

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Dexdor, 100 mikrograma/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: deksmedetomidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata sadrži 100 mikrograma deksmedetomidina (u obliku deksmedetomidin-hidrohlorida).

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

Koncentracija rastvora nakon razblaživanja treba biti 4 mikrograma/mL ili 8 mikrograma/mL.

Za listu svih 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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dexdor primenjuje se za sedaciju odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege, koji zahtevaju nivo sedacije ne dublji od one, pri kojoj pacijent odgovara na verbalne komande (prema *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) od 0 do -3).

Lek Dexdor primenjuje se za sedaciju odraslih pacijenata, kojima nije potrebna asistirana ventilacija, i to pre i/ili tokom dijagnostičkih ili hirurških procedura, tokom kojih je potrebna sedacija, odnosno umerena sedacija (tzv. „svesna sedacija“).

4.2. Doziranje i način primene

Primena za sedaciju odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege, koji zahtevaju nivo sedacije ne dublji od one, pri kojoj pacijent odgovara na verbalne komande (prema *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) od 0 do -3).

Samo za primenu u stacionarnim zdravstvenim ustanovama. Lek Dexdor primenjuju zdravstveni radnici, koji su obučeni da brinu o pacijentima u jedinici intenzivne nege.

Doziranje

Pacijenti, koji su već na asistiranoj ventilaciji i sedirani, mogu biti prevedeni na deksmedetomidin uz inicijalnu brzinu infuzije od 0,7 mikrograma/kg/sat, koja se dalje, u zavisnosti od pacijentovog odgovora, može postepeno podešavati unutar opsega od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/sat sa ciljem da se dostigne željeni nivo sedacije. Kod zdravstveno kompromitovanih pacijenata treba razmotriti primenu infuzije manjom početnom brzinom. Deksmetomidin je veoma jak lek, stoga se brzina infuzije daje po **sat**. Nakon

prilagođavanja doziranja, novo stanje ravnoteže („*steady state*“) ne može biti postignuto u roku do jednog sata.

Maksimalna doza

Maksimalnu dozu od 1,4 mikrograma/kg/sat ne treba prekoračiti. Pacijente kod kojih se ne dostigne odgovarajući nivo sedacije uz primenu maksimalne doze deksmedetomidina, treba prevesti na drugo sredstvo za sedaciju.

Primena veće inicijalne doze leka Dexdor za sedaciju pacijenata u jedinici intenzivne nege se ne preporučuje, i povezana je sa povećanim ispoljavanjem neželjenih dejstava. Mogu se ukoliko je potrebno primeniti propofol ili midazolam, dok se ne ispolji kliničko dejstvo deksmedetomidina.

Dužina trajanja terapije

Nema kliničkih podataka o upotrebi leka Dexdor duže od 14 dana. Upotrebu leka Dexdor duže od navedenog perioda treba redovno procenjivati.

Primena za sedaciju odraslih pacijenata, kojima nije potrebna asistirana ventilacija, i to pre i/ili tokom dijagnostičkih ili hirurških procedura, tokom kojih je potrebna sedacija, odnosno umerena sedacija (tzv. „svesna sedacija“).

Lek Dexdor treba da primenjuju samo zdravstveni radnici obučeni za primenu anestezije pacijentima u operacionoj sali ili tokom dijagnostičkih procedura. Kada se lek Dexdor primenjuje za „svesnu sedaciju“, pacijente treba neprestano da prate zdravstveni radnici koji nisu uključeni u dijagnostičku ili hiruršku proceduru. Pacijente treba neprestano kontrolisati da bi se ustanovili rani znakovi hipotenzije, hipertenzije, bradikardije, respiratorne depresije, opstrukcije disajnih puteva, apneje, dispneje i/ili desaturacije kiseonika (videti odeljak 4.8)

Kad je to indikovano, dodatni kiseonik mora biti odmah dostupan i primenjen. Saturaciju kiseonika treba pratiti pulsnom oksimetrijom.

Lek Dexdor primenjuje se kao infuzija veće inicijalne doze praćena infuzijom doze za održavanje. U zavisnosti od procedure, može biti neophodna istovremena primena lokalne anestezije ili analgezije za dostizanje željenog kliničkog dejstva. U slučaju bolnih procedura, ili ako je potrebno pojačati nivo sedacije preporučuje se dodatna analgezija ili sedativi (na primer. opioidi, midazolam ili propofol). Farmakokinetičko poluvreme distribucije leka Dexdor procenjena je na oko 6 minuta, što treba uzeti u obzir zajedno sa dejstvom drugih primenjenih lekova tokom procene vremena potrebnog za titraciju do željenog kliničkog dejstva leka Dexdor.

Uvođenje u umerenu sedaciju („svesna sedacija“)

- Primeniti inicijalnu dozu infuzije od 1,0 mikrograma/kg tokom 10 minuta. Za manje invazivne procedure, kao što je hirurška intevencija na oku, može biti pogodna inicijalna doza infuzije od 0,5 mikrograma/kg tokom 10 minuta.

Održavanje umerene sedacije („svesne sedacije“)

- Infuzija za održavanje otpočinje uglavnom sa 0,6 – 0,7 mikrograma/kg/sat i titrira se do postizanja željenog kliničkog dejstva, sa dozama u opsegu od 0,2 do 1,0 mikrograma/kg/sat. Brzinu infuzije za održavanje treba podesiti tako da se dostigne željeni nivo sedacije.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Obično nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2). Primećeno je da stariji pacijenti imaju povećan rizik od hipotenzije (videti odeljak 4.4), mada ograničeni podaci dobijeni tokom primene leka za umerenu sedaciju ne ukazuju na jasnu doznu zavisnost.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre

Deksmedetomidin se metaboliše u jetri i treba ga primeniti sa oprezom 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 Dexdor kod dece uzrasta do 18 godina nije utvrđena. 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 Dexdor se mora primenjivati samo kao razblažena intravenska infuzija pomoću uređaja za kontrolisanje brzine infuzije.

Za uputstvo o razblaživanju 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. stepen), osim ako pacijent ima ugrađen pejsmejker.

Nekontrolisana hipotenzija.

Akutna cerebrovaskularna stanja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje

Lek Dexdor namenjen je za upotrebu u jedinici intenzivne nege, operacionim salama i tokom dijagnostičkih procedura. Ne preporučuje se upotreba u drugim okolnostima. Tokom primene infuzije leka Dexdor, pacijenti treba da imaju stalno praćenje rada srca. Kod neintubiranih pacijenata potrebno je pratiti respiraciju, zbog rizika od depresije disanja i u nekim slučajevima apneje (videti odeljak 4.8).

Prijavljeno vreme oporavka nakon upotrebe deksmedetomidina je otprilike jedan sat. Tokom primene u uslovima dnevne bolnice, treba nastaviti pažljivo praćenje pacijenta najmanje još jedan sat (ili duže u zavisnosti od stanja pacijenta), uz nastavak medicinskog nadzora najmanje još jedan sat, kako bi se obezbedila bezbednost pacijenta.

Opšte mere opreza

Ne treba primenjivati lek Dexdor u visokim inicijalnim dozama (tzv. „bolus“ doze), a u jedinici intenzivne nege se ne preporučuje primena veće inicijalne doze. Stoga, zdravstveni radnici treba da budu spremni na upotrebu drugih sedativa za akutnu kontrolu agitacije ili u toku procedura, naročito tokom prvih nekoliko sati terapije. Tokom umerene sedacije („svesna sedacija“) mogu se koristiti drugi sedativi primenom male bolus doze, ako je potrebno brzo povećanje nivoa sedacije.

Primećeno je da se neki pacijenti koji primaju lek Dexdor, prilikom stimulacije bude i postaju svesni. U odsustvu drugih kliničkih znakova i simptoma, samo ovo ne treba smatrati kao dokaz o nedostatku efikasnosti.

Deksmedetomidin uobičajeno ne izaziva duboku sedaciju i pacijenti mogu lako biti probuđeni. Stoga, deksmedetomidin nije pogodan za primenu kod pacijenata koji neće dobro podnositi ovaj profil dejstava, kao što su na primer oni koji zahtevaju kontinuiranu duboku sedaciju.

Lek Dexdor se ne sme koristiti kao sredstvo za indukciju opšte anestezije radi postavljanja asistirane ventilacije, ili za sedaciju tokom primene miorelaksanasa.

Deksmedetomidin ne poseduje antikonvulzivno dejstvo kao neki drugi sedativi, samim tim neće potisnuti postojeću epileptičnu aktivnost.

Treba pažljivo postupati prilikom kombinovanja deksmedetomidina sa drugim supstancama koje imaju sedativno dejstvo ili dejstvo na kardiovaskularni sistem, jer se mogu javiti aditivni efekti.

Lek Dexdor se ne preporučuje za sedaciju koju kontroliše pacijent. Odgovarajući podaci o tome nisu dostupni.

Tokom primene leka Dexdor u uslovima dnevne bolnice, pacijenti se obično otpuštaju da o njima brine odgovarajuća osoba. Pacijente treba savetovati da se suzdrže od upravljanja motornih vozila, ili od drugih opasnih radnji, i gde je moguće, da izbegavaju upotrebu drugih supstanci sa sedativnim dejstvom (kao što su benzodiazepini, opioidi, alkohol), tokom odgovarajućeg perioda procenjenog na osnovu dejstva deksmedetomidina, primenjene procedure, istovremene primene drugih lekova, starosti i stanja pacijenta.

Potreban je oprez prilikom primene deksmedetomidina kod starijih pacijenata. Pacijenti stariji od 65 godina mogu biti skloniji hipotenziji u toku primene deksmedetomidina, uključujući inicijalnu dozu tokom procedura. Treba razmotriti smanjenje doze. Vidite odeljak 4.2.

Kardiovaskularna dejstva i mere opreza

Deksmedetomidin, kao centralni simpatolitik, usporava rad srca i smanjuje krvni pritisak, međutim pri većim koncentracijama izaziva perifernu vazokonstrikciju koja dovodi do hipertenzije (videti odeljak 5.1). Stoga, primena deksmedetomidina nije pogodna kod pacijenata sa ozbiljnom nestabilnošću kardiovaskularnog sistema.

Potreban je oprez kada se deksmedetomidin primenjuje kod pacijenata sa već postojećom bradikardijom. Podaci o dejstvu leka Dexdor kod pacijenata koji imaju puls manji od 60 otkucaja, su veoma ograničeni i treba oprezno postupati sa takvim pacijentima. Bradikardija uobičajeno ne zahteva lečenje, mada uobičajeno dobro reaguje na primenu antiholinergika ili na smanjenje doziranja, kada je to potrebno. Pacijenti, koji su u dobroj fizičkoj kondiciji i sa malim vrednostima pulsa u mirovanju, mogu posebno biti osetljivi na bradikardijski efekat agoniste alfa-2 receptora i prijavljeni su slučajevi prolaznog zastoja sinusnog ritma. Takođe su zabeleženi 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 postojećom hipotenzijom (posebno ukoliko ne reaguju na primenu vazopresora), hipovolemijom, hroničnom hipotenzijom ili smanjenom funkcionalnom rezervom, kao što su pacijenti sa teškom ventrikularnom disfunkcijom i starije osobe. U ovim slučajevima se preporučuje posebna pažnja (videti odeljak 4.3). Hipotenzija uglavnom ne zahteva specifičnu terapiju, ali kada je to potrebno, zdravstveni radnici treba da budu spremni da reaguju sa smanjenjem doze, nadoknadom tečnosti i/ili primenom vazokonstriktora.

Pacijenti sa oštećenom perifernom autonomnom aktivnošću (npr. zbog povrede kičmene moždine) mogu imati više izražene hemodinamske promene nakon početka primene deksmedetomidina i oni treba da budu lečeni sa oprezom.

Prolazna hipertenzija primećena je primarno tokom primene velike inicijalne doze povezane sa perifernim vazokonstriksijskim dejstvom deksmedetomidina, stoga se primena velike inicijalne doze ne preporučuje za sedaciju pacijenata u jedinici intenzivne nege. Lečenje hipertenzije obično nije bilo neophodno, mada se može savetovati smanjenje brzine kontinuirane primene infuzije.

Lokalna vazokonstrikcija pri velikim koncentracijama, može biti od većeg značaja kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili sa teškim cerebrovaskularnim oboljenjem, pa njih treba pažljivo nadgledati. Treba razmotriti smanjenje doze ili prestanak primene leka kod pacijenata kod kojih se razvijaju znaci ishemijske miokarda ili cerebralne ishemijske.

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Posebnu pažnju treba obratiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, jer prekomerno doziranje može povećati rizik od neželjenih reakcija, prevelike sedacije ili produženje trajanja dejstva, kao posledica smanjenog klirensa deksmedetomidina.

Pacijenti sa neurološkim poremećajima

Iskustvo o primeni deksmedetomidina kod pacijenata sa teškim neurološkim poremećajima kao što su povrede glave ili nakon neurohiruških intervencija je ograničeno, stoga lek tada primeniti s oprezom, naročito ako je potrebna duboka sedacija. Deksmetomidin može smanjiti protok krvi u mozgu i sniziti intrakranijalni pritisak i to treba uzeti to u obzir tokom odabira terapije.

Ostalo

Alfa-2 agonisti su retko povezani sa simptomima obustave leka, kada se naglo obustave nakon produžene upotrebe. Ukoliko se kod pacijenta pojavi agitacija i hipertenzija ubrzo nakon prekida primene deksmedetomidina, treba razmotriti mogućnost pojave simptoma obustave.

Deksmetomidin može da izazove hipertermiju koja može da bude otporna na klasične metode snižavanja telesne temperature. Lečenje deksmedetomidinom treba prekinuti ako dođe do pojave neprekidne neobjašnjive povišene telesne temperature (groznice) i ne preporučuje se kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji.

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija vršena su samo kod odraslih osoba.

Primena deksmedetomidina u kombinaciji sa anestheticima, sedativima, hipnoticima, i opioidima će najverovatnije dovesti do pojačanja dejstva, uključujući sedativno, anestetičko i kardiorespiratorno dejstvo. Specifične studije su potvrdile pojačanje dejstva sa izofluranom, propofolom, alfentanilom i midazolamom.

Nisu pokazane farmakokinetičke interakcije između deksmedetomidina i izoflurana, propofola, alfentanila i midazolama. Međutim, zbog mogućih farmakodinamskih interakcija tokom istovremene primene, može biti potrebno smanjenje doziranja deksmedetomidina ili istovremeno primenjenog anestetika, sedativa, hipnotika ili opioida.

Inhibicija CYP enzima, uključujući CYP2B6 deksmedetomidinom, ispitana je inkubacijom mikrozoma humane jetre. *In vitro* studije sugerišu da postoji mogućnost *in vivo* interakcije između deksmedetomidina i supstrata sa dominantnim CYP2B6 metabolizmom.

Indukcija deksmedetomidina *in vitro* primećena je kod CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4, stoga ne može biti isključena i *in vivo* indukcija. Klinički značaj nije poznat.

Treba razmotriti mogućnost pojačanja hipotenzivnog i bradikardijskog dejstva kod pacijenata koji primaju druge lekove sa istim efektima, kao što su npr. beta blokatori, iako su dodatni efekti bili umereni u ispitivanju interakcija sa esmololom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji, ili je ograničen broj podataka o primeni deksmedetomidina kod žena tokom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena leka Dexdor tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahteva terapiju deksmedetomidinom.

Dojenje

Deksmedetomidin se izlučuje u majčino mleko, međutim koncentracija leka će biti ispod limita detekcije nakon 24 sata od obustave terapije. Rizik po odojče ne može biti isključen. Mora se doneti odluka o tome da li prekinuti dojenje ili obustaviti terapiju deksmedetomidinom, uzimajući u obzir korist od dojenja po dete i koristi od terapije po ženu.

Plodnost

U ispitivanju plodnosti na pacovima, deksmedetomidin nije pokazao dejstvo na mušku, ili žensku plodnost. Ne postoje podaci o dejstvu na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente treba savetovati da se suzdrže od upravljanja motornih vozila, ili od drugih rizičnih radnji, određeno vreme nakon primene deksmedetomidina.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Sedacija odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege (JIN)

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom primene deksmedetomidina u jedinici intenzivne nege (JIN) su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija, koja se javljaju kod približno 25%, 15%, odnosno 13% pacijenata. Hipotenzija i bradikardija su takođe najčešće ozbiljne neželjene reakcije u vezi sa upotrebom deksmedetomidina, i javljaju se kod oko 1,7%, odnosno 0,9% randomizovanih pacijenata u jedinici intenzivne nege (JIN).

Umerena sedacija / svesna sedacija

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom primene deksmedetomidina tokom svesne sedacije navedene su u nastavku (protokoli faze III ispitivanja sadrže unapred definisane granice za prijavu promena u krvnom pritisku, brzini disanja i srčanom ritmu, kao neželjne događaje)

- Hipotenzija (55% u grupi koja je primala deksmedetomidin, u poređenju sa 30% u placebo grupi koja je primala midazolam i fentanil kao terapiju spasa);
- Depresija disanja (38% u grupi koja je primala deksmedetomidin, u poređenju sa 35% u placebo grupi koja je primala midazolam i fentanil kao terapiju spasa);
- Bradikardija (14% u grupi koja je primala deksmedetomidin, u poređenju sa 4% u placebo grupi koja je primala midazolam i fentanil kao terapiju spasa).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije navedene u Tabeli1 predstavljaju sakupljene podatke iz baze kliničkih ispitivanja u jedinici intenzivne nege.

Neželjene reakcije navedene su u nastavku po klasama sistema organa i učestalosti javljanja, koristeći sledeću konvenciju određivanja učestalosti, pri čemu se prvo navode one najčešće: 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 ($< 1/10000$).

Tabela 1. Neželjene reakcije

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 blok¹, smanjen volumen izlaska krvi, srčani zastoj¹.

Vaskularni poremećaji

Veoma često: Hipotenzija ^{1,2}, hipertenzija ^{1,2};

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: Depresija disanja ^{2,3};
Povremeno: Dispneja, apneja;

Gastrointestinalni poremećaji

Često: Mučnina ², povraćanje, suva usta ²;
Povremeno: Nadutost;

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Nepoznato: Poliurija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: Sindrom obustave, hipertermija;
Povremeno: Neefikasnost leka, žeđ.

1 Videti odeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija“

2 Neželjene reakcije takođe primećene tokom ispitivanja svesne sedacije

3 Incidenca „često“ u ispitivanjima sedacije u JIN (jedinici intenzivne nege)

Opis odabranih neželjenih reakcija

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

Kod relativno zdravih ispitanika koji nisu bili u jedinici intenzivne nege koji su primili deksmedetomidin, bradikardija je povremeno dovela do zastoja ili pauze sinusnog ritma. Simptomi su se povukli nakon podizanja nogu i primene antiholinergika, kao što su atropin ili glikopiroilat. U izdvojenim slučajevima, bradikardija je uznapredovala do perioda asistolije kod pacijenata sa već postojećom bradikardijom. Takođe su zabeleženi slučajevi srčanog zastoja, kojem su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok.

Hipertenzija je povezana sa primenom veće inicijalne doze leka, stoga se ta reakcija može ublažiti izbegavanjem takve veće inicijalne doze, ili smanjenjem inicijalne doze ili brzine infuzije.

Pedijatrijska populacija

Kod dece starije od 1 meseca, kod koje je procenjavano lečenje do 24 sata najčešće nakon hirurške intervencije u jedinici intenzivne, pokazan je profil bezbednosti leka sličan kao kod odraslih. Podaci za novorođenčad (rođenu tokom 28 do 44 nedelje trudnoće) su vrlo ograničeni i odnose se na doze održavanja ≤ 0.2 mikrograma/kg/sat. U literaturi je prijavljen je jedan slučaj hipotermijske bradikardije kod 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

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja deksmedetomidinom i u kliničkim ispitivanjima i nakon puštanja leka u promet. Prijavljene najveće brzine infuzije deksmedetomidina u ovim slučajevima dostizale su 60 mikrograma/kg/sat tokom 36 minuta, odnosno 30 mikrograma/kg/sat tokom 15 minuta kod dvadesetomesečnog deteta, odnosno kod odrasle osobe. Najčešće prijavljene neželjene reakcije, povezane sa predoziranjem, uključuju bradikardiju, hipotenziju, hipertenziju prekomernu sedaciju, depresiju disanja i srčani zastoj.

Terapija

U slučaju predoziranja sa ispoljenim kliničkim simptomima, primenu infuzije deksmedetomidina treba smanjiti ili obustaviti. Očekivani efekti su prvenstveno na kardiovaskularni sistem i treba ih lečiti simptomatski (videti odeljak 4.4). Pri većim koncentracijama leka hipertenzija može biti izraženija od hipotenzije. U kliničkim ispitivanjima, slučajevi sinusnog zastoja su se spontano povlačili ili je postignut terapijski odgovor na lečenje atropinom i glikopirrolatom. Oživljavanje je bilo potrebno u izdvojenim slučajevima teškog predoziranja koja su praćena srčanim zastojem.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici, ostali hipnotici i sedativi

ATC šifra: N05CM18

Deksmedetomidin je selektivni agonista alfa-2 receptora sa širokim spektrom farmakoloških osobina. Simpatolitičko dejstvo ostvaruje preko smanjenja oslobađanja noradrenalina iz simpatičkih nervnih završetaka. Sedativno dejstvo se ostvaruje putem smanjenja stimulacije *locus coeruleus*-a, predominantno noradrenalinskog jezgra smeštenog u produženoj moždini. Deksmedetomidin ima analgetsko i omogućuje upotrebu manjih količina anestetika/analgetika. Kardiovaskularno dejstvo zavisi od doze; pri manjim brzinama infuzije dominiraju uticaji na centralni nervni sistem, koji dovode do smanjenja brzine otkucaja srca i krvnog pritiska. Kod većih doza prevladavaju efekti periferne vazokonstrikcije, koji dovode do povećanja sistemske vaskularne otpornosti i krvnog pritiska, dok je bradikardijski efekat dalje naglašen. Kada se primenjuje kao monoterapija kod zdravih osoba, deksmedetomidin ne utiče depresivno na disanje.

Sedacija odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege

U placebo kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata nakon operacije u jedinici intenzivne nege koji su prethodno intubirani i sedirani midazolomom ili propofolom, lek Dexdor značajno je smanjio dodatnu potrebu za oba sedativa (midazolam i propofol) i opioida tokom sedacije do 24 sata. Većina pacijenata koji su primali deksmedetomidin, nisu zahtevali dodatnu primenu sedativa. Pacijenti mogu

uspešno biti uklonjeni sa asistiranе ventilacije, bez prekida primene infuzije leka Dexdor. Ispitivanja rađena kod pacijenata van jedinice intenzivne nege, potvrdila su da se lek Dexdor može bezbedno primeniti pacijentima bez endotrahealne asistiranе ventilacije, ako se sprovodi odgovarajući monitoring.

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 smanjio je trajanje mehaničke ventilacije u poređenju sa midazolamom; i smanjio potrebno vreme do ekstubiranja u poređenju sa midazolamom i propofolom. Kada se poredi sa propofolom i midazolamom, pacijenti su se lakše budili, bili kooperativniji i više bili u mogućnosti da komuniciraju da li osećaju bol ili ne. Pacijenti koji su primili deksmedetomidin imali su češće hipotenzije i bradikardije, ali ređe tahikardije, nego oni koji su primali midazolam, i češće tahikardije, ali sličnu učestalost hipotenzija nego oni koji su primali propofol. Delirijum, meren *CAM-ICU* skalom, smanjen je u studiji u poređenju sa midazolamom i smanjeni su neželjeni događaji povezani sa delirijumom, kada se poredi deksmedetomidin sa propofolom. Pacijenti kod kojih je prekinuta primena deksmedetomidina zbog nedovoljne sedacije, prevedeni su na primenu propofola ili midazolama. Rizik od nedovoljne sedacije povećan je kod pacijenata, koje je pre prevođenja bilo teško sedirati uobičajenom terapijom.

Pedijatrijska efikasnost 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 perioda lečenja od 20,3 sata, a najviše do 24 sata. Podaci o lečenju preko 24 sata nisu dostupni. Podaci o primeni kod novorođenčadi (rođeni tokom 28 do 44 nedelje trudnoće) su vrlo ograničeni i doze su ograničene na male doze (≤ 0.2 mikrograma/kg/sat) (videti odeljak 5.2 i 4.4). Novorođenčad mogu biti naročito osetljiva na bradikardijsko dejstvo leka Dexdor u prisustvu hipotermije i u slučajevima smanjenog volumena izlaska krvi zavisnog od brzine otkucaja srca.

U dvostruko-slepim, kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata u jedinici intenzivne nege, incidenca supresije kortizola kod pacijenata koji su primili deksmedetomidin (n=778) bila je 0,5%, u poređenju sa 0% kod pacijenata koji su primili bilo midazolam (n=338), ili propofol (n=275). Događaj je prijavljen kao blag u jednom, i kao umeren u 3 slučaja.

Umerena sedacija („svesna“ sedacija)

Bezbednost i efikasnost deksmedetomidina korišćenom za sedaciju kod pacijenata koji nisu bili na asistiranoj ventilaciji, pre i/ili u toku dijagnostičkih i hirurških procedura je procenjena u dva randomizovana, dvostruko-slepa, placebo kontrolisana, multicentrična klinička ispitivanja.

- U prvoj studiji randomizovani pacijenti, koji podležu elektivnoj intervenciji/proceduri, koja je praćena anestezijom i lokalnom/regionalnom anestezijom, su dobili inicijalnu infuziju deksmedetomidina od ili 1 mikrogram/kg (n=129), ili 0,5 mikrograma/kg (n=134), ili placebo (fiziološki rastvor, n=63), tokom 10 minuta, nakon čega je započeta primena infuzije za održavanje dozom od 0,6 mikrograma/kg/sat. Infuzija za održavanje ispitivanog leka može se titrirati od 0,2 mikrograma/kg/sat do 1 mikrograma/kg/sat. Udeo pacijenata koji su dostigli željeni nivo sedacije (prema skali posmatračeve procene budnosti/sedacije (engl. *Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*) ≤ 4), bez potrebe za dodatnom primenom midazolama, bio je 54% od pacijenata koji su primili deksmedetomidin u dozi od 1 mikrogram/kg; odnosno 40% od pacijenata koji su primili deksmedetomidin u dozi od 0,5 mikrogram/kg; u poređenju sa 3% od pacijenata koji su primili placebo. Razlika rizika u udelu grupe pacijenata koja je primala deksmedetomidin u dozi od 1,0 mikrograma/kg, i one koja je primala dozu od 0,5 mikrograma/kg, a da nije bila potrebna dodatna primena midazolama, iznosi 48% (95% CI, 37%-57%), i 40% (95% CI: 28%-48%) u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Medijana (opseg) vrednosti doze dodatog midazolama iznosila je 1,5 (0,5 - 7,0) mg u grupi pacijenata koja je primala deksmedetomidin u dozi od 1,0 mikrograma/kg; 2,0 (0,5 - 8,0) mg u grupi pacijenata koja je primala deksmedetomidin u dozi od 0,5 mikrograma/kg; i 4,0 (0,5 - 14,0) mg u grupi pacijenata koja je primala placebo. Razlika između potrebnih doza midazolama u grupama koje su primale 1,0 i 0,5 mikrograma/kg deksmedetomidina, u poređenju sa placebom, iznosila je -3,1 mg (95% CI: -3,8 - -2,5) i -2,7 mg (95% CI: -3,3 - -2,1), u

korist deksmedetomidina. Medijana vremena, do momenta kada je bilo potrebno dati prvu, dodatnu dozu midazolama, iznosila je 114 minuta u grupi koja je primala 1,0 mikrograma/kg deksmedetomidina; 40 minuta u grupi koja je primala 0,5 mikrograma/kg deksmedetomidina; i 20 minuta u placebo grupi.

- U drugoj studiji randomizovani pacijenti, koji podležu svesnoj, asistiranoj, fibroptičkoj ventilaciji pod topikalnom anestezijom, su dobili inicijalnu infuziju deksmedetomidina u dozi od 1,0 mikrograma/kg (n=55) ili placebo (fiziološki rastvor) (n=50) tokom 10 minuta nakon čega je primenjena fiksna infuzija održavanja od 0,7 mikrograma/kg/sat. 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, a da im nije bilo potrebno dodavati midazolam, bila je 43% (95% CI: 23% - 57 %), u poređenju sa placebom. Srednja vrednost dodatne 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

Farmakokinetika deksmedetomidina je bila procenjivana 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 iskazuje brzu fazu distribucije sa procenjenim centralnim poluvremenom distribucije ($t_{1/2\alpha}$) od 6 minuta. Srednje procenjeno poluvreme terminalne eliminacije ($t_{1/2}$) je približno 1,9 do 2,5 sata (minimum 1,35 sat, maksimum 3,68 sata) i srednji procenjeni volumen distribucije u stanju ravnoteže (engl. *steady state* volumen, V_{ss}) je približno 1,16 do 2,16 L/kg (90 do 151 litar). Plazma klirens (Cl) ima srednju procenjenu vrednost od 0,46 do 0,73 L/sat/kg (35,7 do 51,1 L/sat). Srednja telesna masa za procenjene V_{ss} i Cl iznosila je 69 kg. Farmakokinetika deksmedetomidina u plazmi slična je kao kod pacijenata u jedinici intenzivne nege nakon primene infuzije duže od 24 sata. Procenjeni farmakokinetički parametri su: $t_{1/2}$ približno 1,5 sata, V_{ss} približno 93 litra i Cl približno 43 L/sat. Farmakokinetika deksmedetomidina je linearna u opsegu doziranja od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/sat i nema kumulativnog efekta kod terapije koja traje do 14 dana. 94% deksmedetomidina se vezuje za plazma proteine. Vezivanje za plazma proteine je konstantno u opsegu koncentracija od 0,85 do 85 nanograma/mL. Deksmedetomidin vezuje se za humani serumski albumin i alfa-1-glikoprotein, s tim što serumski albumin čini većinski deo vezujućih proteina deksmedetomidina u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Deksmedetomidin eliminiše se obimnim metabolizmom u jetri. Postoje 3 vrste inicijalnih metaboličkih reakcija: direktna N-glukuronidacija, direktna N-metilacija i oksidacija katalizovana citohromom P-450. Najzastupljeniji cirkulišući metaboliti deksmedetomidina su 2 izomerna N-glukuronida. Metabolit H-1, N-metil-3-hidroksimetil-deksmedetomidin-O-glukuronid je takođe glavni cirkulišući proizvod biotransformacije deksmedetomidina. Citohrom P-450 katalizuje formiranje dva manje cirkulišuća metabolita, 3-hidroksimetil-deksmedetomidina nastalog hidroksilacijom na 3-metil grupi deksmedetomidina, i H-3 metabolita nastalog oksidacijom na imidazolskom prstenu. Dostupni podaci ukazuju da je formiranje oksidovanih metabolita posredovano sa nekoliko CYP enzimima: CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19. Ovi metaboliti imaju zanemarljiv farmakološku aktivnost.

Nakon intravenske primene radioaktivno-obeležanim deksmedetomidinom prikupljeno je u proseku 95% radioaktivnosti u urinu i 4% u fecesu nakon 9 dana. Glavni metaboliti koji se izlučuju urinom su dva izomerna N-glukuronida, koji zajedno čine oko 34% primenjene doze i N-metil-3-hidroksimetil-deksmedetomidin-O-glukuronid, koji čini oko 14,51% primenjene doze. Manje značajni metaboliti deksmedetomidina karboksilna kiselina, 3-hidroksimetil deksmedetomidin i njegov O-glukuronid, pojedinačno čine 1,11 do 7,66% primenjene doze. Manje od 1% nepromenjenog leka se izlučuje urinom. Otprilike 28% urinarnih metabolita čine neodređeni manje značajni metaboliti.

Posebne populacije

Nisu primećene značajne farmakokinetičke razlike na osnovu pola i starosti.

Vezivanje deksmedetomidina za plazma proteine smanjeno je kod osoba sa oštećenjem funkcija jetre u odnosu na zdrave osobe. Srednja vrednost udela nevezanog deksmedetomidina u plazmi je u opsegu od 8,5% kod zdravih osoba, do 17,9% kod osoba sa teškim oštećenjem funkcija jetre. Osobe sa promenljivim stepenom oštećenja funkcija jetre (*Child-Pugh* klasa A,B ili C) imale su smanjen stepen klirensa deksmedetomidina kroz jetru i produženo poluvreme eliminacije plazme $t_{1/2}$. Srednje vrednosti plazma klirensa nevezanog deksmedetomidina kod osoba sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcija jetre bile su 59%, 51%, odnosno 32% od onih koje su primećene kod zdravih osoba. Srednje poluvreme eliminacije kod osoba sa blagim, umerenim ili ozbiljnim oštećenjem funkcija jetre, produženo je na 3,9, 5,4 odnosno 7,4 h. Iako se deksmedetomidin primenjuje do pojave dejstva, neophodno je razmotriti smanjenje inicijalne doze/doze održavanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcija jetre, u zavisnosti od stepena oštećenja i odgovora.

Farmakokinetika deksmedetomidina kod osoba sa teškim oštećenjem funkcija bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min) nije promenjena u poređenju sa zdravim osobama.

Podaci o primeni kod novorođenčadi (rođeni od 28 do 44 nedelje trudnoće) do dece uzrasta 17 godina su ograničeni. Poluvreme deksmedetomidina kod dece (od 1 meseca do 17 godina) slično je kao kod odraslih, ali kod novorođenčadi (mlađi od 1 meseca) je duže. Kod dece uzrasta od 1 meseca do 6 godina, plazma klirens prilagođen telesnoj masi čini se povećan, dok je kod starije dece smanjen. Plazma klirens prilagođen telesnoj masi kod novorođenčadi (mlađih od 1 meseca) čini se manji zbog nesrazbevanja (0,9 L/sat/kg), nego kod starije dece. Dostupni podaci su navedeni u tabeli u nastavku.

Uzrast	N	Srednje vrednosti (95% CI)	
		Cl (L/sat/kg)	$t_{1/2}$ (sat)
Mlađi od 1 meseca	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
Od 1 do < 6 meseci	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
Od 6 do < 12 meseci	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
Od 12 do < 24 meseca	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
Od 2 do < 6 godina	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
Od 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 ne otkrivaju opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih studija o bezbednosnoj farmakologiji, toksičnosti nakon primene pojedinačne i ponovljene doze, i genotoksičnosti.

U ispitivanju reproduktivne toksičnosti, deksmedetomidin nije pokazao uticaj na mušku i žensku plodnost kod pacova, takođe ni teratogeno dejstvo kod pacova i kunića. Tokom ispitivanja na kunićima, intravenska primena maksimalne doze (96 mikrograma/kg/dan), ispoljila je izloženost, koja je bila slična onim koje su uočene klinički. Kod pacova, supkutana primena maksimalne doze (200 mikrograma/kg/dan) dovela je do povećanja embriofetalnog mortaliteta i smanjenja telesne mase fetusa. Navedena dejstva povezana su sa očiglednom toksičnošću za majke. Smanjena telesna masa fetusa primećena je, takođe, u studiji plodnosti kod pacova pri doziranju od 18 mikrograma/kg/dan, i praćena je zakasnelim okoštavanjem pri doziranju od 54 mikrograma/kg/dan. Primećeni nivoi izloženosti kod pacova manji su od opsega kliničke izloženosti.

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 potencijal za adsorbovanje deksmedetomidina na neke vrste prirodne gume. Iako se deksmedetomidin dozira do postizanja dejstva, savetuje se upotreba delova opreme sa sintetičkim ili obloženim zatvaračem od prirodne gume.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe nakon razblaživanja

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom 24 sata na 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba upotrebiti odmah.

Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 časa na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako je razblaživanje sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati ampule u kartonskoj kutiji, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena ampula (tip I) zapremine 2 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 25 ampula sa po 2 mL koncentrata za rastvor za infuziju (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)

Ampule su namenjene za upotrebu samo za jednog pacijenta.

Priprema rastvora

Lek Dexdor može se razblažiti rastvorom glukoze koncentracije 50 mg/mL (5%), Ringerovim rastvorom, rastvorom manitola ili natrijum-hlorid rastvorom za injekcije koncentracije 9 mg/mL (0,9%), kako bi se pre primene postigla potrebna koncentracija od 4 mikrograma/mL ili 8 mikrograma/mL.

U tabeli videti zapremine potrebne za pripremu infuzije.

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

Volumen leka Dexdor 100 mikrograma/mL koncentrat za rastvor za infuziju	Volumen rastvarača	Ukupan volumen infuzije
2 mL	48 mL	50 mL
4 mL	96 mL	100 mL
10 mL	240 mL	250 mL
20 mL	480 mL	500 mL

U slučaju da je potrebna koncentracija od 8 mikrograma/mL:

Volumen leka Dexdor 100 mikrograma/mL koncentrat za rastvor za infuziju	Volumen rastvarača	Ukupan volumen infuzije
4 mL	46 mL	50 mL
8 mL	92 mL	100 mL
20 mL	230 mL	250 mL
40 mL	460 mL	500 mL

Rastvor treba blago protresti kako bi se dobro promešao.

Pre primene leka Dexdor vizuelno pregledati na prisustvo čestica ili promenu boje.

Lek Dexdor kompatibilan je kada se primeni sa sledećim intravenskim rastvorima i lekovima:

Ringerov laktat, 50 mg/mL (5%) rastvor glukoze, natrijum-hlorid rastvor za injekciju koncentracije 9 mg/mL (0,9%), rastvor manitola koncentracije 200 mg/mL (20%), tiopental-natrijum, etomidat, vekuronijum-bromid, pankuronijum-bromid, sukcinilholin, atrakurijum-besilat, mivakurijum-hlorid, rokuronijum-bromid, glikopiroilat bromid, fenilefrin hidrohlorid, 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

BEOHEM - 3 D.O.O,
Trstenjakova 9,
Beograd - Rakovica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03317-19-001

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

Datum prve dozvole: 11.02.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2021.