

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Deksmedetomidin Pliva, 100 mikrograma/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: deksmedetomidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan 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 ili 8 mikrograma/mL.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistar, bezbojan rastvor.

pH: 4,5 - 7,0.

Osmolalnost: 275 - 305 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Deksmedetomidin Pliva je indikovao:

- Za sedaciju odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege (JIN) 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*).
- 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 (JIN) 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 Deksmedetomidin Pliva smeju da primenjuju samo zdravstveni radnici koji su obučeni za rad sa pacijentima u jedinici intenzivne nege.

Doziranje

Kod već intubiranih i sediranih pacijenata može se preći na deksmedetomidin sa početnom brzinom

infuzije od 0,7 mikrograma/kg/h koja se zatim može postepeno podešavati unutar raspona doze od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/h kako bi se postigao željeni nivo sedacije, u zavisnosti od odgovora pacijenta. Kod kompromitovanih pacijenata treba razmotriti primenu infuzije manjom početnom brzinom. Deksmetomidin 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/h se ne sme prekoračiti. Kod pacijenata kod kojih se ne postigne odgovarajući nivo sedacije maksimalnom dozom deksmedetomidina treba primeniti drugo sredstvo za sedaciju.

Ne preporučuje se primena udarne početne doze deksmedetomidina za sedaciju pacijenata u JIN jer se ista povezuje sa povećanjem neželjenih dejstava. Prema potrebi mogu se primeniti propofol ili midazolam do uspostavljanja kliničkih efekata deksmedetomidina.

Dužina trajanja terapije

Nema iskustva sa primenom leka Deksmetomidin Pliva u periodu dužem od 14 dana. Primenu leka Deksmetomidin Pliva 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 Deksmetomidin Pliva smeju da primenjuju samo zdravstveni radnici obučeni za uvođenje pacijenata u anesteziju u operacionoj sali ili tokom dijagnostičkih procedura. Kada se lek Deksmetomidin Pliva primenjuje za „svesnu sedaciju“, pacijenti treba da budu pod neprekidnim nadzorom osoba koje nisu uključene u sprovođenje dijagnostičke ili hirurške 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 kiseonikom treba pratiti pulsnom oksimetrijom.

Lek Deksmetomidin Pliva se primenjuje kao infuzija početne udarne doze praćena infuzijom doze za održavanje. U zavisnosti od procedure, može biti potrebna istovremena primena lokalne anestezije ili analgezije kako bi se postigao željeni klinički efekat. Dodatna analgezija ili sedativi (na primer opioidi, midazolam ili propofol) se preporučuju u slučajevima bolnih intervencija ili potrebe za dubljim nivoom sedacije. Farmakokinetičko poluvreme distribucije leka Deksmetomidin Pliva procenjuje se na približno 6 min, što se može uzeti u obzir, zajedno sa efektima drugih primenjenih lekova, prilikom procene odgovarajućeg vremena potrebnog za titraciju do željenog kliničkog efekta leka Deksmetomidin Pliva.

Početak svesne sedacije

- Primeniti infuziju udarne doze od 1,0 mikrograma/kg u trajanju od 10 minuta. Za manje invazivne procedure, kao što je oftalmološka hirurgija, može biti pogodna inicijalna doza infuzije od 0,5 mikrograma/kg tokom 10 minuta.

Održavanje svesne sedacije

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

Posebne populacije

Starije osobe

Prilagođavanje doze obično nije potrebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2). Kod starijih

pacijenata postoji povećan rizik od hipotenzije (videti odeljak 4.4), međutim, ograničeni podaci dostupni za proceduralnu sedaciju ne ukazuju na jasnu zavisnost od doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Deksmetomidin Pliva kod dece uzrasta do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim ne može se dati preporuka o doziranju.

Način primene

Lek Deksmetomidin Pliva se mora primenjivati samo kao razblažena intravenska infuzija putem uređaja za kontrolisanje brzine infuzije.

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.

Uznapredovali srčani blok (stepen 2 ili 3) ako pacijent nema pejsmejker.

Nekontrolisana hipotenzija.

Akutna cerebrovaskularna stanja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje

Deksmedetomidin se koristi u jedinici intenzivne nege, u operacionoj sali i tokom dijagnostičkih procedura. Upotreba u drugim uslovima se ne preporučuje. Tokom infuzije deksmedetomidina kod svih pacijenata treba sprovesti kontinuirano praćenje rada srca. Kod neintubiranih pacijenata treba pratiti disanje zbog rizika od respiratorne depresije i, u nekim slučajevima, apneje (videti odeljak 4.8).

Zabeleženo vreme do oporavka nakon upotrebe deksmedetomidina iznosi približno jedan sat. Kada se primenjuje u ambulantnim uslovima, potrebno je pažljivo praćenje najmanje još jedan sat (ili duže, u zavisnosti od stanja pacijenta), uz dodatno medicinsko praćenje još najmanje jedan sat nakon toga da bi se osigurala bezbednost pacijenata.

Opšte mere predostrožnosti

Deksmedetomidin ne treba primenjivati u bolus dozi, a u jedinici intenzivne nege se ne preporučuje primena udarne doze. Korisnici stoga treba da budu spremni da primene neki drugi sedativ za akutnu kontrolu agitacije ili tokom procedura, posebno tokom prvih nekoliko sati terapije. Ako je tokom proceduralne sedacije potrebno brzo povećanje nivoa sedacije, može se upotrebiti mali bolus nekog drugog sedativa.

Kod nekih pacijenata koji primaju deksmedetomidin zabeleženo je da stimulacija može da ih dovede u budno stanje. Samo ovo, bez drugih kliničkih znakova i simptoma, ne bi trebalo smatrati dokazom o nedostatku efikasnosti.

Deksmedetomidin normalno ne izaziva duboku sedaciju pa je pacijente moguće lako probuditi. Deksmetomidin zbog toga nije prikladan za pacijente koji ne podnose taj profil dejstava, na primer za one kojima je potrebna kontinuirana duboka sedacija.

Deksmedetomidin ne treba koristiti kao sredstvo za indukciju opšte anestezije radi intubacije ili za sedaciju tokom primene mišićnih relaksanasa.

Deksmedetomidin nema antikonvulzivno dejstvo kao neki drugi sedativi i neće suprimirati osnovnu epileptičku aktivnost.

Treba biti oprezan kada se deksmedetomidin kombinuje sa drugim supstancama sa sedativnim ili kardiovaskularnim dejstvom jer može doći do aditivnih dejstava.

Deksmedetomidin se ne preporučuje za sedaciju koju kontroliše pacijent. Nisu dostupni adekvatni podaci.

Kada se deksmedetomidin koristi u ambulantnim uslovima, pacijenti se obično otpuštaju na dalju negu odgovarajućoj trećoj strani. Pacijente treba upozoriti da se uzdrže od upravljanja vozilima i drugih opasnih aktivnosti i da kad god je to moguće tokom odgovarajućeg perioda izbegavaju uzimanje drugih sredstava koja mogu izazvati sedaciju (na primer benzodiazepini, opiodi, alkohol), na osnovu zabeleženih dejstava deksmedetomidina, postupka, istovremene primene drugih lekova, starosti i stanja pacijenata.

Treba biti oprezan pri primeni deksmedetomidina kod starijih pacijenata. Pacijenti stariji od 65 godina mogu biti skloniji hipotenziji pri primeni deksmedetomidina, uključujući udarnu dozu, za procedure. Treba razmotriti smanjenje doze. Videti odeljak 4.2.

Mortalitet kod pacijenata starosti ≤ 65 godina u jedinici intenzivne nege

U SPICE III pragmatičnom randomizovanom kontrolisanom ispitivanju 3904 kritično obolelih odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege, deksmedetomidin je primenjen kao primarni sedativ i poređen sa uobičajenom negom. Nije bilo ukupne razlike u smrtnosti između grupe sa deksmedetomidinom i grupe sa uobičajenom negom u periodu od 90 dana (smrtnost 29,1% u obe grupe), ali je zapažena heterogenost efekata na mortalitet povezana sa starošću. Deksmedetomidin je bio povezan sa povećanom smrtnošću u starosnoj grupi ≤ 65 godina (odnos 1,26; interval sigurnosti 95%, interval 1,02 do 1,56) u poređenju sa alternativnim sedativima. Iako mehanizam nije jasan, ova različitost uticaja na mortalitet povezana sa starošću bila je najizraženija kod pacijenata tretiranih iz razloga različitih od postoperativne nege i povećavala se sa povećanjem APACHE II skorova i sa smanjivanjem starosti. Ovi nalazi bi trebalo da budu procenjeni u odnosu na očekivanu kliničku korist od deksmedetomidina u poređenju sa alternativnim sedativima kod mlađih pacijenata.

Kardiovaskularna dejstva i mere opreza

Deksmedetomidin smanjuje brzinu otkucaja srca i krvni pritisak kroz centralnu simpatikolizu, ali pri većim koncentracijama izaziva perifernu vazokonstrikciju što dovodi do hipertenzije (videti odeljak 5.1). Deksmedetomidin zbog toga nije pogodan kod nestabilizovanih kardiovaskularnih pacijenata.

Treba biti oprezan ukoliko se deksmedetomidina daje pacijentima kod kojih postoji bradikardija. Podaci o dejstvima deksmedetomidina kod pacijenata sa brzinom otkucaja srca <60 su vrlo ograničeni pa je kod takvih pacijenata potreban poseban oprez. Bradikardija obično ne zahteva poseban tretman, ali je obično reagovala na antiholinergičke lekove ili smanjenje doze, kada je to bilo potrebno. Pacijenti u dobroj fizičkoj kondiciji i sa sporim srčanim ritmom u mirovanju mogu biti posebno osetljivi na bradikardična dejstva agonista alfa-2 receptora, a zabeleženi su i slučajevi prolaznog sinusnog zastoja. Takođe su zabeleženi slučajevi srčanog zastoja, kome su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok (videti odeljak 4.8).

Hipotenzivno dejstvo deksmedetomidina može biti od većeg značaja kod pacijenata sa već prisutnom hipotenzijom (posebno ako ona ne reaguje na vazopresore), hipovolemijom, hroničnom hipotenzijom ili smanjenom funkcionalnom rezervom kao što su pacijenti sa teškim oblikom ventrikularne disfunkcije i starije osobe pa je u takvim slučajevima potreban poseban oprez (videti odeljak 4.3). Hipotenzija obično ne

zahteva posebno lečenje ali, kada je to potrebno, korisnici treba da budu spremni da intervišu smanjivanjem doze, davanjem tečnosti i/ili vazokonstriktora.

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

Prolazna hipertenzija se prvenstveno javljala tokom primene udarne doze i bila je udružena sa perifernim vazokonstriktornim dejstvima deksmedetomidina pa se primena udarne doze ne preporučuje za sedaciju kod pacijenata u jedinici intenzivne nege. Terapija hipertenzije generalno nije neophodna ali se može preporučiti smanjenje brzine kontinuirane infuzije.

Lokalna vazokonstrikcija pri većim koncentracijama može biti od većeg značaja kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili teškom cerebrovaskularnom bolešću i njih treba pažljivo pratiti. Smanjivanje doze ili prekid primene infuzije treba razmotriti kod pacijenata kod kojih se razvijaju znaci ishemije miokarda ili cerebralne ishemije.

Oprez se savetuje pri primeni deksmedetomidina zajedno sa spinalnom ili epiduralnom anestezijom zbog mogućeg povećanja rizika od hipotenzije ili bradikardije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Potrebna je oprez kod teškog oštećenja jetre budući da primena prevelikih doza može povećati rizik od neželjenih reakcija, prekomerne sedacije ili produženog dejstva, što je posledica smanjenog klirensa deksmedetomidina.

Pacijenti sa neurološkim poremećajima

Iskustva sa primenom deksmedetomidina kod teških neuroloških poremećaja kao što je povreda glave i nakon neurohirurških intervencija su ograničena pa u takvim slučajevima ovaj lek treba upotrebljavati oprezno, posebno ako je potrebna duboka sedacija. Deksmetomidin može smanjiti protok krvi u mozgu i sniziti intrakranijalni pritisak pa to treba uzeti u obzir pri izboru terapije.

Ostalo

Alfa-2 agonisti su nakon naglog prekida dugotrajne upotrebe retko bili udruženi sa apstinencijalnim reakcijama. Takvu mogućnost treba uzeti u obzir ako se kod pacijenta javi agitacija i hipertenzija ubrzo nakon prestanka primene deksmedetomidina.

Deksmetomidin može da izazove hipertermiju koja može biti rezistentna na klasične metode snižavanja temperature. Terapija deksmedetomidinom se mora prekinuti u slučaju dužeg trajanja neobjašnjive povišene telesne temperature i ne preporučuje se kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji.

Registrovan je dijabetes insipidus povezan sa primenom deksmedetomidina. Ako se javi poliurija, preporučuje se da se deksmedetomidin obustavi i proveriti koncentracija natrijuma u serumu i osmolalnost urina.

Pomoćna supstanca

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma u 1 mL koncentrata, odnosno suštinski ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih.

Postoji verovatnoća da će istovremena primena deksmedetomidina sa anestheticima, sedativima, hipnoticima i opioidima dovesti do pojačanja dejstva, uključujući sedativna, anestetička i kardiorespiratorna dejstva. Specifične studije su potvrdile pojačana dejstva sa izofluranom, propofolom, alfentanilom i midazolamom.

Nisu dokazane farmakokinetičke interakcije deksmedetomidina sa izofluranom, propofolom, alfentanilom i midazolamom. Međutim, zbog mogućih farmakodinamskih interakcija, kada se anestetici, sedativi, hipnotici ili opioidi primenjuju zajedno sa deksmedetomidinom, može biti potrebno smanjenje doze deksmedetomidina ili istovremeno primenjenog anestetika, sedativa, hipnotika ili opioida.

Inhibicija enzima CYP, uključujući CYP2B6 deksmedetomidinom ispitivana je u inkubatima mikrozoma humane jetre. *In vitro* studija ukazuje da potencijal takve interakcije *in vivo* postoji između deksmedetomidina i supstrata sa dominantnim metabolizmom putem CYP2B6.

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

Mogućnost pojačanih hipotenzivnih i bradikardičnih dejstava treba uzeti u obzir kod pacijenata koji primaju druge lekove koji izazivaju takva dejstva, kao što su na primer beta-blokatori, iako su dodatna dejstva u studiji interakcije sa esmololom bila skromna.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Deksmetomidin ne treba koristiti tokom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahteva terapiju deksmedetomidinom.

Dojenje

Deksmedetomidin se izlučuje u majčino mleko, ali nakon prekida primene, koncentracija se smanjuje ispod granice detekcije u roku od 24 sata. Rizik za odojče se ne može isključiti. Treba doneti odluku da li da se prekine dojenje ili terapija deksmedetomidinom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente treba upozoriti da se uzdrže od upravljanja vozilima i drugih opasnih aktivnosti tokom odgovarajućeg vremenskog perioda nakon proceduralne sedacije deksmedetomidinom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Sedacija odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege (JIN)

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije sa deksmedetomidinom u jedinicama intenzivne nege su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija, koje su se javljale kod približno 25%, 15% odnosno 13% pacijenata. Hipotenzija i bradikardija su, takođe, bile najčešće ozbiljne neželjene reakcije povezane sa primenom deksmedetomidina, a javile su se kod 1,7% odnosno and 0,9% randomizovanih pacijenata u jedinici intenzivne nege.

Proceduralna sedacija / sedacija u budnom stanju

Najčešće zabeležene neželjene reakcije sa deksmedetomidinom tokom proceduralne sedacije navedene su u nastavku (protokoli studija faze III sadržali su unapred definisane pragove za prijavljivanje promena u krvnom pritisku, brzini disanja i brzini otkucaja srca kao neželjenih događaja).

- Hipotenzija (55 % u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 30 % u placebo grupi koja je primala dodatno midazolam i fentanil)
- Respiratorna depresija (38 % u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 35 % u placebo grupi koja je primala dodatno midazolam i fentanil)
- Bradikardija (14 % u grupi koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 4 % u placebo grupi koja je primala dodatno midazolam i fentanil)

Tabelarna lista neželjenih reakcija

Podaci o neželjenim reakcijama navedeni u Tabeli 1 prikupljeni su na osnovu objedinjenih podataka iz kliničkih studija u jedinici intenzivne nege.

Neželjene reakcije su prikazane po učestalosti pri čemu su prvo navedene one najčešće, korišćenjem sledećih kriterijuma: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (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 ili infarkt miokarda, tahikardija

Povremeno:

Atrioventrikularni blok¹, smanjen minutni volumen srca, srčani zastoji¹

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:

Mučnina², povraćanje, suva usta²

Povremeno:

Distenzija abdomena

Opšti poremećaji i stanja na mestu primene

Često:

Apstinencijalni sindrom, hipertermija

Povremeno:

Neefikasnost leka, žed

¹ Videti odeljak o Opisu odabranih neželjenih reakcija

² Neželjena reakcija zabeležena i u studijama proceduralne sedacije

³ Učestalost "Često" u studijama sedacije u jedinici intenzivne nege

Opis odabranih neželjenih reakcija

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 i koji su lečeni deksmedetomidinom, bradikardija je ponekad dovodila do sinusnog zastoja ili pauze. Simptomi su reagovali na podizanje nogu i antiholinergike poput atropina ili glikopirolata. U izolovanim slučajevima, kod pacijenata sa već postojećom bradikardijom, ona je napredovala do perioda asistole. Takođe su prijavljeni slučajevi srčanog zastoja kome su često prethodile bradikardija ili atrioventrikularni blok.

Hipertenzija je bila udružena sa primenom udarne doze, a ta reakcija se može smanjiti izbegavanjem takve udarne doze ili smanjivanjem brzine infuzije ili veličine udarne doze.

Pedijatrijska populacija

Kod dece >1 meseca postnatalno, pretežno postoperativno, procenjuje se terapija tokom boravka u jedinici intenzivne nege do 24 sata i pokazan je sličan bezbednosni profil kao kod odraslih. Podaci za novorođenčad (28 - 44 nedelje gestacije) veoma su ograničeni i odnose se samo na doze održavanja $\leq 0,2$ mikrograma/kg/h. U literaturi je prijavljen samo jedan slučaj hipotermičke bradikardije novorođenčeta.

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

Nekoliko slučajeva predoziranja deksmedetomidinom je prijavljeno u kliničkim studijama kao i tokom praćenja u praksi. Najveće zabeležene brzine infuzije deksmedetomidina u tim slučajevima bile su do 60 mikrograma/kg/h u trajanju od 36 minuta kod 20-tomesečnog deteta, i 30 mikrograma/kg/h u trajanju od 15 minuta kod odrasle osobe. Najčešće neželjene reakcije prijavljene u vezi sa predoziranjem uključuju bradikardiju, hipotenziju, hipertenziju, prekomernu sedaciju, respiratornu depresiju i srčani zastoj.

Zbrinjavanje

U slučajevima predoziranja sa kliničkim simptomima, infuziju deksmedetomidina treba smanjiti ili prekinuti. Očekivana dejstva su prvenstveno kardiovaskularna i treba ih lečiti prema kliničkim indikacijama (videti odeljak 4.4). Pri visokim koncentracijama hipertenzija može biti izraženija od hipotenzije. U kliničkim studijama se pojava zastoja sinusnog ritma spontano povlačila ili je reagovala na terapiju atropinom i

glikopirrolatom. Reanimacija je bila potrebna u izolovanim slučajevima teškog predoziranja koja su dovela do srčanog zastoja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici, drugi hipnotici i sedativi

ATC šifra: N05CM18

Deksmedetomidin je selektivni agonista alfa-2 receptora sa širokim spektrom farmakoloških svojstava. Simpatolitičko dejstvo ostvaruje preko smanjenja oslobađanja noradrenalina iz simpatičkih nervnih završetaka. Sedativno dejstvo se ostvaruje putem smanjivanja aktivnosti *locus coeruleus*-a, dominantnog noradrenergičkog jezgra, koje se nalazi u moždanom stablu. Deksmedetomidin ima analgetičko dejstvo i omogućava upotrebu manjih količina anestetika/analgetika. Kardiovaskularna dejstva zavise od doze; pri manjim brzinama infuzije dominiraju efekti na centralnom nervnom sistemu što dovodi do usporavanja srčane frekvencije i sniženja krvnog pritiska. Kod većih doza preovladavaju periferni vazokonstriktorni efekti koji dovode do povećanja sistemskog vaskularnog otpora i krvnog pritiska, pri čemu se i dalje pojačava 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 placebo kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim na pacijentima 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 dobijali deksmedetomidin nije bilo potrebe primeniti dodatne sedative. Pacijenti su uspešno ekstubirani bez prekida primene infuzije deksmedetomidina. Ispitivanja sprovedena na pacijentima van jedinice intenzivne nege, potvrdila su da se deksmedetomidin može bezbedno davati pacijentima bez endotrahealne intubacije pod uslovom da se nalaze pod odgovarajućim nadzorom.

Deksmedetomidin je pokazao slične efekte 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 midazolamom i sa propofolom, pacijenti su se lakše budili, bili su kooperativniji i sposobniji za komunikaciju bilo da su imali bolove ili ne. Pacijenti koji su primali deksmedetomidin češće su imali hipotenziju i bradikardiju, ali su ređe patili od tahikardije od onih koji su primali midazolam, a uz sličnu učestalost hipotenzije, češće su imali tahikardiju od onih koji su primali propofol. Pojava delirijuma je tokom ispitivanja izmerena prema skali CAM-ICU i bila je niža 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, prešli su na terapiju propofolom ili midazolamom. Rizik od nedovoljne sedacije povećan je kod pacijenata koje je bilo teško sedirati standardnim postupcima i pre nego što su prešli na druge lekove.

Efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata pokazana je u dozno-kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod pacijenata u jedinici intenzivne nege, kod velikog broja pacijenata nakon operacije, uzrasta od 1 meseca do ≤17 godina. Približno kod 50% pacijenata koji su primali deksmedetomidin nije bila potrebna dodatna primena midazolama tokom lečenja u srednjem trajanju od 20,3 sata, ne prelazeći 24 sata. Podaci o lečenju

dužem od 24 sata nisu dostupni. Podaci o primeni kod novorođenčadi (rođeni u periodu 28 - 44 nedelja gestacije) vrlo su ograničeni i odnose se samo na male doze ($\leq 0,2$ mikrograma/kg/h) (videti odeljke 5.2 i 4.4). Novorođenčad mogu biti naročito osetljiva na bradikardijsko dejstvo deksmedetomidina uz hipotermiju i u stanjima u kojima minutni volumen srca zavisi od srčane frekvencije.

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 slučaju i umeren u tri slučaja.

Proceduralna sedacija / „svesna sedacija“

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

- U prvoj studiji, randomizovani pacijenti podvrgnuti elektivnim hirurškim intervencijama/procedurama pod praćenom anestezijom, i lokalnoj/regionalnoj anesteziji, primili su udarnu dozu infuzije deksmedetomidina od 1 mikrogram/kg (n=129) ili 0,5 mikrograma/kg (n=134), ili placebo (fiziološki rastvor; n=63) tokom 10 minuta, nakon čega je sledila infuzija održavanja započeta sa 0,6 mikrograma/kg/h. Infuzija održavanja ispitivanim lekom mogla se titrirati od 0,2 mikrograma/kg/h do 1 mikrogram/kg/h. Udeo pacijenata kod kojih je postignut ciljani nivo sedacije (prema Skali za objektivnu procenu budnosti/sedacije od strane posmatrača ≤ 4 – *Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale* ≤ 4) bez potrebe za dodatnim midazolamom bio je 54% pacijenata koji su primali deksmedetomidin od 1 mikrogram/kg i 40% pacijenata koji su primali deksmedetomidin od 0,5 mikrograma/kg u poređenju sa 3% pacijenata koji su primali placebo. Razlika rizika u udelu grupe pacijenata koja je primala deksmedetomidin od 1 mikrogram/kg i one koja je primala deksmedetomidin 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. Srednja doza dodatnog midazolama bila je 1,5 (0,5 - 7,0) mg u grupi koja je primala deksmedetomidin od 1,0 mikrogram/kg, 2,0 (0,5 - 8,0) mg u grupi koja je primala deksmedetomidin 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 od 1 mikrogram/kg i deksmedetomidin od 0,5 mikrograma/kg u poređenju sa grupom koja je primala placebo bila je -3,1 mg (95% CI: -3,8 - -2,5) odnosno -2,7 mg (95% CI: -3,3 - -2,1) u korist deksmedetomidina. Medijana vremena do davanja prve dodatne doze midazolama iznosila je 114 minuta u grupi koja je primala deksmedetomidin od 1,0 mikrogram/kg, 40 minuta u grupi koja je primala deksmedetomidin 0,5 mikrograma/kg i 20 minuta u grupi koja je primala placebo.
- U drugoj studij, randomizovani pacijenti, podvrgnuti svesnoj, asistiranoj, fiberoptičkoj intubaciji u topikalnoj anesteziji, primili su udarnu dozu infuzije deksmedetomidina od 1 mikrogram/kg (n=55) ili placebo (fiziološki rastvor) (n=50) tokom 10 minuta, nakon čega je primenjena fiksna infuzija održavanja od 0,7 mikrograma/kg/h. Za održavanje sedacije po *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 između pacijenata koji su primali deksmedetomidin, bez potrebe za dodatnim midazolamom, bila je 43% (95% CI: 23% - 57%) u poređenju sa placebom. Srednja vrednost dodate doze midazolama bila je 1,1 mg u grupi koja je primala deksmedetomidin, i 2,8 mg u placebo grupi. Razlika između srednjih doza dodatog midazolama bila je -1,8 mg (95% CI: -2,7 - -0,86) u korist deksmedetomidina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetička svojstva deksmedetomidina su procenjena 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 procenjenim centralnim poluvremenom distribucije ($t_{1/2\alpha}$) od oko 6 minuta. Srednje procenjeno poluvreme terminalne eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi približno 1,9 do 2,5 h (min. 1,35, maks. 3,68 h), a procenjena vrednost srednjeg volumena distribucije u stanju ravnoteže (Vss) iznosi približno 1,16 do 2,16 L/kg (90 do 151 litara). Klirens plazme (Cl) ima srednju procenjenu vrednost od 0,46 do 0,73 L/h/kg (35,7 do 51,1 L/h). Srednja vrednost telesne mase za procenjene Vss-a i Cl-a bila je 69 kg. Farmakokinetika deksmedetomidina u plazmi je slična kod pacijenata u jedinici intenzivne nege nakon davanja infuzije u trajanju dužem od 24 h. Procenjeni farmakokinetički parametri su: $t_{1/2}$ približno 1,5 sat, Vss približno 93 litra, i Cl približno 43 L/h. Farmakokinetika deksmedetomidina je linearna u rasponu doze od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/h, pri čemu se on ne akumulira tokom terapije u trajanju do 14 dana. Deksmedetomidin se vezuje za proteine plazme (94%). Vezivanje za proteine plazme je konstantno pri rasponu koncentracija 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 opsežnim metabolizmom u jetri. Postoje tri vrste inicijalnih metaboličkih reakcija: direktna N-glukuronidacija, direktna N-metilacija i oksidacija katalizovana citohromom P450. Najzastupljeniji cirkulišući metaboliti deksmedetomidina su dva izomerna N-glukuronida. Metabolit H-1, N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid je takođe glavni proizvod biotransformacije deksmedetomidina. Citohrom P450 katalizuje formiranje dva manja cirkulišuća metabolita, 3-hidroksimetil deksmedetomidin koji nastaje hidrosilacijom na 3-metil 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 otkriveno u urinu i 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 čini 14,51% doze. Manji metaboliti deksmedetomidina, 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 manje značajni metaboliti.

Posebne populacije

Nisu ustanovljene veće farmakokinetičke razlike na osnovu pola ili starosti.

U poređenju sa zdravim ispitanicima, vezivanje deksmedetomidina za proteine plazme je umanjeno kod ispitanika sa oštećenom funkcijom jetre. Srednja vrednost 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 (A, B ili C prema Čajld-Pju klasifikaciji (*Child-Pugh Class A, B ili C*)) hepatični klirens deksmedetomidina je bio smanjen, a poluvreme eliminacije iz plazme $t_{1/2}$ 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 normalnih, zdravih ispitanika. Srednje poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ kod ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre produženo je na 3,9; 5,4 odnosno 7,4 sata. Iako se deksmedetomidin primenjuje do pojave dejstva, neophodno je razmotriti smanjenje inicijalne doze/doze održavanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, u zavisnosti od stepena oštećenja i odgovora pacijenta.

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 između 28 - 44 nedelje gestacije) do dece uzrasta 17 godina su ograničeni.

Poluvreme eliminacije deksmedetomidina kod dece (uzrasta od 1 meseca do 17 godina) je slično onome kod odraslih osoba, ali je duže kod novorođenčadi (mlađe od 1 meseca). Kod dece uzrasta od 1 meseca do 6 godina, klirens plazme usklađen sa telesnom masom bio je viši, ali je kod starije dece bi snižen. Kod novorođenčadi (mlađe od 1 meseca) klirens plazme usklađen sa telesnom masom je zbog nezrelosti bio niži (0,9 L/h/kg) u poređenju sa starijim grupama. Dostupni podaci su navedeni u sledećoj tabeli:

Uzrast	N	Srednja vrednost (95% CI)	
		Cl (L/h/kg)	t _{1/2} (h)
manje od 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 farmakološke bezbednosti, toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju da postoji poseban rizik za primenu kod ljudi.

Tokom ispitivanja reproduktivne toksičnosti, deksmedetomidin nije pokazao štetan efekat u pogledu plodnosti kod mužjaka ili ženki pacova, niti je zabeleženo teratogeno dejstvo kod pacova ili kunića. U ispitivanju na kunićima, intravenska primena maksimalne doze od 96 mikrograma/kg/dan, dovela je do izloženosti sličnih onima koje su zapažene u kliničkim uslovima. Kod pacova je supkutana primena maksimalne doze od 200 mikrograma/kg/dan, dovela do povećanja embriofetalnog mortaliteta i smanjenja telesne mase fetusa. Ta dejstva su bila povezana sa uočljivom toksičnošću po majku. Smanjenje telesne mase fetusa je zabeleženo i prilikom ispitivanja plodnosti pacova nakon primene doze od 18 mikrograma/kg/dan, praćeno odloženom osifikacijom pri dozi od 54 mikrograma/kg/dan. Zabeleženi nivoi izloženosti kod pacova bili su ispod nivoa 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 onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

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

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Nakon otvaranja/razblaživanja

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom primene u trajanju od 24 sata na temperaturi od 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ako način otvaranja/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla tip I (2 mL) sa sivim čepom od hlorobutilne gume i aluminijumskom kapicom i zeleno-plavim „flip off” poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, koja sadrži 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 samo za primenu kod jednog pacijenta.

Priprema rastvora

Deksmedetomidin Pliva se može razblažiti rastvorom glukoze koncentracije 50 mg/mL (5%), Ringerovim rastvorom, rastvorom manitola ili natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/mL (0,9%) za infuziju, kako bi se pre primene postigla potrebna koncentracija od 4 mikrograma/mL ili 8 mikrograma/mL. U donjoj Tabeli videti volumene potrebne za pripremu infuzije.

Ako je potrebna koncentracija od 4 mikrograma/mL:

Zapremina leka Deksmedetomidin Pliva 100 mikrograma/mL koncentrat za rastvor za infuziju	Zapremina rastvarača	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

Ako je potrebna koncentracija od 8 mikrograma/mL:

Zapremina leka Deksmedetomidin Pliva 100 mikrograma/mL koncentrat za rastvor za infuziju	Zapremina rastvarača	Ukupna zapremina 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

Rastvor treba blago promućkati kako bi se dobro izmešao.

Deksmedetomidin Pliva treba pre primene vizuelno pregledati kako bi se utvrdilo eventualno prisustvo čestica i promena boje.

Pokazalo se da je Deksmedetomidin Pliva kompatibilan kada se primenjuje sa sledećim intravenskim rastvorima i lekovima:

Ringer laktat, 5% rastvor glukoze, rastvor natrijum-hlorida za infuziju koncentracije 9 mg/mL (0,9%), rastvor manitola koncentracije 200 mg/mL (20%), natrijum-tiopental, etomidat, vekuronijum-bromid, pankuronijum-bromid, suksinilholin, atrakurijum-besilat, mivakurijum-hlorid, rokuronijum-bromid, glikopiroilat-bromid, fenilefrin-hlorid, atropin-sulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfin-sulfat, fentanil-citrat i supstituti plazme.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01757-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

23.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2022.