SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Dexmedetomidine Pharmidea, 100 mikrograma/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: deksmedetomidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mikrograma deksmedetomidina (u obliku deksmedetomidin-hidrohlorida).

Jedna bočica od 2 mL sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina (u obliku deksmedetomidin-hidrohlorida).

Koncentracija finalnog rastvora nakon razblaživanja treba da bude 4 mikrograma/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Koncentrat je bistra, bezbojna tečnost, pH vrednosti u opsegu 4,5 – 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dexmedetomidine Pharmidea je inidikovan:

- Za sedaciju odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege kojima je potrebna sedacija ne dublja od one koja omogućava buđenje verbalnom stimulacijom (što odgovara vrednosti stepenu od 0 do -3 po RASS skali - *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS)).

- Za sedaciju neintubiranih odraslih pacijenata pre i/ili tokom dijagnostičkih ili hirurških intervencija za koje je potrebna sedacija, tj. proceduralna sedacija / sedacija u budnom stanju („svesna sedacija“).

4.2. Doziranje i način primene

Za sedaciju odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege kojima je potrebna sedacija ne dublja od one koja omogućava buđenje verbalnom stimulacijom (što odgovara stepenu od 0 do -3 po RASS skali - *Richmond Agitation-Sedation Scale)*.

Lek je namenjen isključivo za primenu u stacionarnim zdravstvenim ustanovama. Lek Dexmedetomidine Pharmidea smeju da primenjuju samo zdravstveni radnici koji su obučeni za rad sa pacijentima kojima je potrebna intenzivna nega.

Doziranje

Kod pacijenata koji su već intubirani i sedirani može se preći na deksmedetomidin sa početnom brzinom infuzije od 0,7 mikrograma/kg/sat koja se može zatim postepeno prilagoditi u okviru raspona doze od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/sat kako bi se postigao željeni nivo sedacije, u zavisnosti od odgovora pacijenta. Kod zdravstveno kompromitovanih pacijenata treba razmotriti primenu infuzije manjom početnom brzinom. Deksmedetomidin je veoma jak lek pa je brzina infuzije data po **satu**. Nakon prilagođavanja doziranja, novo stanje ravnoteže sedacije ne može se postići u roku od jednog sata.

Maksimalna doza

Maksimalna doza od 1,4 mikrograma/kg/sat se ne sme prekoračiti. Pacijentima kod kojih se ne postigne odgovarajući nivo sedacije maksimalnom dozom deksmedetomidina treba primeniti drugo sredstvo za sedaciju.

Primena udarne početne doze leka Dexmedetomidine Pharmidea za sedaciju pacijenata u jedinici intenzivne nege se ne preporučuje, jer se povezuje sa povećanjem neželjenih reakcija. Ukoliko je potrebno mogu se primeniti propofol ili midazolam, do uspostavljanja kliničkih efekata deksmedetomidina.

Dužina trajanja terapije

Nema iskustava sa primenom leka Dexmedetomidine Pharmidea u periodu dužem od 14 dana. Primenu leka Dexmedetomidine Pharmidea u periodu dužem od toga treba redovno kontrolisati.

Za sedaciju neintubiranih odraslih pacijenata pre i/ili tokom dijagnostičkih ili hirurških intervencija za koje je potrebna sedacija, tj. proceduralna sedacija / sedacija u budnom stanju.

Lek Dexmedetomidine Pharmidea smeju primenjivati samo zdravstveni radnici obučeni za uvođenje pacijenata u anesteziju u operacionoj sali ili tokom dijagnostičkih procedura. Kada se lek Dexmedetomidine Pharmidea primenjuje za „svesnu sedaciju“, pacijenti treba da budu pod neprekidnim nadzorom osoba koje nisu uključene u sprovođenje dijagnostičke ili hiruške procedure. Pacijenti treba da budu pod neprekidnim nadzorom kako bi se uočili rani znaci hipotenzije, hipertenzije, bradikardije, respiratorne depresije, opstrukcije disajnih puteva, apneje, dispneje i/ili desaturacije kiseonikom (videti odeljak 4.8).

Kada je indikovano, dodatni kiseonik mora biti odmah dostupan i primenjen. Saturaciju kisenikom treba pratiti pulsnom oksimetrijom.

Lek Dexmedetomidine Pharmidea se primenjuje kao infuzija početne udarne doze nakon koje sledi infuzija doze održavanja. Kako bi se postigao željeni klinički efekat, u zavisnosti od procedure može biti potrebna i istovremena primena lokalne anestezije ili analgezija. Dodatna analgezija ili sedativi (na primer opioidi, midazolam ili propofol) se preporučuju u slučajevima bolnih intervencija ili potrebe za dubljim nivoom sedacije. Procenjeno je da je farmakokinetičko poluvreme distribucije deksemedetomidina približno 6 min, što, zajedno sa efektima drugih primenjenih lekova treba uzeti u obzir, prilikom procene odgovarajućeg vremena potrebnog za titriranje do željenog kliničkog efekta deksemedetomidina.

Početak proceduralne sedacije:

- Primeniti infuziju udarne doze od 1,0 mikrogram/kg u trajanju od 10 minuta. Za manje invazivne procedure kao što je hirurška intervencija na oku može biti pogodna udarna doza infuzije od 0,5 mikrogram/kg u trajanju od 10 minuta.

Održavanje proceduralne sedacije:

- Infuzija za održavanje obično se započinje sa 0,6 – 0,7 mikrogram/kg/sat i titrira do postizanja željenog kliničkog efekta sa dozama u rasponu od 0,2 do 1 mikrogram/kg/sat. Brzinu infuzije za održavanje potrebno je prilagoditi tako da se postigne željeni nivo sedacije.

Posebne populacije

Starije osobe

Prilagođavanje doze obično nije potrebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2). Čini se da kod starijih pacijenata postoji povećan rizik od hipotenzije (videti odeljak 4.4), ali ograničeni podaci dostupni za svesnu sedaciju ne ukazuju na postojanje jasne zavisnosti od doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Deksmedetomidin se metaboliše u jetri i treba ga koristiti oprezno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Može se razmotriti smanjena doza održavanja (videti odeljak 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Dexmedetomidine Pharmaidea kod dece uzrasta od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2; međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primene

Lek Dexmedetomidine Pharmidea se mora primenjivati samo kao razblažena intravenska infuzija pomoću uređaja za kontrolisanu infuziju.
Za uputstvo za razblaživanje leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Uznapredovala blokada srca (2. ili 3. stepena) osim ukoliko pacijent ima elektrostimulator srca.
- Nekontrolisana hipotenzija.
- Akutna cerebrovaskularna stanja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje

Lek Dexmedetomidine Pharmidea je namenjen za upotrebu na odeljenju intenzivne nege, u operacionoj sali i tokom dijagnostičkih procedura. Upotreba u drugim uslovima se ne preporučuje. Kod svih pacijenata se mora sprovesti neprekidno praćenje rada srca u toku primene infuzije leka Dexmedetomidine Pharmidea. Kod neintubiranih pacijenata potrebno je pratiti disanje zbog rizika od respiratorne depresije i, u nekim slučajevima, apneje (videti odeljak 4.8).

Prijavljeno vreme oporavka nakon upotrebe deksmedetomidina iznosi približno jedan sat. Kada se upotrebljava u uslovima dnevne bolnice, potreban je strog nadzor još najmanje jedan sat (ili duže, u zavisnosti od stanja pacijenta), uz dodatno medicinsko praćenje još najmanje jedan sat nakon toga da bi se osigurala bezbednost pacijenta.

Opšte mere opreza

Lek Dexmedetomidine Pharmidea se ne sme primenjivati u velikim inicijalnim dozama (tzv. „bolus doza“), a u jedinici za intenzivnu negu se ne preporučuje primena udarne doze. Zdravstveni radnici stoga treba da budu spremni na primenu nekog drugog sedativa za akutnu kontrolu agitacije ili tokom procedura, naročito tokom prvih nekoliko sati lečenja. Ako je tokom svesne sedacije potrebno brzo povećanje nivoa sedacije, moguće je upotrebiti malu bolus dozu nekog drugog sedativa.

Kod nekih pacijenata koji primaju lek Dexmedetomidine Pharmidea je uočeno da se stimulacijom mogu dovesti u budno i svesno stanje. Sam ovaj događaj, bez drugih kliničkih znakova i simptoma, ne bi trebalo smatrati dokazom nedovoljne efikasnosti.

Deksmedetomidin uobičajeno ne uzrokuje duboku sedaciju te je pacijente moguće lako razbuditi. Deksmedetomidin stoga nije pogodan za pacijente koji ne podnose ovaj profil delovanja, na primer pacijenti kojima je potrebna neprestana duboka sedacija.

Lek Dexmedetomidine Pharmidea ne treba upotrebljavati kao sredstvo za indukciju opšte anestezije radi intubacije ili za sedaciju tokom primene mišićnih relaksanasa.

Deksmedetomidin nema antikonvulzivno delovanje kao neki drugi sedativi i neće sprečiti osnovnu epileptičnu aktivnost.

Oprez je neophodan u slučaju kombinovanja deksmedetomidina sa drugim supstancama koje imaju sedativno ili kardiovaskularno delovanje, jer može doći do aditivnih efekata.

Lek Dexmedetomidine Pharmidea se ne preporučuje za sedaciju koju kontroliše pacijent. Nisu dostupni adekvatni podaci.

Ako se lek Dexmedetomidine Pharmidea upotrebljava u uslovima dnevne bolnice, pacijenti se obično otpuštaju na negu od strane odgovarajućeg osoblja ili institucije. Pacijente je potrebno savetovati da izbegavaju upravljanje vozilima i druge opasne radnje, kao i da kada je moguće izbegavaju upotrebu drugih supstanci koje mogu izazvati sedaciju (na primer benzodiazepini, opioidi, alkohol) u toku odgovarajućeg vremenskog perioda procenjenog na osnovu zapaženih efekata deksmedetomidina, procedure kojoj je pacijent podvrgnut, istovremene primene drugih lekova, starosti i stanja pacijenta.

Potreban je oprez prilikom primene deksmedetomidina kod starijih pacijenata. Pacijenti stariji od 65 godina mogu biti skloni hipotenziji u toku primene deksmedetomidina, uključujući udarnu dozu, za procedure. Potrebno je razmotriti smanjenje doze. Videti odeljak 4.2.

Smrtnost kod pacijenata na intenzivnoj nezi ≤ 65 godina

U SPICE III pragmatičnom, randomizovanom, kontrolisanom ispitivanju kod 3904 kritično obolelih odraslih pacijenta na intenzivnoj nezi, deksmedetomidin je korišćen kao primarni sedativ i upoređivan je sa uobičajenom negom. Ispitivanje nije pokazalo razliku u ukupnoj smrtnosti tokom perioda od 90 dana između grupe koja je primala deksmedetomidin i grupe koja je primala uobičajenu sedaciju (smrtnost 29,1% u obe grupe), ali je primećena heterogenost uticaja starosti na smrtnost. Deksmedetomidin je bio povezan sa povećanom smrtnošću u starosnoj grupi ≤ 65 godina (odnos verovatnoće 1,26; [95% interval pouzdanosti 1,02-1,56]) u poređenju sa drugim sedativima. Iako je mehanizam nejasan, ova heterogenost uticaja starosti na smrtnost bila je najizraženija kod pacijenata primljenih iz drugih razloga koji ne spadaju pod postoperativna nega, a povećavala se sa povećanjem

vrednosti APACHE II i smanjenjem starosne dobi. Pri primeni kod mlađih pacijenata, navedene nalaze treba odmeriti u odnosu na očekivanu kliničku korist deksmedetomidina u poređenju sa drugim sedativima.

Kardiovaskularni efekti i mere opreza

Deksmedetomidin kao centralni simpatolitik usporava rad srca i snižava krvni pritisak, ali pri većim koncentracijama uzrokuje perifernu vazokonstrikciju što dovodi do hipertenzije (videti odeljak 5.1). Deksmedetomidin stoga nije pogodan kod pacijenata sa izrazito nestabilnim kardiovaskularnim sistemom.

Kada se deksmedetomidin primenjuje kod pacijenata sa postojećom bradikardijom potreban je oprez. Podaci o dejstvu leka Dexmedetomidine Pharmidea kod pacijenata sa pulsom <60 su vrlo ograničeni, pa je kod takvih pacijenata potreban poseban oprez. Bradikardija obično ne zahteva posebnu terapiju, ali obično reaguje na antiholinergičke lekove ili smanjenje doze kada je to bilo potrebno. Pacijenti dobre telesne kondicije i spore srčane frekvence u stanju mirovanja mogu biti posebno osetljivi na bradikardijska dejstva agonista alfa-2 receptora, a prijavljeni su i slučajevi prolaznog zastoja sinusnog ritma. Takođe su prijavljeni slučajevi srčanog zastoja, kojem su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok (videti odeljak 4.8).

Hipotenzivno dejstvo deksmedetomidina može biti od većeg značaja kod pacijenata sa već razvijenom hipotenzijom (posebno ako ona ne reaguje na vazopresore), hipovolemijom, hroničnom hipotenzijom ili smanjenom funkcionalnom rezervom poput pacijenata sa teškim oblikom ventrikularne disfunkcije i starijih osoba, pa je u takvim slučajevima potreban poseban oprez (videti odeljak 4.3). Hipotenzija obično ne zahteva posebno lečenje ali, gde je to potrebno, korisnici treba da budu spremni da reaguju smanjivanjem doze, nadoknadom tečnosti i/ili primenom vazokonstriktora.

Pacijenti sa poremećajem aktivnosti perifernog autonomnog nervnog sistema (na primer usled povrede kičmene moždine) mogu imati izraženije hemodinamske promene nakon početka primene deksmedetomidina i zbog toga im treba posvetiti posebnu pažnju.

Prolazna hipertenzija je uočena prvenstveno tokom davanja udarne doze, povezane sa perifernim vazokonstriktivnim dejstvom deksmedetomidina, pa se primena udarne doze ne preporučuje za sedaciju pacijenata u jedinici za intenzivnu negu. Lečenje hipertenzije uglavnom nije neophodno, ali može biti preporučljivo smanjenje brzine kontinuirane infuzije.

Lokalna vazokonstrikcija pri velikim koncentracijama može biti od većeg značaja kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili teškim cerebrovaskularnim oboljenjem, pa ih je potrebno pažljivo nadzirati. Smanjivanje doze ili prekid primene infuzije treba razmotriti kod pacijenata kod kojih se razviju znaci ishemije miokarda ili moždane ishemije.

Savetuje se oprez tokom primene deksmedetomidina zajedno sa spinalnom ili epiduralnom anestezijom zbog mogućeg povećanja rizika od hipotenzije ili bradikardije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Potreban je oprez prilikom primene leka kod pacijenata sa teškim poremećajem fukncije jetre, jer primena prevelikih doza može povećati rizik od neželjenih reakcija, prejake sedacije ili produženog trajanja dejstva leka, a sve zbog smanjenog klirensa deksmedetomidina.

Pacijenti sa neurološkim poremećajima

Iskustva primene deksmedetomidina kod pacijenata sa teškim neurološkim poremećajima poput povrede glave i nakon neurohirurških zahvata su ograničena, pa u takvim slučajevima lek treba

upotrebljavati sa oprezom, posebno ako je potrebna duboka sedacija. Deksmedetomidin može smanjiti protok krvi u mozgu i sniziti intrakranijalni pritisak, što treba uzeti u obzir prilikom odabira terapije.

Ostalo

Alfa-2 agonisti su retko bili povezani sa simptomima obustave leka, nakon nagle obustave posle produžene upotrebe leka. Ova mogućnost se mora uzeti u obzir ako se kod pacijenta pojavi agitacija i hipertenzija neposredno nakon prestanka primene deksmedetomidina.

Deksmedetomidin može izazvati hipertermiju koja može biti otporna na klasične metode snižavanje telesne temperature. Terapiju deksmedetomidinom treba prekinuti u slučaju dugotrajne neobjašnjive povišene telesne temperature i ne preporučuje se primena kod pacijenata osetljivih na malignu hipertermiju.

Prijavljen je dijabetes insipidus prilikom lečenja deksmedetomidinom. Ako dođe do pojave poliurije, preporučljivo je prekinuti upotrebu deksmedetomidina i proveriti nivo natrijuma u serumu i osmolalnost urina.

Lek Dexmedetomidine Pharmidea sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po mL, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

Istovremena primena deksmedetomidina sa anesteticima, sedativima, hipnoticima i opioidima verovatno će pojačati dejstva, uključujući sedativna, anestetička i kardiorespiratorna dejstva. Posebna istraživanja su potvrdila pojačanje dejstva prilikom istovremene primene sa izofluranom, propofolom, alfentanilom i midazolamom.

Nisu pokazane farmakokinetičke interakcije između deksmedetomidina i izoflurana, propofola, alfentanila i midazolama. Međutim, zbog mogućih farmakodinamskih interakcija, kada se primenjuju istovremeno sa deksmedetomidinom, može biti potrebno smanjiti ili dozu deksmedetomidina ili dozu istovremeno primenjenog anestetika, sedativa, hipnotika ili opioida.

Inhibicija enzima CYP, uključujući CYP2B6, deksmedetomidinom, ispitivana je u inkubaciji mikrozoma ljudske jetre. Ispitivanje u *in vitro* uslovima ukazuje da postoji mogućnost *in vivo* interakcije između deksmedetomidina i supstrata sa dominantnim metabolizmom putem CYP2B6.

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

Mogućnost pojačanja hipotenzivnih i bradikardijskih dejstava treba uzeti u obzir kod pacijenata koji primaju druge lekove koji izazivaju takve efekte, na primer beta blokatore, iako su dodatni efekti u ispitivanju interakcije sa esmololom bili umereni.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni deksmedetomidina kod trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su ukazala na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Lek Dexmedetomidine Pharmidea ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahteva lečenje deksmedetomidinom.

Dojenje

Deksmedetomidin se izlučuje u majčino mleko, međutim u roku od 24 sata nakon prekida primene njegova koncentracija će biti ispod nivoa detekcije. Ne može se isključiti rizik za odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Dexmedetomidine Pharmidea mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Dexmedetomidine Pharmidea za ženu.

Plodnost

U ispitivanju plodnosti na pacovima, deksmedetomidin nije uticao na plodnost mužjaka niti ženki. Podaci o plodnosti kod ljudi nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente je potrebno upozoriti da izbegavaju upravljanje vozilom i druge opasne radnje određeno vreme nakon sedacije lekom Dexmedetomidine Pharmidea.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Sedacija odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege
Najčešće zabeležene neželjene rekacije povezane sa primenom deksmedetomidina u jedinici intenzivne nege su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija, koje se javljaju kod približno 25%, 15% odnosno 13% pacijenata. Hipotenzija i bradikardija su takođe najčešće ozbiljne neželjene reakcije povezane sa primenom deksmedetomidina, a javljaju se kod 1,7% odnosno 0,9% randomizovanih pacijenata u jedinicama intenzivne nege.

Proceduralna sedacija / sedacija u budnom stanju
Najčešće zabeležene neželjene rekacije izazvane deksmedetomidinom u proceduralnoj sedaciji navedene su u nastavku (protokoli ispitivanja faze III sadržali su unapred definisane granice za prijavljivanje promena u krvnom pritisku, brzini disanja i pulsu kao neželjenim reakcijama).
- Hipotenzija (55% u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 30% u placebo grupi, pri čemu su midazolam i fentanil primenjivani kao dodatna terapija (engl. *rescue* terapija);
- Respiratorna depresija (38% u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 35% u placebo grupi, pri čemu su midazolam i fentanil primenjivani kao dodatna terapija (engl. *rescue* terapija);
- Bradikardija (14% u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 4% u placebo grupi, pri čemu su midazolam i fentanil primenjivani kao dodatna terapija (engl. *rescue* terapija).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci o neželjenim rekacijama koji se nalaze se u Tabeli 1 sakupljeni su iz objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja u jedinicama intenzivne nege.

Neželjene rekacije su razvrstane prema svojoj učestalosti i to tako što se prvo navode najčešće neželjene reakcije, primenom sledeće konvencije: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (≥1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000); Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1. Neželjene reakcije

Poremećaji endokrinog sistema	
Nepoznato:	Dijabetes insipidus
Poremećaji metabolizma i ishrane	

Često:	hiperglikemija, hipoglikemija
Povremeno:	metabolička acidoza, hipoalbuminemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	agitacija
Povremeno:	halucinacije
Kardiološki poremećaji	
Veoma često:	bradikardija[1,2]
Često:	ishemija miokarda ili infarkt, tahikardija
Povremeno:	atrioventrikularni blok[1], smanjeni minutni volumen srca, srčani zastoj[1]
Vaskularni poremećaji	
Veoma često:	hipotenzija[1,2], hipertenzija[1,2]
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često:	respiratorna depresija[2,3]
Povremeno:	dispneja, apneja
Gastrointestinalni poremećaji	
Često:	mučnina[2], povraćanje, suva usta[2]
Povremeno:	nadutost
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često:	sindrom obustave, hipertermija
Povremeno:	izostanak efikasnosti leka, žeđ

[1] Videti u odeljku Opis odabranih neželjenih reakcija
[2] Neželjena reakcija je zabeležena i u ispitivanjima proceduralne sedacije
[3] Učestalost je „često“ u ispitivanjima sedacije u jedinicama intenzivne nege

Opis odabranih neželjenih rekacija

Klinički značajnu hipotenziju ili bradikardiju treba lečiti kako je opisano u odeljku 4.4.

Kod relativno zdravih ispitanika koji nisu bili u jedinici intenzivne nege, a primali su deksmedetomidin, bradikardija je povremeno dovela do zastoja ili pauze sinusnog ritma. Simptomi su se povukli nakon podizanja nogu i primene antiholinergika poput atropina ili glikopirolata. U izolovanim slučajevima kod pacijenata sa već postojećom bradikardijom dolazilo je do progresije bradikardije u periode asistole. Takođe su zabeleženi slučajevi srčanog zastoja, kojem su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok.

Hipertenzija je bila povezana sa upotrebom udarne doze, a ta reakcija se može ublažiti izbegavanjem takve udarne doze ili smanjivanjem brzine primene infuzije ili jačine udarne doze.

Pedijatrijska populacija

Kod dece starije od 1 meseca postnatalno, kod koje je terapija procenjivana do 24 sata, pretežno nakon hirurške intervencije, u jedinici intenzivne nege, pokazan je bezbednosni profil sličan kao kod odraslih. Podaci za novorođenčad (28 – 44 nedelja gestacije) su vrlo ograničeni i odnose se samo na doze održavanja ≤0,2 mikrograma/kg/h. Samo jedan slučaj hipotermne bradikardije kod novorođenčeta je prijavljen u literaturi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja deksmedetomidinom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet. U tim slučajevima najveća zabeležena brzina infuzije deksmedetomidina je bila do 60 mikrograma/kg/sat u trajanju od 36 minuta kod deteta uzrasta 20 meseci i 30 mikrograma/kg/sat u trajanju od 15 minuta kod odrasle osobe. Najčešće zabeležene neželjene reakcije povezane sa predoziranjem uključuju bradikardiju, hipotenziju, hipertenziju, prejaku sedaciju, respiratornu depresiju i srčani zastoj.

Terapija

U slučaju predoziranja koje dovede do kliničkih simptoma, primenu infuzije deksmedetomidina treba usporiti ili zaustaviti. Očekivani su prvenstveno kardiovaskularni efekti i treba ih lečiti kako je klinički indikovano (videti odeljak 4.4). Pri većim koncentracijama hipertenzija može biti izraženija od hipotenzije. U kliničkim ispitivanjima pojava zastoja sinusnog ritma se spontano povlačila ili je reagovala na lečenje atropinom i glikopirolatom. Reanimacija je bila potrebna u izolovanim slučajevima teškog predoziranja koje je dovelo do srčanog zastoja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: psiholeptici, drugi hipnotici i sedativi

ATC šifra: N05CM18

Deksmedetomidin je selektivni agonist alfa-2 receptora sa širokim spektrom farmakoloških svojstava. Simpatolitičko dejstvo ostvaruje preko smanjenja osobađanja noradrenalina iz simpatičkih nervnih završetaka. Sedativno dejstvo ostvaruje se putem smanjivanja aktivnosti *locus coeruleus*-a, predominantnog noradrenergičkog jezgra koje se nalazi u moždanom stablu. Deksmedetomidin ima analgetsko dejstvo, a omogućava i upotrebu manjih količina anestetika/analgetika. Kardiovaskularna dejstva zavise od doze; pri manjim brzinama infuzije dominiraju efekti centralnog nervnog sistema što dovodi do usporavanja srčane frekvence i sniženja krvnog pritiska. Pri većim dozama preovladavaju periferni vazokonstriktorni efekti, koji dovode do povećanja sistemskog vaskularnog otpora i krvnog pritiska, pri čemu se i dalje pojačava i bradikardijsko dejstvo. Deksmedetomidin uglavnom ne ispoljava efekte respiratorne depresije kada se primenjuje kao monoterapija kod zdravih ispitanika.

Sedacija odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege (JIN)

U placebom kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata nakon operacije u jedinici intenzivne nege, koji su prethodno bili intubirani i sedirani midazolamom ili propofolom, deksmedetomidin je značajno smanjio potrebe kako za dodatnim sedativima (midazolam ili propofol) tako i za opioidima tokom sedacije u trajanju do 24 sata. Kod većine pacijenata koji su primali deksmedetomidin nije bilo potrebno primeniti dodatne sedativne lekove. Pacijenti su uspešno ekstubirani bez prekida primene infuzije deksmedetomidina. Ispitivanja sprovedena kod pacijenata

koji nisu bili u jedinici intenzivne nege potvrdila su da se deksmedetomidin može bezbedno primenjivati pacijentima bez endotrahealne intubacije, pod uslovom da se nalaze pod odgovarajućim nadzorom.

Deksmedetomidin je pokazao slične rezultate kao midazolam (odnos 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) i propofol (odnos 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) u pogledu vremena potrebnog za postizanje odgovarajućeg nivoa sedacije u većinskoj medicinskoj populaciji, koja je zahtevala produženu blagu do umerenu sedaciju (RASS od 0 do -3) u jedinici intenzivne nege do 14 dana. Naime, deksmedetomidin je smanjio trajanje mehaničke ventilacije u poređenju sa midazolamom i smanjio potrebno vreme do ekstubiranja u poređenju sa midazolamom i propofolom. U poređenju i sa propofolom i sa midazolamom, pacijenti su se lakše budili, bili su koopearativniji i sposobniji za komunikaciju bez obzira na to da li su imali bolove ili ne. Pacijenti koji su primali deksmedetomidin češće su imali hipotenziju i bradikardiju, ali su ređe imali tahikardiju od onih koji su primali midazolam, a uz sličnu učestalost hipotenzije češće su imali tahikardiju nego oni koji su primali propofol. Pojava delirijuma je tokom ispitivanja izmerena prema skali CAM-ICU i bila je manja u poređenju sa midazolamom, dok su neželjena dejstva povezana sa delirijumom bila ređa za deksmedetomidin u poređenju sa propofolom. Pacijenti kod kojih je obustavljena primena deksmedetomidina usled nedovoljnog nivoa sedacije, prevedeni su na primenu propofola ili midazolama. Rizik od nedovoljne sedacije povećan je kod pacijenata koje je bilo teško sedirati standardnim postupcima i pre nego što su prešli na druge lekove.

U dozno-kontrolisanom ispitivanju, sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata u jedinici intenzivne nege nakon operacije, efikasnost je dokazana kod velikog broja pacijenata uzrasta od 1 meseca do ≤17 godina. Približno kod 50% pacijenata koji su primili deksmedetomidin nije bila potrebna dodatna primena midazolama tokom perioda lečenja medijane 20,3 sata, niti preko 24 sata. Podaci o lečenju >24 sata nisu dostupni. Podaci za novorođenčad (28 – 44 nedelja gestacije) vrlo su ograničeni i odnose se samo na male doze (≤0,2 mikrograma/kg/sat) (videti odeljke 5.2 i 4.4). Novorođenčad mogu biti posebno osetljiva na bradikardijsko dejstvo deksmedetomidina uz hipotermiju i u stanjima u kojima minutni volumen srca zavisi od srčane frekvence.

U dvostruko slepim, kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata u jedinici intenzivne nege, incidenca supresije kortizola kod pacijenata koji su primali deksmedetomidin (n=778) bila je 0,5% u poređenju sa 0% kod pacijenata koji su primali ili midazolam (n=338) ili propofol (n=275). Događaj je zabeležen kao blag u jednom i umeren u tri slučaja.

<u>Proceduralna sedacija / „svesna sedacija“</u>

Bezbednost i efikasnost deksmedetomidina za sedaciju neintubiranih pacijenata pre i/ili tokom hirurških i dijagnostičkih procedura procenjena je u dva randomizovana, dvostruko slepa multicentrična klinička ispitivanja kontrolisana placebom.

- U prvom ispitivanju randomizovani pacijenti podvrgnuti elektivnim hirurškim intervencijama/procedurama praćenim anestezijom i lokalnom/regionalnom anestezijom primili su udarnu dozu infuzije deksmedetomidina od 1 mikrograma/kg (n=129) ili 0,5 mikrograma/kg (n=134), ili placeba (običan fizioloski rastvor; n=63) tokom 10 minuta, nakon čega je sledila infuzija održavanja započeta u dozi od 0,6 mikrograma/kg/sat. Infuzija održavanja lekom koji se ispituje mogla je da se titrira od 0,2 mikrograma/kg/sat do 1 mikrogram/kg/sat. Udeo pacijenata kod kojih je postignut ciljani nivo sedacije (prema skali za objektivnu procenu budnosti/sedacije od strane posmatrača (engl. *Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*) ≤ 4) bez potrebe za dodatnom primenom midazolama (engl. *rescue*) bio je 54% pacijenata koji su primali deksmedetomidin u dozi od 1 mikrogram/kg i 40% pacijenata koji su primali deksmedetomidin u dozi od 0,5 mikrograma/kg u poređenju sa 3% pacijenata koji su primali placebo. Razlika rizika u udelu grupe pacijenata koja je primala deksmedetomidin u dozi od 1 mikrogram/kg i one koja je primala deksmedetomidin u dozi od 0,5 mikrograma/kg, bez potrebe za dodatnim midazolamom, iznosila je 48% (95% CI: 37% – 57%) i 40% (95% CI: 28% – 48%) u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Medijana doze dodatnog midazolama bila je 1,5 (0,5 – 7,0) mg u grupi koja je

primala deksmedetomidin u dozi od 1,0 mikrograma/kg, 2,0 (0,5 – 8,0) mg u grupi koja je primala deksmedetomidin u dozi od 0,5 mikrograma/kg i 4,0 (0,5 – 14,0) mg u grupi koja je primala placebo. Razlika srednjih vrednosti doze dodatnog midazolama u grupi koja je primala deksmedetomidin u dozi od 1 mikrogram/kg i grupi koja je primala deksmedetomidin u dozi od 0,5 mikrogram/kg u poređenju sa grupom koja je primala placebo bila 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. Medijana vremena do primene prve dodatne doze midazolama iznosila je 114 minuta u grupi koja je primala deksmedetomidin u dozi od 1,0 mikrograma/kg, 40 minuta u grupi koja je primala deksmedetomidin u dozi od 0,5 mikrograma/kg i 20 minuta u grupi koja je primala placebo.

- U drugom ispitivanju randomizovani pacijenti, podvrgnuti svesnoj, asistiranoj fiberoptičkoj intubaciji uz topikalnu anesteziju primili su udarnu dozu infuzije deksmedetomidina od 1 mikrogram/kg (n=55) ili placeba (običan fiziološki rastvor) (n=50) tokom 10 minuta, nakon čega je primenjena fiksna infuzija održavanja od 0,7 mikrograma/kg/sat. Za održavanje nivoa sedacije prema *Ramsay Sedation Scale* ≥2, 53% pacijenata koji su primali deksmedetomidin nisu imali potrebu za dodavanjem midazolama u poređenju sa 14% u grupi koja je primala placebo. Razlika rizika u udelu pacijenata koji su randomizovani u grupu koja je primala deksmedetomidin, bez potrebe za dodatnim midazolamom, bila je 43% (95% CI: 23% – 57%) u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Srednja vrednost dodatne doze midazolama bila je 1,1 mg u grupi koja je primala deksmedetomidin, i 2,8 mg u grupi koja je primala placebo. Razlika između srednjih vrednosti dodatnih doza midazolama bila je -1,8 mg (95% CI: -2,7 – -0,86) u korist deksmedetomidina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetička svojstva deksmedetomidina su ispitana nakon kratkotrajne intravenske primene kod zdravih dobrovoljaca, i nakon dugotrajne primene infuzije kod pacijenata u jedinici intenzivne nege.

Distribucija

Deksmedetomidin pokazuje model dvofazne (engl. *two-compartment*) distribucije. Kod zdravih dobrovoljaca uočava se brza faza distribucije sa centralnim procenjenim poluvremenom distribucije ($t_{1/2\alpha}$) od približno 6 minuta. Srednje procenjeno poluvreme terminalne eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi približno 1,9 do 2,5 sata (min. 1,35 sata, maks. 3,68 sati) a procenjena vrednost srednjeg volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi približno 1,16 do 2,16 L/kg (90 do 151 L). Klirens plazme (Cl) ima srednju procenjenu vrednost od 0,46 do 0,73 L/sat/kg (35,7 do 51,1 L/h). Srednja vrednost telesne mase za procenjene V_{ss} i Cl vrednosti bila je 69 kg. Farmakokinetika deksmedetomidina u plazmi je slična kod pacijenata u jedinici intenzivne nege nakon primene infuzije >24 sata. Procenjeni farmakokinetički parametri iznose: $t_{1/2}$ približno 1,5 sat, V_{ss} približno 93 litra, i Cl približno 43 L/sat. Farmakokinetika deksmedetomidina je linearna u rasponu doze od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/sat, pri čemu se on ne akumulira tokom terapije u trajanju do 14 dana. Deksmedetomidin se vezuje za proteine plazme (94%). Vezivanje za proteine plazme konstantno pri rasponu koncentracije od 0,85 do 85 nanograma/mL. Deksmedetomidin se vezuje i za humani serumski albumin i za alfa-1-kiseli glikoprotein pri čemu je serumski albumin glavni vezujući protein deksmedetomidina u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Deksmedetomidin se eliminiše izraženim metabolizmom u jetri. Postoje tri vrste početnih metaboličkih reakcija: direktna N-glukuronidacija, direktna N-metilacija i oksidacija koju katalizuje citohrom P450. Najzastupljeniji cirkulišući metaboliti deksmedetomidina su dva izomerna N-glukuronida. Metabolit H-1, N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid, je takođe i glavni proizvod biotransformacije deksmedetomidina u krvotoku. Citohrom P-450 katalizuje formranje dva manja cirkulišuća metabolita, 3-hidroksimetil deksmedetomidina koji nastaje hidroksilacijom na 3-metilnoj grupi deksmedetomidina i H-3 metabolita koji nastaje oksidacijom u imidazolskom prstenu. Dostupni podaci ukazuju da nekoliko CYP oblika (CYP2A6, CYP1A2,

CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19) posreduju u formiranju oksidovanih metabolita. Farmakološka aktivnost ovih metabolita je zanemarljiva.

Nakon intravenske primene radioaktivno-obeleženog deksmedetomidina, u proseku je 95% radioaktivnosti uočeno u urinu, a 4% u fecesu, nakon devet dana. Glavni metaboliti koji se izlučuju urinom su dva izomerna N-glukuronida, koji zajedno čine približno 34% doze i N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid koji nosi 14,51% doze. Manje zastupljeni metaboliti deksmedetomidin karboksilna kiselina, 3-hidroksimetil deksmedetomidin i njegov O-glukuronid pojedinačno čine 1,11 do 7,66% doze. Manje od 1% neizmenjenog leka se izlučuje urinom. Približno 28% urinarnih metabolita čine neidentifikovani manji metaboliti.

Posebne populacije

Nisu ustanovljene veće farmakokinetičke razlike na osnovu pola ili starosti.

U poređenju sa zdravim ispitanicima, vezivanje deksmedetomidina za proteine plazme je smanjeno kod ispitanika sa oštećenom funkcijom jetre. Srednja vrednost udela slobodnog deksmedetomidina u plazmi bila je u rasponu od 8,5% kod zdravih ispitanika do 17,9% kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod ispitanika sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A, B ili C) hepatički klirens deksmedetomidina je bio smanjen, a poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ iz plazme je produženo. Srednje vrednosti plazmatskog klirensa slobodnog deksmedetomidina kod ispitanika sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre bile su 59%, 51% odnosno 32% od vrednosti zabeleženih kod zdravih osoba sa očuvanom funkcijom jetre. Srednje poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ kod ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre je produženo na 3,9; 5,4 odnosno 7,4 sati. Iako se deksmedetomidin primenjuje do pojave dejstva, može biti neophodno da se razmotri smanjivanje početne doze ili doze održavanja kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, u zavisnosti od stepena oštećenja i kliničkog odgovora.

Farmakokinetika deksmedetomidina kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) ista je kao kod zdravih ispitanika.

Podaci o primeni kod novorođenčadi (rođeni od 28 do 44 nedelja gestacije) do dece uzrasta od 17 godina su ograničeni. Poluvreme eliminacije deksmedetomidina kod dece (uzrasta od 1 meseca do 17 godina) je slično onome kod odraslih, ali kod novorođenčadi (mlađe od 1 meseca) se čini dužim. Kod dece uzrasta od 1 mesec do 6 godina, klirens plazme usklađen sa telesnom masom bio je veći, ali je kod starije dece bio smanjen. Kod novorođenčadi (mlađe od 1 meseca) klirens plazme usklađen sa telesnom masom, usled nezrelosti je bio niži (0,9 L/h/kg) u poređenju sa starijim grupama. Dostupni podaci su navedeni u sledećoj tabeli:

		Srednja vrednost (95% Cl)	
Uzrast	N	Cl (L/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Ispod 1 meseca	28	0,93 (0,76, 1,14)	4,47 (3,81, 5,25)
1 do <6 meseci	14	1,21 (0,99, 1,48)	2,05 (1,59, 2,65)
6 do <12 meseci	15	1,11 (0,94, 1,31)	2,01 (1.81, 2,22)
12 do <24 meseca	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 bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti, ne ukazuju da postoji poseban rizik za primenu kod ljudi.

Tokom ispitivanja reproduktivne toksičnosti, deksmedetomidin nije pokazao nikakav uticaj u pogledu plodnosti mužjaka ili ženki pacova, niti je zabeleženo teratogeno dejstvo kod pacova i kunića. U ispitivanju na kunićima intravenska primena maksimalne doze od 96 mikrograma/kg/dnevno, dovela je do izloženosti sličnih onima koje su zapažene u kliničkim uslovima. Kod pacova je supkutana primena maksimalne doze, 200 mikrograma/kg/dnevno, dovela do povećanja embriofetalnog mortaliteta i smanjenja telesne mase fetusa. Ta dejstva su bila povezana sa očiglednom toksičnošću po majku. Smanjenje telesne mase fetusa je zabeležena i prilikom ispitivanja plodnosti pacova nakon primene doze od 18 mikrograma/kg/dnevno, praćeno odloženom osifikacijom nakon primene doze od 54 mikrograma/kg/dnevno. Zabeležene vrednosti izloženosti kod pacova su ispod vrednosti izloženosti u kliničkim uslovima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Ispitivanja kompatibilnosti pokazala su mogućnost adsorpcije deksmedetomidina na neke tipove prirodnih guma. Iako se deksmedetomidin dozira prema dejstvu, preporučuje se upotreba delova opreme sa sintetičkim ili obloženim zavrtnjem od prirodne gume.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:
3 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:
Ne čuvati u frižideru.
Hemijska i fizička stabilnost nakon razblaživanja sa 0,9% rastvorom NaCl, 20% manitolom, 5% glukozom ili Ringer-laktatom je dokazana u plastičnoj kesi ili boci i staklenoj boci u periodu od 48 sati na temperaturi 25°C.
Sa mikrobiološke tačke gledišta, proizvod treba upotrebiti odmah. Ukoliko se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja rastvora pre upotrebe su odgovornost korisnika, osim kada se razblaživanje vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati bočice u originalnom pakovanju. Ne čuvati u frižideru.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna bočica od stakla tipa I veličine 2 mL, sa čepom od brombutil gume (tip I) sa fluoropolimernom oblogom sive boje, i sa aluminijumskim *flip-off* zatvaračem sa plastičnom kapicom
ILI
Unutrašnje pakovanje je bezbojna bočica od stakla tipa I veličine 2 mL, sa čepom od hlorobutil gume (tip I) sa teflonskom oblogom sive boje, i sa aluminijumskim *flip-off* zatvaračem sa plastičnom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi ukupno 25 bočica (25 x 2 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Bočice su namenjene za primenu samo za jednog pacijenta.

Priprema rastvora

Lek Dexmedetomidine Pharmidea se može razblažiti rastvorom glukoze koncentracije 50 mg/mL (5%), Ringerovim rastvorom, rastvorom manitola ili rastvorom natrijum hlorida koncentracije 9 mg/mL (0,9%) za injekcije, kako bi se pre primene postigla potrebna koncentracija od 4 mikrograma/mL. U tabeli u nastavku pogledajte zapremine potrebne za pripremu infuzije.

U slučaju da je potrebna koncentracija od 4 mikrograma/mL:

Zapremina leka Dexmedetomidine Pharmidea, 100 mikrograma/mL, koncentrat za rastvor za infuziju	Zapremina rastvora za razblaživanje	Ukupna zapremina 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

Rastvor treba nežno protresti kako bi se dobro promešao.

Pre primene lek Dexmedetomidine Pharmidea treba vizuelno pregledati da bi se utvrdilo ima li stranih čestica ili promene boje.

Pokazano je da je lek Dexmedetomidine Pharmidea kompatibilan kada se primenjuje sa sledećim intravenskim rastvorima i lekovima:
Ringerov laktat, rastvor glukoze koncentracije 50 mg/mL (5%), rastvor natrijum-hlorida za injekciju koncentracije 9 mg/mL (0,9%), rastvor manitola koncentracije 200 mg/mL (20%), natrijum-tiopental, etomidat, vekuronijum-bromid, pankuronijum-bromid, sukcinil-holin, atrakurijum-besilat, mivakurijum-hlorid, rokuronijum-bromid, glikopirolat-bromid, fenilefrin-hlorid, atropin-sulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfin-sulfat, fentanil-citrat i zamene za plazmu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00628-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2024.