

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Deksmedetomidin Mylan 100 mikrogramov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje deksmedetomidinijev klorid v količini, ki ustreza 100 mikrogramom deksmedetomidina.

Ena 2 ml viala vsebuje 200 mikrogramov deksmedetomidina (kar ustreza 236 mikrogramom deksmedetomidinijevega klorida).

Koncentracija končne raztopine po redčenju mora biti bodisi 4 mikrograme/ml ali 8 mikrogramov/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml koncentrata vsebuje približno 3,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Koncentrat je bistra in brezbarvna raztopina s pH vrednostjo med 4,5 in 7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za sedacijo na oddelkih za intenzivno nego pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo stopnjo sedacije največ do ravni, ko se zburjanje bolnika še da doseči z verbalno stimulacijo (kar ustreza Richmondovi lestvici agitacije - sedacije (RASS - Richmond Agitation-Sedation Scale) 0 do -3).

Za sedacijo neintubiranih odraslih bolnikov pred in/ali med diagnostičnimi ali kirurškimi posegi, ki zahtevajo sedacijo, t.i. proceduralno sedacijo/sedacijo pri ohranjeni zavesti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za sedacijo na oddelkih za intenzivno nego pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo stopnjo sedacije največ do ravni, ko se zburjanje bolnika še da doseči z verbalno stimulacijo (kar ustreza RASS 0 do -3).

Samo za bolnišnično uporabo. Zdravilo Deksmedetomidin Mylan smejo uporabljati le zdravstveni delavci, ki so izurjeni za zdravljenje bolnikov na intenzivni negi.

Odmerjanje

Pri bolnikih, ki so že intubirani in sedirani, lahko preidete na uporabo deksmedetomidina z začetno hitrostjo infundiranja 0,7 mikrogramov/kg/h, ki jo lahko potem po korakih povečujete v razponu odmerkov od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/h, da boste dosegli želeno stopnjo sedacije glede na bolnikov odziv. Pri oslabeledih bolnikih po potrebi uporabite manjšo začetno hitrost infundiranja.

Deksmedetomidin je zelo močno zdravilo, zato je njegova hitrost infundiranja podana na **uro**. Po prilagoditvi odmerka morda nove stopnje sedacije v ravnovesnem stanju ne boste dosegli prej kot v eni uri.

Največji odmerek

Največjega odmerka 1,4 mikrogramov/kg/h ne smete preseči. Pri bolnikih, pri katerih ne morete doseči zadostne stopnje sedacije z največjim odmerkom deksmedetomidina, morate uporabiti drugo učinkovino s sedativnim delovanjem.

Uporaba udarnega odmerka (višji začetni odmerek) deksmedetomidina za sedacijo na oddelkih za intenzivno nego ni priporočljiva in je povezana s povečanjem neželenih učinkov. Po potrebi lahko bolniku dajete tudi propofol ali midazolam, dokler ne boste ugotovili kliničnih učinkov deksmedetomidina.

Trajanje

Ni izkušenj z uporabo deksmedetomidina, daljšo od 14 dni, zato morate vsako daljšo uporabo zdravila Deksmetomidin Mylan vedno ponovno oceniti.

Za sedacijo neintubiranih odraslih bolnikov pred in/ali med diagnostičnimi ali kirurškimi posegi, ki zahtevajo sedacijo, t.i. proceduralno sedacijo/sedacijo pri ohranjeni zavesti.

Zdravilo Deksmetomidin Mylan smejo aplicirati samo zdravstveni delavci, izurjeni za anesteziološko obravnavo bolnikov med operativnimi ali diagnostičnimi posegi. Ko se zdravilo Deksmetomidin Mylan uporablja za sedacijo pri ohranjeni zavesti, morajo bolnike stalno nadzorovati osebe, ki niso vključene v izvajanje diagnostičnega ali kirurškega posega. Bolnike je treba kontinuirano spremljati glede zgodnjih znakov hipotenzije, hipertenzije, bradikardije, respiratorne depresije, obstrukcije dihalnih poti, apneje, dispneje in/ali desaturacije kisika (glejte poglavje 4.8).

Dodatni kisik mora biti takoj na voljo in uporabljen, če je to potrebno. Nasičenost s kisikom je treba nadzorovati s pulzno oksimetrijo.

Zdravilo Deksmetomidin Mylan se daje kot začetna infuzija, ki ji sledi vzdrževalna infuzija. Odvisno od posega sta morda potrebni sočasna lokalna anestezija ali analgezija, da se doseže želeni klinični učinek. Pri bolečih postopkih ali v primeru potrebe po globlji sedaciji se priporoča dodatna analgezija ali uporaba dodatnih sedativov (npr. opioidov, midazolama ali propofola). Ocenjeno je, da je razpolovna doba farmakokinetične porazdelitve zdravila Deksmetomidin Mylan približno 6 min, kar lahko skupaj z učinki drugih uporabljenih zdravil upoštevamo pri oceni ustreznega časa titracije zdravila Deksmetomidin Mylan, potrebnega za doseg želenega kliničnega učinka.

Uvedba sedacije pri ohranjeni zavesti:

- začetna infuzija 1,0 mikrograma/kg v 10 minutah. Za manj invazivne postopke, kot so oftalmološki kirurški posegi, je lahko primerna tudi začetna infuzija 0,5 mikrogramov/kg, aplicirana v 10 minutah.

Vzdrževanje sedacije pri ohranjeni zavesti:

- vzdrževalna infuzija se običajno začne s hitrostjo 0,6-0,7 mikrograma/kg/uro, sledi titracija z odmerki od 0,2 do 1 mikrograma/kg/uro do dosega želenega kliničnega učinka. Hitrost vzdrževalne infuzije je treba prilagoditi, da se doseže ciljno stopnjo sedacije.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih običajno ni potrebna nikakršna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2). Zdi se, da imajo starejši bolniki povečano tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), vendar omejeni podatki, ki so na voljo pri proceduralni sedaciji, ne kažejo jasne odvisnosti od odmerka.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro običajno ni potrebna nikakršna prilagoditev odmerka.

Jetrna okvara

Deksmedetomidin se presnovi v jetrih, zato ga je treba pri bolnikih z jetrno okvaro uporabljati previdno. Lahko se razmisli o zmanjšanem vzdrževalnem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost deksmedetomidina pri otrocih, starih 0 do 18 let nista bili dokazani. Podatki, ki so trenutno na voljo, so podani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje zdravila.

Način uporabe

Zdravilo Deksmetomidin Mylan je za intravensko uporabo.

Zdravilo Deksmetomidin Mylan se sme uporabljati le v obliki razredčene intravenske infuzije s pomočjo pripomočka za nadzorovano infundiranje. Za navodila o redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1; napredovali srčni blok (2. ali 3. stopnje), če bolnik nima srčnega spodbujevalnika; nenadzorovana hipotenzija; akutna cerebrovaskularna stanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje

Zdravilo Deksmetomidin Mylan je namenjeno uporabi na oddelkih za intenzivno nego, v operacijskih sobah in med diagnostičnimi postopki. V drugih okoljih njegova uporaba ni priporočljiva. Pri vseh bolnikih je treba med infundiranjem deksmedetomidina izvajati neprekinjeno spremljanje delovanja srca, pri neintubiranih pa je treba spremljati tudi dihanje zaradi tveganja za nastanek depresije dihanja in v nekaterih primerih apneje (glejte poglavje 4.8).

Poročali so, da traja okrevanje po uporabi deksmedetomidina približno eno uro. Če se zdravilo uporablja v ambulantah, je treba natančno spremljanje bolnika podaljšati za vsaj še eno uro (ali več, odvisno od bolnikovega stanja), pri čemer je bolnik pod zdravniškim nadzorom vsaj še eno dodatno uro, da se zagotovi varnost bolnika.

Splošni previdnostni ukrepi

Zdravila Deksmetomidin Mylan se ne sme uporabljati v bolusnem odmerku, na oddelkih za intenzivno nego pa ni priporočljiv udarni odmerek (višji začetni odmerek). Uporabniki morajo biti zato pripravljene, da bodo morali bolniku dati kakšen drug sedativ za akuten nadzor agitacije oziroma med posegi. To še posebej velja v prvih nekaj urah zdravljenja. Med sedacijo pri ohranjeni zavesti se lahko uporabi majhen bolusni odmerek drugega sedativa, če je potrebno hitro povišanje stopnje sedacije.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli deksmedetomidin, so opazili, da jih je mogoče s stimulacijo zbuditi in so potem budni, vendar če bolnik nima drugih kliničnih znakov in simptomov, samo tega znaka ne moremo šteti za dokaz neučinkovitosti deksmedetomidina.

Deksmedetomidin običajno ne povzroča globoke sedacije in bolnike se lahko hitro zbudi. Deksmetomidin torej ni primeren za bolnike, ki bodo slabo prenašali tak profil učinkov, na primer za tiste, ki potrebujejo neprekinjeno globoko sedacijo.

Zdravila Deksmetomidin Mylan se ne sme uporabljati za indukcijo v splošno anestezijo pri intubaciji ali za sedacijo med uporabo mišičnih relaksansov.

Deksmetomidin nima antikonvulzivnega delovanja nekaterih drugih sedativov in tako ne zavira osnovne epileptične aktivnosti.

Pri sočasni uporabi deksmedetomidina z drugimi učinkovinami, ki imajo sedativno ali srčno-žilno delovanje, je potrebna previdnost, ker se lahko pojavijo aditivni učinki.

Zdravilo Deksmetomidin Mylan ni priporočljivo za sedacijo, ki jo uravnava bolnik. Na voljo ni ustreznih podatkov.

Če se zdravilo Deksmetomidin Mylan uporablja ambulantno, je treba ob odpustu bolnikov navadno poskrbeti, da jih spremlja ustrezná tretja oseba. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali izvajajo drugih nevarnih aktivnosti. Če je mogoče, naj se za določeno časovno obdobje, odvisno od opaženih učinkov deksmedetomidina, opravljenega posega, sočasnega zdravljenja, starosti in stanja bolnika, izognejo uporabi drugih sredstev, ki lahko povzročajo sedativne učinke (npr. benzodiazepinov, opioidov, alkohola).

Pri dajanju deksmedetomidina starejšim bolnikom je potrebna previdnost. Starejši bolniki, ki imajo več kot 65 let, so lahko bolj nagnjeni k hipotenziji pri uporabi deksmedetomidina, vključno z udarnim odmerkom (višji začetni odmerek) za proceduralno sedacijo. Premisliti je treba o zmanjšanju odmerka. Prosimo, glejte poglavje 4.2.

Srčno-žilni učinki in previdnostni ukrepi

Deksmetomidin zmanjšuje srčno frekvenco in krvni tlak prek centralne simpatikolize, pri večjih koncentracijah pa povzroča periferno vazokonstrikcijo, ki vodi do hipertenzije (glejte poglavje 5.1). Dexmedetomidin zato ni primeren za bolnike, ki imajo hudo nestabilnost srčno-žilnega sistema.

Pri uporabi deksmedetomidina pri bolnikih z obstoječo bradikardijo je potrebna previdnost. Podatki o učinkih deksmedetomidina na bolnike s srčno frekvenco < 60 so zelo omejeni, zato je pri njih potrebna posebna previdnost. Bradikardije običajno ni treba zdraviti, se je pa pogosto odzvala na uporabo antiholinergičnega zdravila ali na zmanjšanje odmerka, kadar je bilo to potrebno. Bolniki z visoko stopnjo treniranosti, ki imajo nizko srčno frekvenco v mirovanju, so lahko še posebej občutljivi za bradikardne učinke agonistov receptorjev alfa-2 in poročali so že o primerih prehodnega sinusnega zastoja. Opisani so tudi primeri srčnega zastoja, pred katerim se pogosto pojavi bradikardija ali atrioventrikularni blok (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzivni učinki deksmedetomidina so lahko bolj pomembni pri tistih bolnikih, ki že imajo hipotenzijo (še posebej, če se ta ne odziva na uporabo vazopresorjev), hipovolemijo, kronično hipotenzijo ali zmanjšano funkcionalno rezervo, na primer pri bolnikih s hudo disfunkcijo ventriklov in pri starostnikih, zato je v teh primerih potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.3). Pri hipotenziji običajno ni potrebno specifično zdravljenje, vendar naj bodo uporabniki pripravljene, da po potrebi ukrepajo z zmanjšanjem odmerka, vnosa tekočin in/ali uporabe vazokonstriktorjev.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo perifernega avtonomnega sistema (npr. po poškodbah hrbtenjače) imajo lahko bolj izrazite hemodinamske spremembe po začetku infundiranja deksmedetomidina in jih je torej treba zdraviti bolj previdno.

Predvsem pri uporabi udarnega odmerka (višji začetni odmerek) v povezavi s perifernimi vazokonstriktornimi učinki deksmedetomidina so opazili prehodno hipertenzijo, zato uporaba udarnega odmerka za sedacijo na oddelkih za intenzivno nego ni priporočljiva. Zdravljenje hipertenzije običajno ni potrebno, je pa lahko priporočljivo zmanjšanje hitrosti kontinuirane infuzije.

Lokalna vazokonstrikcija pri višjih koncentracijah je lahko bolj pomembna pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo ali hudo cerebrovaskularno boleznijo, ki jih morate zato skrbno

nadzorovati. Pri bolnikih, ki kažejo znake miokardne ali možganske ishemije, po potrebi zmanjšajte odmerek zdravila ali prenehajte z njegovim infundiranjem.

Pri uporabi deksmedetomidina skupaj s spinalno ali epiduralno anestezijo je potrebna previdnost zaradi možnega povečanega tveganja za pojav hipotenzije ali bradikardije.

Bolniki z jetrno okvaro

Potrebna je previdnost pri hudi jetrni okvari, ker prekomerno odmerjanje lahko poveča tveganje za neželene reakcije, preveliko sedacijo ali podaljšani učinek kot posledico zmanjšane očistka deksmedetomidina.

Bolniki z nevrološkimi boleznimi

Izkušenj z uporabo deksmedetomidina pri hudih nevroloških boleznih, na primer pri poškodbah glave in po nevrokirurških posegih, je malo in je treba zdravilo pri takšnih bolnikih uporabljati previdno, še posebej če je potrebna globoka sedacija. Deksmetomidin lahko zmanjša pretok krvi skozi možgane in intrakranialni tlak, kar je treba upoštevati pri izbiri zdravljenja.

Ostalo

Ukinitiv agonistov alfa-2 je redko povezana z odtegnitvenimi reakcijami, če jih nenadoma ukinemo po daljši uporabi. To možnost je treba upoštevati, če se pojavita agitacija in hipertenzija kmalu po prenehanju dajanja deksmedetomidina.

Deksmetomidin lahko povzroči hipertermijo, ki je lahko odporna na tradicionalne metode hlajenja. Zdravljenje z deksmedetomidinom je treba prekiniti v primeru dlje časa trajajoče nepojasnjene zvišane telesne temperature in ni priporočljivo za zdravljenje bolnikov, ki so nagnjeni k nastanku maligne hipertermije.

V povezavi z zdravljenjem z deksmedetomidinom so poročali o diabetes insipidus. Če se pojavi poliurija je priporočljivo ukiniti deksmedetomidin in preveriti vrednosti natrija in osmolalnost urina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasna uporaba deksmedetomidina z anestetiki, sedativi, hipnotiki in opioidi bo verjetno vodila do okrepitev učinkov zdravil, vključno s sedativnimi, anestetičnimi in kardiorespiratornimi učinki.

Specifične študije so okrepljene učinke potrdile pri izofluranu, propofolu, alfentanilu in midazolamu.

Dokazane niso bile nobene farmakokinetične interakcije med deksmedetomidinom in izofluranom, propofolom, alfentanilom in midazolamom. Zaradi možnosti farmakodinamičnih interakcij je pri sočasni uporabi z deksmedetomidinom lahko potrebno zmanjšanje odmerka deksmedetomidina ali drugega sočasno uporabljenega anestetika, sedativa, hipnotika ali opioida.

Pri inkubaciji mikrosomov v človeških jetrih so preučili inhibicijo encimov CYP, vključno s CYP2B6, ki jo povzroči deksmedetomidin. Študija *in vitro* kaže, da obstaja interakcijski potencial *in vivo* med deksmedetomidinom in substrati z dominantnim metabolizmom s CYP2B6.

Opazili so indukcijo deksmedetomidina *in vitro* na CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP3A4, zato ne moremo izključiti indukcije *in vivo*. Klinična signifikantnost ni znana.

Možnost za okrepljeno hipotenzivno in bradikardno delovanje je torej treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila s tovrstnimi učinki, na primer zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, čeprav so bili v študiji medsebojnega delovanja z esmololom dodatni učinki majhni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi deksmedetomidina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravila Deksmetomidin Mylan se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z deksmedetomidinom.

Dojenje

Deksmetomidin se izloča v materino mleko, vendar se njegova koncentracija 24 ur po prekinitvi zdravljenja zniža pod mejo detekcije. Tveganja za dojenega otroka se ne more izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z deksmedetomidinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študiji plodnosti pri podganah deksmedetomidin ni imel nobenega učinka na plodnost samcev ali samic. Ni podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnikom je treba svetovati, naj za ustrezno časovno obdobje po prejemu zdravila Deksmetomidin Mylan za proceduralno sedacijo ne vozijo ali izvajajo drugih nevarnih aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Sedacija na oddelkih za intenzivno nego pri odraslih bolnikih

Najpogosteje poročani neželeni učinki pri uporabi deksmedetomidina na oddelkih za intenzivno nego so hipotenzija, ki se pojavlja pri približno 25 % bolnikov, hipertenzija, ki se pojavlja pri približno 15 % bolnikov in bradikardija, ki se pojavlja pri približno 13 % bolnikov. Najpogostejša resna neželena učinka, povezana z uporabo deksmedetomidina, sta bila tudi hipotenzija, ki se je pojavljala pri 1,7 % in bradikardija, ki se je pojavljala pri 0,9 % randomiziranih bolnikov na oddelkih za intenzivno nego.

Proceduralna sedacija/sedacija pri ohranjeni zavesti

Najpogosteje poročani neželeni učinki pri uporabi deksmedetomidina pri proceduralni sedaciji so navedeni spodaj (v protokolih študij faze III so imeli neželeni učinki - spremembe krvnega tlaka, hitrosti dihanja in srčnega utripa – vnaprej določene mejne vrednosti za poročanje).

- hipotenzija (55 % v skupini, ki je prejela deksmedetomidin, v primerjavi s 30 % v skupini, ki je prejela placebo in rešilno zdravljenje z midazolamom ter fentanilom)
- depresija dihanja (38 % pri skupini, ki je prejela deksmedetomidin, v primerjavi s 35 % v skupini, ki je prejela placebo in rešilno zdravljenje z midazolamom ter fentanilom)
- bradikardija (14 % v skupini, ki je prejela deksmedetomidin, v primerjavi s 4 % v skupini, ki je prejela placebo in rešilno zdravljenje z midazolamom ter fentanilom)

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so podani v Preglednici 1, so zbrani iz združenih podatkov kliničnih preskušanj na oddelkih intenzivne nege.

Neželeni učinki so razvrščeni v naslednje kategorije pogostnosti (najprej so podani najpogostejši) na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1. Neželeni učinki

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: hiperglikemija, hipoglikemija
Občasni: presnovna acidoza, hipoalbuminemija

Psihiatrične motnje

Pogosti: agitacija
Občasni: halucinacije

Srčne bolezni

Zelo pogosti: bradikardija^{1,2}
Pogosti: miokardna ishemija ali infarkt, tahikardija
Občasni: atrioventrikularni blok¹, zmanjšan minutni srčni volumen, srčni zastoj¹

Žilne bolezni

Zelo pogosti: hipotenzija^{1,2}, hipertenzija^{1,2}

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogosti: depresija dihanja^{2,3}
Občasni: dispneja, apneja

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea², bruhanje, suha usta²
Občasni: abdominalna distenzija

Bolezni endokrinega sistema

Neznana: diabetes insipidus

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacij

Pogosti: odtegnitveni sindrom, hipertermija
Občasni: neučinkovitost zdravila, žeja

¹ Glejte poglavje o opisu izbranih neželenih učinkov

² Neželeni učinek, opažen tudi v študijah proceduralne sedacije

³ Incidenca "pogosti" v študijah sedacije na oddelkih za intenzivno nego

Opis izbranih neželenih učinkov

Klinično pomembno hipotenzijo ali bradikardijo je treba zdraviti, kakor je opisano v poglavju 4.4.

Pri sorazmerno zdravih preiskovancih, ki niso bili na oddelku za intenzivno nego in so jih zdravili z deksmedetomidinom, je bradikardija občasno vodila do sinusnega zastoja ali pavze. Te simptome so odpravili z dvigom nog in z antiholinergiki, kot sta atropin ali glikopirolat. V redkih primerih je pri bolnikih z obstoječo bradikardijo le-ta napredovala do daljše asistolije. Opisani so tudi primeri srčnega zastoja, pred katerim se pogosto pojavi bradikardija ali atrioventrikularni blok.

Hipertenzija je povezana z uporabo udarnega odmerka (višji začetni odmerek), zato to reakcijo lahko zmanjšamo z izogibanjem uporabi udarnega odmerka ali z zmanjšanjem hitrosti infundiranja ali velikosti udarnega odmerka.

Pediatrična populacija

Pri otrocih > 1 mesec po rojstvu, predvsem pri postoperativnih, so ocenili zdravljenje do 24 ur na oddelkih za intenzivno nego in dokazali podoben varnostni profil kot pri odraslih. Podatkov za novorojenčke (28. – 44. teden gestacije) je zelo malo in so omejeni na vzdrževalne odmerke ≤ 0.2 µg/kg/h. V literaturi so poročali o enem samem primeru hipotermične bradikardije pri novorojenčku.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Poročali so o več primerih prevelikega odmerjanja deksmedetomidina, tako v kliničnih preskušanjih kot v okviru postmarketinških izkušenj. Poročane največje hitrosti infundiranja deksmedetomidina v teh primerih so dosegle do 60 µg/kg/h v času 36 minut pri 20-mesečnem otroku in 30 µg/kg/h v času 15 minut pri odraslem bolniku. Med najpogostejše neželene učinke, ki so jih poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, sodijo bradikardija, hipotenzija, hipertenzija, čezmerna sedacija, respiratorna depresija in srčni zastoj.

Ukrepi

V primerih prevelikega odmerjanja s kliničnimi simptomi je treba infuzijo deksmedetomidina zmanjšati ali ustaviti. Med pričakovane učinke sodijo predvsem srčno-žilni, ki jih je treba zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4). Pri visokih koncentracijah lahko postane hipertenzija bolj izrazita od hipotenzije. V kliničnih študijah je v nekaterih primerih sinusni zastoj spontano minil ali pa se je odzval na zdravljenje z atropinom in glikopirolatom. V redkih primerih hudega prevelikega odmerjanja, ki so vodili do zastoja srca, je bilo potrebno oživljanje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi hipnotiki in sedativi, oznaka ATC: N05CM18.

Deksmedetomidin je selektiven agonist receptorjev alfa-2 s širokim razponom farmakoloških lastnosti. Ima simpatikolitično delovanje, saj zmanjšuje sproščanje noradrenalina iz simpatičnih živčnih končičev. Sedativno delovanje se doseže z zmanjšanim proženjem impulzov iz *locus ceruleus*, pglavitnega noradrenergičnega jedra, ki se nahaja v možganskem deblu. Deksmedetomidin ima analgetično delovanje in zmanjša potrebno količino anestetika oziroma analgetika. Srčno-žilni učinki so odvisni od odmerka – pri manjših hitrostih infundiranja prevladujejo centralni učinki, kar vodi do zmanjšanja srčne frekvence in krvnega tlaka, pri večjih odmerkih pa prevlada učinek periferne vazokonstrikcije, kar vodi do povečanja sistemske žilne upornosti in krvnega tlaka, medtem ko je bradikardni učinek dodatno poudarjen. Deksmedetomidin večinoma ne povzroča depresije dihanja, če se uporablja kot monoterapija pri zdravih ljudeh.

Sedacija na oddelkih za intenzivno nego pri odraslih bolnikih

V s placebom nadzorovanih preskušanjih pri populaciji postoperativnih bolnikov na oddelkih za

intenzivno nego, ki so bili predhodno intubirani in sedirani z midazolamom ali propofolom, je med sedacijo v času do 24 ur zdravilo Deksmetomidin Mylan bistveno zmanjšalo potrebo tako po rešilnem sedativu (midazolamu ali propofolu) kot po opioidih. Večina bolnikov, ki so prejeli deksmedetomidin, ni potrebovala zdravljenja z nobenim dodatnim sedativom. Bolnike je bilo mogoče uspešno ekstubirati, ne da bi jim morali ustaviti infuzijo deksmedetomidina. Študije, opravljene zunaj oddelkov za intenzivno nego, so potrdile, da se lahko deksmedetomidin varno uporablja tudi pri bolnikih brez endotrahealne intubacije, pod pogojem, da se jih ustrezno spremlja.

Deksmetomidin je na podoben način kot midazolam (razmerje 1,07; 95 % IZ 0,971, 1,176) in propofol (razmerje 1,00; 95 % IZ 0,922, 1,075) po času v tarčnem razponu sedacije pri populaciji, ki je bila sestavljena pretežno iz bolnikov in pri kateri je bila na oddelku za intenzivno nego potrebna daljša blaga do zmerna sedacija (RASS od 0 do -3) v času do 14 dni, zmanjšal trajanje mehanične ventilacije v primerjavi z midazolamom in skrajšal čas do ekstubacije v primerjavi z midazolamom in propofolom. V primerjavi tako s propofolom kot z midazolamom so bolnike tudi lažje zbudili in so bili ti bolj kooperativni ter so lažje povedali, ali imajo bolečine ali ne. Bolniki, zdravljeni z deksmedetomidinom, so imeli pogosteje hipotenzijo in bradikardijo, vendar manj tahikardije od tistih, ki so prejeli midazolam, ter pogosteje tahikardijo in podobno pogosto hipotenzijo kot bolniki, zdravljeni s propofolom. V študiji primerjave z midazolamom je bil delirij, ki so ga merili z lestvico CAM-ICU, manj pogost in tudi z delirijem povezani neželeni učinki pri prejetanju deksmedetomidina so bili manj pogosti kot pri propofolu. Bolnikom, katerim so ukini deksmedetomidin, zaradi nezadostne sedacije, so dali propofol ali midazolam. Tveganje nezadostne sedacije je bilo povečano pri bolnikih, ki so jih težko sedirali s standardno obravnavo neposredno preden so začeli uporabljati drug sedativ.

Dokaz o učinkovitosti zdravljenja pri pediatričnih bolnikih so opazili pri z odmerkom nadzorovani študiji, opravljeni na oddelku za intenzivno nego, na večinoma postoperativni populaciji v starosti od 1 meseca do ≤ 17 let. Približno 50 % bolnikov, zdravljenih z deksmedetomidinom, ni potrebovalo dodatka rešilnega midazolama med medianim obdobjem zdravljenja 20,3 ure, ki ni preseglo 24 ur.

Podatki za zdravljenje > 24 ur niso na voljo. Podatkov za novorojenčke (28. – 44. teden gestacije) je zelo malo in so omejeni na nizke odmerke ($\leq 0,2 \mu\text{g/kg/h}$) (glejte poglavji 5.2 in 4.4). Novorojenčki so lahko še posebej občutljivi za bradikardne učinke deksmedetomidina v primeru hipotermije in pri stanjih, ko je srčni minutni volumen odvisen od srčne frekvence.

V dvojno slepih primerjalno nadzorovanih študijah na oddelku za intenzivno nego je bila incidenca supresije kortizola pri bolnikih, ki so bili sedirani z deksmedetomidinom ($n=778$) 0,5 % v primerjavi z 0 % pri bolnikih, ki so bili sedirani z midazolamom ($n=338$) ali propofolom ($n=275$). V 1 primeru so poročali kot o blagem dogodku in v 3 primerih kot o zmernem dogodku.

Proceduralna sedacija/sedacija pri ohranjeni zavesti

Varnost in učinkovitost deksmedetomidina za sedacijo neintubiranih bolnikov pred in/ali med kirurškimi in diagnostičnimi postopki so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih multicentričnih kliničnih preskušanjih.

- Študija 1: randomizirani bolniki, na katerih so opravili elektivne operacije/posege pod nadzirano anestezijsko oskrbo in lokalno/regionalno anestezijo, so prejeli udarno infuzijo deksmedetomidina, bodisi v odmerku $1 \mu\text{g/kg}$ ($n=129$) bodisi v odmerku $0,5 \mu\text{g/kg}$ ($n=134$), ali infuzijo placeba (fiziološka raztopina; $n=63$), ki je bila aplicirana v 10 minutah. Sledila ji je vzdrževalna infuzija z začetno hitrostjo $0,6 \mu\text{g/kg/h}$. Vzdrževalno infuzijo testiranega zdravila se lahko titrira od $0,2 \mu\text{g/kg/h}$ do $1 \mu\text{g/kg/h}$. Delež bolnikov, pri katerih je bila dosežena ciljna stopnja sedacije (≤ 4 na lestvici opazovalčeve ocene budnosti/sedacije) brez potrebe po rešilnem midazolamu, je bil 54 % v skupini, ki je prejela deksmedetomidin v odmerku $1 \mu\text{g/kg}$, in 40 % v skupini, ki je prejela deksmedetomidin v odmerku $0,5 \mu\text{g/kg}$, v primerjavi s 3 % v skupini, ki je prejela placebo. Razlika v tveganju za delež bolnikov, ki niso potrebovali rešilnega midazolama

in so bili randomizirani v skupino, ki je prejela deksmedetomidin v odmerku 1 µg/kg, je bila 48 % (95 % IZ: 37 % - 57 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Razlika v tveganju za delež bolnikov, ki niso potrebovali rešilnega midazolama in so bili randomizirani v skupino, ki je prejela deksmedetomidin v odmerku 0,5 µg/kg, je bila 40 % (95 % IZ: 28 % - 48 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Mediana vrednost rešilnega odmerka midazolama je bila 1,5 mg (razpon: 0,5-7,0 mg) v skupini, ki je prejela deksmedetomidin v odmerku 1,0 µg/kg, 2,0 mg (razpon: 0,5-8,0 mg) v skupini, ki je prejela 0,5 µg/kg deksmedetomidina, in 4,0 mg (razpon: 0,5-14,0 mg) v skupini s placebom. Razlika v povprečnem odmerku rešilnega midazolama med skupino, ki je prejela deksmedetomidin v odmerku 1 µg/kg, in skupino, ki je prejela placebo, je bila -3,1 mg (95 % IZ: -3,8 - -2,5) v prid skupini z deksmedetomidinom. Razlika v povprečnem odmerku rešilnega midazolama med skupino, ki je prejela deksmedetomidin v odmerku 0,5 µg/kg, in skupino, ki je prejela placebo, je bila -2,7 mg (95 % IZ: 3.3 - -2.1) v prid skupini z deksmedetomidinom. Mediani čas do prvega rešilnega odmerka je bil 114 minut v skupini, ki je prejela 1,0 µg/kg deksmedetomidina, 40 minut v skupini, ki je prejela 0,5 µg/kg deksmedetomidina, in 20 minut v skupini, ki je prejela placebo.

- Študija 2: randomizirani bolniki, ki so bili podvrženi fiberoptični intubaciji pri ohranjeni zavesti pod lokalno anestezijo, so prejeli začetno infuzijo deksmedetomidina 1 µg/kg (n=55) ali infuzijo placeba (fiziološka raztopina) (n=50), ki je bila aplicirana v 10 minutah. Sledila ji je vzdrževalna infuzija s konstantno hitrostjo 0,7 µg/kg/h. Za ohranitev stopnje sedacije ≥ 2 po Ramsayjevi lestvici 53 % bolnikov, ki so prejeli deksmedetomidin, ni potrebovalo rešilnega zdravljenja z midazolamom v primerjavi s 14 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Razlika v tveganju za delež bolnikov, randomiziranih v skupino z deksmedetomidinom, ki niso potrebovali rešilnega midazolama, je bila v primerjavi s skupino s placebom 43 % (95 % IZ: 23 % - 57 %). Povprečni rešilni odmerek midazolama je bil v skupini z deksmedetomidinom 1,1 mg, v skupini s placebom pa 2,8 mg. Razlika v povprečnem odmerku rešilnega midazolama med skupino, ki je prejela deksmedetomidin in skupino, ki je prejela placebo, je bila -1.8 mg (95 % CI: -2.7 - -0.86) v prid skupini z deksmedetomidinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko deksmedetomidina so ovrednotili po kratkotrajni intravenski uporabi pri zdravih prostovoljcih in po dolgotrajnem infundiranju pri populaciji bolnikov z oddelkov za intenzivno nego.

Porazdelitev

Model porazdelitve deksmedetomidina je dvoprostorni. Pri zdravih prostovoljcih ima hitro porazdelitveno fazo s centralno ocenjenim razpolovnim časom ($t_{1/2\alpha}$) približno 6 minut. Srednji ocenjeni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 1,9 do 2,5 ure (min. 1,35, maks. 3,68 ure), srednji ocenjeni porazdelitveni volumen v ravnovesnem stanju (V_{ss}) pa je približno 1,16 do 2,16 l/kg (90 do 151 litrov). Srednja ocenjena vrednost plazemskega očistka (Cl) je 0,46 do 0,73 l/h/kg (35,7 do 51,1 l/h). Srednja telesna masa, povezana s temi ocenami V_{ss} in Cl, je bila 69 kg. Plazemska farmakokinetika deksmedetomidina je podobna pri populaciji bolnikov z oddelkov za intenzivno nego po infundiranju >24 ur. Ocenjeni farmakokinetični parametri so: $t_{1/2}$ približno 1,5 ure, V_{ss} približno 93 litrov in Cl približno 43 l/h. Farmakokinetika deksmedetomidina je linearna v razponu odmerkov od 0,2 do 1,4 µg/kg/h in v času do 14-dnevnega zdravljenja se deksmedetomidin ne kopiči. Deksmetomidin je 94 % vezan na plazemske beljakovine. Njegova stopnja vezave na plazemske beljakovine je konstantna v razponu koncentracij od 0,85 do 85 ng/ml. Deksmetomidin se veže tako na človeški serumski albumin kot na alfa-1-kisli glikoprotein, pri čemer je serumski albumin poglavitna vezavna beljakovina deksmedetomidina v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Deksmetomidin se izloča z obsežno presnovo v jetrih. Obstajajo tri vrste začetnih presnovnih

reakcij: neposredna N-glukuronidacija, neposredna N-metilacija in oksidacija, katalizirana s citokromom P450. Presnovka deksmedetomidina, ki sta v krvi navzoča v največjih količinah, sta dva izomerna N-glukuronida. Tudi presnovek H-1, N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid, je poglavitni produkt biotransformacije deksmedetomidina v krvi. Citokrom P-450 katalizira nastanek dveh manj pomembnih presnovkov v krvi, 3-hidroksimetil deksmedetomidina, ki nastane s hidroksilacijo na 3-metilni skupini deksmedetomidina, in H-3, ki nastane z oksidacijo imidazolskega obroča. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da na nastanek oksidiranih presnovkov vpliva več izoenzimov CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 in CYP2C19). Ti presnovki imajo zanemarljivo farmakološko delovanje.

Po intravenski uporabi radioaktivno označenega deksmedetomidina so po devetih dneh izmerili povprečno 95 % radioaktivnosti v urinu in 4 % v blatu. Poglavitna presnovka v urinu sta dva izomerna N-glukuronida, ki skupaj predstavljata približno 34 % odmerka, in N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid, ki predstavlja 14,51 % odmerka. Manj pomembni presnovki, t.j. deksmedetomidin karboksilna kislina, 3-hidroksimetil deksmedetomidin in njegov O-glukuronid, so ločeno predstavljali od 1,11 do 7,66 % odmerka. V urinu so izmerili manj kot 1 % nespremenjene učinkovine, približno 28 % presnovkov v urinu pa predstavljajo neopredeljeni, manj pomembni presnovki.

Posebne populacije

Doslej niso opazili nikakršnih večjih farmakokinetičnih razlik glede na spol ali starost.

V primerjavi z zdravimi preiskovanci je stopnja vezave deksmedetomidina na plazemske beljakovine zmanjšana pri preiskovancih z jetrno okvaro. Srednji odstotek nevezanega deksmedetomidina v plazmi se giblje v razponu od 8,5 % pri zdravih preiskovancih do 17,9 % pri preiskovancih s hudo jetrno okvaro. Preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare (razreda A, B ali C po Child-Pughu) so imeli zmanjšan jetrni očistek deksmedetomidina in podaljšano razpolovno dobo izločanja iz plazme $t_{1/2}$.

Srednje vrednosti plazemskega očistka nevezanega deksmedetomidina pri preiskovancih z blago jetrno okvaro znašajo 59 %, pri tistih z zmerno jetrno okvaro 51 % in pri tistih s hudo jetrno okvaro 32 % vrednosti, ugotovljenih pri normalnih zdravih preiskovancih. Srednja vrednost $t_{1/2}$ pri preiskovancih z blago jetrno okvaro je bila podaljšana na 3,9, pri tistih z zmerno jetrno okvaro na 5,4 in pri tistih s hudo jetrno okvaro na 7,4 ure. Čeprav se deksmedetomidin odmerja glede na učinek, bo lahko potrebno zmanjšati začetni/vzdrževalni odmerek zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro, odvisno od stopnje okvare in od bolnikovega odziva.

Farmakokinetika deksmedetomidina pri preiskovancih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina <30 ml/min) ni spremenjena v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

Podatkov, ki so na voljo za novorojenčke (28. – 44. teden gestacije) in otroke stare do 17 let, je malo. Razpolovni čas deksmedetomidina pri otrocih (1 mesec do 17 let) je podoben, kot so ga ugotovili pri odraslih, vendar je bil pri novorjenčkih (mlajših od 1 meseca) višji. V starostnih skupinah 1 mesec do 6 let je bil plazemski očistek, prilagojen na telesno maso, večji, vendar se je zmanjšal pri starejših otrocih. Plazemski očistek, prilagojen na telesno maso, je bil pri novorojenčkih (mlajših od 1 meseca) zaradi nezrelosti nižji (0,9 l/h/kg) kot pri starejših skupinah. Razpoložljivi podatki so povzeti v naslednji preglednici:

Starost	n	Povprečne vrednosti (95 % IZ)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Mlajši od 1 meseca	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 do < 6 mesecev	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 do < 12 mesecev	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)

12 do < 24 mesecev	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 do < 6 let	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 do < 17 let	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah vpliva na razmnoževanje deksmedetomidin ni vplival na plodnost podganjih samic in samcev, pri podganah in kuncih pa tudi niso opažali nobenih teratogenih učinkov. V študiji pri kuncih so z intravenskim dajanjem največjega odmerka 96 µg/kg/dan dosegli stopnjo izpostavljenosti v okviru razpona kliničnih izpostavljenosti. Pri podganah je subkutano dajanje največjega odmerka 200 µg/kg/dan povzročilo povečano pogostnost embriofetalne smrti in zmanjšalo telesno maso plodov. Ti učinki so bili povezani z očitno maternalno toksičnostjo. Tudi v študiji plodnosti pri podganah so opazili zmanjšano telesno maso plodov pri odmerkih 18 µg/kg/dan, ki jo je spremljala zapoznena osifikacija pri odmerku 54 µg/kg/dan. Stopnje izpostavljenosti, ki so jih opazili pri podganah, so bile pod razponom klinične izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Študije kompatibilnosti so pokazale možnost adsorpcije deksmedetomidina na nekatere vrste naravne gume. Čeprav se deksmedetomidin odmerja glede na učinek, je torej priporočljivo, da uporabljate pripomočke s tesnili iz sintetične ali obložene naravne gume.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Če ni uporabljeno takoj, je za shranjevanje med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne potrebuje posebnih pogojev za shranjevanje.
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

viale iz stekla tipa I s sivim zamaškom iz klorobutilne gume

Velikosti pakiranj

5 x 2 ml viale

25 x 2 ml viale

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale so namenjene za uporabo pri samo enem bolniku.

Priprava raztopine

Zdravilo Deksmetomidin Mylan se lahko razredči z glukozo 50 mg/ml (5 %), Ringerjevo raztopino, manitolom 200 mg/ml (20 %) ali natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, da se pred dajanjem zdravila doseže potrebno koncentracijo bodisi 4 mikrograme/ml ali 8 mikrogramov/ml. V spodnji preglednici so podani volumni, ki so potrebni za pripravo infuzije.

V primeru, da je potrebna koncentracija 4 mikrograme/ml:

Volumen zdravila Deksmetomidin Mylan 100 mikrogramov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Volumen topila	Celotni volumen infuzije
2 ml	48 ml	50 ml

V primeru, da je potrebna koncentracija 8 mikrogramov/ml:

Volumen zdravila Deksmetomidin Mylan 100 mikrogramov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Volumen topila	Celotni volumen infuzije
4 ml	46 ml	50 ml

Raztopino nežno pretresite, da se dobro premeša.

Zdravilo Deksmetomidin Mylan je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite prisotnost morebitnih delcev in spremembo barve.

Izkazalo se je, da je zdravilo Deksmetomidin Mylan združljivo z naslednjimi intravenskimi tekočinami in zdravili:

Ringerjev laktat, raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %), natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje, manitol 200 mg/ml (20 %).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**

H/19/02625/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1. 8. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 20.7.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 2. 2023