

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEDADOMİD 200 µg/2 ml I.V. konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakonda (2 ml);

Deksmedetomidin 200.00 µg

Sodyum klorür 18.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakon (Konsantre infüzyon çözeltisi içeren)

Renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SEDADOMİD, yoğun bakım ünitelerinde tedavi esnasında başlangıçtan itibaren entübe edilmiş ve mekanik olarak ventile edilen ve uyarılabilir ve yönlendirilebilir olmayan hastaların sedasyonunda endikedir.

SEDADOMİD, 24 saati aşmayan sürelerde sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sadece hastanede kullanılmak içindir. SEDADOMİD yoğun bakım gerektiren hastaların tedavisinde deneyimli olan kişiler tarafından uygulanmalıdır.

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

SEDADOMİD, 24 saatten uzun süren infüzyonlar için endike değildir.

Halihazırda entübe edilmiş ve sedasyon altındaki hastalar, 0.7 mikrogram/kg/saat şeklindeki başlangıç infüzyon oranı ile deksmedetomidine geçiş yapabilirler, bu doz daha sonra hastanın yanıtına bağlı olarak, istenilen sedasyon düzeyine ulaşılabilecek şekilde 0,2-1,4 mikrogram/kg/saat doz aralığında basamaklar halinde ayarlanabilir. Daha düşük bir başlangıç infüzyon

oranı, fiziksel olarak güçsüz hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Deksmetomidin çok kuvvetlidir ve infüzyon oranı saatte bir şekilde verilir. Doz ayarlaması sonrasında bir saate kadar yeni bir kararlı durum sedasyon düzeyine ulaşamayabilir.

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

Advers reaksiyonlarda artış ile ilişkilendirildiğinden SEDADOMİD yükleme dozunun kullanılması önerilmemektedir. SEDADOMİD'in klinik etkileri belirlenene kadar gerekiyorsa propofol veya midazolam verilebilir.

Uygulama şekli:

SEDADOMİD, 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:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

SEDADOMİD'in pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin doz uygulaması ile ilgili herhangi bir öneri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalar için dozun azaltılması düşünülmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Deksmetomidin hidroklorür'e 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

İlacın uygulanması

SEDADOMİD yalnızca yoğun bakımdaki veya ameliyathanedeki hastalar konusunda deneyimli sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır. Bilinen farmakolojik etkileri nedeniyle hastalar SEDADOMİD alırken sürekli gözetim altında tutulmalıdır.

Solunum baskılanması ve bazı durumlarda apne riski nedeniyle entübe olmayan hastalarda solunum izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

SEDADOMİD, kas gevşetici amaçlı kullanım sırasında sedasyon sağlamak ya da intübasyon için indüksiyon ajanı olarak kullanılmamalıdır.

SEDADOMİD santral sempatolitik etkisi ile kalp atım hızını ve kan basıncını düşürür ancak yüksek konsantrasyonlarda periferik vazokonstriksiyon nedeni ile hipertansiyona neden olabilir. (bkz. Bölüm 5.1)

Önceden mevcut bradikardisi olan hastalarda deksmedetomidin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kalp atım hızı 60'dan düşük olan hastalarda deksmedetomidinin etkilerine dair veriler çok sınırlıdır ve bu tür hastalara ayrı özen gösterilmelidir. Bradikardi normal şartlar altında tedavi gerektirmez fakat genellikle antikolinergik ilaçlara ya da gerekli hallerde doz azaltımına yanıt vermiştir. Yüksek fiziksel forma sahip ve istirahat halindeki kalp atım hızı yavaş olan hastalar, alfa-2 reseptör agonistlerinin bradikardik etkilerine karşı özellikle hassas olabilir ve geçici sinüs durması vakaları bildirilmiştir.

Önceden hipotansiyonu (özellikle vazopressörlere yanıt vermiyorsa), hipovolemisi, kronik hipotansiyonu olan veya fonksiyonel rezervi düşük, ağır ventriküler disfonksiyonu olan ve yaşlı hastalarda SEDADOMİD'in hipotansif etkisi çok daha belirgin olabilir. Bu olgularda özel bakım gereklidir (bkz. Bölüm 4.3). Hipotansiyon normal şartlar altında özel tedavi gerektirmez fakat gerekli olduğunda kullanıcılar doz düşürme, sıvı ve/veya vazokonstriktör ile müdahalede bulunmaya hazır olmalıdır.

Periferik otonomik aktivitesi bozulmuş olan hastalarda (örn. omurilik hasarı nedeniyle) SEDADOMİD tedavisine başladıktan sonra hemodinamik değişiklikler daha belirgin olabilir ve bu nedenle bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Diğer vazodilatörlerin ve negatif kronotropik ilaçların deksmedetomidin ile bir arada uygulandığı klinik çalışmalarda aditif bir farmakodinamik etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte bu tür ilaçlar SEDADOMİD ile bir arada uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Geçici hipertansiyon

Esas olarak yükleme infüzyonu sırasında deksmedetomidinin başlangıçtaki periferik vazokonstriktif etkileri ile ilişkili geçici hipertansiyon gözlenmiştir ve yükleme dozu önerilmemektedir. Geçici hipertansiyonun tedavisi genellikle gerekli olmamıştır ancak idame infüzyon hızının düşürülmesi gerekebilir.

Uyarılabilirlik

Deksmedetomidin alan bazı hastaların stimule edildiklerinde uyarılabilir ve uyanık oldukları gözlenmiştir. Başka klinik işaret ve belirtiler olmadığında bu durum tek başına etkililik yetersizliği kanıtı olarak kabul edilmemelidir.

Karaciğer yetmezliği

Deksmedetomidin klerensindeki azalma sonucu ortaya çıkan aşırı doz, advers reaksiyonlar, aşırı sedasyon ve etki süresinde uzama riskinde artışa neden olacağından ciddi karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır.

Nörolojik hastalıklar

Deksmedetomidinin nöbet aktivitesini baskıladığı yönünde bir izlenim bulunmamaktadır ve status epileptikusta tek tedavi olarak kullanılmamalıdır.

Kafa yaralanması gibi ciddi nörolojik hastalıklarda ve nöroşirurji sonrasında deksmedetomidin ile deneyim sınırlıdır ve bu gibi durumlarda, özellikle de derin sedasyon gerekiyorsa, dikkatle kullanılmalıdır. SEDADOMİD serebral kan akışını ve intrakraniyal basıncını azaltabilir ve tedavi seçilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Yoksunluk

Dozdan bağımsız olarak 7 güne kadar olan uygulama ile 12 (%5) deksmedetomidin hastası, çalışma ilacını bıraktıktan sonraki ilk 24 saat içinde yoksunluğa bağlı en az bir advers olay yaşarken; 7 (%3) deksmedetomidin hastası çalışma ilacını bıraktıktan sonraki 24 ila 48 saat içinde en az 1 advers olay yaşamıştır. En yaygın advers olaylar bulantı, kusma ve ajitasyon olmuştur.

Çalışma ilacının bırakılmasından sonraki 48 saat içinde müdahale gerektiren taşikardi ve hipertansiyon < %5 sıklıklarla meydana gelmiştir. SEDADOMİD kesildikten sonra taşikardi ve/veya hipertansiyon gelişirse, destekleyici tedavi gereklidir.

Hipertermi

Deksmedetomidinin malign hipertermiye duyarlı kişilerde kullanımının güvenli olup olmadığı bilinmemektedir ve bu nedenle önerilmemektedir. Açıklanamayan uzun süreli ateş durumunda SEDADOMİD tedavisine son verilmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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, CYP 1A2, CYP2E1, CYP206 ve CYP2C19 gibi birkaç sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize olduğunu göstermektedir. Deksmetomidin, CYP206, CYP3A4 ve CYP2B6 inhibisyonunda güçlü özelliklere sahiptir.

Deksmetomidin tarafından CYP2B6 dahil CYP enzimlerinin inhibisyonu insan karaciğeri mikrozam 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 SEDADOMİD, CYP206, 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.

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)

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara uygun bir doğum kontrolü uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda deksmedetomidin kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bir *in vitro* insan plasenta çalışmasında plasentadan deksmedetomidin geçişi olmuştur. Gebe sıçanlardaki bir çalışmada, radyoaktif işaretli deksmedetomidin subkutan olarak uygulandığında plasentadan deksmedetomidin transferi gözlenmiştir. Bu nedenle insanda fetal maruziyet beklenmelidir ve SEDADOMİD gebelik sırasında sadece potansiyel yarar, fetüs üzerindeki potansiyel risklerden üstünse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Deksmedetomidin hidroklorürün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Laktasyondaki dişi sıçanlara subkutan yolla uygulanan radyoaktif işaretli deksmedetomidin sütle atıldığından emziren kadınlarda SEDADOMİD uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Emzirmenin veya tedavinin sonlandırılmasına çocuk ve anne için yararları dikkate alınarak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite ile ilgili olarak bkz. Bölüm 5.3.

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

SEDADOMİD 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 $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipovolemi, hiperglisemi, hipokalsemi

Yaygın olmayan: Metabolik asidoz, hipoalbuminemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon

Yaygın olmayan: Halüsinasyon

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Bradikardi

Yaygın: Artriyal fibrilasyon, miyokard iskemisi veya infarktüsü, taşikardi, sinüs taşikardisi

Yaygın olmayan: 1. derece atriyoventriküler blok, kardiyak çıkışta azalma, ventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon, hipertansiyon

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Solunum depresyonu, atelektazi, plevral efüzyon, hipoksi, pulmoner ödem

Yaygın olmayan: Dispne, apne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın şişliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yoksunluk sendromu, hipertermi, üşüme-titreme, periferik ödem

Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği, susama

Araştırmalar

Yaygın: İdrar çıkışında azalma

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın: Prosedür sonrası kanama

Pazarlama sonrası bildirimler

Klinik çalışmalar sırasında bildirilen olaylara ek olarak deksmedetomidinin onay sonrası kullanımını sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü

belirsiz bir popülasyondaki gönüllülük esasına dayanarak bildirildiğinden sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek ya da ilaç maruziyeti ile nedensellik ilişkisini belirlemek her zaman mümkün olmamaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Asidoz, respiratuvar asidoz, hiperkalemi, alkalen fosfataz artışı, susama, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Ajitasyon, konfüzyon, deliryum, illüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş dönmesi, baş ağrısı, nöralji, nörit, konuşma bozukluğu, konvülsiyon

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Fotopsi, anormal görme

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi, ventriküler aritmi, atriyoventriküler blok, kardiyak arrest, ekstrasistol, kalp bloğu, t dalgası inversiyonu, supraventriküler taşikardi, kalp hastalığı

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Kanama, kan basıncında dalgalanma

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronkospazm, hiperkapni, hipoventilasyon, pulmoner konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Karın ağrısı, diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Gama-glutamil transpeptidaz artışı, anormal karaciğer fonksiyonu, hiperbilirubinemi, alanin transaminaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Terlemede artış

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Kanda üre nitrojen artışı, oligüri, poliüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş, hiperpireksi, hipovolemi, hafif anestezi, ağrı, rigor

Pediyatrik popülasyon:

Çoğunluğu post-operatif, doğum sonrası > 1 aylık bebekler, yoğun bakım biriminde 24 saate kadar tedavi açısından değerlendirilmiştir ve erişkinler ile benzer güvenilirlik 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

Hem klinik çalışmalarda ve 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.

Deksmedetomidinin tolerabilitesi, sağlıklı gönüllülere 0.2 ila 0.7 mikrogram/kg/saat olarak önerilen dozlarda ya da bu dozların üzerinde ilaç uygulanan bir çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada ulaşılan maksimum kan konsantrasyonu, terapötik aralığın üst sınırının yaklaşık 13 katı olmuştur. En yüksek doza ulaşan iki gönüllüde gözlenen en dikkate değer etkiler birinci derece atrioventriküler blok ve ikinci derece kalp bloğu olmuştur. Atrioventriküler blokta hemodinamik bir bozulma görülmemiştir ve kalp bloğu bir dakika içinde kendiliğinden düzelmiştir.

Yoğun bakım sedasyon çalışmalarında, beş hasta aşırı dozda deksmedetomidin almıştır. Bu hastaların ikisinde herhangi bir semptom bildirilmemiştir; bir hasta 10 dakika boyunca 2 mikrogram/kg yükleme dozu (önerilen yükleme dozunun iki katı) ve bir hasta 0.8 mikrogram/kg/saat idame infüzyonu almıştır. 10 dakika boyunca 2 mikrogram/kg yükleme dozu alan diğer iki hastada bradikardi ve/veya hipotansiyon meydana gelmiştir.

Seyreltilmemiş deksmedetomidin yükleme bolus dozu (19.4 mikrogram/kg) alan bir hastada kardiyak arrest meydana gelmiş ancak resüsitasyonu başarılı olmuştur.

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: 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. Alfa₂ selektivitesi hayvanlarda düşük ve orta dozların (10-300 mikrogram/kg) yavaş intravenöz

infüzyonu sonrasında gözlenmiştir. Hem alfa₁ hem alfa₂ aktivitesi, yüksek dozların (≥1000 mikrogram/kg) yavaş intravenöz infüzyonu sonrasında veya hızlı intravenöz uygulama ile gözlenmiştir. Sedatif etkilere beyin sapında yerleşik olan baskın noradrenerjik çekirdek olan locus coeruleus ateşlenmesinin azaltılması aracılık eder. Deksmetomidinin analjezik ve anesteziik/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.

Sağlıklı gönüllülerde (N=10) yapılan bir çalışmada deksmedetomidin önerilen doz aralığında (0.2--0.7 mikrogram/kg /kg/saat) intravenöz infüzyon şeklinde uygulandığında solunum hızı ve oksijen satürasyonu normal sınırlar içinde kalmış ve solunum depresyonu yönünde herhangi bir bulgu olmamıştır.

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 ya da propofol) hem de opioidlere duyulan gerekliliği anlamlı derecede azaltmıştır. Deksmetomidin kolundaki hastaların çoğu için ek sedatif tedavisi gerekmemiştir. Hastalar, SEDADOMİD 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 1.00; %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 ya da 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 SEDADOMİD'in bardikardi 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 hastalarla % 0 olmuştur. Bu olay 1 hastada hafif, 3 hastada orta şiddetli olarak bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

İntravenöz uygulama sonrasında deksmedetomidin aşağıdaki farmakokinetik parametreleri sergilemektedir: dağılım yarı ömrünün ($t_{1/2}$) yaklaşık 6 dakika olduğu hızlı bir dağılım fazı; yaklaşık 2 saatlik bir terminal eliminasyon yarı ömrü; yaklaşık 118 litrelik bir kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}). Klerensin yaklaşık 39 L/s olduğu tahmin edilmektedir. Bu tahmini klerens ile ilişkili ortalama beden ağırlığı 72 kg'dır. Deksmetomidin, 24 saate kadar intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığında 0.2 ila 0.7 mikrogram/kg/saat dozaj aralığında lineer farmakokinetik sergilemektedir. Tablo 1'de deksmedetomidin 12 ve 24 saat süreyle 0.17 mikrogram/kg/saatlik (0.3 ng/mL hedef plazma konsantrasyonu), 24 saat süreyle 0.33 mikrogram/kg/saatlik (0.6 ng/mL hedef plazma konsantrasyonu) ve 24 saat süreyle 0.70

mikrogram/kg/saatlik (1 .25 ng/mL hedef plazma konsantrasyonu) idame infüzyon hızlarında uygulandığında gözlenen başlıca farmakokinetik parametreler gösterilmektedir.

Tablo 1: Ortalama \pm SS Farmakokinetik Parametreler

| | Yükleme infüzyonu (dak)/Toplam İnfüzyon Süresi (saat) | | | |
|------------------------------------|--|------------------|-----------------|------------------|
| | 10 dak/12 | 10 dak/24 | 10 dak/24 saat | 35 dak/24 saat |
| | Deksmedetomidin Hedef Plazma Konsantrasyonu (ng/mL) ve Doz | | | |
| Parametre | 0.3/0.17 | 0.3/0.17 | 0.6/0.33 | 1.25/0.70 |
| $t_{1/2}$*, saat | 1.78 \pm 0.30 | 2.22 \pm 0.59 | 2.23 \pm 0.21 | 2.50 \pm 0.61 |
| KL, litre/saat | 46.3 \pm 8.3 | 43.1 \pm 6.5 | 35.3 \pm 6.8 | 36.5 \pm 7.5 |
| Vss, litre | 88.7 \pm 22.9 | 102.4 \pm 20.3 | 93.6 \pm 17.0 | 99.6 \pm 17.8 |
| Ort. C_{ss}#, ng/mL | 0.27 \pm 0.05 | 0.27 \pm 0.05 | 0.67 \pm 0.10 | 1.37 \pm 0.20 |

* Harmonik ortalama ve psödo standart sapma olarak gösterilmiştir.

#Ortalama C_{ss} = Deksmetomidinin Ortalama kararlı durum konsantrasyonu. Ortalama C_{ss}, 12 saatlik infüzyon için 2.5 ila 9 saat doz sonrası alınan örneklere ve 24 saatlik infüzyonlar için 2.5 ila 18 saat doz sonrası alınan örneklere dayanılarak hesaplanmıştır.

Yukarıda belirtilen gruplardan her biri için yükleme dozları sırasıyla 0.5, 0.5, 1 ve 2.2 mikrogram/kg olmuştur.

> 24 saat için 0.2 ila 1.4 mikrogram/kg/saatlik deksmedetomidin idame dozlarından sonra deksmedetomidinin farmakokinetik parametreleri, diğer çalışmalarda deksmedetomidinin <24 saatlik idame infüzyon uygulamasından sonra görülen farmakokinetik parametreler ile benzer olmuştur. Klerens (KL), dağılım hacmi (V) ve $t_{1/2}$ değerleri sırasıyla 39.4 L/saat, 152 L ve 2.67 saat olmuştur.

Dağılım

Deksmedetomidinin kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık 118 litre olmuştur. Deksmetomidinin proteine bağlanması normal, sağlıklı erkek ve kadın gönüllülerin plazmasında değerlendirilmiştir. Ortalama proteine bağlanma oranı %94 olmuş ve test edilen farklı plazma konsantrasyonlarında sabit olduğu belirlenmiştir. Proteine bağlanma erkek ve kadınlarda benzer olmuştur. Plazma proteinlerine bağlanan deksmedetomidin kısmı, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde anlamlı düzeyde daha düşük olmuştur.

Deksmetomidin hidroklorürün bağlanma yerine fentanil, ketorolak, teofilin, digoksin ve lidokainin geçme olasılığı *in vitro* olarak araştırılmış ve deksmetomidin hidroklorürün plazmada proteine bağlanmasında ihmal edilebilir bir değişimin olduğu gösterilmiştir. Fenitoin, varfarin, ibuprofen, propranolol, teofilin ve digoksinin bağlanma yerine deksmetomidin hidroklorürün geçmesi de *in vitro* olarak araştırılmış ve deksmetomidin hidroklorürün bu bileşiklerin hiçbirinin yerine geçmesinin anlamlı derecede olmadığı düşünülmüştür.

Biyotransformasyon:

Deksmetomidin hemen hemen tamamı biyotransforme olup idrar ve feçeste çok az miktarda değişmemiş deksmetomidin olarak atılır. Biyotransformasyon doğrudan glukuronidasyonun yanı sıra sitokrom P450 aracılı metabolizma da içermektedir. Deksmetomidinin başlıca metabolik yolları şunları içerir: inaktif metabolitlere doğrudan N-glukuronidasyonu; 3-hidroksi-deksmetomidini, 3-hidroksi-deksmetomidin glukuronidi ve 3-karboksi-deksmetomidini veren deksmetomidinin alifatik hidroksilasyonu (temelde CYP2A6 aracılık eder) ve 3-hidroksi N-metil-deksmetomidin, 3-karboksi N-metildeksmetomidin, ve deksmetomidin-N-metil O- glukuronidi veren deksmetomidin N-metilasyonu.

Eliminasyon:

Deksmetomidinin terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 2 saattir ve klerensin yaklaşık 39 L/saat olduğu tahmin edilmektedir. Bir kütle dengesi çalışması, radyoaktif işaretli deksmetomidinin intravenöz uygulamasından dokuz gün sonra radyoaktivitenin ortalama %95'inin idrarda ve %4' ünün feçeste tespit edildiğini göstermiştir.

İdrarda tespit edilen radyoaktivitenin yaklaşık %85'i infüzyondan sonraki 24 saat içinde atılmıştır. İdrarda atılan radyoaktivite fraksiyonu N-glukuronidasyon ürünlerinin kümülatif üriner atılımın yaklaşık %4'ünü oluşturduğunu göstermektedir.

Ek olarak, 3-hidroksi-deksmetomidin glukuronidi ve 3-karboksi-deksmetomidini oluşturacak şekilde ana ilacın alifatik hidroksilasyonu idrardaki dozun yaklaşık %14'ünü oluşturmuştur. 3-hidroksi N-metil-deksmetomidin, 3-karboksi N-metil-deksmetomidin, ve N-metil O-glukuronid deksmetomidini veren deksmetomidin N-metilasyonu idrardaki dozun yaklaşık %18'inden sorumludur. N-metil metabolitinin dalaşımında minör bir bileşiktir ve idrarda tespit edilmemiştir. Üriner metabolitlerin yaklaşık %28'si tanımlanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalarda:

SEDADOMİD'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 klerensi: <30 mL/dk) anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Deksmedetomidinin plazma proteinlerine bağlanması, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalmıştır. Plazmada bağlanmamış ortalama deksmedetomidin 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 klerensi azalmış ve plazma eliminasyonu ($t_{1/2}$) uzamıştır. Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde bağlanmamış deksmedetomidinin ortalama plazma klerens 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.

SEDADOMİD 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 haftalık gestasyon) ila 17 yaşa kadarki 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 klerensinin daha yüksek olduğu fakat daha büyük çocuklarda azaldığı görülmüştür. Yenidoğan bebeklerde (< 1 ay) beden ağırlığına göre düzeltilen plazma klerensi, immatürite nedeniyle daha büyük yaş gruplarından daha düşük bulunmuştur (0.9 L/saat/kg) Mevcut veriler aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

| | | Ortalama | (% 95 GA) |
|----------------|----|-------------------|-------------------------|
| Yaş | N | KL(1/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) |
| 16 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 (1.00, 1.23) | 1.75 (1.57, 1.96) |
| 6-ila < 17 yaş | 28 | 0.80 (0.69, 0.92) | 2.03 (1.78, 2.31) |

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

Deksmetomidin, 24 saate kadar intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığında 0.2 ila 0.7 mikrogram/kg/saat doz aralığında lineer farmakokinetik sergilemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deksmetomidin, *in vitro* bakteriyel ters mutasyon tayin (*E.coli* ve *Salmonella typhimurium*) veya memeli hücre ileri mutasyon tayininde (fare lenfoma) mutajenik değildir. Deksmetomidin, sıçan S9 metabolik aktivasyon varlığında *in vitro* insan lenfasit kromozom aberasyon testinde klastojeniktir. Buna karşın deksmetomidin, insan S9 metabolik aktivasyon varlığında veya yokluğunda ile *in vitro* insan lenfasit kromozom aberasyon testinde klastojenik değildir. Deksmetomidin NMRI farede yapılan *in vivo* fare mikronükleus testinde klastojenik olmasına rağmen, CD-I farelerde klastojenisite ile ilgili olarak herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Erkek ve dişi sıçanlarda, erkeklere çiftleşmeden 10 hafta önce ve dişilere çiftleşmeden 3 hafta önce ve çiftleşme sırasında uygulanan 54 mikrogram/kg (mikrogram /m² temel alınarak maksimum önerilen insan intravenöz dozdan daha az) dozlara kadar günde bir kez subkutan enjeksiyondan sonra fertilitate etkilenmemiştir.

Deksmedetomidin sıçanlara 200µg/kg/gün (vücut yüzey alanı dayalı olarak önerilen maksimum insan intravenöz dozuna yaklaşık olarak eşit bir doz) kadar dozlarda fetal organogenez boyunca (5 ile 16. gestasyon günleri arasında) subkutan olarak ya da tavşanlara 96µg/kg/gün (plazma eğri altında kalan alan karşılaştırmasına dayalı olarak önerilen maksimum dozda insan maruziyetinin yaklaşık yarısı) kadar intravenöz dozlarda fetal organogenez boyunca (6 ile 18. gestasyon günleri arasında) uygulanmasını takiben teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Diğer yandan, sıçanlarda 200 mikrogram/kg subkutan dozunda implantasyon sonrası kayıplarda artış ve canlı yavrularda azalma ile kendini gösteren fetal toksisite gözlenmiştir. Sıçanlarda etkinin gözlenmediği doz 20 mikrogram/kg'dır (vücut yüzey alanı karşılaştırmasına dayalı olarak maksimum önerilen insan intravenöz dozundan daha düşük bir doz). Başka bir üreme çalışmasında deksmedetomidin gebe sıçanlara subkutan olarak 8 mikrogram/kg ve 32 mikrogram/kg dozlarında (vücut yüzey alanı karşılaştırmasına dayalı olarak maksimum önerilen insan intravenöz dozundan daha düşük bir doz) 16. gestasyon gününden itibaren süten kesmeye kadar uygulandığında daha düşük yavru ağırlıkları gözlenmiştir. İlaveten, 32 mikrogram/kg grubundaki yavruların çiftleşmelerine izin verildiğinde, ikinci nesil yavrularda daha yüksek fetal ve embriyosidal toksisite ve gecikmiş motor gelişimi gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

Aşağıdaki ilaçlarla uygulandığında deksmedetomidin geçimsiz olduğu gösterilmiştir: Amfoterisin B, diazepam.

Aşağıdaki intravenöz çözeltilerle uygulandığında deksmedetomidinin geçimli olduğu gösterilmiştir:

- Su içinde %0.9 sodyum klorür
- Su içinde %5 dekstroz
- %20 mannitol

- Laktatlı Ringer çözeltisi
- 100 mg/mL magnezyum sülfat çözeltisi
- %0.3 potasyum klorür çözeltisi

Geçimlilik çalışmaları deksmedetomidinin bazı doğal kauçuk tiplerine adsorbe olma potansiyelini ortaya koymuştur. SEDADOMİD 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

Orijinal kutusunda 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

5 x 2 ml şeffaf Tip I cam flakon, 13 mm gri teflon tıpa, 13 mm flipofflu alüminyum kapak

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

SEDADOMİD hazırlanırken her zaman aseptik tekniklere bağlı kalınmalıdır.

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

Hazırlanması ile ilgili talimatlar:

SEDADOMİD Enjeksiyon, 200 mikrogram/2 mL (100 µg/mL)

SEDADOMİD, 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 SEDADOMİD 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'de 24 saat için gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise, kullanmadan önceki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Eğer seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıysa, saklama süresi ve koşulları 2°C ila 8°C'de 24 saatten uzun olmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 40

Üsküdar / İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08

Faks: 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ