija konačne otopine nakon razrjeđivanja treba biti 4 mikrograma/ml ili 8 mikrograma/ml.

Kako Dexdor izgleda i sadržaj pakiranja

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
Koncentrat je bistra, bezbojna otopina.

Spremnici

staklene ampule od 2 ml
staklena bočica od 2, 5 ili 10 ml

Veličine pakiranja

5 x 2 ml ampule
25 x 2 ml ampule
5 x 2 ml bočica
4 x 4 ml bočice
4 x 10 ml bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

Proizvođač

Orion Corporation
Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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.Ε

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

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

Malta
Orion Corporation
Tel: + 358 10 4261

România
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju

Način primjene

Dexdor smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici stručni u postupanju s bolesnicima kojima je potrebno intenzivno liječenje ili u davanju anestezije bolesnicima u operacijskoj dvorani. Mora se primjenjivati samo kao razrijeđena intravenska infuzija putem uređaja za kontroliranu infuziju.

Priprema otopine

Dexdor se može razrijediti otopinom glukoze koncentracije 50 mg/ml (5%), Ringerovom otopinom, otopinom manitola ili natrijevog klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9%) za injekcije kako bi se prije primjene postigla potrebna koncentracija od 4 mikrograma/ml ili 8 mikrograma/ml. U donjoj tablici pogledate volumene potrebne za pripremu infuzije.

Ako je potrebna koncentracija od 4 mikrograma/ml:

Volumen Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za infuziju	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Ako je potrebna koncentracija od 8 mikrograma/ml:

Volumen Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
---	---	--------------------------------

infuziju		
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Otopinu treba nježno protresti kako bi se dobro promiješala.

Dexdor treba prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje.

Pokazalo se kako je Dexdor kompatibilan kada se primjenjuje sa sljedećim intravenskim tekućinama i lijekovima:

Ringerov laktat, 5%-tna otopina glukoze, otopina natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%), otopina manitola koncentracije 200 mg/ml (20%), natrijev tiopental, etomidat, vekuronijev bromid, pankuronijev bromid, sukcinilkolin, atrakurijev besilat, mivakurijev klorid, rokuronijev bromid, glikopiroilatbromid, fenilefrinklorid, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfinsulfat, fentanilcitrat i nadomjestak plazme.

Ispitivanja kompatibilnosti pokazala su mogućnost adsorpcije deksmedetomidina na neke tipove prirodnih guma. Iako se deksmedetomidin dozira prema učinku, preporučljivo je upotrebljavati dijelove opreme sa sintetičkim ili obloženim brtvilima od prirodne gume.

Rok valjanosti

Kemijska i fizikalna stabilnost u upotrebi dokazana je u trajanju od 24 sata pri 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli iznositi dulje od 24 sata pri 2° do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.