

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Deksmedetomidin EVER Pharma 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Svaka ampula s 2 ml sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina.
Svaka ampula s 4 ml sadrži 400 mikrograma deksmedetomidina.
Svaka ampula s 10 ml sadrži 1000 mikrograma deksmedetomidina.
Svaka bočica s 2 ml sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina.
Svaka bočica s 4 ml sadrži 400 mikrograma deksmedetomidina.
Svaka bočica s 10 ml sadrži 1000 mikrograma deksmedetomidina.

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadrži manje od 1 mmol (oko 3,5 mg) natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
Koncentrat je bistra, bezbojna otopina, pH: 4,5 – 7,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

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

Kod bolesnika koji su već intubirani i sedirani može se prijeći na deksmedetomidin uz početnu brzinu infundiranja od 0,7 mikrograma/kg/h što se može zatim postupno prilagoditi unutar raspona od 0,2 do

1,4 mikrograma/kg/h kako bi se postigla željena razina sedacije, ovisno o reakciji bolesnika. Kod slabih bolesnika treba razmotriti nižu početnu brzinu infundiranja. Deksmetomidin je vrlo jak lijek pa je brzina infundiranja dana po **sat**. Nakon prilagođavanja doze, možda nova stabilna razina sedacije možda neće biti postignuta do sat vremena.

Maksimalna doza

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

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

Trajanje

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

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

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

Deksmetomidin EVER Pharma primjenjuje se u inicijalnoj (eng. „loading“) infuziji koju slijedi infuzija održavanja. Ovisno o proceduri, može biti potrebna istodobna lokalna anestezija ili analgezija kako bi se postigao željeni klinički učinak. Dodatna analgezija ili sedativi (npr. opioidi, midazolam ili propofol) preporučuju se kod bolnih zahvata ili potrebe za dubljom razinom sedacije. Farmakokinetički poluvijek distribucije lijeka Deksmetomidin EVER Pharma procjenjuje se na približno 6 min, što se može uzeti u obzir, zajedno s učincima drugih primijenjenih lijekova, prilikom procjene odgovarajućeg vremena potrebnog za titraciju do željenog kliničkog učinka lijeka Deksmetomidin EVER Pharma.

Inicijalna proceduralna sedacija:

- Početna infuzija od 1,0 mikrogram/kg tijekom 10 minuta. Za manje invazivne zahvate poput oftalmoloških operacija, prikladna može biti početna infuzija od 0,5 mikrograma/kg koja se primjenjuje tijekom 10 minuta.
-
-

Održavanje proceduralne sedacije:

- Infuzija održavanja općenito se započinje sa 0,6 – 0,7 mikrograma/kg/sat i titrira se kako bi se postigao željeni klinički učinak s dozama od 0,2 do 1 mikrogram/kg/sat. Brzina infuzije održavanja mora se podesiti tako da se postigne ciljana razina sedacije.
-

Posebne populacije

Starije osobe:

Prilagođavanje doze obično nije potrebno u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Čini se da u starijih bolesnika postoji povećan rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4), no ograničeni podaci dostupni za svjesnu sedaciju ne ukazuju na postojanje jasne ovisnosti o dozi.

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

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

Pedijatrijska populacija: Sigurnost i djelotvornost lijeka Deksmetomidin EVER Pharma u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Deksmetomidin EVER Pharma se mora primjenjivati samo kao razrijeđena intravenska infuzija putem uređaja za kontroliranu infuziju. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Uznapređovali srčani blok (stupanj 2 ili 3) ako bolesnik nema elektrostimulator srca.

Nekontrolirana hipotenzija.

Akutna cerebrovaskularna stanja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje

Deksmetomidin EVER Pharma je namijenjen za upotrebu u odjelu intenzivne skrbi, operacijskim salama i tijekom dijagnostičkih postupaka. Uporaba u drugim odjelima se ne preporučuje. Tijekom infundiranja lijeka Deksmetomidin EVER Pharma kod svih se bolesnika mora provoditi neprekidno praćenje rada srca. U neintubiranih bolesnika treba provoditi praćenje disanja zbog rizika od respiratorne depresije i, u nekim slučajevima, apneje (vidjeti dio 4.8).

Ustanovljeno je vrijeme oporavka nakon primjene deksmedetomidina u trajanju oko jednog sata.

Kada se upotrebljava u ambulantnim uvjetima, potreban je strog nadzor još najmanje jedan sat (ili dulje, ovisno o stanju bolesnika), uz dodatno medicinsko praćenje još najmanje jedan sat nakon toga da bi se osigurala sigurnost bolesnika.

Općenite mjere opreza

Deksmetomidin EVER Pharma se ne smije primjenjivati u bolusnoj dozi, a u jedinici za intenzivno liječenje ne preporučuje se primjena udarne doze. Korisnici stoga trebaju biti spremni na primjenu nekog drugog sedativa za akutnu kontrolu agitiranosti ili tijekom postupaka, naročito tijekom prvih nekoliko sati liječenja. Ako je tijekom svjesne sedacije potrebno brzo povećanje razine sedacije, moguće je upotrijebiti mali bolus nekog drugog sedativa..

Kod nekih je bolesnika koji primaju Deksmetomidin EVER Pharma zabilježeno da ih se

stimulacijom može dovesti u budno stanje. Samo to, bez drugih kliničkih znakova i simptoma, ne bi trebalo smatrati dokazom nedostatne djelotvornosti.

Deksmedetomidin normalno ne uzrokuje duboku sedaciju te je bolesnike moguće lako razbuditi. Deksmedetomidin stoga nije prikladan za bolesnike koji ne toleriraju taj profil učinaka, primjerice one kojima je potrebna neprestana duboka sedacija.

Deksmedetomidin EVER Pharma se ne smije upotrijebiti kao sredstvo za indukciju opće anestezije radi intubacije ili za sedaciju tijekom primjene mišićnih relaksansa.

Deksmedetomidin nema antikonvulzivno djelovanje kao neki drugi sedativi i neće spriječiti podležeću epileptičnu aktivnost.

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

Deksmedetomidin ne preporuča se za sedaciju kontroliranu od strane bolesnika. Odgovarajući podaci nisu raspoloživi.

Ako se Deksmedetomidin EVER Pharma upotrebljava u ambulantnim uvjetima, bolesnici se obično otpuštaju na njegov odgovarajućoj trećoj strani. Bolesnike je potrebno upozoriti da se suzdrže od upravljanja vozilom i drugih opasnih radnji te da po mogućnosti tijekom odgovarajućeg razdoblja izbjegavaju uzimanje drugih sredstava koja mogu izazvati sedaciju (primjerice benzodiazepina, opioida, alkohola), a na temelju opaženih učinaka deksmedetomidina, postupka, istodobne primjene drugih lijekova, dobi i stanja bolesnika. Starije osobe

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

Stariji bolesnici u dobi iznad 65 godina mogu biti skloniji su hipotenziji pri primjeni deksmedetomidina, uključujući udarnu dozu, za postupke. Mora se razmotriti smanjivanje doze. Vidjeti dio 4.2.

Smrtnost u bolesnika u jedinicama za intenzivno liječenje u dobi ≤ 65 godina

U pragmatičnom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju SPICE III, u 3904 kritično oboljela odrasla bolesnika u jedinicama za intenzivno liječenje, deksmedetomidin je korišten kao primarni sedativ i uspoređen s uobičajenom sedacijom. Ispitivanje nije pokazalo razliku u ukupnoj smrtnosti tijekom razdoblja od 90 dana između skupine koja je primala deksmedetomidin i skupine koja je primala uobičajenu sedaciju (smrtnost 29,1% u obje skupine), ali je primijećena heterogenost učinka starosti na smrtnost. Deksmedetomidin je bio povezan s povećanom smrtnošću u dobnoj skupini ≤ 65 godina (omjer izgleda 1,26; 95 %-tni interval pouzdanosti 1,02 do 1,56) u usporedbi s drugim sedativima. Iako mehanizam još nije jasan, heterogenost učinka starosti na smrtnost bila je najistaknutija u bolesnika koji su primljeni iz drugih razloga koji ne spadaju pod postoperativnu skrb, a povećavala se s povećanjem rezultata APACHE II i smanjenjem dobi. Kod primjene u mlađih bolesnika, navedene nalaze treba odvojeno u odnosu na očekivanu kliničku korist deksmedetomidina u usporedbi s drugim sedativima.

Kardiovaskularni učinci i mjere opreza

Deksmedetomidin snižava frekvenciju srca i krvni tlak kroz centralnu simpatikolizu, ali pri većim koncentracijama uzrokuje perifernu vazokonstrikciju što dovodi do hipertenzije (vidjeti dio 5.1). Deksmedetomidin stoga nije pogodan u bolesnika izrazito nestabilnim kardiovaskularnim sustavom.

Kod davanja deksmedetomidina bolesnicima s postojećom bradikardijom potreban je oprez. Podaci o učincima lijeka Deksmedetomidin EVER Pharma u bolesnika sa srčanom frekvencijom <60 su vrlo

ograničeni pa je kod takvih bolesnika potreban poseban oprez. Bradikardija obično ne zahtijeva poseban tretman, ali je obično reagirala na antikolinergične lijekove ili smanjenje doze kada je to bilo potrebno. Bolesnici dobre tjelesne kondicije i spore srčane frekvencije mogu biti posebno osjetljivi na bradikardične učinke agonista alfa-2 receptora, a zabilježeni su i slučajevi prolaznih zastoja sinusnog ritma. Također su zabilježeni slučajevi srčanog zastoja, kojem su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok (vidjeti dio 4.8).

Učinak deksmedetomidina na smanjivanje krvnoga tlaka može biti od veće važnosti kod bolesnika s već razvijenom hipotenzijom (osobito ako ona ne reagira na vazopresore), hipovolemijom, kroničnom hipotenzijom ili smanjenom funkcionalnom rezervom poput bolesnika s teškim oblikom ventrikularne disfunkcije te starijih osoba pa je u takvim slučajevima potreban poseban oprez (vidjeti dio 4.3). Hipotenzija obično ne zahtijeva posebno liječenje ali, gdje je to potrebno, korisnici trebaju biti spremni intervenirati smanjivanjem doze, davanjem tekućina i/ili vazokonstriktora.

Bolesnici s poremećajem aktivnosti perifernog autonomnog živčanog sustava (primjerice zbog ozljede leđne moždine) mogu imati izraženije hemodinamske promjene nakon početka davanja deksmedetomidin pa im treba posvetiti posebnu pozornost.

Prolazna je hipertenzija zabilježena prvenstveno tijekom davanja udarne doze, vezano za periferne vazokonstriksijske učinke deksmedetomidina pa se davanje udarne doze ne preporučuje za sedaciju bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje. Liječenje hipertenzije uglavnom nije nužno ali je možda preporučljivo smanjivati brzinu kontinuirane infuzije.

Lokalna vazokonstrikcija pri višim koncentracijama može biti od većeg značaja kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili teškom cerebrovaskularnom bolesti pa njih treba strogo nadzirati. Smanjivanje doze ili prekid davanja infuzije treba razmotriti kod bolesnika kod kojih se razviju znaci moždane ishemije ili ishemije miokarda.

Potreban je oprez prilikom primjene deksmedetomidina zajedno sa spinalnom ili epiduralnom anestezijom zbog mogućeg povećanja rizika od hipotenzije ili bradikardije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Opres je nužan i kod teških poremećaja rada jetre jer davanje prevelikih doza može povećati rizik od štetnih nuspojava, prejake sedacije ili produženog trajanja njezinih učinaka, a sve zbog sporijeg klirensa deksmedetomidina.

Bolesnici s neurološkim poremećajima

Iskustva upotrebe deksmedetomidina kod teških neuroloških poremećaja poput ozljede glave i nakon neurokirurških zahvata ograničena su pa se u takvim slučajevima treba upotrebljavati s oprezom, osobito ako je potrebna duboka sedacija. Deksmetomidin može smanjiti protok krvi u mozgu i sniziti intrakranijalni tlak pa to treba uzeti u obzir prilikom odabira terapije.

Ostalo

Alfa-2 agonisti rijetko su nakon nagla prekida dugotrajne upotrebe bili povezani s reakcijama ustezanja. Ta se mogućnost mora uzeti u obzir ako se kod bolesnika pojavi agitacija i hipertenzija ubrzo nakon prestanka davanja deksmedetomidina.

Deksmedetomidin može izazvati hipertermiju koja može biti otporna na klasične metode snižavanja tjelesne temperature. Liječenje deksmedetomidinom mora se prekinuti u slučaju duljeg trajanja neobjašnjive vrućice i ne preporučuje se u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji.

Zabilježen je dijabetes insipidus povezan s liječenjem deksmedetomidinom. Ako se pojavi poliurija,

preporučuje se prekinuti primjenu deksmedetomidina i provjeriti razinu natrija u serumu i osmolalnost urina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Davanje deksmedetomidina zajedno s anestheticima, sedativima, hipnoticima i opioidima vjerojatno će pojačati djelovanje, uključujući sedativne, anestetičke i kardiorespiratorne učinke. Posebna su istraživanja potvrdila pojačane učinke za izofluran, propofol, alfentanil i midazolam.

Nisu se pokazale nikakve farmakokinetičke interakcije deksmedetomidina s izofluranom, propofolom, alfentanilom ni midazolamom. Ipak, zbog mogućih farmakodinamičkih interakcija, kada se anestetici, sedativi, hipnotici ili opioidi daju zajedno s deksmedetomidinom, može biti potrebno smanjiti bilo njihovu bilo dozu deksmedetomidina.

Inhibicija enzima CYP, uključujući CYP2B6, deksmedetomidinom istraživana je u inkubaciji mikrosoma ljudske jetre. Ispitivanje *in vitro* nalaže kako mogućnost takve interakcije *in vivo* postoji između deksmedetomidina i supstrata s dominantnim metabolizmom putem CYP2B6.

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

Mogućnost pojačanih hipotenzivnih i bradikardičnih učinaka treba uzeti u obzir kod bolesnika koji primaju druge lijekove koji uzrokuju takve učinke, primjerice beta blokatori, iako su dodatni učinci u ispitivanju interakcije s esmololom bili umjereni.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni deksmedetomidina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Deksmetomidin EVER Pharma se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje deksmedetomidinom..

Dojenje

Deksmedetomidin se izlučuje u majčinu mlijeku, ali nakon prekida primjene njegova razina pada ispod granice detekcije u roku od 24 sata. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje deksmedetomidinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanju plodnosti štakora, deksmedetomidin nije utjecao na mušku ili žensku plodnost. Podaci o plodnosti ljudi nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da se suzdrže od upravljanja vozilom i drugih opasnih radnji još

određeno vrijeme nakon svjesne sedacije lijekom Deksmetomidin EVER Pharma.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Indikacija 1: Sedacija odraslih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja

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

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

Indikacija 2: Proceduralna/svjesna sedacija

Najčešće zabilježene nuspojave kod uporabe deksmedetomidina za proceduralnu sedaciju navedene su u nastavku (protokoli ispitivanja faze III sadržavali su unaprijed definirane pragove za prijavljivanje promjena u krvnom tlaku, brzini disanja i puls u kao štetnim događajima):

- Hipotenzija (55 % kod bolesnika koji su primali deksmedetomidin nasuprot 30% u placebo skupini koja je primala midazolam i fentanil kao medikaciju spasa (engl. rescue))
- Respiratorna depresija (38 % u skupini koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 35 % u placebo skupini koja je primala midazolam i fentanil kao medikaciju spasa)
- Bradikardija (14 % u skupini koja je primala deksmedetomidin u odnosu na 4 % u placebo skupini koja je primala midazolam i fentanil kao medikaciju spasa)

Tablični popis nuspojava

Podaci o nuspojavama popisani u Tablici 1 sakupljeni su iz podataka kliničkih ispitivanja u jedinicama intenzivnog liječenja.

Nuspojave su razvrstane prema sljedećim kriterijima učestalosti, pri čemu se prvo navode one najčešće: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

Endokrini poremećaji

Nepoznato: Dijabetes insipidus

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Hiperglikemija, hipoglikemija

Manje često: Metabolička acidoza, hipoalbuminemija

Psihijatrijski poremećaji

Često: Agitiranost

Manje često: Halucinacije

Srčani poremećaji

Vrlo često: Bradikardija^{1,2}

Često: Ishemija ili infarkt miokarda, tahikardija

Manje često: Atrioventrikularni blok¹, smanjen minutni volumen srca, srčani zastoj¹

Krvožilni poremećaji:

Vrlo često: Hipotenzija^{1,2}, hipertenzija^{1,2}

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo često: Respiratorna depresija^{2,3}

Manje često: Dispneja, apneja

Poremećaji probavnog sustava

Često: Mučnina², povraćanje, suha usta²

Manje često: Distenzija abdomena

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Sindrom ustezanja, hipertermija

Manje često: Nedjelotvornost lijeka, žeđ

¹ Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava

² Nuspojava je zabilježena i u ispitivanjima svjesne sedacije

³ Incidencija je "česta" u ispitivanjima svjesne sedacije

Opis odabranih nuspojava

Klinički značajne hipotenzija ili bradikardija trebaju se liječiti kako je opisano u dijelu 4.4.

Kod relativno zdravih ispitanika koji nisu bili na intenzivnom liječenju, a davan im je deksmedetomidin, bradikardija je katkad dovela do zastoja sinusnog ritma ili sinusne stanke. Simptomi su reagirali na podizanje nogu i antikolinergike poput atropina ili glikopirrolata. U izoliranim se slučajevima, kod bolesnika s već postojećom bradikardijom, ona razvila u razdoblja

asistole. Također su zabilježeni slučajevi srčanog zastoja kojem su često prethodili bradikardija ili atrioventrikularni blok.

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

Pedijatrijska populacija

Kod djece >1 mjeseca postnatalno, pretežno nakon kirurškog zahvata, procjenjivane za liječenje do 24 sata u jedinici intenzivnog liječenja pokazao se sličan sigurnosni profil kao kod odraslih. Podaci za novorođenčad (28 – 44 tjedna gestacije) vrlo su ograničeni i odnose se samo na doze održavanja $\leq 0,2 \mu\text{g/kg/h}$. Iz literature je poznat samo jedan slučaj hipotermne bradikardije novorođenčeta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

U podacima iz kliničkih ispitivanja kao i onih sakupljenih nakon stavljanja ovoga lijeka na tržište zabilježeno je nekoliko slučajeva predoziranja deksmedetomidinom. U tim je slučajevima najveća zabilježena brzina infundiranja deksmedetomidina bila do $60 \mu\text{g/kg/h}$ u trajanju od 36 minuta i $30 \mu\text{g/kg/h}$ u trajanju od 15 minuta kod 20-mjesečnog djeteta odnosno odrasle osobe. Najčešće zabilježene nuspojave povezane s predoziranjem uključuju bradikardiju, hipotenziju, hipertenziju, prejaku sedaciju, respiratornu depresiju i srčani zastoj.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja koje dovede do kliničkih simptoma, infuzija deksmedetomidina treba se usporiti ili zaustaviti. Očekivani su učinci prvenstveno kardiovaskularni, a trebaju se liječiti prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.4). Pri višim koncentracijama hipertenzija može biti izraženija od hipotenzije. U kliničkim se ispitivanjima pojava zastoja sinusnog ritma spontano povlačila ili je reagirala na liječenje atropinom i glikopirolatom. Reanimacija je bila potrebna u izoliranim slučajevima teškog predoziranja koja su dovela do srčanog zastoja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, drugi hipnotici i sedativi, ATK oznaka: N05CM18

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

Deksmedetomidin ima analgetički učinak, a omogućuje i upotrebu manjih količina anestetika/analgetika. Kardiovaskularni učinci ovise o dozi, a pri manjim brzinama infundiranja dominiraju učinci na centralni živčani sustav koji vode do usporavanja srčane frekvencije i snižavanja krvnog tlaka. Kod većih doza prevladavaju periferni vazokonstriktivni učinci koji dovode do povećanja sistemskog vaskularnog otpora i krvnoga tlaka, a uz to se dalje pojačava i bradikardijski učinak. Deksmedetomidin je relativno bez depresivnih učinaka na dišni sustav kad se daje kao

monoterapija zdravim ispitanicima.

Indikacija 1: Sedacija odraslih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja

U placebom kontroliranim ispitivanjima na bolesnicima koji se nakon operacije nalaze u jedinici intenzivnog liječenja, a koji su ranije bili intubirani i sedirani midazolamom ili propofolom, deksmedetomidin je značajno smanjio potrebe i za dodatnim sedativima (midazolam ili propofol) i za opioidima za vrijeme sedacije sve do 24 sata. Većina bolesnika koji su primali deksmedetomidin nije trebala primiti nikakve dodatne sedativne lijekove. Bolesnike se moglo uspješno ekstubirati bez prekida infuzije lijeka Deksmetomidin EVER Pharma. Ispitivanja na osobama koje nisu bile u jedinici intenzivnog liječenja potvrdile su kako se lijek Deksmetomidin EVER Pharma može sigurno davati bolesnicima bez endotrahealne intubacije, pod uvjetom da ih se odgovarajuće nadzire.

Deksmetomidin je pokazao slične rezultate kao i midazolam (omjer 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) i propofol (omjer 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) u ciljanom rasponu sedacije kod uglavnom nekirurških bolesnika kojima je bila potrebna produžena blaga do umjerena sedacija (RASS 0 do -3) u jedinicama intenzivnog liječenja sve do 14 dana, pri čemu je smanjeno trajanje mehaničke ventilacije u usporedbi s midazolamom i smanjeno vrijeme proteklo do ekstubacije u usporedbi s midazolamom i propofolom. U usporedbi i s propofolom i s midazolamom, bolesnike je bilo lakše probuditi, a bili su suradljiviji i komunikativniji bez obzira na to jesu li imali bolove ili nisu. Bolesnici koji su primali deksmedetomidin češće su patili od hipotenzije i bradikardije, ali su rjeđe patili od tahikardije od onih koji su primali midazolam, a uz sličnu učestalost hipotenzije češće su patili od tahikardije nego oni koji su primali propofol. U ispitivanju je delirij izmjeren prema ljestvici CAM-ICU bio smanjen u usporedbi s midazolamom, a s delirijem povezane nuspojave bile su rjeđe za deksmedetomidin u usporedbi s propofolom. Bolesnici kod kojih razina sedacije nije bila dovoljna prebačeni su ili na propofol ili midazolam. Rizik od nedovoljne razine sedacije bio je povećan kod bolesnika koje je prije prebacivanja bilo teško sedirati standardnim postupcima.

Podaci o pedijatrijskoj djelotvornosti dobiveni su u dozi kontroliranom ispitivanju u jedinici intenzivnog liječenja na većinom postoperativnoj populaciji u dobi od 1 mjeseca do ≤ 17 godina. Za približno 50% bolesnika liječenih deksmedetomidinom nije bilo potrebno dodavati midazolam tijekom medijana vremenskog razdoblja od 20,3 sata, niti preko 24 sata. Podaci o liječenju >24 sata nisu dostupni. Podaci za novorođenčad (28 – 44 tjedna gestacije) vrlo su ograničeni i odnose se samo na male doze ($\leq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) (vidjeti dijelove 5.2 i 4.4). Novorođenčad može biti posebno osjetljiva na bradikardijske učinke deksmedetomidina uz postojanje hipotermije i u stanjima kada minutni volumen srca ovisi o srčanjoj frekvenciji.

U dvostruko slijepim, poredbenim lijekom kontroliranim ispitivanjima u jedinicama intenzivnog liječenja, incidencija supresije kortizola kod bolesnika koji primaju deksmedetomidin ($n=778$) bila je 0,5% u usporedbi s 0% kod bolesnika koji su primali bilo midazolam ($n=338$) ili propofol ($n=275$). Takva je pojava zabilježena kao blaga (1 slučaj) i umjerena (3 slučaja).

Indikacija 2: Proceduralna/svjesna sedacija

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

- U prvom su ispitivanju bolesnici podvrgnuti elektivnim operacijama/postupcima pod nadziranom anesteziološkom njegom i lokalnom/regionalnom anestezijom randomizirani za primanje infuzije udarne doze deksmedetomidina od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n=129$) ili 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n=134$), odnosno placeba (obična fiziološka otopina; $n=63$) tijekom 10 minuta, nakon čega je slijedila infuzija održavanja započeta uz 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Infuzija održavanja lijekom koji se ispituje mogla se titrirati od 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ do 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Udio bolesnika u kojih je postignuta ciljna

razina sedacije (prema ljestvici promatračeve procjene budnosti/sedacije ≤ 4) bez potrebe za rescue midazolamom iznosio je 54% bolesnika za one koji su primali deksmedetomidin od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 40% bolesnika koji su primali deksmedetomidin od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nasuprot 3% bolesnika koji su primali placebo. Razlika rizika u udjelu ispitanika koji su slučajnim odabirom stavljeni u skupinu koja je primala deksmedetomidin od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i onih koji su stavljeni u skupinu koja je primala deksmedetomidin od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, a da im nije bio potreban rescue midazolam, iznosila je 48% (95% CI: 37% – 57%) i 40% (95% CI: 28% – 48%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Medijan (raspon) rescue doze midazolama bio je 1,5 (0,5 – 7,0) mg u skupini koja je primala deksmedetomidin od 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2,0 (0,5 – 8,0) mg u skupini koja je primala deksmedetomidin od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 4,0 (0,5 – 14,0) mg u skupini koja je primala placebo. Razlika srednjih vrijednosti doze rescue midazolama u skupini koja je primala deksmedetomidin od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i skupini koja je primala deksmedetomidin od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo iznosila je -3,1 mg (95% CI: -3,8 – -2,5) i -2,7 mg (95% CI: -3,3 – -2,1), i to u korist deksmedetomidina. Medijan vremena do prve rescue doze iznosio je 114 minuta u skupini koja je primala deksmedetomidin od 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 40 minuta u skupini koja je primala deksmedetomidin od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 20 minuta u skupini koja je primala placebo.

- U drugom su ispitivanju bolesnici koji su budni podvrgnuti fiberoptičkoj intubaciji uz topikalnu anesteziju randomizirani za primanje infuzije udarne doze deksmedetomidina od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n=55) ili placebo (obična fiziološka otopina) (n=50) tijekom 10 minuta, nakon čega je slijedila fiksna infuzija održavanja od 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Da bi se održala razina sedacije prema Ramsayevoj ljestvici ≥ 2 , za 53% bolesnika koji su primali deksmedetomidin nije bio potreban rescue midazolam naspram 14 % bolesnika koji su primali placebo. Razlika rizika u udjelu ispitanika koji su slučajnim odabirom stavljeni u skupinu koja je primala deksmedetomidin, a da im nije bio potreban rescue midazolam, iznosila je 43% (95% CI: 23% – 57%) u usporedbi s skupinom koja je primala placebo. Srednja vrijednost rescue doze midazolama iznosila je 1,1 mg u skupini koja je primala deksmedetomidin, a 2,8 mg u skupini koja je primala placebo. Razlika u srednjim vrijednostima rescue doze midazolama iznosila je -1,8 mg (95% CI: -2,7 – -0,86) u korist deksmedetomidina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva deksmedetomidina ocjenjivana su prilikom kratkotrajnog i.v. davanja kod zdravih dobrovoljaca te prilikom dugotrajne infuzije kod bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Distribucija

Deksmedetomidin pokazuje dispozicijski model s dva odjeljka. Kod zdravih dobrovoljaca on pokazuje brzu fazu distribucije s centralnom procjenom poluvremena distribucije ($t_{1/2\alpha}$) od približno 6 minuta. Srednja procijenjena vrijednost poluvremena konačne eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi približno 1,9 do 2,5 h (min. 1,35, maks. 3,68 h), a srednja procijenjena vrijednost distribucijskog volumena u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) je približno 1,16 do 2,16 l/kg (90 do 151 litre). Plazmatski klirens (Cl) ima srednju procijenjenu vrijednost od 0,46 do 0,73 l/h/kg (35,7 do 51,1 l/h). Srednja vrijednost tjelesne mase povezana s navedenim procjenama V_{ss} -a i Cl-a bila je 69 kg. Plazmatska farmakokinetika deksmedetomidina slična je kod bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja nakon davanja infuzije >24 h. Procijenjeni farmakokinetički parametri iznose: $t_{1/2}$ približno 1,5 sat, V_{ss} približno 93 litara, a Cl približno 43 l/h. Farmakokinetički podaci za deksmedetomidin linearni su u rasponu doze od 0,2 do 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, a on se ne nakuplja kod liječenja koja traju do 14 dana. Deksmedetomidin se 94% veže na proteine plazme. Vežanje za proteine plazme konstantno je u rasponu koncentracija od 0,85 do 85 ng/ml. Deksmedetomidin se veže i na humani serumski albumin i na alfa-1-kiseli glikoprotein pri čemu je serumski albumin glavni vezni protein deksmedetomidina u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Deksmedetomidin se eliminira opsežnim metabolizmom u jetri. Tri su tipa početnih metaboličkih reakcija; izravna N-glukuronidacija, izravna N-metilacija i citokromom P450 katalizirana oksidacija.

Dva najzastupljenija metabolita deksmedetomidina u optoku su dva izomerna N-glukuronida. Metabolit H-1, N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid, također je glavni produkt biotransformacije deksmedetomidina u optoku. Citokrom P-450 katalizira stvaranje dva manje zastupljena metabolita u optoku, 3-hidroksimetil deksmedetomidina koji nastaje hidrosilacijom na 3-metilnoj skupini deksmedetomidina, te spoja H-3 koji nastaje oksidacijom u imidazolskom prstenu. Dostupni podaci govore kako se stvaranje oksidiranih metabolita posreduje s nekoliko oblika CYP-a (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19). Ovi metaboliti imaju zanemarivo farmakološko djelovanje.

Nakon i.v. davanja radiooznačenog deksmedetomidina, prosječno je 95% radioaktivnosti nakon devet dana bilo pronađeno u urinu, a 4% u fecesu. Glavni su urinarni metaboliti dva izomerna N-glukuronida, koji zajedno nose približno 34% doze i N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid koji nosi 14,51% doze. Manjinski metaboliti deksmedetomidin karboksilna kiselina, 3-hidroksimetil deksmedetomidin i njegov O-glukuronid pojedinačno su nosili 1,11 do 7,66% doze. U urinu je pronađeno manje od 1% neizmijenjena izvorna lijeka. Približno 28% urinarnih metabolita predstavljaju neodređeni metaboliti manjeg značaja.

Posebne populacije

U odnosu na razliku u dobi i spolu nisu pronađene nikakve veće farmakokinetičke razlike.

Vežanje deksmedetomidina za proteine plazme smanjeno je kod osoba s poremećajem rada jetre, u usporedbi sa zdravim osobama. Srednja vrijednost postotka nevezana deksmedetomidina u plazmi bila je u rasponu od 8,5% kod zdravih osoba do 17,9% kod osoba s teškim poremećajem rada jetre. Kod osoba s različitim stupnjevima poremećaja rada jetre (stadij A, B ili C prema Child-Pughu) jetreni klirens deksmedetomidina je smanjen, a $t_{1/2}$ plazmatske eliminacije se produžen. Srednje vrijednosti plazmatskog klirensa nevezanog deksmedetomidina kod osoba s blagim, srednjim i teškim poremećajima rada jetre bile su 59%, 51% odnosno 32% vrijednosti zabilježenih kod normalnih zdravih osoba. Srednja vrijednost $t_{1/2}$ kod osoba s blagim, umjereni ili teškim poremećajima rada jetre bila je povećana na 3,9; 5,4 odnosno 7,4 sati. Iako se deksmedetomidin dozira s obzirom na učinak, možda će biti nužno razmotriti smanjivanje početne doze ili doze održavanja kod bolesnika s poremećajem rada jetre, ovisno o težini poremećaja i odgovoru.

Farmakokinetička svojstva deksmedetomidina kod osoba s teškim poremećajem rada bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) jednaka su onima kod zdravih osoba.

Podaci za novorođenčad (28 – 44 tjedna gestacije) do djece u dobi od 17 godina su ograničeni. Poluvijek deksmedetomidina u djece (1 mjesec do 17 godina) je sličan onome u odraslih, ali u novorođenčadi (mlađoj od 1 mjeseca) čini se dužim. U dobnim skupinama 1 mjesec do 6 godina, plazmatski klirens usklađen s tjelesnom masom bio je viši, ali je kod starije djece snižen. Plazmatski klirens usklađen s tjelesnom masom u novorođenčadi (mlađe od 1 mjeseca) bio je niži (0,9 l/h/kg) nego u starijih skupina, zbog nezrelosti. Dostupni podaci sažeti su u sljedećoj tablici:

Dob	N	Srednja vrijednost (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Ispod 1 mjeseca	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 do < 6 mjeseci	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 do < 12 mjeseci	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 do < 24 mjeseci	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)

2 do < 6 godina	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57;1,96)
6 do < 17 godina	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, deksmedetomidin nije pokazao nikakav učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora, a kod štakora i kunića nisu zapaženi nikakvi teratogeni učinci. U ispitivanju na kunićima intravenska je primjena maksimalne doze, 96 µg/kg/dnevno, dovelo do izloženosti sličnih onima zapaženima u kliničkim uvjetima. Kod štakora je supkutana primjena s maksimalnom dozom, 200 µg/kg/dnevno, dovelo do povećanja embriofetalne smrtnosti i smanjenja fetalne tjelesne mase. Ti su učinci povezani s očitom toksičnošću za majke. Smanjena je fetalna tjelesna masa zabilježena i u istraživanju plodnosti štakora pri dozi od 18 µg/kg/dnevno, a nju je pratila i odgođena osifikacija pri dozi od 54 µg/kg/dnevno. Zapažene razine izloženosti kod štakora bile su ispod raspona izloženosti u kliničkim uvjetima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Ispitivanja kompatibilnosti pokazala su mogućnost adsorpcije deksmedetomidina na neke tipove prirodnih guma. Iako se deksmedetomidin dozira prema učinku, preporučuje se upotrebljavati dijelove opreme sa sintetičkim ili obloženim brtvilima od prirodne gume.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon razrjeđivanja

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

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Ampule i bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Bezbojne staklene bočice (staklo tip I) od 2 ml, 5 ml i 10 ml (s volumenima punjenja od 2 ml ,4 ml i 10 ml) sa čepom od klorobutilne gume i s fluoropolimernim omotom.

Veličine pakiranja

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ampule i bočice namijenjene su samo za primjenu kod jednog bolesnika.

Priprema otopine

Deksmedetomidin EVER Pharma se može razrijediti otopinom glukoze koncentracije 50 mg/ml (5%), Ringerovom otopinom, otopinom manitola ili natrijevog klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9%) za injekcije, kako bi se prije primjene postigla potrebna koncentracija od 4 mikrograma/ml ili 8 mikrograma/ml. U donjoj tablici pogledajte volumene potrebne za pripremu infuzije.

Ako je potrebna koncentracija od 4 mikrograma/ml:

Volumen lijeka Deksmetomidin EVER Pharma 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za infuziju	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Ako je potrebna koncentracija od 8 mikrograma/ml:

Volumen lijeka Deksmetomidin EVER Pharma 100 mikrograma/ml koncentrata za otopinu za infuziju	Volumen otopine za razrjeđivanje	Ukupan volumen infuzije
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Otopinu treba nježno protresti kako bi se dobro promiješala.

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

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

Ringerov laktat, 5%-tna otopina glukoze, otopina natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%), otopina manitola koncentracije 200 mg/ml (20%), natrijev tiopental, etomidat, vekuronijev bromid, pankuronijev bromid, sukcinilkolin, atrakurijev besilat, mivakurijev klorid, rokuronijev bromid, glikopiroilatbromid, fenilefrinklorid, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfinsulfat, fentanilcitrat i nadomjestak plazme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EVERValinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austrija

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

HR-H-639074952

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12.7.2023.