

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dexmedetomidine Auxilia 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab deksmedetomidinvesinikkloriidi, mis on ekvivalentne 100 mikrogrammi deksmedetomidiiniga.

Iga 2 ml viaal sisaldab 200 mikrogrammi deksmedetomidiini.

Iga 4 ml viaal sisaldab 400 mikrogrammi deksmedetomidiini.

Iga 10 ml viaal sisaldab 1000 mikrogrammi deksmedetomidiini.

INN. *Dexmedetomidinum*

Valmislahuse kontsentratsioon pärast lahendamist peab olema kas 4 mikrogrammi/ml või 8 mikrogrammi/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge, värvitu lahus, milles ei ole nähtavaid osakesi, lahuse pH on 4,5...7,0. Osmolaalsus: 265...335 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sedatsiooniks intensiivravil olevatel täiskasvanud patsientidel, kes ei vaja sügavamat sedatsiooni kui verbaalsele stimulatsioonile vastamine reaktsiooniga (vastab Richmondi agitatsiooni-sedatsiooni skaalale 0 kuni -3).

Sedatsiooniks mitteintubeeritud täiskasvanud patsientidel enne sedatsiooni nõudvaid diagnostilisi või kirurgilisi protseduure ja/või nende ajal, nt protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud patsientide sedatsiooniks IRO-s (intensiivravi osakonnas), kes vajavad mitte sügavamat sedatsiooni kui verbaalsele stimulatsioonile vastamine erutusega (vastab Richmond'i agitatsioon-sedatsiooni skaalale (RASS) 0 kuni -3).

Ainult haiglas kasutamiseks. Dexmedetomidine Auxilia't võivad manustada ainult tervishoiuspetsialistid, kellel on vastav väljaõpe intensiivravi patsientide raviks.

Annustamine

Patsiendid, kes on juba intubeeritud ja sedatsioonis, võivad deksmedetomidiinile üle minna esialgse infusioonikiirusega 0,7 mikrogrammi/kg/h, mida võib seejärel järk-järgult kohandada annuse vahemikus 0,2 kuni 1,4 mikrogrammi/kg/h, et saavutada soovitud sedatsioonitase sõltuvalt patsiendi vastusest. Nõrgestatud organismiga patsientidel on soovitatav alustada väiksema infusioonikiirusega.

Deksmedetomidiin on väga tugeva toimega ja infusioonikiirust kontrollitakse iga **tunni** järel. Pärast annuse kohandamist ei pruugi saavutada uus tasakaalu sedatsiooni kuni ühe tunni jooksul.

Maksimaalne annus

Maksimaalset annust 1,4 mikrogrammi/kg/h ei tohi ületada. Kui deksmedetomidiini maksimaalse annusega ei saavutata patsientidel adekvaatset sedatsiooni, tuleb üle minna teisele sedatiivsele ravimile.

Dexmedetomidiini löökannuse kasutamist sedatsiooniks IRO-s ei soovitata, sest seda seostatakse kõrvaltoimete sagedamisega. Kuni deksmedetomidiini kliiniliste toimete ilmnemiseni võib manustada propofooli või midasolaami.

Kestus

Deksmedetomidiini kasutamise kohta kauem kui 14 päeva puuduvad kogemused. Juhul kui deksmedetomidiini kasutatakse nimetatud perioodist kauem, tuleb kasutamist regulaarselt uuesti hinnata.

Mitteintubeeritud täiskasvanud patsientide sedatsiooniks enne sedatsiooni nõudvaid diagnostilisi või kirurgilisi protseduure ja/või nende ajal, nt protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon.

Dexmedetomidine Auxilia't võivad manustada ainult spetsialistid, kellel on vastav väljaõpe patsiendi anesteesia läbiviimiseks operatsioonitoas või diagnostiliste protseduuride ajal. Kui dexmedetomidiini manustatakse pideva sedatsiooni eesmärgil, peab patsiendi seisundit pidevalt jälgima isik, kes ei tegele diagnostilise või kirurgilise protseduuri läbiviimisega. Patsienti tuleb pidevalt jälgida hüpotensiooni, hüpertensiooni, bradükardia, respiratoorse depressiooni, hingamisteede obstruktsiooni, apnoe, düspnoe ja/või hapniku desaturatsiooni varajaste nähtude suhtes (vt lõik 4.8).

Käepärast peab olema võimalus kohe täiendavaks hapniku manustamiseks, mida tuleb teha vastavalt näidustusele. Hapniku saturatsiooni jälgimiseks tuleb kasutada pulssoksümeetriat.

Dexmedetomidiini manustatakse infusioonina löökannusega, millele järgneb infusioon säilitusannusega. Sõltuvalt protseduurist võib soovitud kliinilise toime saavutamiseks olla vajalik ka lokaalne anesteesia või analgeesia. Valulike protseduuride korral või kui vajatakse sügavamat sedatsiooni, on soovitatav kasutada lisaks analgeetikume või sedatiivseid ravimeid (nt opioidid, midasolaam või propofool). Deksmedetomidiini farmakokineetiline poolväärtusaeg on hinnanguliselt 6 minutit; sellega ning teiste manustatavate ravimite toimetega tuleb arvestada sobiva aja määramisel, mis on vajalik deksmedetomidiini soovitud kliinilise toime tiitrimiseks.

Protseduuriaegse sedatsiooni sissejuhatus:

- Löökkannus 1,0 mikrogrammi/kg infundeeritakse 10 minuti jooksul. Vähem invasiivsete protseduuride korral, nt silmakirurgia, võib sobiv löökannus olla 0,5 mikrogrammi/kg, mis infundeeritakse 10 minuti jooksul.

Protseduuriaegse sedatsiooni säilitamine:

- Infusiooni säilitusannusega alustatakse üldiselt 0,6...0,7 mikrogrammi/kg tunnis ning annust tiitritakse soovitud kliinilise toime saavutamiseks vahemikus 0,2...1 mikrogrammi/kg tunnis. Soovitud sedatsiooni saavutamiseks tuleb kohandada säilitusinfusiooni kiirust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole tavaliselt vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2). Eakatel patsientidel on ilmselt suurem risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.4), kuid protseduuriaegse sedatsiooni kohta olemasolevad vähesed andmed ei näita selget seost annusega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Kuna deksmedetomidiin metaboliseeritakse maksas, siis tuleb seda ettevaatusega kasutada maksakahjustusega patsientidel. Kaaluda tuleb vähendatud säilitusannuse kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

deksmedetomidiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Dexmedetomidine Auxilia'i tohib manustada ainult lahjendatud intravenoosse infusioonina kasutades kontrolliliga infusiooniseadet. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kaugelearenenud südameblokaad (2. või 3. aste) kardistimulaatori puudumisel.

Kontrollimatu hüpotensioon.

Ägedad tserebrovaskulaarsed seisundid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgimine

Dexmedetomidiin on mõeldud kasutamiseks intensiivravis, operatsioonitoas ja diagnostiliste protseduuride ajal. Kasutamine teistes keskkondades ei ole soovitatav. Dexmedetomidiini infusiooni ajal tuleb kõikidel patsientidel jälgida südamefunktsiooni pidevalt. Mitteintubeeritud patsientidel tuleb jälgida hingamist respiratoorse depressiooni ja mõnedel juhtudel apnoe riski tõttu (vt lõik 4.8).

Teadete alusel on taastumisaja kestus pärast deksmedetomidiini manustamist ligikaudu üks tund. Deksmmedetomidiini kasutamisel ambulatoorses ravis peab patsiendi ohutuse tagamiseks hoolikat jälgimist jätkama vähemalt ühe tunni jooksul (või kauem, sõltuvalt patsiendi seisundist) ning seejärel peab veel vähemalt ühe tunni jooksul jätkuma patsiendi meditsiiniline järelevalve.

Üldised ettevaatusabinõud

Dexmedetomidiini ei tohi manustada boolusannusena ning IRO-s ei ole soovitatav kasutada löökannust. Seetõttu peab ravimi kasutaja olema valmis agitatsiooni kiireks kontrolliks või protseduuride ajal, eriti esimeste ravitundide ajal, kasutama alternatiivset sedatiivset ainet. Protseduuriaegse sedatsiooni korral võib kasutada teise sedatiivse aine väikest boolusannust, kui vajalik on sedatsiooni kiire suurendamine.

Mõned deksmedetomidiini saavad patsiendid on stimuleerimisel ärkvel ja erksad. Kuid ainult need sümptomid ei näita toime puudumist, kui teisi kliinilisi märke ja sümptomeid ei ole.

Tavaliselt ei põhjusta deksmedetomidiin sügavat sedatsiooni ja patsienti saab kergesti äratada. Seetõttu ei sobi deksmedetomidiin patsientidele, kes ei talu sellist toimet, näiteks kes vajavad pidevat sügavat sedatsiooni.

Dexmedetomidiini ei tohi kasutada üldanesteesias induktsioonravimina intubatsioonil või sedatsiooniks lihasrelaksantide kasutamisel.

Deksmedetomidiinil puudub teistele sedatiivsetele ainetele omane krambivastane toime ning seega ei pärsi ta kaasuvat krambiaktiivsust.

Deksmedetomidiini kombineerimisel teiste rahustite või kardiovaskulaarse toimega ravimitega tuleb olla ettevaatlik, kuna võivad tekkida aditiivsed toimed.

Dexmedetomidiini ei ole soovitatav kasutada patsiendi poolt kontrollitud sedatsiooniks. Puuduvad piisavad andmed.

Dexmedetomidiini kasutamisel ambulatoorsetel patsientidel peab patsient üldjuhul ravilt lahkuma kolmanda osapoole saatel. Patsiendile tuleb soovitada, et ta hoiduks autojuhtimisest või muudest ohtlikest tegevustest ning võimalusel väldiks teiste sedatiivsete ainete (nt bensodiasepiinid, opioidid, alkohol) kasutamist sobiva aja jooksul, mis sõltub deksmedetomidiini toime tugevusest, protseduurist, samaaegselt kasutatud ravimitest, patsiendi vanusest ja seisundist.

Deksmedetomidiini tuleb eakatele manustada ettevaatusega. Üle 65-aastastel eakatel võib olla suurem kalduvus hüpotensiooni tekkeks deksmedetomidiini, sh löökannuse, manustamisel protseduuriaegseks sedatsiooniks. Tuleb kaaluda annuse vähendamist. Palun vt lõik 4.2.

Kardiovaskulaarsed toimed ja ettevaatusabinõud

Deksmedetomidiin vähendab südame löögisagedust ja vererõhku kesknärvisüsteemi sümpaatilise osa inhibeerimise kaudu, kuid suuremad kontsentratsioonid põhjustavad perifeerset vasokonstriksiooni, mis põhjustab hüpertensiooni (vt lõik 5.1). Seetõttu ei sobi deksmedetomidiin raske kardiovaskulaarse ebastabiilsuse korral.

Ettevaatus on vajalik deksmedetomidiini manustamisel patsientidele olemasoleva bradükardia korral. Andmed deksmedetomidiini toimete kohta patsientidel südame löögisagedusega <60 on väga piiratud, mistõttu on vajalik eriline ettevaatus selliste patsientidega. Bradükardia ei vaja tavaliselt ravi, kuid sageli aitavad antikolinergilised ravimid või vajadusel annuse vähendamine. Hea füüsilise vormiga ja puhkeolekus aeglase südame löögisagedusega patsiendid võivad olla eriti tundlikud alfa-2 retseptorite agonistide bradükardilisele toimele ja teatatud on isegi mööduvast siinussõlmeseiskusest. Teatatud on südameseiskuse juhtudest, millele eelneb sageli bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad (vt lõik 4.8).

Deksmedetomidiini vererõhku alandav toime võib suurema tõenäosusega ilmneda eelneva hüpotensiooniga (eriti kui vasopressorid ei toimi), hüpovoleemiaga, kroonilise hüpotensiooniga või langenud funktsionaalse reserviga patsientidel, näiteks raske ventrikulaarse düsfunktsiooni korral või eakatel, sellistel juhtudel on vajalik eriline ettevaatus (vt lõik 4.3). Hüpotensioon ei vaja tavaliselt spetsiifilist ravi, kuid vajadusel võib annust vähendada, manustada vedelikke ja/või vasokonstriktoreid.

Kahjustatud perifeerse autonoomse aktiivsusega (nt seljaaju vigastuse tõttu) patsientidel võib pärast deksmedetomidiiniga ravi alustamist rohkem esineda hemodünaamilisi muutusi, mistõttu tuleb ravida ettevaatusega.

Peamiselt löökannuse kasutamisel on täheldatud mööduvat hüpertensiooni, mis on seotud deksmedetomidiini perifeerse vasokonstriktiivse toimega, mistõttu löökannust ei soovitata kasutada sedatsiooniks IRO tingimustes. Hüpertensioon ei vaja tavaliselt ravi, kuid soovitatav on vähendada pidevat infusiooniirust.

Ravimi kõrge kontsentratsiooni korral tekkinud lokaalne vasokonstriksioon võib südame isheemiatõve või raske tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel omandada suurema tähenduse, mistõttu tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida. Müokardi või ajuisheemia sümptomite korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Ettevaatus on soovitatav deksmedetomidini manustamisel koos spinaal- või epiduraalanesteesiaga, sest esineb võimalik suurenenud risk hüpotensiooni või bradükardia tekkeks.

Maksakahjustusega patsiendid

Ettevaatlik tuleb olla raske maksakahjustuse korral, kuna liigne annus võib deksmedetomidini kliirensi vähenemise tõttu suurendada kõrvaltoimete ohtu, liigset sedatsiooni või toimeaja pikendamist.

Neuroloogiliste häiretega patsiendid

Kogemused deksmedetomidini kasutamise kohta raskete neuroloogiliste häirete korral, näiteks peavigastused, ja pärast neurokirurgilisi operatsioone, on piiratud, mistõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega, eriti sügava sedatsiooni vajadusel. Ravi valimisel tuleb arvestada, et deksmedetomidini võib vähendada verevoolu ajju ja koljusisest rõhku.

Muud

Alfa-2 agonistidel on pärast pikaajalise ravi järsul lõpetamisel harva täheldatud ärajättureaktsioone. Agitatsiooni ja hüpertensiooni esinemisel pärast ravi lõpetamist deksmedetomidiniga tuleb seda võimalust arvestada.

Deksmedetomidini võib indutseerida hüpertermiat, mis võib olla resistentne traditsiooniliste jahutusmeetodite suhtes. Püsiva ebaselge põhjusega palaviku esinemisel tuleb deksmedetomidiniga ravi lõpetada ja seda ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on kalduvus maliigsele hüpertermiale.

Seoses deksmedetomidini raviga on teatatud magediabeedist. Polüuuria tekkimisel on soovitatav ravi deksmedetomidiniga lõpetada ning kontrollida seerumi naatriumisisaldust ja uriini osmolaalsust.

Abiained

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris kontsentratsioonis, mis tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Deksmedetomidini koosmanustamine anesteetikumide, rahustite, hüpnootikumide ja opioididega põhjustab tõenäoliselt toimete, sh sedatiivse, anesteetilise ja kardiorespiratoorse toime tugevnemist. Toime tugevnemist tõestavad spetsiifilised uuringud isofluraani, propofooli, alfentaniili ja midasolaamiga.

Farmakokineetilisi koostoime uuringuid deksmedetomidini ja isofluraani, propofooli, alfentaniili ning midasolaami vahel ei ole läbi viidud. Kuid võimalike farmakodünaamiliste koostoimete tõttu võib deksmedetomidini koosmanustamisel vajalik olla deksmedetomidini või koosmanustatava anesteetikumi, rahusti, hüpnootikumi või opioidi annuse vähendamine.

CYP ensüümide, sh deksmedetomidiini poolt inhibeeritava CYP2B6, inhibeerimist on uuritud inimese maksa mikrosoomide inkubatsioonides. *In vitro* uuring näitab, et tõenäoliselt *in vivo* esineb koostoime deksmedetomidiini ja substraatide vahel, mille metabolismis domineerib CYP2B6.

Deksmedetomidiini induktsiooni *in vitro* uuriti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4 ensüümidega ning *in vivo* induktsiooni ei saa välistada. Kliiniline tähtsus ei ole teada.

Kuigi koostoime uuringus esmolooliga olid täiendavad toimed tagasihoidlikud, tuleb arvestada tugevnenud hüpotensiivsete ja bradükardiliste toimete esinemisega patsientidel, kes saavad teisi samu toimeid põhjustavaid ravimeid, näiteks beetablokaatoreid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Deksmedetomidiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Dexmedetomidiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi deksmedetomidiiniga.

Imetamine

Deksmedetomidiin eritub inimese rinnapiima, kuid 24 tundi pärast ravi lõpetamist on ravimi kontsentratsioon allpool määramispiiri. Riski imikutele ei saa välistada. Arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele, tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi deksmedetomidiiniga.

Fertiilsus

Rottide fertiilsuse uuringus puudus deksmedetomidiinil toime isas- või emaslooma fertiilsusele. Andmed inimese fertiilsuse kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidele tuleb soovitada, et nad ei juhiks autot ega osaleks ohtlikes tegevustes sobiva aja jooksul pärast dexmedetomidiini manustamist protseduuriaegseks sedatsiooniks.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiskasvanute sedatsioon intensiivraviosakonnas (IRO)

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed deksmedetomidiini kohta IRO tingimustes on hüpotensioon, hüpertensioon ja bradükardia, mis esinesid ligikaudu vastavalt 25%, 15% ja 13% patsientidest. Hüpotensioon ja bradükardia olid samuti kõige sagedamini deksmedetomidiiniga seotud rasked kõrvaltoimed, mis esinesid vastavalt 1,7% ja 0,9% randomiseeritud intensiivravi osakonna (IRO) patsientidest.

Protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon

Allpool on loetletud kõrvaltoimed, millest on kõige sagedamini teatatud deksmedetomidiini protseduuriaegseks sedatsiooniks kasutamisel (III faasi uuringute protokollides olid kehtestatud eelnevalt defineeritud lävendväärtused vererõhu, hingamissageduse ja südamekiiruse muutustest kõrvaltoimena teatamiseks):

- hüpotensioon (55% deksmedetomidiini rühmas vs. 30% platseeborühmas, kus manustati päästeravimina midasolaami ja fentanüüli);

- respiratoorne depressioon (38% deksmedetomidiini rühmas vs. 35% platseeborühmas, kus manustati päästeravimina midasolaami ja fentanüüli);
- bradükardia (14% deksmedetomidiini rühmas vs. 4% platseeborühmas, kus manustati päästeravimina midasolaami ja fentanüüli).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed on intensiivravi kliinilistes uuringutes kogutud andmed. Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, kõige sagedam on toodud esimesena, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: magediabeet

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüperglükeemia, hüpoglükeemia.

Aeg-ajalt: metaboolne atsidoos, hüpoalbumineemia.

Psühhiaatrilised häired

Sage: agitatsioon.

Aeg-ajalt: hallutsinatsioon.

Südame häired

Väga sage: bradükardia^{1,2}

Sage: müokardi isheemia või infarkt, tahhükardia.

Aeg-ajalt: atrioventrikulaarne blokaad¹, südame minutimahu langus, südameseiskus¹

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpotensioon^{1,2}, hüpertensioon^{1,2}

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: respiratoorne depressioon^{2,3}

Aeg-ajalt: düspnoe, apnoe.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus², oksendamine, suukuivus²

Aeg-ajalt: kõhupuhitus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: ärajätusündroom, hüpertermia.

Aeg-ajalt: ravim ei toimi, janu.

¹ vt lõiku „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

² kõrvaltoimed, mida täheldati ka protseduuriaegse sedatsiooni uuringutes

³ esinemissagedus „sage“ IRO sedatsiooni uuringutes

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliiniliselt märkimisväärsed hüpotensiooni või bradükardiat tuleb ravida nagu lõigus 4.4 kirjeldatud.

Suhteliselt tervetel mitte-IRO patsientidel, keda raviti deksmedetomidiiniga, põhjustas bradükardia mõnikord siinussõlmeseiskuse või pausi. Sümptomeid raviti jalgade kõrgemale tõstmisega ja antikolinergiliste ravimitega, nt atropiin või glükopürrolaat. Olemasoleva bradükardiaga patsientidel progresseerus bradükardia üksikjuhtudel asüstoolia perioodideks. Teatatud on südameseiskuse juhtudest, millele eelneb sageli bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad.

Hüpertensiooni teket on seostatud löökannuse kasutamisega, selle reaktsiooni teket saab vähendada löökannuse vältimisega või infusioonikiiruse või löökannuse vähendamisega.

Lapsed

Lastel > 1 kuu pärast sündi peamiselt operatsioonijärgselt, on hinnatud ravi kuni 24 tundi IRO-s ja ohutusprofiil on olnud sarnane täiskasvanutele. Andmed vastsündinud imikutel (28...44 rasedusnädalat) on väga piiratud ja kitsendatud säilitusannustele $\leq 0,2$ mikrogrammi/kg/h. Üksikjuhul teatati kirjanduses vastsündinul esinenud hüpothermilisest bradükardiast.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes andmetes on teatatud mitmetest deksmedetomidiini üleannustamise juhtudest. Teatatud juhtudel olid kõrgeimad deksmedetomidiini infusioonikiirused kuni 60 mikrogrammi/kg/h 36 minuti jooksul ja 30 mikrogrammi/kg/h 15 minuti jooksul vastavalt 20-kuu vanusel lapsel ja täiskasvanul. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses üleannustamisega, on bradükardia, hüpotsioon, hüpertensioon, liigne sedatsioon, respiratoorne depressioon ja südameseiskus.

Ravi

Kliiniliste sümptomitega üleannustamise korral tuleb deksmedetomidiini infusiooni vähendada või lõpetada. Võimalikud toimed on peamiselt seotud kardiovaskulaarse süsteemiga ja neid tuleb ravida nagu kliiniliselt kohane (vt lõik 4.4). Suurte kontsentratsioonide korral on hüpertensiooni võimalus tõenäolisem kui hüpotsioon. Kliinilistes uuringutes siinussõlmeseiskus taandus spontaanselt või allus ravile atropiini ja glükopürrolaadiga. Elustamine oli vajalik raskete üleannustamisega seotud üksikjuhtudel, kui esines südameseiskus.

5. FARMAKOLOOGILISED

OMADUSED 5.1 Farmakodünaamilised

omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholetikumid, teised uinutid ja rahustid, ATC-kood: N05CM18.

Toimemehhanism

Deksmedetomidiin on selektiivne alfa-2 retseptorite agonist, millel on ulatuslikud farmakoloogilised omadused. Sellel on sümpaatilist närvisüsteemi inhibeeriv toime vähendades noradrenaliini vabanemist sümpaatilistes närvilõpmetes. Sedatiivsed toimed avalduvad üle *locus coeruleus*'e noradrenaliini vabanemise pärssimise tõttu, mis on ajutüves asuv peamine noradrenergiline tuum. Deksmedetomidiinil on analgeetilised ja anesteetilised/analgeetilised säästvad toimed.

Kardiovaskulaarsed toimed sõltuvad annusest; tsentraalsed toimed domineerivad väiksema infusioonikiiruse korral, mis põhjustab südame löögisageduse ja vererõhu langust. Suuremate annuste korral tugevnevad perifeersed vasokonstriksiooni toimed, mis põhjustavad süsteemse vaskulaarse resistentsuse ja vererõhu tõusu, samal ajal kui bradükardilised toimed endiselt säilivad. Deksedetomidiniil peaaegu puudub hingamist pärssiv toime, kui manustada seda monoterapiiana tervetele isikutele.

Täiskasvanute sedatsioon intensiivravi osakonnas (IRO)

Platseebokontrolliga uuringutes vähendas deksmedetomidin operatsioonijärgsetel IRO patsientidel, kes olid eelnevalt intubeeritud ja sedatsiooniks kasutatud midasolaami või propofooni, märkimisväärt vajadust mõlema rahusti (midasolaam või propofoon) ja opioidide järele 24 tunnise sedatsiooni ajal. Enamik deksmedetomidini patsiente ei vajanud täiendavat sedatiivset ravi. Patsiente oli võimalik edukalt ekstubeerida ilma deksmedetomidini infusiooni lõpetamist. Uuringud mitte-IROs näitasid, et deksmedetomidini võib ohutult patsientidele manustada ilma endotrahheaalse intubatsioonita adekvaatse jälgimise all.

Sedatsiooniulatus oli deksmedetomidiniil sarnane midasolaami (suhtarv 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) ja propofooliga (suhtarv 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) peamiselt patsientidel, kes vajasisid IRO-s kuni 14 päeva edasist kergest kuni mõõdukat sedatsiooni (RASS 0 kuni -3); midasolaamiga võrreldes vähenes mehhaanilise ventilatsiooni kestus ja midasolaami ning propofooliga võrreldes vähenes ekstubeerimisaeg. Võrreldes midasolaami ja propofooliga ärkasid patsiendid kergemini, olid koostööaltimad ja suhtlemisvõimelisemad, sõltumata sellest, kas neil esines valu või mitte. Deksedetomidinravi saanud patsientidel esines sagedamini hüpotensiooni ja bradükardiat, kuid vähem esines tahhükardiat kui midasolaami saanud patsientidel ja sagedamini esines tahhükardiat propofoolravi saanud patsientidel, kuid hüpotensiooni esinemissagedus oli sarnane. Midasolaamiga võrreldes esines uuringus vähem CAM-ICU skaala järgi mõõdetud deliiriumi ning ka propofooliga võrreldes esines deksmedetomidiniil vähem deliiriumiga seotud kõrvalnähte. Nende patsientide puhul, kellel ebapiisava sedatsiooni tõttu kasutamine lõpetati, mindi üle propofoolile või midasolaamile. Ebapiisava sedatsiooni oht suurenes patsientidel, keda oli raske rahustada standardraviga vahetult enne ravi vahetamist.

Tõendeid efektiivsusest lastel täheldati kontrollitud annusega IRO uuringus, peamiselt operatsioonijärgsel populatsioonil vanuses 1 kuu kuni ≤ 17 aastat. Ligikaudu 50% deksmedetomidiniga ravitud patsientidest ei vajanud lisaannust midasolaami mediaanse 20,3-tunnise raviperioodi jooksul, mis ei ületanud 24 tundi. Andmed > 24 -tunnise ravi kohta puuduvad. Andmed vastündinud imikutel (28...44 rasedusnädalat) on väga piiratud ja kitsendatud väikestele annustele ($\leq 0,2$ mikrogrammi/kg/h) (vt lõigud 5.2 ja 4.4). Vastündinud lapsed võivad olla eriti tundlikud Dexmedetomidine Auxilia'i bradükardilistele toimetele hüpotermia olemasolul ja südame löögisagedusest sõltuva südame minutimahuga seotud haiguste korral.

Topeltpimedas võrdlusravimi kontrolliga IRO uuringutes oli deksmedetomidiniga (n=778) ravitud patsientidel kortisooli supressiooni sagedus 0,5% võrreldes 0%-ga midasolaami (n=338) või propofooliga (n=275) ravitud patsientide puhul. Sellised juhtumid teatati 1 korral kerge ja 3 korral mõõduka toimega.

Protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon

Deksedetomidini ohutust ja efektiivsust mitteintubeeritud patsientide sedatsiooniks enne kirurgilisi ja diagnostilisi protseduure või nende ajal hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises kliinilises uuringus.

- Uuringus 1 randomiseeriti plaanilise kirurgia/protseduuri patsiendid, kes said kas üldanesteesiast jälgimise all või lokaalset/regionaalset anesteesiast, saama infusiooni löökannusega kas deksmedetomidini annusega 1 mikrogramm/kg (n=129) või 0,5 mikrogrammi/kg (n=134) või platseebot (füsioloogiline soolalahus; n=63), mis manustati 10 minuti jooksul; seejärel jätkati

säilitava infusiooniga, mida alustati annusega 0,6 mikrogrammi/kg/h. Uuringuravimi infusiooni säilitusannusega tiitriti vahemikus 0,2 mikrogrammi/kg/h kuni 1 mikrogrammi/kg/h. Patsientide osakaal, kes saavutasid soovitud sedatsioonitaseme (teadvuse/sedatsiooni skaala skoor jälgija hinnangul ≤ 4) ilma vajaduseta kasutada päästeravimit midasolaami, oli 1 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide seas 54% ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide seas 40%, võrreldes 3%-ga platseebot saanud patsientide seas.

1 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini rühma ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini rühma randomiseeritud patsientide seas oli riskide erinevus võrreldes platseeboga vastavalt 48% (95% CI: 37%...57%) ja 40% (95% CI: 28%...48%). Midasolaami päästeannuse mediaan (vahemik) oli 1 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 1,5 (0,5...7,0) mg, 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 2,0 (0,5...8,0) mg ja platseeborühmas 4,0 (0,5...14,0) mg. Midasolaami keskmise päästeannuse erinevus võrreldes platseeboga oli 1 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini rühmades vastavalt -3,1 mg (95% CI: -3,8...-2,5) ja -2,7 mg (95% CI: -3,3...-2,1) deksmedetomidiini kasuks. Mediaanaeg esimese päästeravimi annuseni oli 1 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 114 minutit, 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 40 minutit ja platseeborühmas 20 minutit.

- Uuringus 2 randomiseeriti patsiendid, kellel teostati ärkvelolekus fiiberoptiline intubeerimine paikse anesteesiaga, saama löökannuses infusiooni 1 mikrogrammi/kg deksmedetomidiiniga (n=55) või platseeboga (füsioloogiline soolalahus) (n=50), mis manustati 10 minuti jooksul; seejärel manustati säilitavat infusiooni fikseeritud annuses 0,7 mikrogrammi/kg/h. Ramsay sedatsiooni skaalal väärtuse ≥ 2 säilitamiseks ei vajanud midasolaami 53% deksmedetomidiini saanud patsientidest võrreldes 14%-ga platseebot saanud patsientidest. Riskide erinevus võrreldes platseeboga oli deksmedetomidiini rühma randomiseeritud, midasolaami päästeravimina mittevajanud patsientidel 43% (95% CI: 23%...57%). Midasolaami keskmine päästeannus oli deksmedetomidiini rühmas 1,1 mg ja platseeborühmas 2,8 mg. Midasolaami keskmise päästeannuse erinevus oli -1,8 mg (95% CI: -2,7...-0,86) deksmedetomidiini kasuks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Deksmedetomidiini farmakokineetikat on hinnatud pärast lühiajalist intravenooset manustamist tervetel vabatahtlikel ja pärast pikaajalist infusiooni IRO patsientidel.

Jaotumine

Deksmedetomidiin näitab kahe-kambriolist paigutusmudelit. Tervetel vabatahtlikel näitab see kiiret jaotumisfaasi jaotumise poolväärtusajaga ($t_{1/2\alpha}$) ligikaudu 6 minutit. Ligikaudne keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 1,9 kuni 2,5 tundi (minimaalselt 1,35, maksimaalselt 3,68 tundi) ja keskmine püsiseisundi jaotusruumala (V_{ss}) on ligikaudu 1,16 kuni 2,16 l/kg (90 kuni 151 liitrit). Plasmakliirens (Cl) on keskmiselt 0,46 kuni 0,73 l/h/kg (35,7 kuni 51,1 l/h). Keskmine kehakaal, mis on seotud V_{ss} ja Cl -ga, oli 69 kg. Deksmedetomidiini plasma farmakokineetika on IRO patsientidel sarnane pärast >24 h infusiooni. Farmakokineetika parameetrid on: $t_{1/2}$ ligikaudu 1,5 tundi, V_{ss} ligikaudu 93 liitrit ja Cl ligikaudu 43 l/h. Deksmedetomidiini farmakokineetika on lineaarne annuse vahemikus 0,2 kuni 1,4 mikrogrammi/kg/h ja see ei akumuleeru kuni 14 päevase ravi korral. Deksmedetomidiin seondub 94% ulatuses plasmaproteiinidega. Plasmaproteiinidega seonduvus on konstantne kontsentratsioonide vahemikus 0,85 kuni 85 ng/ml. Deksmedetomidiin seondub nii seerumi humaanalbumiini kui ka alfa-1-glükoproteiiniga seerumi albumiiniga, mis on deksmedetomidiiniga peamine plasmas seonduv proteiin.

Biotransformatsioon ja eritumine

Deksmedetomidiin elimineeritakse ulatuslikult maksa metabolismi kaudu. On kolm erinevat tüüpi esialgset metaboolset reaktsiooni; otsene N-glükuroniseerimine, otsene N-metüülimine ja tsütokroom

P450 katalüüsitud oksüdeerimine. Kõige rohkem on ringluses deksmedetomidiini metaboliitidest kaks isomeerset N-glükuroniidi. Metaboliit H-1, N-metüül-3-hüdroksümetüüldeksmedetomidiin O-glükuroniid on samuti üks peamistest ringlevatest deksmedetomidiini biotransformatsiooni produkte. Tsütokroom P-450 katalüüsib kahe vähemtähtsa ringleva metaboliidi moodustumist, 3-hüdroksümetüüldeksmedetomidiini, mis on moodustunud 3-metüüldeksmedetomidiinrühma hüdroksüülimisel, ja H-3, mis on moodustunud imidasoolringi oksüdeerimisel. Olemasolevate andmete põhjal võib väita, et oksüdeeritud metaboliitide moodustumine on vahendatud mitme CYP vormi (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 ja CYP2C19) poolt. Nendel metaboliitidel on ebaoluline farmakoloogiline aktiivsus.

Pärast intravenooset manustamist radiomärgistatud deksmedetomidiiniga leiti 9 päeva möödumisel keskmiselt 95% radioaktiivsust uriinist ja 4% väljaheidetest. Peamised uriiniga erituvad metaboliidid olid kaks isomeerset N-glükuroniidi, mis kokku moodustasid ligikaudu 34% annusest ja N-metüül-3-hüdroksümetüüldeksmedetomidiin O-glükuroniid, mis moodustas 14,51% annusest. Vähemtähtsad metaboliidid deksmedetomidiininkarboksüülhape, 3-hüdroksümetüüldeksmedetomidiin ja selle O-glükuroniid individuaalselt moodustasid 1,11 kuni 7,66% annusest. Muutumatut lähteravimit leiti uriinist alla 1%. Ligikaudu 28% uriini metaboliitidest on identifitseerimata vähemtähtsad metaboliidid.

Patsientide erirühmad

Soo või vanusega seotud suuri farmakokineetilisi erinevusi ei ole täheldatud.

Deksmedetomidiini seonduvus plasmaproteiinidega on vähenenud maksakahjustusega patsientidel võrreldes tervetega. Keskmine protsent seonduvata deksmedetomidiinist plasmas ulatus 8,5% tervetel kuni 17,9% raske maksakahjustusega patsientidel. Erineva maksakahjustuse astmega patsientidel (Child-Pugh klass A, B, või C) oli vähenenud deksmedetomidiini hepaatiline kliirens ja pikenenud plasma eliminatsiooni $t_{1/2}$. Keskmised seonduvata deksmedetomidiini plasmakliirensi väärtused kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel olid vastavalt 59%, 51% ja 32% tervetel mõõdetud väärtustest. Keskmine $t_{1/2}$ kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel oli pikenenud vastavalt 3,9; 5,4, ja 7,4 tundi. Kuigi deksmedetomidiini manustatakse kuni toime saavutamiseni, võib olla vajalik kaaluda esialgse/säilitusannuse vähendamist maksakahjustusega patsientidel sõltuvalt kahjustuse astmest ja ravivastusest.

Deksmedetomidiini farmakokineetika raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel võrreldes tervetega ei ole muutunud.

Andmed vastündinud imikutel (28...44 rasedusnädalat) kuni lastel vanuses 17 aastat on piiratud. Deksmedetomidiini poolväärtusaeg lastel (vanuses 1 kuu kuni 17 aastat) on sarnane täiskasvanutega, kuid vastündinud imikutel (alla 1 kuu vanused) on see pikem. Vanuserühmas 1 kuu kuni 6 aastat oli kehakaaluga kohandatud plasmakliirens suurem, kuid vähenes vanematel lastel. Kehakaaluga kohandatud plasmakliirens vastündinud imikutel (alla 1 kuu vanused) oli madalam (0,9 l/h/kg) kui vanematel gruppidel tulenevalt ebaküpsusest. Olemasolevad andmed on kokku võetud järgnevas tabelis;

| Vanus | N | Keskmine (95% CI) | |
|-----------------|----|----------------------|----------------------|
| | | Cl (l/h/kg) | $t_{1/2}$ (h) |
| Alla 1 kuu | 28 | 0,93 (0,76; 1,14) | 4,47 (3,81; 5,25) |
| 1 kuni < 6 kuud | 14 | 1,21 (0,99; 1,48) | 2,05 (1,59; 2,65) |

| | | | |
|--------------------|----|----------------------|----------------------|
| 6 kuni < 12 kuud | 15 | 1,11 (0,94; 1,31) | 2,01 (1,81; 2,22) |
| 12 kuni < 24 kuud | 13 | 1,06 (0,87; 1,29) | 1,97 (1,62; 2,39) |
| 2 kuni < 6 aastat | 26 | 1,11 (1,00; 1,23) | 1,75 (1,57; 1,96) |
| 6 kuni < 17 aastat | 28 | 0,80 (0,69; 0,92) | 2,03 (1,78; 2,31) |

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduvtoksilisuse ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei leitud deksmedetomidiniil toimet rottide isas- ega emasloomade fertiilsusele ja teratogeenseid toimeid ei täheldatud rottidel ega küülikutel. Maksimaalne intravenoosselt manustatud annus uuringus küülikutega oli 96 mikrogrammi/kg ööpäevas, mis andis ravimi sarnase ekspositsiooni nagu kliinilistes uuringutes täheldatud. Maksimaalne subkutaanselt manustatud annus rottidele oli 200 mikrogrammi/kg ööpäevas, mis põhjustas lootesurma ja loote kehakaalu vähenemise. Neid toimeid seostati kindlalt toksilisusega emasloomale. Loote kehakaalu vähenemist täheldati samuti rottide fertiilsusuuringus alates annusest 18 mikrogrammi/kg ööpäevas, millega kaasnes hilinevad luustumine alates annusest 54 mikrogrammi/kg ööpäevas. Rottidel täheldatud ekspositsiooni tase oli madalam kliinilisest ekspositsioonist.

6. FARMATSEUTILISEDANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Sobivusuuringud on näidanud deksmedetomidini potentsiaali adsorbeeruda mõnedele naturaalsele tüüpi kummidele.

Kuna deksmedetomidini annustatakse kuni toime saamiseni, on soovitatav kasutada sünteetilisest materjalist komponente või kaetud naturaalsest kummist tihendeid.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml, 6 ml või 10 ml mahutavusega I tüüpi värvitust klaasist viaalid (viaalid sisaldavad ravimit vastavalt 2 ml, 4 ml ja 10 ml), millel on fluoropolümeerkattega bromobutüülkummist punnkork (I klaas) ja valge äratõmmatav alumiiniumsulgur. Viaalid ja infoleht on pakitud kartongkarpi.

2 ml, 6 ml või 10 ml mahutavusega I tüüpi värvitust klaasist viaalid (viaalid sisaldavad ravimit vastavalt 2 ml, 4 ml ja 10 ml), millel on teflonkattega bromobutüülkummist punnkork (I klaas) ja valge äratõmmatav alumiiniumsulgur. Viaalid ja infoleht on pakitud kartongkarpi.

Pakendi suurused

4 x 2 ml viaalid
5 x 2 ml viaalid
25 x 2 ml viaalid
4 x 4 ml viaalid
4 x 10 ml viaalid

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaalid on mõeldud kasutamiseks ainult ühele patsiendile.

Lahuse valmistamine

Manustamiseks vajaliku kontsentratsiooni kas 4 mikrogrammi/ml või 8 mikrogrammi/ml saamiseks tuleb Dexmedetomidine Auxilia lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosi, Ringer-laktaadi, 200 mg/ml (20%) mannitooli või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses. Palun vaadake allolevast tabelist infusiooni valmistamiseks vajaminevad kogused.

Vajatav kontsentratsioon on 4 mikrogrammi/ml:

| Dexmedetomidine Auxilia 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraadi kogus | Lahusti kogus | Infusiooni lõplik kogus |
|--|----------------------|--------------------------------|
| 2 ml | 48 ml | 50 ml |

| | | |
|-------|--------|--------|
| 4 ml | 96 ml | 100 ml |
| 10 ml | 240 ml | 250 ml |
| 20 ml | 480 ml | 500 ml |

Vajatav kontsentratsioon on 8 mikrogrammi/ml:

| Dexmedetomidine Auxilia 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentratsiooni kogus | Lahusti kogus | Infusiooni lõplik kogus |
|--|----------------------|--------------------------------|
| 4 ml | 46 ml | 50 ml |
| 8 ml | 92 ml | 100 ml |
| 20 ml | 230 ml | 250 ml |
| 40 ml | 460 ml | 500 ml |

Lahust tuleb segunemiseks õrnalt loksutada.

Dexmedetomidine Auxilia'i tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste sisalduse ja värvimuutuse osas.

Dexmedetomidine Auxilia'i sobivust on tõestatud järgmiste intravenoossete vedelike ja ravimpreparaatidega koosmanustamisel:

Ringer-laktaadilahus, 50 mg/ml (5%) glükoosilahus, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus, 200 mg/ml (20%) mannitoolilahus, naatriumtiopentaal, etomidaat, vekurooniumbromiid, pankurooniumbromiid, suksinüülkoliin, atrakuuriumbesülaad, mivakuuriumkloriid, rokurooniumbromiid, glükopürrolaadbromiid, fenüülefriinvesinikkloriid, atropiinsulfaat, dopamiin, noradrenaliin, dobutamiin, midasolaam, morfiinsulfaat, fentanüültsitraat ja plasmaasendaja.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Auxilia Pharma OÜ
Salme 33
50106 Tartu
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1042321

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.10.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2022