

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

▲ **Deksmedetomidin EVER Pharma**

100 mikrograma/ml

koncentrat za otopinu za infuziju

deksmedetomidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Svaka ampula s 2 ml sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina.

Svaka ampula s 4 ml sadrži 400 mikrograma deksmedetomidina.

Svaka ampula s 10 ml sadrži 1000 mikrograma deksmedetomidina.

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

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadrži manje od 1 mmol (oko 3,5 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci 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

1. U jedinicama intenzivnog liječenja za sedaciju odraslih bolesnika za koje potrebna razina sedacije nije dublja od one za buđenje verbalnom stimulacijom (što odgovara stepenu 0 do -3 po Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)).
2. Za sedaciju neintubiranih odraslih bolesnika prije i/ili tokom dijagnostičkih ili hirurških postupaka koji zahtijevaju proceduralnu/svjesnu sedaciju.

4.2 Doziranje i način primjene

Indikacija 1: U jedinicama intenzivnog liječenja za sedaciju odraslih bolesnika za koje potrebna razina sedacije nije dublja od one za buđenje verbalnom stimulacijom (što odgovara stepenu 0 do -3 po Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)). Doziranje za sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja

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

Kod 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 postepeno 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 infuzije. Deksmedetomidin je vrlo jak lijek pa je brzina infuzije 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 lijeka Deksmetomidin EVER Pharma treba primijeniti drugo sredstvo za sedaciju.

Primjena udarne inicijalne doze lijeka Deksmetomidin EVER Pharma ne preporučuje se u jedinicama intenzivnog liječenja jer se povezuje s povećanjem neželjenih dejstava. Do uspostavljanja kliničkih učinaka lijeka Deksmetomidin EVER Pharma mogu se, prema potrebi, davati propofol ili midazolam.

Trajanje

Nema iskustava s primjenom lijeka Deksmetomidin EVER Pharma u periodu dužem od 14 dana. Primjenu lijeka Deksmetomidin EVER Pharma u periodu dužem od toga treba redovito procjenjivati.

Indikacija 2: Za sedaciju neintubiranih odraslih bolesnika prije i/ili tokom dijagnostičkih ili hirurških postupaka koji zahtijevaju proceduralnu/svjesnu sedaciju

Deksmetomidin EVER Pharma smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici koji se bave anestezijom bolesnika u operacijskoj sali ili tokom dijagnostičkih postupaka. Kada se Deksmetomidin EVER Pharma primjenjuje za svjesnu sedaciju, bolesnike treba kontinuirano pratiti zdravstveno osoblje koje nije uključeno u provođenje dijagnostičkog ili hirurškog zahvata. Bolesnike treba kontinuirano pratiti za rane znakove hipotenzije, hipertenzije, bradikardije, respiratorne depresije, apneje, dispneje i/ili desaturacije kisika (vidjeti dio 4.8). Nadomjesni kisik trebao bi biti stalno dostupan u slučaju da je indiciran. Potrebno je pratiti zasićenost kisikom.

Deksmetomidin EVER Pharma primjenjuje se u inicijalnoj (eng. „loading“) infuziji koju slijedi infuzija održavanja. Ovisno o proceduri, može biti potrebna istodobna lokalna analgezija kako bi se postigao željeni klinički učinak. Dodatna analgezija ili sedativi (npr. midazolam, propofol i opiodi) preporučuju se kod bolnih zahvata ili ukoliko je potrebna duboka sedacija.

Inicijalna proceduralna sedacija:

- **Za odrasle bolesnike:** Početna infuzija od 1,0 mikrogram/kg tokom 10 minuta. Za manje invazivne zahvate poput oftalmoloških operacija, odgovarajuća može biti početna infuzija od 0,5 mikrograma/kg koja se primjenjuje tokom 10 minuta.
- **Za fiberoptičku intubaciju odraslih bolesnika u budnom stanju:** Početna infuzija od 1 mikrogram/kg tokom 10 minuta.
- **Za bolesnike starije od 65 godina:** Mora se razmotriti smanjenje doze.
- **Za odrasle bolesnike s narušenom funkcijom jetre:** Mora se razmotriti smanjenje doze.

Održavanje proceduralne sedacije:

- **Za odrasle bolesnike:** Infuzija održavanja općenito se započinje sa 0,6 mikrograma/kg/sat i titrira se kako bi se postigao željeni klinički učinak s dozama od 0,2 do 1 mikrogram/kg/sat. Brzina infuzije održavanja mora se podesiti tako da se postigne ciljane razina sedacije.
- **Za fiberoptičku intubaciju odraslih bolesnika u budnom stanju:** Preporuča se infuzija održavanja od 0,7 mikrograma/kg/sat dok se ne postavi endotrahealna cijev.
- **Za bolesnike starije od 65 godina:** Mora se razmotriti smanjenje doze.
- **Za odrasle bolesnike s narušenom funkcijom jetre:** Mora se razmotriti smanjenje doze.

Posebne populacije

Starije osobe: Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega: Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre: Deksmetomidin EVER Pharma 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 lijeka Deksmetomidin EVER Pharma kod 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

Deksmetomidin EVER Pharma se mora primjenjivati samo kao razrijeđena intravenska infuzija putem uređaja za kontroliranu infuziju. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Deksmetomidin EVER Pharma ne smije se davati u obliku bolusa. Vidjeti također općenite mjere opreza, dio 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1. Uznapredovali srčani blok (stepen 2 ili 3) ako bolesnik nema elektrostimulator srca. Nekontrolirana hipotenzija. Akutna cerebrovaskularna stanja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Praćenje

Deksmetomidin EVER Pharma je namijenjen za upotrebu u odjelu intenzivne njege, operacijskim salama i tokom dijagnostičkih postupaka. Upotreba u drugim okruženjima se ne preporučuje. Tokom infuzije lijeka Deksmetomidin EVER Pharma kod svih se bolesnika mora provoditi neprekidno praćenje rada srca.

Ustanovljeno je vrijeme oporavka nakon primjene deksmedetomidina u trajanju oko jednog sata. Kod ambulantnih bolesnika, nužan je pažljiv nadzor najmanje tokom ovog vremenskog perioda, ovisno o stanju svakog bolesnika ponaosob, dok bi se medicinski nadzor trebao nastaviti tokom najmanje još jednog sata kako bi se osigurala potpuna sigurnost bolesnika.

Općenite mjere opreza

Deksmetomidin EVER Pharma se ne smije primjenjivati u bolusnoj dozi. U jedinicama intenzivnog liječenja (ICU) udarna doza se ne preporučuje. Korisnici trebaju biti spremni na primjenu nekog drugog sedacijskog sredstva za akutni nadzor agitiranosti, naročito kod bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (ICU) tokom prvih nekoliko sati liječenja.

Kod nekih je bolesnika koji primaju Deksmetomidin EVER Pharma zabilježeno da ih se stimulacijom može dovesti u budno stanje. Samo to, bez drugih kliničkih znakova i simptoma, ne bi trebalo smatrati dokazom nedostatne efikasnosti.

Deksmetomidin EVER Pharma se ne smije upotrijebiti kao indukcijsko sredstvo za intubaciju ili za sedaciju tokom primjene mišićnih relaksansa.

Deksmetomidin nema antikonvulzivno djelovanje kao neki drugi sedativi i neće spriječiti osnovnu epileptičnu aktivnost.

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

Deksmetomidin EVER Pharma ne preporučuje se za sedaciju kontroliranu od strane bolesnika. Odgovarajući podaci nisu raspoloživi.

Kada se Deksmetomidin EVER Pharma koristi u ambulantnih bolesnika, u obzir se moraju uzeti učinci deksmedetomidina, samog postupka, usporednog liječenja, dobi i stanja bolesnika, kako bi se bolesnik savjetovao vezano za sljedeće:

- Preporučuje li se pratnja kod napuštanja mjesta primjene lijeka
 - Kada se može preporučiti obavljanje zahtjevnih ili opasnih poslova poput vožnje

- Kada se mogu koristiti druge tvari koje mogu dovesti do sedacije (npr. benzodiazepini opiodi, alkohol)

Starije osobe

Neophodna je posebna pažnja kada se deksmedetomidin primjenjuje u starijih bolesnika.

Stariji bolesnici u dobi iznad 65 godina skloniji su hipotenziji pri primjeni deksmedetomidina. Mora se razmotriti smanjivanje doze. Molimo vidjeti dio 4.2.

Kardiovaskularni učinci i mjere opreza

Deksmedetomidin EVER Pharma snižava frekvenciju srca i krvni tlak kroz centralnu simpatalizu, ali pri većim koncentracijama uzrokuje perifernu vazokonstrikciju što dovodi do hipertenzije (vidjeti dio 5.1). Deksmedetomidin EVER Pharma normalno ne uzrokuje duboku sedaciju i bolesnika je lako probuditi. Deksmedetomidin EVER Pharma stoga nije pogodan kod bolesnika koji ne podnose takav profil učinaka, na primjer oni za koje je potrebna kontinuirana duboka sedacija ili oni s izrazito nestabilnim kardiovaskularnim sistemom.

Kod davanja deksmedetomidina bolesnicima s postojećom bradikardijom potreban je oprez. Podaci o učincima lijeka Deksmedetomidin EVER Pharma kod 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 lijeka Deksmedetomidin EVER Pharma 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 nervnog sistema (na primjer zbog ozljede leđne moždine) mogu imati izraženije hemodinamičke promjene nakon početka davanja lijeka Deksmedetomidin EVER Pharma pa im treba posvetiti posebnu pažnju.

Prolazna je hipertenzija zabilježena prvenstveno tokom davanja udarne doze, vezano za periferne vazokonstriksijske učinke deksmedetomidina pa se davanje udarne doze ne preporučuje za sedaciju u jedinici intenzivnog liječenja. Liječenje hipertenzije uglavnom nije neophodno 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 razvijaju znaci moždane ishemije ili ishemije miokarda.

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 lijeka Deksmedetomidin EVER Pharma kod teških neuroloških poremećaja poput ozljede glave i nakon neurohirurških zahvata ograničena su pa se u takvim slučajevima treba upotrebljavati s oprezom, osobito ako je potrebna duboka sedacija. Deksmedetomidin EVER Pharma 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 naglog 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 dužeg trajanja neobjašnjive visoke temperature i ne preporučuje se u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji.

Pomoćna komponenta s poznatim učinkom:
Jedan ml koncentrata sadrži manje od 1 mmol (oko 3,5 mg) natrija.

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 vjerovatno 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 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). Ne preporučuje se koristiti Deksmetomidin EVER Pharma tokom trudnoće niti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni podaci u štakora pokazuju da se deksmedetomidin ili metaboliti izlučuju u mlijeko. 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 mušku ili žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

▲ - Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama)

Deksmedetomidin EVER Pharma ima značajan učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Indikacija 1: Sedacija odraslih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja

Najčešće zabilježene nuspojave kod upotrebe deksmedetomidina za sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija, koje se pojavljuju u približno 25%, 15% odnosno 13% bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

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

Indikacija 2: Proceduralna/svjesna sedacija

Najčešće zabilježene nuspojave kod upotrebe deksmedetomidina za proceduralnu sedaciju su:

- Hipotenzija (54% u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 30% u grupi koja je primala placebo)
- Respiratorna depresija (37% u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 32% u grupi koja je primala placebo)
- Bradikardija (14% u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 4% u grupi koja je primala placebo)

Tabelarni popis nuspojava

Podaci o nuspojavama popisani u Tablici 1 sakupljeni su iz podataka kliničkih ispitivanja u jedinicama intenzivnog liječenja u koja je uključeno 3.137 randomiziranih bolesnika (1.879 primalo je deksmedetomidin, 864 je primalo aktivne komparatore, a 394 primalo je placebo) kao i od grupnih podataka kliničkih ispitivanja provedenih u proceduralnoj sedaciji s 431 randomiziranim bolesnikom (381 je primalo deksmedetomidin, a 113 placebo).

Nuspojave su razvrstane prema sljedećim kriterijima učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1. Nuspojave (Indikacija 1 i Indikacija 2)

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, hipoglikemija*	metabolička acidoza*, hipoalbuminemija*	
Psijatrijski poremećaji		agitiranost*	halucinacije*	
Srčani poremećaji	bradikardija	ishemija ili infarkt miokarda*, tahikardija	atrioventrikularni blok, smanjen minutni volumen srca*, srčani zastoje	
Vaskularni poremećaji	hipotenzija, hipertenzija			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	respiratorna depresija		dispneja*, apneja*	
Poremećaji probavnog sistema		mučnina, povraćanje, suha usta	distenzija abdomena*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				poliurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		sindrom ustezanja, hipertermija*	nedjelotvornost lijeka, žeđ*	

*nuspojave zabilježene samo kod indikacije 1

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 pauza. Simptomi su reagirali na podizanje nogu i antikolinergike poput atropina ili glikopirrolata. U izoliranim slučajevima, kod bolesnika s već postojećom bradikardijom, ona se razvila u periode asistole. Također su zabilježeni slučajevi srčanog zastoja kojem su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok.

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

Pedijatrijska populacija

Kod djece >1 mjeseca postnatalno, pretežno nakon hirurškog zahvata, procjenjivane za liječenje do 24 sata u jedinici intenzivnog liječenja pokazao se sličan sigurnosni profil kao kod odraslih. Podaci za novorođenčad (28 - 44 sedmice gestacije) vrlo su ograničeni i odnose se samo na doze održavanja $\leq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. 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 direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronskom poštom (na e-mail na adresu: ndl@almbih.gov.ba).

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 µg/kg/h u trajanju od 36 minuta i 30 µg/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 zastoje.

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 ispitivanjima pojava zastoja sinusnog ritma spontano se povlačila ili je reagirala na liječenje atropinom i glikopirrolatom. Reanimacija je bila potrebna u izoliranim slučajevima teškog predoziranja koja su dovela do srčanog zastoja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

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

Deksmedetomidin je selektivni agonist alfa-2 receptora sa širokim rasponom farmakoloških karakteristika. On izaziva simpatolitički učinak smanjivanjem otpuštanja noradrenalina u simpatičkim nervnim završecima. Sedativni učinci ostvaruju se putem smanjenog okidanja lokusa ceruleusa, dominantne noradrenergičke jezgre koja se nalazi u moždanom stablu.

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 nervni sistem 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 disajni sistem kad se daje kao monoterapija zdravim ispitanicima.

Fiziološki odgovori ovisni o α_2 adrenoreceptorima razlikuju se prema lokaciji. S anesteziološkog stajališta, hiperpolarizacija neurona ključni je element u centralnom i perifernom mehanizmu djelovanja agonista α_2 -adrenoceptora. Općenito, presinaptička aktivacija α_2 adrenoceptora inhibira otpuštanje noradrenalina, što dovodi do prekidanja prolaska bolnih signala.

Postsinaptička aktivacija α_2 adrenoceptora u centralnom nervnom sistemu (CNS) inhibira simpatičku aktivnost pa na taj način može sniziti krvni tlak i usporiti rad srca. U kombinaciji, ovi učinci mogu dovesti do analgezije, sedacije i anksiolize. Deksmedetomidin kombinira sve ove učinke te na taj način izbjegava neke od nuspojava do kojih dolazi primjenom više lijekova. U farmakološkim ispitivanjima i biološkim metodama identificirano je najmanje 3 različite vrste α_2 izoreceptora (s obzirom na afinitet za različite α_2 antagoniste).

α_2 -adrenergički receptor ostvaruje svoje učinke aktivacijom regulatornih proteina koji se vežu za nukleotid guanin (G proteini). Aktivirani G proteini moduliraju staničnu aktivnost signaliziranjem putem sistema sekundarnih glasnika ili modulacijom aktivnosti jonskih kanala. Kada se aktivira sistem sekundarnih glasnika, dolazi do inhibicije adenilat ciklaze što onda rezultira smanjenim stvaranjem 3,5-cikličkog adenozin monofosfata (cAMP). Specifične kinaze koje ovise o cAMP-u modificiraju aktivnost ciljnih proteina djelujući na njihovu fosforilaciju.

Modulacija aktivnosti jonskih kanala dovodi do hiperpolarizacije stanične membrane. Izlazak kalija kroz aktivirani kanal hiperpolarizira podražljivu membranu te na taj način učinkovito suprimira izbijanje neurona. Stimulacija α_2 adrenoceptora također sprječava ulazak kalcija u nervne okrajine što može biti odgovorno za njihov inhibični učinak na izlučivanje neurotransmitera. S anesteziološkog stajališta, hiperpolarizacija neurona ključni je element u mehanizmu djelovanja agonista α_2 -adrenoceptora.

Općenito, presinaptička aktivacija α_2 adrenoceptora inhibira otpuštanje noradrenalina, što dovodi do prekidanja prolaska bolnih signala. Postsinaptička inhibicija α_2 adrenoceptora u centralnom nervnom sistemu (CNS) inhibira simpatičku aktivnost pa na taj način može sniziti krvni tlak i usporiti rad srca. U kombinaciji, ovi učinci mogu dovesti do analgezije, sedacije i anksiolize. Deksmetomidin kombinira sve ove učinke te na taj način izbjegava neke od nuspojava primjene više lijekova. Deksmetomidin je agonist α_2 -adrenoceptora, sa selektivnošću prema α_2 -adrenoceptorima koja ovisi o dozi.

Indikacija 1: Sedacija odraslih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja

U placebo kontroliranim ispitivanjima na bolesnicima koji se nakon operacije nalaze u jedinici intenzivnog liječenja, a koji su ranije bili intubirani i sedirani midazolomom ili propofolom, deksmedetomidin je značajno smanjio potrebu i za dodatnim 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.

Deksmetomidin 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 nehirurških 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 kooperativniji 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 izmjeran 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 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 midazolam tokom medijana vremenskog razdoblja od 20,3 sata, niti preko 24 sata. Podaci o liječenju >24 sata nisu dostupni. Podaci za novorođenčad (28 - 44 sedmice gestacije) vrlo su ograničeni i odnose se samo na male doze ($\leq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) (vidjeti dijelove 5.2 i 4.4). Novorođenčad može biti posebno osjetljiva na bradikardijske učinke deksmedetomidina 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).

Indikacija 2: Proceduralna/svjesna sedacija

Sigurnost i djelotvornost deksmedetomidina za sedaciju neintubiranih bolesnika prije i/ili tokom hirurških i dijagnostičkih zahvata procijenjena je u dva randomizirana dvostruko slijepa, placebo kontrolirana multicentrična klinička ispitivanja.

- Ispitivanje 1 procjenjivalo je sedacijska svojstva deksmedetomidina u bolesnika na različitim elektivnim hirurškim i drugim zahvatima koji su obavljani uz nadzirano anesteziju, uspoređujući postotak bolesnika kojima nije bila potrebna dodatna primjena midazolama kako bi se postigla željena razina sedacije prema standardiziranoj ljestvici Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale.
Bolesnici su randomizirani kako bi primali početnu (engl. loading) infuziju deksmedetomidina 1 µg/kg (n=129), deksmedetomidina 0,5 µg/kg (n=134), ili placebo (fiziološka otopina NaCl) (n=63) koja je primijenjena tokom 10 minuta nakon čega je slijedila infuzija održavanja s početnom dozom od 0,6 µg/kg/h. Infuziju održavanja ispitivanim lijekom moglo se titrirati od 0,2 µg/kg/h do 1 µg/kg/h kako bi se postigla ciljana razina (skor) sedacije (vrijednost ≤4 prema ljestvici Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale). Bolesnici su mogli dobivati midazolam kao pomoćni lijek po potrebi kako bi se postigla ili održala razina sedacije ≤4 prema ljestvici Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale. Nakon što je postignuta željena razina sedacije, učinjena je lokalna ili regionalna anestetska blokada. Demografske osobine bile su slične između grupa koje su primale deksmedetomidin odnosno placebo.
Rezultati ispitivanja djelotvornosti pokazali su da je deksmedetomidin bio učinkovitiji od placebo kada se koristi u sedaciji neintubiranih bolesnika. 54 % bolesnika koji su primali deksmedetomidin 1 µg/kg i 40 % bolesnika koji su primali 0,5 µg/kg deksmedetomidina nisu trebali pomoćno liječenje midazolamom u usporedbi s 3% bolesnika koji su primali placebo.
- Ispitivanje 2 procijenilo je učinak deksmedetomidina u bolesnika kojima je učinjena fiberoptička intubacija u budnom stanju prije hirurškog ili dijagnostičkog zahvata.
Sedativna svojstva deksmedetomidina procijenjena su uspoređujući postotak bolesnika kojima je bio potreban midazolam kao pomoćno liječenje kako bi se postigla ili održala potrebna razina sedacija od ≥2 prema Ramsay Sedation Scale. Bolesnici su randomizirani kako bi primali početnu (engl. loading) infuziju deksmedetomidina 1 µg/kg (n=55) ili placebo (fiziološka otopina NaCl) (n=50) primijenjenu tokom 10 minuta nakon čega je slijedila fiksna infuzija održavanja u dozi od 0,7 µg/kg/h. Nakon postizanja željene razine sedacije, došlo je do topikalizacije zračnih puteva. Bolesnici su mogli dobivati midazolam kao pomoćni lijek po potrebi kako bi se postigla ili održala razina sedacije ≥2 prema ljestvici Ramsay Sedation Scale. Demografske osobine bile su slične između grupa koje su primale deksmedetomidin odnosno placebo.
Rezultati ispitivanja djelotvornosti pokazali su da je deksmedetomidin bio učinkovitiji od placebo kada se koristi u sedaciji neintubiranih bolesnika. 53 % bolesnika koji su primali deksmedetomidin 1 µg/kg nije zahtijevalo pomoćno liječenje midazolamom u usporedbi s 14% bolesnika koji su primali placebo.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

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 (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 kod 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 µg/kg/h, a on se ne nakuplja kod liječenja koja traju do 14 dana. Deksmedetomidin se 94% veže na proteine plazme. Vezanje za proteine plazme konstantno je u rasponu koncentracija od 0,85 do 85 ng/ml. Deksmedetomidin 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

Deksmedetomidin se eliminira opsežnim metabolizmom u jetri. Tri su tipa početnih metaboličkih reakcija;

izravna N-glukuronidacija, direktna N-metilacija i citohromom P450 katalizirana oksidacija. Dva najzastupljenija metabolita deksmedetomidina u cirkulaciji su dva izomerna N-glukuronida. Metabolit H-1, N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid, također je glavni produkt biotransformacije deksmedetomidina u cirkulaciji. Citohrom P-450 katalizira stvaranje dva manje zastupljena metabolita u cirkulaciji, 3-hidroksimetil deksmedetomidina koji nastaje hidroksilacijom na 3-metilnoj grupi 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 kod osoba s poremećajem rada jetre, u usporedbi sa zdravim osobama. Srednja vrijednost postotka nevezanog 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 stepenima poremećaja rada jetre (stadij A, B ili C prema Child-Pughu) jetreni klirens deksmedetomidina je smanjen, a $t_{1/2}$ plazmatske eliminacije je produženo. 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 odgovoru.

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 sedmice gestacije) do djece u dobi od 17 godina su ograničeni. Poluvijek deksmedetomidina kod djece (1 mjesec do 17 godina) je sličan onome kod odraslih, ali u novorođenčadi (mlađoj od 1 mjeseca) čini se dužim. U dobnim grupama 1 mjesec do 6 godina, plazmatski klirens usklađen s tjelesnom masom bio je viši, ali je kod starije djece snižen. Plazmatski klirens usklađen s tjelesnom masom u novorođenčadi (mlađe od 1 mjeseca) bio je niži (0,9 l/h/kg) nego kod starijih grupa, 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 Pretklinički 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 komponenti

Natrijev hlorid
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 upotrebe

4 godine

Nakon razrjeđivanja

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene infuzijske otopine je 48 sati na temperaturi od 25 °C i u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni prije upotrebe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi 2 °C - 8 °C, osim kada se razrjeđivanje otopine provodi u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojne staklene ampule (staklo tip I) od 2 ml, 5 ml i 10 ml (s volumenima punjenja od 2 ml, 4 ml i 10 ml)

Veličine pakiranja

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ampula je namijenjena za primjenu kod samo jednog bolesnika.

Priprema otopine

Deksmedetomidin EVER Pharma se može razrijediti otopinom glukoze koncentracije 50 mg/ml (5%), Ringerovom otopinom, otopinom manitola ili natrijevog hlorida 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 lijeka Deksmetomidin EVER Pharma 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

Ako je potrebna koncentracija od 8 mikrograma/ml:

Volumen lijeka Deksmetomidin EVER Pharma 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za infuziju	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
4 ml	46 ml	50 ml

Otopinu treba nježno protresti kako bi se dobro promiješala.

Deksmedetomidin EVER Pharma treba prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje.

Pokazalo se kako je Deksmetomidin EVER Pharma kompatibilan kada se primjenjuje sa sljedećim intravenskim tekućinama i lijekovima:

Ringerov laktat, 5%-tna otopina glukoze, otopina natrijevog hlorida 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 hlorid, rokuronijev bromid, glikopirilatbromid, fenilefrinhlid, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfinsulfat, fentanilcitrat i nadomjestak plazme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

EVER Valinject GmbH, Oberburgau 3, 4866 Unterach am Attersee, Austrija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

EVER Pharma Jena GmbH, Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena, Njemačka

EVER Pharma Jena GmbH, Brüsseler Str. 18, 07745 Jena, Njemačka

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

Medicopharmacia d.o.o. Sarajevo, Lužansko polje br. 7, Ilidža, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

DEKSMEDETOMIDIN EVER Pharma, 100 µg/mL, koncentrat za otopinu za infuziju, 25 bezbojnih staklenih ampula (staklo tip I) od 2 ml (sa volumenom punjenja od 2 ml), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-11240/22 od 15.08.2024. god.

DEKSMEDETOMIDIN EVER Pharma, 100 µg/mL, koncentrat za otopinu za infuziju, 5 bezbojnih staklenih ampula (staklo tip I) od 5 ml (sa volumenom punjenja od 4 ml), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-11239/22 od 15.08.2024. god.

DEKSMEDETOMIDIN EVER Pharma, 100 µg/mL, koncentrat za otopinu za infuziju, 5 bezbojnih staklenih ampula (staklo tip I) od 10 ml (sa volumenom punjenja od 10 ml), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-11241/22 od 15.08.2024. god.