

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dexmedetomidine Accord 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 100 mikrograma deksmedetomidina u obliku deksmedetomidinklorida.

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 vidjeti 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 (na Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) odgovara vrijednosti od 0 do -3).

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 (na Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) odgovara vrijednosti od 0 do -3).

Samo za primjenu u bolnici. Dexmedetomidine Accord smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici stručni u postupanju s bolesnicima kojima je potrebno intenzivno liječenje.

Doziranje

Kod bolesnika koji su već intubirani i sedirani može se prijeći na deksmedetomidin uz početnu brzinu infundiranja 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. Kod slabih bolesnika treba razmotriti nižu početnu brzinu infundiranja. Dexmedetomidin je vrlo potentan lijek pa je brzina infundiranja dana po **sat**u. Nakon prilagođavanja doze, nova stabilna razina sedacije možda neće biti postignuta do sat vremena.

Maksimalna doza

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

Primjena udarne početne doze lijeka Dexmedetomidine Accord 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 deksmedetomidina u razdoblju dužem od 14 dana. Primjenu deksmedetomidina 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.

Dexmedetomidine Accord smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici educirani za anesteziju bolesnika u operacijskoj dvorani ili tijekom dijagnostičkih postupaka. Kada se Dexmedetomidine Accord 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.

Dexmedetomidine Accord se primjenjuje kao infuzija početne 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 opiodi, midazolam ili propofol) preporučuju se u slučajevima bolnih postupaka ili potrebe za dubljom razinom sedacije. Farmakokinetički poluvijek distribucije deksmedetomidina 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 deksmedetomidina.

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 kod 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 tog rizika o dozi.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost deksmedetomidina 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

Dexmedetomidine Accord se smije primjenjivati samo kao razrijeđena intravenska infuzija putem uređaja za kontroliranu infuziju.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Uznapređovali 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

Dexmedetomidine Accord je namijenjen za upotrebu na odjelu intenzivnog liječenja, u operacijskoj dvorani i tijekom dijagnostičkih postupaka. Upotreba u drugim uvjetima se ne preporučuje. Tijekom infundiranja lijeka Dexmedetomidine Accord kod svih se bolesnika mora provoditi neprekidno praćenje rada srca. Kod 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

Dexmedetomidine Accord 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.

Kod nekih bolesnika koji su primali deksmedetomidin zabilježeno je 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.

Dexmedetomidine Accord 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.

Dexmedetomidine Accord se ne preporučuje za sedaciju kojom upravlja bolesnik. Nisu dostupni odgovarajući podaci.

Ako se Dexmedetomidine Accord 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 za postupke, uključujući udarnu dozu. 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 kod bolesnika s izrazito nestabilnim kardiovaskularnim sustavom.

Kod davanja deksmedetomidina bolesnicima s postojećom bradikardijom potreban je oprez. Podaci o učincima deksmedetomidina 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 kod 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 leđne 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 kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili teškom cerebrovaskularnom bolesti pa njih treba strogo nadzirati. Smanjivanje doze ili prekid davanja infuzije treba razmotriti kod bolesnika kod kojih se razviju 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

Oprez 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 kod 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.

Dexmedetomidine Accord 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 anestheticima, sedativima, hipnoticima i opioidima vjerojatno će pojačati djelovanje, uključujući sedativne, anestezičke i kardiorespiratorne učinke. Posebna su ispitivanja 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 ispitivana 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 kod 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). Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord.

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 bile su također najčešće ozbiljne nuspojave povezane s deksmedetomidinom a pojavile su se kod 1,7% odnosno 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 srčanoj frekvenciji 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 *rescue* medikaciju
- Bradikardija (14 % u skupini koja je primala deksmedetomidin nasuprot 4 % u placebo skupini koja je primala midazolam i fentanil kao *rescue* medikaciju

Tablični popis nuspojava

Podaci o nuspojavama popisani u Tablici 1 sakupljeni su iz objedinjenih 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, žed

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.

Kod 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, kod 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 infundiranja ili veličine udarne doze.

Pedijatrijska populacija

Kod djece >1 mjeseca postnatalno, pretežno nakon kirurškog zahvata, procijenjivane za liječenje do 24 sata u jedinici intenzivnog liječenja pokazao se sličan sigurnosni profil kao kod 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 infundiranja 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 kod 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: Psiholeptici, 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 smanjenje količine upotrijebljenih anestetika/analgetika. Kardiovaskularni učinci ovise o dozi, a pri manjim brzinama infundiranja 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 u bolesnika koji se nakon operacije nalaze u jedinici intenzivnog liječenja, a koji su ranije bili intubirani i sedirani midazolamom ili propofolom, deksmedetomidin je značajno smanjio potrebe i za dodatnim (*rescue*) sedativima (midazolam 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 deksmedetomidina. Ispitivanja na osobama koje nisu bile u jedinici intenzivnog liječenja potvrdile su kako se deksmedetomidin 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 kod 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 midazolamom i smanjeno vrijeme proteklo do ekstubacije u usporedbi s midazolamom i propofolom. U usporedbi i s propofolom i s midazolamom, 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 midazolamom, a s delirijem povezani štetni događaji bili su rjeđi za deksmedetomidin u usporedbi s propofolom. Bolesnici kod kojih razina sedacije nije bila dovoljna prebačeni su ili na propofol ili midazolam. Rizik od nedovoljne razine sedacije bio je povećan kod 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 *rescue* 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 ($\leq 0,2$ $\mu\text{g/kg/h}$) (vidjeti dijelove 5.2 i 4.4). Novorođenčad može biti posebno osjetljiva na bradikardijske učinke lijeka Dexmedetomidine Accord 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 kod bolesnika koji primaju deksmedetomidin (n=778) bila je

0,5% u usporedbi s 0% kod 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 djelotvornost 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 kod zdravih dobrovoljaca te prilikom dugotrajne infuzije kod bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Distribucija

Deksmedetomidin pokazuje dispozicijski model s dva odjeljka. Kod 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 (Vss) 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 Vss-a i Cl-a bila je 69 kg. Plazmatska farmakokinetika deksmedetomidina slična je kod bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja nakon davanja infuzije >24 h. Procijenjeni farmakokinetički parametri iznose: $t_{1/2}$ približno 1,5 sat, Vss približno 93 litara, a Cl približno 43 l/h. Farmakokinetički podaci za deksmedetomidin linearni su u rasponu doze od 0,2 do 1,4 µg/kg/h, a on se ne nakuplja kod liječenja koja traju do 14 dana. Deksmetomidin se 94% veže na proteine plazme. Vezanje 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-kiselu 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 je stvaranje oksidiranih metabolita posredovano 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 karboksilatna 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.

Vezanje deksmedetomidina za proteine plazme smanjeno je kod osoba s poremećajem rada jetre, u usporedbi sa zdravim osobama. Srednja vrijednost postotka nevezana deksmedetomidina u plazmi bila je u rasponu od 8,5% kod zdravih osoba do 17,9% kod osoba s teškim poremećajem rada jetre. Kod 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 kod osoba s blagim, srednjim i teškim poremećajima rada jetre bile su 59%, 51% odnosno 32% vrijednosti zabilježenih kod normalnih zdravih osoba. Srednja vrijednost $t_{1/2}$ kod 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 kod bolesnika s poremećajem rada jetre, ovisno o težini poremećaja i reakciji.

Farmakokinetička svojstva deksmedetomidina kod osoba s teškim poremećajem rada bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) jednaka su onima kod 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 (mlađe od 1 mjeseca) je on duži. U dobnim skupinama 1 mjesec do 6 godina, plazmatski klirens prilagođen za tjelesnu masu bio je viši, ali je kod starije djece snižen. Plazmatski klirens prilagođen za tjelesnu masu u novorođenčadi (mlađe 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 ispitivanju plodnosti štakora pri dozi od 18 µg/kg/dan, a nju je pratila i odgođena osifikacija pri dozi od 54 µg/kg/dan. 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

2 godine

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u upotrebi dokazana je u trajanju od 72 sata pri 25 °C te pri 2 do 8 °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 bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od stakla tipa I od 2, 6 ili 10 ml (s volumenom punjenja od 2, 4 i 10 ml), gumeni čep i aluminijski prsten s bijelim „flip-off“ poklopcem.

Veličine pakiranja

1 x bočica od 2 ml
4 x bočica od 2 ml
5 x bočica od 2 ml
25 x bočica od 2 ml
1 x bočica od 4 ml
4 x bočica od 4 ml
5 x bočica od 4 ml
1 x bočica od 10 ml
4 x bočica od 10 ml
5 x bočica od 10 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice su namijenjene samo za primjenu u jednog bolesnika.

Priprema otopine

Dexmedetomidine Accord se može razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze (50 mg/ml), Ringerovom otopinom, otopinom manitola ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) 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 Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za infuziju	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
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.

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

Pokazalo se kako je Dexmedetomidine Accord kompatibilan kada se primjenjuje sa sljedećim intravenskim otopinama i lijekovima:

Ringerov laktat, 5%-tna otopina glukoze, 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml), 20%-tna otopina manitola (200 mg/ml), 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španjolska

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

200 mikrograma/2 ml
EU/1/19/1418/001-004

400 mikrograma/4 ml
EU/1/19/1418/005-007

1000 mikrograma/10 ml
EU/1/19/1418/008-010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2020. godine

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(I) ODGOVORAN(NI) 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(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.

Ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Španjolska

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nizozemska

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 periodičkih izvješća o neškodljivosti 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**

Dexmedetomidine Accord 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju
deksmedetomidin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 100 mikrograma deksmedetomidina u obliku deksmedetomidinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev klorid i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 x bočica od 2 ml
4 x bočica od 2 ml
5 x bočica od 2 ml
25 x bočica od 2 ml
1 x bočica od 4 ml
4 x bočica od 4 ml
5 x bočica od 4 ml
1 x bočica od 10 ml
4 x bočica od 10 ml
5 x bočica od 10 ml

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 nakon razrjeđivanja.
Lijek 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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočice čuvati 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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španjolska

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

200 mikrograma/2 ml
EU/1/19/1418/001-004

400 mikrograma/4 ml
EU/1/19/1418/005-007

1000 mikrograma/10 ml
EU/1/19/1418/008-010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje 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
BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Dexmedetomidine Accord 100 mikrograma/ml sterilni koncentrat
deksmedetomidin
Za intravensku primjenu (i.v.)

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

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

1. Što je Dexmedetomidine Accord i za što se koristi

Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord

Ne smijete primiti Dexmedetomidine Accord

- 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 Dexmedetomidine Accord 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 ozbiljnu 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 Dexmedetomidine Accord

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 Dexmedetomidine Accord:

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

Uzimate li lijekove koji snižavaju krvni tlak i brzinu srčanih otkucaja, njihovo uzimanje zajedno s lijekom Dexmedetomidine Accord može taj učinak pojačati. Dexmedetomidine Accord se ne smije koristiti zajedno s lijekovima koji uzrokuju privremenu paralizu.

Trudnoća i dojenje

Dexmedetomidine Accord 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

Dexmedetomidine Accord ima velik utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nakon primanja lijeka Dexmedetomidine Accord 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

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

3. Kako primjenjivati Dexmedetomidine Accord

Bolnička intenzivna njega

Dexmedetomidine Accord Vam daje liječnik ili medicinska sestra u bolničkoj jedinici intenzivnog liječenja.

Svjesna sedacija / sedacija u budnom stanju

Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord 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.

Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord nego što ste trebali

Primite li previše lijeka Dexmedetomidine Accord, 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 (*moгу se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

- spori srčani otkucaji
- nizak ili visok krvni tlak.
- promjene u načinu disanja ili prestanak disanja

Često (*moгу se javiti u do 1 na 10 osoba*)

- bolovi u prsnoj koži ili srčani udar
- brzi srčani otkucaji
- nizak ili visok šećer u krvi
- mučnina, povraćanje ili suha usta
- nemir
- visoka temperatura
- simptomi nakon prestanka uzimanja lijeka

Manje često (*moгу 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 Dexmedetomidine Accord

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. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u upotrebi dokazana je u trajanju od 72 sata pri 25 °C te pri 2 do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja razrijeđenog lijeka 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.

Lijek nemojte koristiti ako primijetite promjenu boje ili vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dexmedetomidine Accord 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 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 Dexmedetomidine Accord izgleda i sadržaj pakiranja

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

Spremnici

staklene bočice od 2, 6 ili 10 ml

Veličine pakiranja

1 x bočica od 2 ml
4 x bočica od 2 ml
5 x bočica od 2 ml
25 x bočica od 2 ml
1 x bočica od 4 ml
4 x bočica od 4 ml
5 x bočica od 4 ml
1 x bočica od 10 ml
4 x bočica od 10 ml
5 x bočica od 10 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španjolska

Manufacturer:

Ili

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice
Poljska

Ili

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Španjolska

Ili

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

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:

Dexmedetomidine Accord 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju

Način primjene

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

Priprema otopine

Dexmedetomidine Accord se može razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze (50 mg/ml), Ringerovom otopinom, otopinom manitola ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) 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 Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za infuziju	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
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.

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

Pokazalo se kako je Dexmedetomidine Accord kompatibilan kada se primjenjuje sa sljedećim intravenskim otopinama i lijekovima:

Ringerov laktat, 5%-tna otopina glukoze, 0,9% otopina natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml), 20% otopina manitola (200 mg/ml), natrijev tiopental, etomidat, vekuronijev bromid, pankuronijev bromid, sukcinilkolin, atrakurijev besilat, mivakurijev klorid, rokuronijev bromid, glikopirrolatbromid, 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 72 sata pri 25 °C te pri 2 do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja razrijeđenog lijeka 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.