

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREXODİN 200 mcg/2 mL I.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Çözeltinin her 1 mL'si 100 mikrogram deksmedetomidine eşdeğer 118,2 mikrogram deksmedetomidin hidroklorür; 2 mL'sinde 200 mikrogram deksmedetomidine eşdeğer 236,4 mikrogram deksmedetomidin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür..... 9 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PREXODİN, yoğun bakım ünitelerinde tedavi esnasında başlangıçtan itibaren entübe edilmiş ve mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonunda endikedir.

- Bu grup hastalarda PREXODİN, 24 saatten uzun süren infüzyonlar için endike değildir. Yoğun bakım ünitelerinde, sözel stimülasyona yanıt olarak, uyanmanın gerçekleşmesinden, daha derin bir sedasyon gerektirmeyen yetişkin hastalarda (Richmond Ajitasyon-Sedasyon Ölçeği (RASS) 0 ila -3'e karşılık gelir),
- Entübe edilmemiş yetişkin hastalarda, sedasyon gerektiren diagnostik veya cerrahi prosedürler (örn. prosedürel/uyanık sedasyon) öncesinde ve/veya sırasında kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yoğun bakım ünitelerinde;

- Sözel stimülasyona yanıt olarak, uyanmanın gerçekleşmesinden daha derin bir sedasyon gerektirmeyen yetişkin hastalarda (Richmond Ajitasyon-Sedasyon Ölçeği (RASS) 0 ila -3'e karşılık gelir)

- Tedavi esnasında başlangıçtan itibaren entübe edilmiş ve mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonunda:

Sadece hastanede kullanım içindir. PREXODİN, yoğun bakım gerektiren ve aşağıdaki konularda uzman sağlık çalışanları tarafından uygulanmalıdır.

Pozoloji

Halihazırda entübe edilmiş ve sedasyon altındaki hastalarda, 0,7 mikrogram/kg/saat şeklindeki başlangıç infüzyon hızı ile deksmedetomidine geçiş yapılabilir; bu doz daha sonra hastanın yanıtına bağlı olarak, istenilen sedasyon düzeyine ulaşılacak şekilde 0,2-1,4 mikrogram/kg/saat doz aralığında basamaklar halinde ayarlanabilir. Daha düşük bir başlangıç infüzyon hızı, fiziksel olarak güçsüz hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Deksmetomidin çok kuvvetlidir ve infüzyon hızı saatte bir şeklinde verilir. Doz ayarlaması sonrasında bir saate kadar yeni bir kararlı durum sedasyon düzeyine ulaşamayabilir.

Maksimum Doz

1,4 mikrogram/kg/saat maksimum dozu aşılmamalıdır. PREXODİN'in maksimum dozu ile yeterli sedasyon düzeyine ulaşamayan hastalar alternatif sedatif ajana geçirilmelidir.

Yoğun bakım sedasyonunda advers reaksiyonlarda artış ile ilişkilendirildiğinden PREXODİN yükleme dozunun kullanılması önerilmemektedir. PREXODİN'in klinik etkileri ortaya çıkana kadar gerekiyorsa propofol veya midazolam verilebilir.

Süre

Deksmetomidinin 14 günden fazla kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. PREXODİN'in bu süreden daha uzun süre kullanılması düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir.

PREXODİN doz uygulaması bireyselleştirilmeli ve istenen klinik etkiye göre titre edilmelidir.

Entübe edilmemiş yetişkin hastaların, sedasyon gerektiren diagnostik veya cerrahi prosedürler (örn. prosedürel/uyanık sedasyon) öncesinde ve/veya sırasında sedasyonunda;

PREXODİN yalnızca ameliyathanedeki hastaların anestezi yönetiminde veya diagnostik prosedürleri sırasında anestezi yönetimi konusunda deneyimli sağlık profesyonelleri tarafından uygulanmalıdır. Hastalar hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, solunum depresyonu, hava yolu obstrüksiyonu, apne, dispne ve/veya oksijen desatürasyonunun erken belirtileri için diagnostik veya cerrahi prosedürün gerçekleştirilmesine katılmayan kişiler tarafından sürekli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Takviye oksijen hemen bulundurulmalı ve gerektiğinde sağlanmalıdır. Oksijen satürasyonu nabız oksimetresi ile izlenmelidir.

PREXODİN, prosedürel sedasyon esnasında yükleme infüzyonu ve takip eden idame infüzyonu olarak verilir. Prosedüre bağlı olarak, istenen klinik etkiyi elde etmek için eş zamanlı lokal anestezi veya analjeziye ihtiyaç duyulabilir. Ağrılı prosedürlerde veya artan sedasyon derinliği gerekliyse ek analjezi veya sedatifler (örn. Opioidler, midazolam veya propofol) önerilir. Deksmetomidinin farmakokinetik dağılım yarı ömrünün yaklaşık 6 dakika olduğu hesaplanmıştır; bu, deksmedetomidinin istenen klinik etkisine titrasyon için gereken uygun

süreyi değerlendirirken, uygulanan diğer ilaçların etkileriyle birlikte göz önünde bulundurulabilir.

Prosedürel Sedasyonun Başlatılması:

-10 dakikada 1 mikrogram/kg yükleme infüzyonu.

(Oftalmik cerrahi gibi daha az invaziv prosedürler için, 10 dakika verilen 0,5 mikrogram/kg'lık bir yükleme infüzyonu uygun olabilir).

Prosedürel Sedasyonun İdamesi:

-İdame infüzyonu genellikle 0,6-0,7 mikrogram/kg/saat ile başlatılır ve 0,2 ile 1 mikrogram/kg/saat arasında değişen dozlarda istenen klinik etkiyi elde etmek için titre edilir. İdame infüzyon hızı, hedeflenen sedasyon seviyesine ulaşmak için ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

PREXODİN, sadece kontrollü infüzyon cihazı kullanılarak seyreltilmiş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Uygulama öncesinde bu tıbbi ürünün seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Renal yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

PREXODİN karaciğerde metabolize olduğundan karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Azaltılmış bir idame dozu düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

0 ila 18 yaş arası çocuklarda deksmedetomidinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır, ancak pozoloji konusunda herhangi bir tavsiyede bulunulamaz.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için normalde doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2). Yaşlı hastalarda hipotansiyon riski artmış gibi görünmektedir (bkz. Bölüm 4.4), ancak prosedürel sedasyondan elde edilen sınırlı veriler açık bir doz ilişkisi göstermemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Deksmedetomidin hidroklorüre veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,

İleri kalp bloğu (2. ve 3. derece), kalp pili takılı değilse,

Kontrolsüz hipotansiyon,

Akut serebrovasküler durumlar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzleme

PREXODİN yoğun bakım ortamında, ameliyathanede ve diagnostik prosedürler sırasında kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Diğer durumlarda kullanılması tavsiye edilmez. PREXODİN infüzyonu sırasında tüm hastalara sürekli kardiyak izleme yapılmalıdır. Solunum depresyonu ve bazı durumlarda apne riski nedeniyle entübe edilmemiş hastalarda solunum izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Deksmedetomidin kullanımından sonra ayılma süresinin yaklaşık bir saat olduğu bildirilmiştir. Ayakta tedavi ortamında kullanıldığında, yakın izleme en az bir saat (veya hastanın durumuna bağlı olarak daha uzun süre) devam etmeli ve hastanın güvenliliğini sağlamak için tıbbi gözetim en az bir saat daha sürdürülmelidir.

Genel Önlemler

PREXODİN bolus dozu olarak verilmemelidir ve Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ'de) yükleme dozu önerilmez. Bu nedenle kullanıcılar, ajitasyonun akut kontrolü için veya prosedürler sırasında, özellikle tedavinin ilk birkaç saatinde, alternatif bir sakinleştirici kullanmaya hazır olmalıdır. Prosedürel sedasyon sırasında, sedasyon seviyesinde hızlı bir artış gerekirse, başka bir sedatifin küçük bir bolusu kullanılabilir.

Deksmedetomidin alan bazı hastaların stimüle edildiklerinde uyarılabilir ve uyanık olduğu gözlemlenmiştir. Bu tek başına, diğer klinik bulgu ve semptomların yokluğunda ilacın etkililik eksikliğinin kanıtı olarak değerlendirilmemelidir.

Deksmedetomidin normalde derin sedasyona neden olmaz ve hastalar kolaylıkla uyandırılabilir. Bu nedenle, deksmedetomidin, bu etki profilini tolere edemeyen, örneğin sürekli derin sedasyon gerektiren hastalarda uygun değildir.

PREXODİN, entübasyon için genel anestezik indüksiyon ajanı olarak veya kas gevşetici kullanımı sırasında sedasyon sağlamak için kullanılmamalıdır.

Deksmedetomidin, diğer bazı yatıştırıcıların antikonvülsan etkisinden yoksundur ve bu nedenle, altta yatan nöbet aktivitesini bastırmayacaktır.

Deksmedetomidinin, sedatif ve kardiyovasküler etkileri olan diğer ilaçlarla birlikte kullanımında aditif etki ortaya çıkabileceğinden, dikkatli olunmalıdır.

Hastaya kontrollü sedasyon için PREXODİN önerilmez. Yeterli veri mevcut değildir. PREXODİN ayakta tedavi ortamında kullanıldığında, hastalar refakatçileri tarafından bir süre izlenmelidir. Hastalara, araç kullanmaktan veya diğer tehlikeli görevlerden ve mümkünse, deksmedetomidinin gözlenen etkilerine, prosedüre, eş zamanlı ilaç tedavilerine, hastanın yaşı ve durumuna bağlı olarak, uygun bir süre boyunca yatıştırabilen diğer ajanların (örneğin; benzodiazepinler, opioidler, alkol) kullanımından kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Yaşlı hastalara deksmedetomidin verilirken dikkatli olunmalıdır. 65 yaşın üzerindeki yaşlı hastalar, prosedürler için, bir yükleme dozu dahil olmak üzere, deksmedetomidin uygulanmasıyla hipotansiyona daha yatkın olabilir. Doz azaltılması düşünülmelidir. (bkz. Bölüm 4.2.).

≤65 yaşındaki yoğun bakım hastalarında ölüm

3904 kritik yetişkin YBÜ hastalarında yürütülen SPICE III değişken rastgele kontrollü çalışmada deksmedetomidin diğer ilaçlara kıyasla birincil sedatif ilaç olarak kullanılmıştır. 90 gün içerisinde, deksmedetomidin ve diğer ilaç grupları arasında ölüm oranı (her iki grupta da ölüm oranı %29.1) açısından toplamda değişim olmamıştır, bunun yanısıra ölüm yaşında farklılıklar gözlenmiştir. Deksmetomidin, diğer alternatif sedatif ilaçlara kıyasla ≤65 yaş grubundaki hastaları (fark oranı %1,26; %95 güven aralığında 1,02 - 1,56) etkilemektedir. Mekanizma net olmamakla birlikte, yaşa bağlı ölüm üzerindeki bu heterojen etki en çok ameliyat sonrası bakım dışındaki nedenlerle kabul edilen hastalarda belirgindi ve APACHE II skorları arttıkça ve yaş azaldıkça artmaktadır. Bu bulgular, genç hastalarda alternatif sedatiflere kıyasla deksmedetomidinin beklenen klinik faydasına karşı değerlendirilmelidir.

Kardiyovasküler etkiler ve önlemler

Deksmetomidin, merkezi sempatoliz yoluyla kalp atış hızını ve kan basıncını düşürür, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda hipertansiyona yol açan periferik vazokonstriksiyona neden olur (bkz. Bölüm 5.1). Deksmetomidin bu nedenle şiddetli kardiyovasküler instabilitesi olan hastalarda uygun değildir.

Önceden bradikardisi olan hastalara deksmedetomidin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kalp atış hızı <60 olan hastalarda deksmedetomidinin etkilerine ilişkin veriler çok sınırlıdır ve bu tür hastalara özel dikkat gerekmektedir. Bradikardi normalde tedavi gerektirmez, ancak sıklıkla antikolinergik ilaçlara veya gerektiğinde doz azaltılmasına yanıt vermiştir. Yüksek fiziksel zindeliğe sahip ve dinlenme kalp atış hızı yavaş olan hastalar, alfa-2 reseptör agonistlerinin bradikardik etkilerine özellikle duyarlı olabilir ve geçici sinüs durması vakaları bildirilmiştir. Ayrıca sıklıkla bradikardi veya atriyoventriküler bloktan önce gelen kalp durması vakaları da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Deksmetomidinin hipotansif etkileri, önceden hipotansiyonu (özellikle vazopressörlere yanıt vermiyorsa), hipovolemi, kronik hipotansiyonu veya şiddetli ventriküler disfonksiyonu olan hastalar ve yaşlılar gibi azalmış fonksiyonel rezervi olan hastalarda daha büyük önem taşıyabilir ve bu durumlarda özel bakım gereklidir (bkz. Bölüm 4.3). Hipotansiyon normalde spesifik bir tedavi gerektirmez, ancak gerektiğinde, kullanıcılar doz azaltma, sıvılar ve/veya vazokonstriktörlerle müdahale edilmeye hazır olmalıdır.

Bozulmuş periferik otonomik aktiviteye sahip hastalar (örn. omurilik hasarına bağlı olarak), deksmedetomidine başladıktan sonra daha belirgin hemodinamik değişikliklere sahip olabilir ve bu nedenle dikkatle tedavi edilmelidir.

Deksmetomidinin periferik vazokonstriktif etkileri ile ilişkili olarak, özellikle yükleme dozu sırasında geçici hipertansiyon gözlenmiştir ve YBÜ sedasyonunda yükleme dozu tavsiye edilmemektedir. Hipertansiyon tedavisi genellikle gerekli olmamıştır, ancak sürekli infüzyon hızının azaltılması tavsiye edilebilir.

Daha yüksek konsantrasyonda lokal vazokonstriksiyon, yakından izlenmesi gereken iskemik kalp hastalığı veya şiddetli serebrovasküler hastalığı olan hastalarda daha büyük önem taşıyabilir. Miyokardiyal veya serebral iskemi belirtileri geliştiren bir hastada dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Deksmedetomidin, spinal veya epidural anestezi ile birlikte uygulanırken, hipotansiyon veya bradikardi riskindeki olası artış nedeniyle dikkatli olunması önerilir.

Karaciğer yetmezliği

Aşırı dozlama, deksmedetomidin klirensinin azalmasının bir sonucu olarak advers reaksiyon, aşırı sedasyon veya uzun süreli etki riskini artırabileceğinden, şiddetli karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır.

Nörolojik hastalıklar

Kafa travması gibi ciddi nörolojik bozukluklarda ve nöroşirürji sonrası deksmedetomidin deneyimi sınırlıdır ve burada özellikle derin sedasyon gerekliyse dikkatli kullanılmalıdır. Deksmedetomidin, serebral kan akışını ve intrakraniyal basıncı azaltabilir ve tedavi seçilirken bu durum dikkate alınmalıdır.

Diğer

Alfa-2 agonistleri, uzun süreli kullanımdan sonra aniden kesildiğinde nadiren yoksunluk sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Deksmedetomidin kesildikten kısa bir süre sonra hastada ajitasyon ve hipertansiyon gelişirse bu olasılık dikkate alınmalıdır.

Deksmedetomidin, geleneksel soğutma yöntemlerine dirençli olabilen hipertermiyi tetikleyebilir. Sürekli, açıklanamayan ateş durumunda deksmedetomidin tedavisi kesilmelidir ve malign hipertermiye duyarlı hastalarda kullanılması tavsiye edilmez.

Deksmedetomidin tedavisi ile bağlantılı olarak şekersiz şeker hastalığı (diabetes insipidus) bildirilmiştir. Poliüri oluşursa, deksmedetomidinin kesilmesi ve serum sodyum düzeyi ve idrar ozmolalitesinin kontrol edilmesi önerilir.

Yardımcı maddeler

PREXODİN her bir flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani esasında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Anestetikler/Sedatifler/Hipnotikler/Opioidler

Deksmedetomidin eş zamanlı uygulanması anestetikler, sedatifler, hipnotikler ve opioidlerin etkilerinde artışa yol açabilmektedir. Sevofluran, izofluran, propofol, alfentanil ve midazolam ile yapılan spesifik çalışmalarda bu etkiler kanıtlanmıştır. Deksmedetomidin ile izofluran,

propofol, alfentanil ve midazolam arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir. Bununla birlikte, olası farmakodinamik etkiler nedeniyle birlikte uygulandıkları zaman, deksmedetomidin ya da eşlik eden anestetik, sedatif, hipnotik ya da opioid dozunun azaltılması gerekebilir.

Nöromüsküler Blokörler

On sağlıklı gönüllünün yer aldığı bir çalışmada, 1 ng/mL plazma konsantrasyonunda 45 dakika boyunca deksmedetomidin uygulaması, roküronyum uygulaması ile ilişkili nöromüsküler blokajın büyüklüğünde klinik olarak anlamlı herhangi bir artışa neden olmamıştır.

Sitokrom P450

In vitro çalışmalar, belirgin herhangi bir baskın yolak olmadan deksmedetomidinin CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 ve CYP2C19 gibi birkaç sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize olduğunu göstermektedir. Deksmetomidin, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP2B6 inhibisyonunda güçlü özelliklere sahiptir.

Deksmetomidin tarafından CYP2B6 dahil CYP enzimlerinin inhibisyonu insan karaciğeri mikrozom inkübasyonlarında çalışılmıştır. *In vitro* çalışma, deksmedetomidin ile baskın CYP2B6 metabolizmasına sahip substratlar arasında *in vivo* ortamda etkileşim potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.

In vitro ortamda deksmedetomidinin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4 üzerinde indüksiyonu gözlenmiştir ve *in vivo* ortamda indüksiyon olasılık dışı bırakılamaz. Bu durumun klinik önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte PREXODİN, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP2B6 ile metabolize olan ilaçlarla eş zamanlı uygulanırken dikkat edilmelidir.

Bir etkileşim çalışmasında esmolol ile etkileşim makul düzeyde olmasına karşın, beta blokerler gibi bu etkilere neden olan başka tıbbi ürünler alan hastalarda artmış hipotansif ve bradikardik etkiler olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde gerçekleştirildiğinden pediyatrik popülasyon ile ilgili olarak bilgi bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara uygun bir doğum kontrolü uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda deksmedetomidinin kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kadının klinik durumu deksmedetomidin ile tedavi gerektirmedikçe gebelik sırasında PREXODİN kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Deksmedetomidin hidroklorürün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Deksmedetomidin, insan sütüne geçmektedir, ancak seviyeler, tedavinin kesilmesinden 24 saat sonra saptama sınırının altında olacaktır. Bebekler için bu risk göz ardı edilemez. Emzirmenin veya tedavinin sonlandırılmasına çocuk ve anne için yararları dikkate alınarak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçan doğurganlık çalışmasında, deksmedetomidinin erkek veya dişi doğurganlığı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Doğurganlıkla ilgili insan verisi mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalara, sedasyondan sonra bir süre motorlu taşıt veya tehlikeli makineler kullanmak ya da yasal dokümanlar imzalamak gibi zihinsel uyanıklık gerektirebilecek aktivitelerini yerine getirme becerisinde bozulma olabileceği anlatılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Yetişkin YBÜ hastalarının sedasyonu

Yoğun bakım ortamında deksmedetomidin ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar, sırasıyla hastaların yaklaşık %25, %15 ve %13'ünde meydana gelen hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardidir.

Hipotansiyon ve bradikardi aynı zamanda, randomize Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) hastalarının sırasıyla %1,7 ve %0,9'unda meydana gelen en sık deksmedetomidin ile ilişkili ciddi advers reaksiyonlardır.

Prosedürel/uyanık sedasyon

Prosedürel sedasyonda deksmedetomidin ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir (Faz III çalışmalarının protokolleri, kan basıncı, solunum hızı ve kalp atış hızındaki değişiklikleri advers olay olarak bildirmek için önceden tanımlanmış eşikleri içerir).

-Hipotansiyon (deksmedetomidin grubunda %55'e karşılık kurtarma amaçlı midazolam ve fentanil alan plasebo grubunda %30)

-Solunum depresyonu (deksmedetomidin grubunda %38'e karşılık kurtarma amaçlı midazolam ve fentanil alan plasebo grubunda %35)

-Bradikardi (deksmedetomidin grubunda %14'e karşılık kurtarma amaçlı midazolam ve fentanil alan plasebo grubunda %4)

PREXODİN ile advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC) göre listelenmiştir. Advers reaksiyonlar, her bir SOC içinde sıklık kategorilerine göre sıralanmıştır ve azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Şekersiz şeker hastalığı (diabetes insipidus)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperglisemi, hipoglisemi
Yaygın olmayan: Metabolik asidoz, hipoalbuminemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon
Yaygın olmayan: Halüsinasyon

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Bradikardi^{1,2}
Yaygın: Miyokard iskemisi veya infarktüsü, taşikardi
Yaygın olmayan: Atriyoventriküler blok¹, kardiyak çıkışta azalma, kardiyak arrest¹

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon^{1,2}, hipertansiyon^{1,2}

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Solunum depresyonu^{2,3}
Yaygın olmayan: Dispne, apne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı², kusma, ağız kuruluğu²
Yaygın olmayan: Karın şişliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yoksunluk sendromu, hipertermi
Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği, susama

¹ Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı bölümüne bakınız.

² Prosedürel sedasyon çalışmalarında da gözlenen advers reaksiyon

³ YBÜ sedasyon çalışmalarında 'yaygın' insidans

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Klinik olarak anlamlı hipotansiyon veya bradikardi, Bölüm 4.4'te açıklandığı gibi tedavi edilmelidir.

Deksmedetomidin ile tedavi edilen nispeten sağlıklı yoğun bakım ünitesinde olmayan deneklerde bradikardi bazen sinüsün durmasına veya duraklamasına yol açmıştır.

Semptomlar, bacak kaldırma ve atropin veya glikopirolat gibi antikolinergiklere yanıt vermiştir. İzole vakalarda bradikardi, önceden bradikardisi olan hastalarda asistoli dönemlerine ilerlemiştir. Ayrıca sıklıkla bradikardi veya atriyoventriküler bloktan önce gelen kalp durması vakaları da bildirilmiştir.

Hipertansiyon, bir yükleme dozunun kullanımıyla ilişkilendirilmiştir ve bu reaksiyon, böyle bir yükleme dozundan kaçınarak veya yükleme dozunun infüzyon hızını düşürerek azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çoğunluğu post-operatif, doğum sonrası > 1 aylık bebekler, yoğun bakım biriminde 24 saate kadar tedavi açısından değerlendirilmiştir ve erişkinler ile benzer güvenlik profili sergilemişlerdir. Yenidoğan bebekler (28 - 44 haftalık gestasyon) veriler çok kısıtlıdır ve <0,2 mikrogram/kg/saat idame dozları ile sınırlıdır. Literatürde bir yenidoğanda tek bir hipotermik bradikardi vakası bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Hem klinik çalışmalarda hem de pazarlama sonrası verilerde deksmedetomidin için birkaç doz aşımı vakası bildirilmiştir. Bu vakalarda bildirilen en yüksek deksmedetomidin infüzyon hızı 20 aylık çocuk için 36 dakika boyunca 60 mikrogram/kg/saat ve erişkin için 15 dakika boyunca 30 mikrogram/kg/saat olmuştur. Aşırı doz ile bağlantılı olarak bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar bradikardi, hipotansiyon, fazla sedasyon, uyuşukluk ve kardiyak arresttir.

Yönetim

Klinik semptomların eşlik ettiği doz aşımı durumlarında deksmedetomidin infüzyonu azaltılmalı veya kesilmelidir. Beklenen etkiler temelde kardiyovaskülerdir ve klinik durumun gerektirdiği şekilde tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Yüksek konsantrasyonda hipertansiyon, hipotansiyondan daha ön planda olabilir. Klinik çalışmalarda sinüs arrest vakaları kendiliğinden eski durumuna dönmüş ya da atropin ve glikopirolat tedavisine cevap

vermiştir. Kardiyak arrest ile sonuçlanan izole ciddi doz aşımı olgularında resüsitasyon gerekmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, diğer hipnotik ve sedatifler

ATC kodu: N05CM18

Etki mekanizması:

Deksmedetomidin, geniş farmakolojik özelliklere sahip selektif bir alfa-2 reseptör agonistidir. Sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınmasını azaltarak sempatolitik etki gösterir. Sedatif etkilere beyin sapında yerleşik olan baskın noradrenerjik çekirdek olan locus coeruleus ateşlenmesinin azaltılması aracılık eder. Deksmetomidinin analjezik ve anestetik/analjezik koruyucu etkileri vardır. Kardiyovasküler etkiler doza bağlıdır; daha düşük infüzyon oranlarında santral etkiler baskın olarak kalp atım hızı ve kan basıncında azalmaya neden olur. Daha yüksek dozlarda periferik vazokonstriktif etkiler ön plana çıkar ve sistemik vasküler direnç ve kan basıncında artışa neden olur, ayrıca bradikardik etki de belirginleşir. Deksmetomidin sağlıklı gönüllülere monoterapi şeklinde verildiğinde solunum depresyonuna neden olmaz.

Erişkin YBÜ (Yoğun Bakım Ünitesi) hastalarının sedasyonu

Önceden entübe edilip midazolam veya propofol ile sedasyon uygulanan postoperatif yoğun bakım popülasyonundaki plasebo kontrollü çalışmalarda deksmedetomidin, 24 saate varan sedasyon süreleri boyunca hem kurtarma amaçlı sedatif (midazolam veya propofol) hem de opioidlere duyulan gerekliliği anlamlı derecede azaltmıştır. Deksmetomidin kolundaki hastaların çoğu için ek sedatif tedavisi gerekmemiştir. Hastalar, deksmedetomidin infüzyonu durdurulmadan başarıyla ekstübe edilebilmektedir. Yoğun bakım dışındaki çalışmalar, yeterli izlemin yapılması şartıyla deksmedetomidinin endotrakeal entübasyon olmaksızın hastalara güvenle uygulanabileceğini göstermiştir.

Medikal ağırlıklı ve yoğun bakım biriminde 14 gün süreyle hafif ila orta dereceli sedasyon (RASS 0 ila -3) gerektiren bir popülasyonda deksmedetomidin, hedef sedasyon aralığında geçen süre bakımından midazolam (oran 1,07; %95 GA 0,971, 1,176) ve propofol (oran 1; %95 GA 0,922, 1,075) ile benzer olmuş, midazolam ile karşılaştırıldığında mekanik ventilasyon süresini azaltmış ve midazolam ve propofol ile karşılaştırıldığında ekstübasyona kadar geçen süreyi kısaltmıştır. Midazolam ve propofol ile karşılaştırıldığında hastalar daha kolay uyandırılmış, daha koopere olmuş ve ağrıları olsun olmasın daha iyi iletişim kurabilmiştir. Deksmetomidin ile tedavi edilen hastalarda, midazolam alan hastalar ile karşılaştırıldığında hipotansiyon ve bradikardi daha sık, taşikardi daha seyrek; propofol ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında da taşikardi daha sık, hipotansiyon ise benzer bulunmuştur. Bir çalışmada CAM-ICU ölçeği ile ölçülen deliryum, midazolam ile karşılaştırıldığında azalmış ve propofol ile karşılaştırıldığında deksmedetomidin tedavisinde deliryum ilişkili advers etkiler daha düşük olmuştur. Yetersiz sedasyon nedeniyle tedaviden ayrılan hastalar propofol veya midazolam

tedavisine geçirilmiştir. Geçişten hemen önce standart tedavi ile sedasyona ulaşmada zorluk çekilen hastalarda yetersiz sedasyon riski artmıştır.

Büyük oranda post-operatif hastalardan oluşan, 1 ay ile <17 yaş arası bir popülasyondaki doz kontrollü yoğun bakım birimi çalışmasında pediatrik etkililik görülmüştür. Deksmetomidin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'si, medyan 20,3 saatlik, 24 saati geçmeyen tedavi süresince kurtarma amaçlı midazolam ilavesine gerek duymamıştır. 24 saatten uzun süreli tedavi için veri mevcut değildir. Yenidoğan bebekler (28-44 hafta gestasyon) ile veriler çok kısıtlıdır ve düşük dozlar (<0,2 mikrogram/kg/saat) ile sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Hipotermi varlığında ve kalp atım hızına bağlı kardiyak çıkışın (output) olduğu durumlarda yenidoğanlar PREXODİN'in bradikardi etkilerine karşı özellikle hassas olabilir.

Çift kör, karşılaştırma ürünü kontrollü yoğun bakım birimi çalışmalarında deksmedetomidin ile tedavi edilen hastalarda (n=778) kortizol baskılanma insidansı % 0,5 olup bu değer gerek midazolam (n=338) gerekse propofol (n=275) ile tedavi edilen hastalarda % 0 olmuştur. Bu olay 1 hastada hafif, 3 hastada orta şiddetli olarak bildirilmiştir.

Prosedürel/Uyanık sedasyon

Cerrahi ve diyagnostik prosedürler öncesinde ve/veya sırasında entübe edilmemiş hastaların sedasyonu için deksmedetomidinin etkililik ve güvenliliği, iki randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli klinik deneyde değerlendirilmiştir.

- Çalışma 1'de, monitorize anestezi bakımı ve lokal/bölgesel anestezi altında elektif cerrahiler/prosedürler geçiren hastalar, 10 dakika boyunca 1 mcg/kg (n=129) veya 0,5 mcg/kg (n=134)'luk deksmedetomidin yükleme infüzyonu veya plasebo (normal salin; n=63), ve takip eden 0,6 mcg/kg/saat ile başlayan idame infüzyonu alacak şekilde randomize edilmiştir.

Çalışma ilacının idame infüzyonu 0,2 mcg/kg/saat ile 1 mcg/kg/saat arasında titre edilebilir.

Kurtarma amaçlı midazolama ihtiyaç duymadan hedeflenen sedasyon düzeyine ulaşan hastaların oranı (Gözlemcinin Uyanıklık Değerlendirmesi/Sedasyon Ölçeği ≤ 4) plasebo alan hastaların %3'üne karşılık, deksmedetomidin 1 mcg/kg alan hastaların %54'ü ve deksmedetomidin 0,5 mcg/kg alan hastaların %40'ıdır.

Kurtarma amaçlı midazolama ihtiyaç duymayan, 1 mcg/kg deksmedetomidin grubu ve 0,5 mcg/kg deksmedetomidin grubuna randomize edilen bireylerin oranındaki risk farkı, plaseboyla karşılaştırıldığında, sırasıyla % 48 (%95 CI: %37-%57) ve % 40 (%95 CI: %28 - %48)'dir.

Medyan (aralık) kurtarma amaçlı midazolam dozu, deksmedetomidin 1 mcg/kg grubunda 1,5 (0,5-7) mg, deksmedetomidin 0,5 mcg/kg grubunda 2 (0,5-8) mg ve plasebo grubunda 4 (0,5-14) mg'dır.

Kurtarma amaçlı midazolam doz ortalamalarındaki fark, plaseboyla karşılaştırıldığında, 1 mcg/kg deksmedetomidin ve 0,5 mcg/kg deksmedetomidin grubunda sırasıyla, -3,1 mg (%95 CI: -3,8 - -2,5) ve -2,7 mg (%95 CI: -3,3 - -2,1) olup, deksmedetomidin lehinedir.

İlk kurtarma amaçlı dozuna kadar medyan süre, 1 mcg/kg deksmedetomidin grubunda 114 dakika, 0,5 mcg/kg deksmedetomidin grubunda 40 dakika ve plasebo grubunda 20 dakikadır.

- Çalışma 2’de, topikal anestezi altında uyanık fiberoptik entübasyona maruz kalan hastalar, 10 dakika boyunca 1 mcg/kg (n=55) deksmedetomidin yükleme infüzyonu veya plasebo (normal salin) (n=50) ve, takip eden 0,7 mcg/kg/saat’lik sabit idame infüzyonu alacak şekilde randomize edilmiştir.

Ramsay Sedasyon Skalası ≥ 2 ’yi korumak için, plasebo alan hastaların % 14’üne karşılık, deksmedetomidin alan hastaların %53’ü midazolam kurtarmasına ihtiyaç duymamıştır.

Kurtarma amaçlı midazolamı gerektirmeyen deksmedetomidine randomize edilen deneklerin oranındaki risk farkı, plaseboya kıyasla %43’tür (%95 CI: %23 -%57).

Ortalama kurtarma amaçlı midazolam dozu, deksmedetomidin grubunda 1,1 mg ve plasebo grubunda 2,8 mg’dır. Kurtarma amaçlı midazolamın doz ortalamasındaki fark, deksmedetomidin lehine -1,8 mg (%95 CI: -2,7 - -0,86) olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deksmedetomidinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde kısa süreli IV uygulamasını ve YBÜ popülasyonunda uzun süreli infüzyonu takiben değerlendirilmiştir.

Dağılım:

Deksmedetomidin, iki bölmeli bir yerleştirme modeli sağlar. Sağlıklı gönüllülerde, yaklaşık 6 dakikalık merkezi bir dağılım yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$) tahmini ile hızlı bir dağılım fazı gösterir.

Tahmini ortama terminal eliminasyon yarılanma ömrünün ($t_{1/2}$) yaklaşık 1,9 ila 2,5 saattir (min 1,35, maks 3,68 saat) ve tahmini ortama kararlı durum dağılım hacminin (Vss) yaklaşık 1,16 ila 2,16 L’dir. /kg (90 ila 151 litre). Plazma klirensi (Cl), 0,46 ila 0,73 L/sa/kg (35,7 ila 51,1 L/sa) arasında bir ortalama tahmini değere sahiptir. Bu Vss ve Cl tahminleri ortalama 69 kg vücut ağırlığında tespit edildi. Yoğun bakım ünitesi popülasyonunda, >24 saatlik infüzyondan sonra, deksmedetomidinin plazma farmakokinetiği benzerlik göstermektedir.. Tahmini farmakokinetik parametreler: $t_{1/2}$ yaklaşık 1,5 saat, Vss yaklaşık 93 litre ve Cl yaklaşık 43 L/sa. Deksmedetomidinin farmakokinetiği, 0,2 ila 1,4 mcg/kg/saat doz aralığında doğrusaldır ve 14 güne kadar süren tedavilerde birikmez. Deksmedetomidin, plazma proteinlerine %94 oranında bağlanır. Plazma proteinine bağlanma 0,85 ila 85 ng/ml konsantrasyon aralığında sabittir.

Deksmedetomidin hem insan serum albümine hem de Alfa-1-asit glikoproteine bağlanır ve plazmada deksmedetomidinin başlıca bağlayıcı proteini olarak serum albümini bulunur.

Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

Deksmedetomidin karaciğerde yoğun bir metabolizma ile elimine edilir. Başlıca üç tip metabolik reaksiyon vardır; doğrudan N-glukuronidasyon, doğrudan N-metilasyon ve sitokrom P450 katalizli oksidasyon. Dolaşımdaki en bol deksmedetomidin metabolitleri, iki izomerik N-glukuroniddir. Metabolit H-1, N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronid, aynı zamanda deksmedetomidin biyotransformasyonunun ana dolaşımdaki ürünüdür. Sitokrom P-450, deksmedetomidinin 3-metil grubunda hidroksilasyon ile üretilen 3-hidroksimetil deksmedetomidin ve imidazol halkasında oksidasyon ile üretilen H-3 olmak üzere dolaşımdaki iki küçük metabolitin oluşumunu katalize eder. Mevcut veriler, oksitlenmiş metabolitlerin oluşumuna çeşitli CYP formlarının (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 ve

CYP2C19) aracılık ettiğini göstermektedir. Bu metabolitler ihmal edilebilir farmakolojik aktiviteye sahiptir.

Radyoaktif işaretli deksmedetomidinin intravenöz uygulamasından dokuz gün sonra radyoaktivitenin ortalama %95'inin idrarda ve %4'ünün feçeste tespit edildiğini göstermiştir.

Başlıca üriner metabolitler, birlikte dozun yaklaşık %34'ünü oluşturan iki izomerik N-glukuronit ve dozun %14,51'ini oluşturan N-metil 3-hidroksimetil deksmedetomidin O-glukuronittir. Minör metabolitler deksmedetomidin karboksilik asit, 3-hidroksimetil deksmedetomidin ve O-glukuronit ayrı ayrı dozun %1,11 ile %7,66'sını oluşturmuştur. Değişmemiş ana ilacın %1'den azı idrarla geri kazanılmıştır. Üriner metabolitlerin yaklaşık %28'si tanımlanmamış minör metabolitlerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik hastalarda:

PREXODİN'in farmakokinetik profili yaş ile değişmemektedir. Genç (18-40 yaş), orta yaşlı (41-65 yaş) ve yaşlı (>65 yaş) hastalarda deksmedetomidinin farmakokinetiğinde farklılık olmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Deksmedetomidin farmakokinetikleri (C_{maks} , T_{maks} , EAA, $t_{1/2}$, KL ve Vss) sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi: <30 mL/dk) anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Deksmedetomidinin plazma proteinine bağlanması, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalmıştır. Plazmada bağlanmamış deksmedetomidinin ortalama yüzdesi sağlıklı gönüllülerde % 8,5'ten ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda %17,9 aralığında değişmiştir. Farklı derecelerde karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A, B, C) olan hastalarda hepatik deksmedetomidin klirensi azalmış ve plazma eliminasyonu ($t_{1/2}$) uzamıştır. Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde bağlanmamış deksmedetomidinin ortalama plazma klirens değerleri, normal sağlıklı gönüllülerde gözlenenlerin sırasıyla %59, %51 ve %32'si olmuştur. Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortalama $t_{1/2}$ değeri sırasıyla 3,9, 5,4 ve 7,4 saate uzamıştır. Deksmedetomidin etki amaçlı uygulanmakla birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalarda yetmezlik derecesine ve yanıtı bağlı olarak başlangıç dozunda/idame dozunda azaltmanın göz önünde bulundurulması gerekebilir.

PREXODİN dozu etkiye göre ayarlanmakla birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımının göz önünde bulundurulması gerekli olabilir (Bakınız Bölüm 4.2).

Cinsiyet:

Deksmedetomidin farmakokinetiğinde cinsiyete bağlı farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yenidoğan bebekler (28-44 hafta gestasyon) ile 17 yaşa kadar çocuklarda veriler sınırlıdır. Çocuklarda (1 ay ila 17 yaş) deksmedetomidin yarı ömrünün yetişkinlerde gözlenen ile benzer olduğu fakat yenidoğanlarda (<1 ay) daha yüksek olduğu görülmektedir. Bir ay-6 yaş gruplarında beden ağırlığına göre düzeltilen plazma klirensinin daha yüksek olduğu fakat daha büyük çocuklarda azaldığı görülmüştür. Yenidoğan bebeklerde (<1 ay) beden ağırlığına göre düzeltilen plazma klirensi, immatürite nedeniyle daha büyük yaş gruplarından daha düşük bulunmuştur (0,9 L/saat/kg). Eldeki veriler aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Yaş	N	Ortalama (%95 GA)	
		KL (l/saat/kg)	t _{1/2} (saat)
<1 ay	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 ila <6 ay	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 ila <12 ay	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 ila <24 ay	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 ila <6 yaş	26	1,11 (1; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 ila <17 yaş	28	0,8 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

Deksmedetomidin, 24 saate kadar intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığında 0,2 ila 0,7 mikrogram/kg/saat doz aralığında lineer farmakokinetik sergilemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksosite çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Üreme toksisitesi çalışmalarında, deksmedetomidinin sıçanlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etkisi olmamıştır ve sıçan veya tavşanda teratojenik etki gözlenmemiştir. Tavşan çalışmasında, maksimum doz olan 96 mcg/kg/gün'ün intravenöz uygulaması, klinik olarak gözlemlenenlere benzer etkiler oluşturmuştur. Sıçanlarda maksimum doz olan 200 mcg/kg/gün subkutan uygulama, embriyofetal ölüme artışa neden olmuş ve fetal vücut ağırlığını azaltmıştır. Bu etkiler, belirgin anne toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir. Sıçan fertilité çalışmasında 18 mcg/kg/gün dozda fetal vücut ağırlığında azalma kaydedilmiştir ve buna 54 mcg/kg/gün dozda gecikmiş osifikasyon eşlik etmiştir. Sıçanlarda gözlenen maruz kalma seviyeleri, klinik maruz kalma aralığının altındadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Fiziksel geçimlilik saptanmamış olduğundan PREXODİN infüzyonu aynı intravenöz kateter içinde kan ve plazma ile bir arada uygulanmamalıdır.

Aşağıdaki ilaçlarla uygulandığında PREXODİN'in geçimsiz olduğu gösterilmiştir:

Amfoterisin B, diazepam

Aşağıdaki intravenöz çözeltilerle uygulandığında PREXODİN'in geçimli olduğu gösterilmiştir:

- Su içinde %0,9 sodyum klorür

Geçimlilik çalışmaları deksmedetomidinin bazı doğal kauçuk tiplerine adsorbe olma potansiyelini ortaya koymuştur. PREXODİN etki sağlayacak dozda uygulanmakla birlikte, sentetik veya kaplamalı doğal kauçuk contadan üretilen uygulama bileşenlerinin kullanımı tavsiye edilmektedir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

%0,9'luk sodyum klorür ile seyreltilen PREXODİN çözeltisi 25°C altındaki oda sıcaklığında 24 saat fiziksel ve kimyasal stabilitesini korur. Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise, kullanmadan önceki saklama süresi ve koşulları kullanıcının (profesyonel sağlık personeli) sorumluluğundadır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak 2 mL, şeffaf Tip I cam flakon ve gri renkli floro polimer kaplı bromobutil kauçuk tıpa kullanılmıştır. Flakonlara beyaz polipropilen kapaklı alüminyum flip-off ambalaj materyali kullanılarak sızdırmaz özellik kazandırılmıştır. Bir karton kutu içerisinde beş adet sızdırmaz özellikte flakon kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

PREXODİN hazırlanırken her zaman aseptik tekniklere bağlı kalınmalıdır.

PREXODİN, çözeltinin ve kabın müsaade ettiği tüm durumlarda partiküler madde ve renk değişimi açısından gözle incelenmelidir.

Hazırlanması ile ilgili talimatlar:

PREXODİN enjeksiyon, 200 mikrogram/2 mL (100 mcg/mL)

PREXODİN, uygulama öncesinde gereken konsantrasyon (4 mikrogram/mL) elde edilecek şekilde %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu ile seyreltilmelidir. İster yükleme dozu ister idame infüzyonu olsun, çözeltilerin hazırlanışı aynıdır.

İnfüzyonun hazırlanması için 2 mL PREXODİN infüzyon çözeltisi çekiniz.

48 mL %0,9 sodyum klorür ekleyerek toplamda 50 mL elde ediniz.

Hafifçe çalkalayarak iyice karıştırınız.

Seyreltikten sonra, kullanımdaki kimyasal ve fiziksel stabilite 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat için gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise, kullanmadan önceki saklama süresi ve koşulları kullanıcının (profesyonel sağlık personeli) sorumluluğundadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/507

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ