

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Deksmedetomidin Kalceks 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 100 mikrograma deksmedetomidina u obliku deksmedetomidinklorida.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 200 mikrograma deksmedetomidina.

Jedna bočice (4 ml punjenja) sadrži 400 mikrograma deksmedetomidina.

Jedna bočice (10 ml punjenja) sadrži 1000 mikrograma deksmedetomidina.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra bezbojna ili žućkasta otopina, pH 4,5-7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za sedaciju odraslih osoba u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) kojima je potrebna sedacija razine ne dublje od one koja omogućuje odgovor na verbalnu stimulaciju (što odgovara vrijednosti 0 do -3 na Richmondovoj ljestvici agitacije-sedacije (engl. *Richmond Agitation-Sedation Scale*, RASS)).

Za sedaciju neintubiranih odraslih bolesnika prije i/ili tijekom dijagnostičkih ili kirurških postupaka koji zahtijevaju sedaciju, tj. svjesnu sedaciju/sedaciju u budnom stanju (engl. *procedural/awake sedation*).

4.2 Doziranje i način primjene

Za sedaciju odraslih osoba u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) kojima je potrebna sedacija razine ne dublje od one koja omogućuje odgovor na verbalnu stimulaciju (što odgovara vrijednosti 0 do -3 na Richmondovoj ljestvici agitacije-sedacije (RASS)).

Samo za primjenu u bolnici. Ovaj lijek smiju primjenjivati zdravstveni radnici kvalificirani za liječenje bolesnika kojima je potrebno intenzivno liječenje.

Doziranje

Bolesnici koji su već intubirani i sedirani mogu preći na deksmedetomidin uz početnu brzinu infuzije od 0,7 mikrograma/kg/h koja se onda može postepeno prilagoditi u rasponu od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/h kako bi se postigla željena razina sedacije, ovisno o reakciji bolesnika. Kod slabih bolesnika treba razmotriti nižu početnu brzinu infuzije. Deksmedetomidin je vrlo potentan lijek pa je brzina infuzije dana po **sat**u. Nakon prilagođavanja doze, nova stabilna razina sedacije (pri

dinamičkoj ravnoteži) možda neće biti postignuta do sat vremena.

Maksimalna doza

Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 1,4 mikrograma/kg/h. Bolesnike koji ne postignu odgovarajuću razinu sedacije s maksimalnom dozom deksmedetomidina treba prebaciti na drugi sedativ.

Primjena udarne početne doze deksmedetomidina za sedaciju u jedinici za intenzivno liječenje nije preporučljiva i povezana je s povećanjem nuspojava. Do uspostavljanja kliničkih učinaka deksmedetomidina mogu se, prema potrebi, davati propofol ili midazolam.

Trajanje

Nema iskustava s primjenom deksmedetomidina duljom od 14 dana. Kod primjene lijeka dulje od ovog razdoblja mora se redovito provoditi procjena primjene.

Za sedaciju neintubiranih odraslih bolesnika prije i/ili tijekom dijagnostičkih ili kirurških postupaka koji zahtijevaju sedaciju, tj. svjesnu sedaciju / sedaciju u budnom stanju.

Deksmedetomidin smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici obučeni za anesteziju bolesnika u operacijskoj dvorani ili tijekom dijagnostičkih postupaka. Kada se deksmedetomidin primjenjuje za svjesnu sedaciju, bolesnici trebaju biti pod kontinuiranim nadzorom osoba koje nisu uključene u provođenje dijagnostičkog ili kirurškog postupka. Bolesnike je potrebno kontinuirano nadzirati zbog moguće pojave ranih znakova hipotenzije, hipertenzije, bradikardije, respiratorne depresije, opstrukcije dišnih putova, apneje, dispneje i/ili desaturacije kisikom (vidjeti dio 4.8).

Liječenje kisikom mora biti odmah dostupno i primijenjeno kada je indicirano. Saturaciju kisikom potrebno je pratiti pulsnom oksimetrijom.

Deksmedetomidin se daje kao infuzija početne udarne doze nakon čega slijedi infuzija održavanja. Ovisno o postupku, za postizanje željenog kliničkog učinka može biti potrebna istodobna lokalna anestezija ili analgezija. Dodatna analgezija ili sedativi (npr. opioidi, midazolam ili propofol) preporučuju se u slučaju bolnih postupaka ili ako je potrebna povećana dubina sedacije. Farmakokinetički poluvijek distribucije deksmedetomidina procjenjuje se na oko 6 min, što se može uzeti u obzir, skupa s učincima drugih danih lijekova, prilikom procjene odgovarajućeg vremena potrebnog za titraciju do željenog kliničkog učinka deksmedetomidina.

Početak svjesne sedacije:

- Infuzija udarne doze od 1,0 mikrograma/kg tijekom 10 minuta. Za manje invazivne postupke kao što je oftalmološka kirurgija, prikladna je infuzija udarne doze od 0,5 mikrograma/kg koja se daje tijekom 10 minuta.

Održavanje svjesne sedacije:

- Infuzija održavanja uglavnom se započinje s 0,6-0,7 mikrograma/kg/h i titrira se kako bi se postigao željeni klinički učinak s dozama u rasponu od 0,2 do 1 mikrograma/kg/h. Brzinu infuzije održavanja treba prilagoditi kako bi se postigla željena razina sedacije.

Posebne populacije

Starije osobe

Obično nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Čini se da je u starijih bolesnika povećan rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4), ali ograničeni podaci dostupni za svjesnu sedaciju ne upućuju na jasnu ovisnost ovog učinka o dozi.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Deksmedetomidin se metabolizira u jetri i treba ga oprezno koristiti u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Treba se razmotriti manja doza održavanja (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost deksmedetomidina 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, ali nije moguće dati preporuku za doziranje.

Način primjene

Ovaj lijek se smije davati samo u obliku razrijeđene intravenske infuzije, koristeći uređaj za kontroliranu infuziju. Za upute o razrijeđivanju 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

Ovaj lijek namijenjen je za primjenu na odjelu intenzivnog liječenja, u operacijskoj dvorani i tijekom dijagnostičkih postupaka. Ne preporučuje se primjena u drugim uvjetima. Tijekom infuzije deksmedetomidina kod svih je bolesnika potrebno provoditi neprekidno praćenje rada srca. Kod neintubiranih bolesnika potrebno je provoditi praćenje disanja zbog rizika od respiratorne depresije i, u nekim slučajevima, apneje (vidjeti dio 4.8).

Zabilježeno vrijeme oporavka nakon primjene deksmedetomidina iznosi približno jedan sat. Kada se primjenjuje 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 kako bi se osigurala sigurnost bolesnika.

Općenite mjere opreza

Deksmedetomidin se ne smije primjenjivati kao bolus doza, 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, posebno tijekom prvih nekoliko sati liječenja. Moguće je upotrijebiti mali bolus nekog drugog sedativa ako je tijekom svjesne sedacije potrebno brzo povećanje razine sedacije.

Kod nekih je bolesnika koji primaju deksmedetomidin 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 moguće lako razbuditi bolesnike. Deksmedetomidin stoga nije prikladan za bolesnike koji ne toleriraju taj profil učinaka, primjerice one kojima je potrebna neprestana duboka sedacija.

Deksmedetomidin 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.

Nužan je oprez u slučaju kombiniranja deksmedetomidina s drugim tvarima sa sedativnim ili

kardiovaskularnim djelovanjem jer može doći do aditivnih učinaka.

Deksmedetomidin se ne preporučuje za sedaciju kojom upravlja bolesnik. Nisu dostupni odgovarajući podaci.

Ako se deksmedetomidin upotrebljava u ambulantnim uvjetima, bolesnici se obično otpuštaju na njegu odgovarajućoj trećoj strani. Bolesnici treba 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 (npr. benzodiazepina, opioida, alkohola), na temelju opaženih učinaka deksmedetomidina, postupka, istodobne primjene drugih lijekova, dobi i stanja bolesnika.

Potreban je oprez prilikom primjene deksmedetomidina u starijih bolesnika. Bolesnici stariji od 65 godina mogu biti skloniji hipotenziji kod primjene deksmedetomidina za postupke, uključujući udarnu dozu. Potrebno je razmotriti smanjenje doze. Vidjeti dio 4.2.

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 kod bolesnika s izrazito nestabilnim kardiovaskularnim sustavom.

Potreban je oprez prilikom primjene deksmedetomidina u bolesnika s postojećom bradikardijom. Podaci o učincima deksmedetomidina u bolesnika sa srčanom frekvencijom <60 vrlo su 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 mjerene u mirovanju 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 u 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 deksmedetomidina pa im treba posvetiti posebnu pozornost.

Prolazna je hipertenzija zabilježena prvenstveno tijekom davanja udarne doze, vezano za periferne vazokonstriktorske 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 smanjiti brzinu kontinuirane infuzije.

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

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

Oprez je nužan i kod teških oštećenja funkcije jetre jer davanje prevelikih doza može povećati rizik od nuspojava, prejake sedacije ili produženog trajanja učinka, a sve zbog sporijeg klirensa deksmedetomidina.

Bolesnici s neurološkim poremećajima

Iskustva primjene 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.

Drugo

Alfa-2 agonisti rijetko su nakon nagla prekida dugotrajne primjene 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.

Deksmetomidin može izazvati hipertermiju koja može biti otporna na klasične metode hlađenja. Liječenje deksmedetomidinom mora se prekinuti u slučaju duljeg trajanja neobjašnjive vrućice i ne preporučuje se za primjenu u bolesnika osjetljivih na malignu hipertermiju.

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.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednom ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih bolesnika.

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 ispitivana je u inkubaciji mikrosoma ljudske jetre. Ispitivanje *in vitro* ukazuje 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 se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje deksmetomidinom.

Dojenje

Deksmetomidin 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 deksmetomidinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanju plodnosti štakora, deksmetomidin nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki. 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 deksmetomidinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sedacija odraslih bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje (JIL)

Najčešće zabilježene nuspojave deksmetomidina kod primjene u sklopu zbrinjavanja u JIL-u jesu hipotenzija, hipertenzija i bradikardija, koje se pojavljuju u približno 25 %, 15 % odnosno 13 % bolesnika.

Hipotenzija i bradikardija također su bile među najčešćim ozbiljnim nuspojavama povezanim s deksmetomidinom a pojavile su se kod 1,7 % odnosno 0,9 % nasumično odabranih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Svjesna sedacija / sedacija u budnom stanju

Najčešće zabilježene nuspojave s deksmetomidinom u svjesnoj sedaciji navedene su u nastavku:

- Hipotenzija (55 % u skupini koja je primala deksmetomidin nasuprot 30 % u placebo skupini)
- Respiratorna depresija (38 % u skupini koja je primala deksmetomidin nasuprot 35 % u placebo skupini)
- Bradikardija (14 % u skupini koja je primala deksmetomidin nasuprot 4 % u placebo skupini)

Tablični popis nuspojava

Podaci o nuspojavama popisani u Tablici 1 sakupljeni su iz objedinjenih 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 $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se 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 „često“ u ispitivanjima sedacije u JIL-u

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 bolesnici liječeni u JIL-u, 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 glikopirolata. 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 primjenom udarne doze, a ta se reakcija može umanjiti izbjegavanjem takve udarne doze ili smanjivanjem brzine infuzije 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 ≤0,2 µg/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 traži se 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 infuzije deksmedetomidina bila do 60 µg/kg/h u trajanju od 36 minuta i 30 µg/kg/h u trajanju od 15 minuta kod 20-mjesečnog djeteta odnosno odrasle osobe. Najčešće zabilježene nuspojave povezane s predoziranjem uključuju bradikardiju, hipotenziju, hipertenziju, prejaku sedaciju, respiratornu depresiju i srčani 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 većim 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: Psihotropici, 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 uporabu manjih količina anestetika/analgetika. Kardiovaskularni učinci ovise o dozi, a pri manjim brzinama infuzije dominiraju učinci na centralni živčani sustav koji vode do usporavanja rada srca i snižavanja krvnog tlaka. Kod većih doza prevladavaju periferni vazokonstriktorni učinci koji dovode do povećanja sistemskog vaskularnog otpora i krvnoga tlaka, dok se bradikardijski učinak dalje pojačava. Deksmedetomidin je relativno bez depresivnih učinaka na dišni sustav kad se daje kao monoterapija zdravim ispitanicima.

Sedacija odraslih bolesnika u jedinici za intenzivno liječenje (JIL)

U placebom kontroliranim ispitivanjima u bolesnika koji se nakon operacije nalaze u jedinici intenzivnog liječenja, a koji su ranije bili intubirani i sedirani midazolomom ili propofolom, deksmedetomidin je značajno smanjio potrebe i za dodatnim (*rescue*) sedativima (midazolom ili propofol) i za opioidima za vrijeme sedacije sve do 24 sata. Većina bolesnika koji su primali deksmedetomidin nije trebala dodatne sedativne lijekove. Bolesnike se moglo uspješno ekstubirati bez prekida infuzije deksmedetomidina. Ispitivanja u bolesnika koji deksmedetomidin nisu primali u uvjetima JIL-a potvrdila su kako se deksmedetomidin može sigurno davati bolesnicima bez endotrahealne intubacije, pod uvjetom da se nadziru na odgovarajući način.

Deksmedetomidin 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 pretežno 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 midazolomom i smanjeno vrijeme proteklo do ekstubacije u usporedbi s midazolomom i propofolom. U usporedbi i s propofolom i s midazolomom, bolesnike je bilo lakše razbuditi, 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 povezani štetni događaji bili su rjeđi kod primjene deksmedetomidina 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 primjenom standardne sedacije.

Podaci o djelotvornosti u pedijatrijskoj populaciji dobiveni su u dozom kontroliranom ispitivanju u JIL-u na većinom postoperativnoj populaciji u dobi od 1 mjeseca do ≤ 17 godina. Za približno 50 % bolesnika liječenih deksmedetomidinom nije bilo potrebno dodavati *rescue* 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 dio 5.2 i 4.4). Novorođenčad može biti posebno osjetljiva na bradikardijske učinke deksmedetomidina uz postojanje hipotermije i u stanjima kada minutni volumen srca ovisi o srčanoj frekvenciji.

U dvostruko slijepim, aktivnim komparatorom kontroliranim ispitivanjima u JIL-u, 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 ($n=275$). Ovaj događaj prijavljen je kao blagi u 1 slučaju i kao umjereni u 3 slučaja.

Svjesna sedacija / sedacija u budnom stanju

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

- U prvom su ispitivanju bolesnici koji se podvrgavaju 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n=134$), ili placebo (obična fiziološka otopina) ($n=63$) tijekom 10 minuta, nakon čega je slijedila infuzija održavanja započeta s 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 kod kojih je postignuta ciljna razina sedacije (prema ljestvici promatračeve procjene budnosti/sedacije ≤ 4) bez potrebe za *rescue* midazolamom iznosio je 54 % u skupini koja je primala deksmedetomidin od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 40 % u skupini koja je primala deksmedetomidin od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nasuprot 3 % u skupini koja je primala placebo. Razlika rizika u udjelu ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala deksmedetomidin od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 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 postigla/održala razina sedacije prema Ramsayevoj ljestvici ≥ 2 , bolesnicima je bilo dozvoljeno primiti *rescue* midazolam prema potrebi.

Rezultati djelotvornosti pokazali su da je deksmedetomidin bio učinkovitiji od placeba kod sedacije neintubiranih bolesnika. Za 53 % bolesnika koji su primali deksmedetomidin nije bio potreban *rescue* midazolam naspram 14 % bolesnika koji su primali placebo.

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 pokazuje brzu fazu distribucije s centralnom procjenom poluvremena distribucije ($t_{1/2\alpha}$) od približno 6 minuta. Srednja procijenjena vrijednost terminalnog poluvremena 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 sati, V_{ss} približno 93 litre, a Cl približno 43 l/h. Farmakokinetika deksmedetomidina linearna je u rasponu doze od 0,2 do 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, a ne pokazuje akumulaciju kod liječenja koja traju do 14 dana. Deksmedetomidin se 94 % veže na proteine plazme. Vežanje za proteine plazme konstantno je u opsegu 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 protein na koji se veže deksmedetomidin 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 P450 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 je stvaranje oksidiranih metabolita posredovano 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 skupa nose približno 34 % doze i N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid koji nosi 14,51 % doze. Manjinski metaboliti deksmedetomidin karboksilatna kiselina, 3-hidroksimetil deksmedetomidin i njegov O-glukuronid pojedinačno su nosili 1,11 do 7,66 % doze. U urinu je pronađeno manje od 1 % neizmijenjenog izvornog lijeka. Približno 28 % urinarnih metabolita predstavljaju neodređeni metaboliti manjeg značaja.

Posebne populacije

Nisu pronađene veće farmakokinetičke razlike na temelju spola i dobi.

Vežanje deksmedetomidina za proteine plazme smanjeno je kod osoba s oštećenjem 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 oštećenjem jetre. Kod osoba s različitim stupnjevima oštećenja jetre (stadij A, B ili C prema Child-Pughu) jetreni klirens deksmedetomidina je smanjen, a $t_{1/2}$ plazmatske eliminacije je produžen. Srednje vrijednosti plazmatskog klirensa nevezanog deksmedetomidina kod osoba s blagim, srednjim i teškim oštećenjem 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 oštećenjem 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/doze održavanja kod bolesnika s oštećenjem jetre, ovisno o težini oštećenja i reakciji.

Farmakokinetika deksmedetomidina kod osoba s teškim oštećenjem 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 kod djece (1 mjesec do 17 godina) je sličan onome kod odraslih, ali kod novorođenčadi (mlađe od 1 mjeseca) je on duži. U dobnim skupinama 1 mjesec do 6 godina, plazmatski klirens prilagođen za tjelesnu masu bio je viši, ali je kod starije djece snižen. Plazmatski klirens prilagođen za tjelesnu masu kod novorođenčadi (mlađe od 1 mjeseca) bio je niži (0,9 l/h/kg) nego kod starijih skupina, uslijed nezrelosti. Dostupni su podaci sažeti u sljedećoj tablici:

Dob	N	Srednja vrijednost (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Manje od 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 mjeseca	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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dnevno}$, dovela do izloženosti sličnih onima zapaženima u kliničkim uvjetima. Kod štakora je supkutana primjena s maksimalnom dozom, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dnevno}$, dovela 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 ispitivanju plodnosti štakora pri dozi od 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$, a nju je pratila i odgođena osifikacija pri dozi od 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$. 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. Postoji mogućnost adsorpcije deksmedetomidina na neke tipove prirodnih guma. Iako se deksmedetomidin dozira prema učinku, preporučuje se da komponente pribora za primjenu budu sa brtvilima koja su sintetička ili od obložene prirodne gume.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene ampule: 5 godine

Neotvorene bočice: 2 godine

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene infuzije dokazana je za razdoblje od 36 sati pri 25°C i pri uvjetima čuvanja u hladnjaku (2°C – 8°C).

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornosti su korisnika i obično ne bi smjeli iznositi dulje od 24 sata pri 2° do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampule od bezbojnog stakla tipa I volumena 2 ml s lomom u jednom trenutku rez.

Bezbojne staklene bočice tipa I (volumen punjenja od 4 ml ili 10 ml) zatvorene su brombutilnim gumenim čepovima i zatvorene aluminijskim brtvenim brtvama.

Veličine pakiranja:

5 ili 25 ampula od 2 ml

1 ili 4 bočice od 4 ml

1 ili 4 bočice od 10 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Priprema otopine

Ovaj lijek može se razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze (50 mg/ml), Ringerovom otopinom, laktatnom Ringerovom otopinom, otopinom manitola ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za injekcije (9 mg/ml), kako bi se prije primjene postigla potrebna koncentracija od 4 mikrograma/ml ili 8 mikrograma/ml. Pogledati volumene potrebne za pripremu infuzije u tablici u nastavku.

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

Volumen Deksmetomidin Kalceks 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

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

Volumen Deksmetomidin Kalceks 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.

Prije primjene lijek treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje.

Pokazalo se kako je ovaj lijek kompatibilan kada se primjenjuje sa sljedećim intravenskim otopinama i lijekovima:

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

Neiskorištene lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

HR-H-423779793

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenoga 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. veljače 2022.