

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROVENİX 200 mcg/2 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Çözeltinin her 1 ml'si 100 mikrogram deksmedetomidin (baz)'e eşdeğer 118 mikrogram deksmedetomidin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 9,00 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

PROVENİX, 24 saatten uzun süren infüzyonlar için endike değildir.

PROVENİX;

- 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

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 ve uyarılabilir ve yönlendirilebilir olmayan hastaların sedasyonunda:

Pozoloji

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 ulaşılacak şekilde 0,2-1,4 mikrogram/kg/saat doz aralığında basamaklar halinde ayarlanabilir. Daha dűřük bir başlangıç infüzyon oranı, fiziksel olarak güçsűz hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Deksmetomidin çok kuvvetlidir ve infüzyon oranı saatte bir şeklinde verilir. Doz ayarlaması sonrasında bir saate kadar yeni bir kararlı durum sedasyon düzeyine ulaşılamayabilir.

Maksimum Doz

1,4 mikrogram/kg/saat maksimum dozu aşılmamalıdır. PROVENİX'in maksimum dozu ile yeterli sedasyon düzeyine ulaşamayan hastalar alternatif sedatif ajana geçirilmelidir. Yoğun bakım sedasyonunda advers reaksiyonlarda artış ile ilişkilendirildiğinden PROVENİX yükleme dozunun kullanılması önerilmemektedir. PROVENİX'in klinik etkileri belirlenene kadar gerekiyorsa propofol veya midazolam verilebilir.

Süre

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

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

Entűbe edilmemiř yetiřkin hastaların, sedasyon gerektiren diagnostik veya cerrahi prosedűrler (örn. prosedűrel/uyanık sedasyon) öncesinde ve/veya sırasında sedasyonunda;

Prosedűrel Sedasyonun Bařlatılması:

- 10 dakikada 1.0 mikrogram/kg yükleme infüzyonu.

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

Prosedűrel 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.

PROVENİX yalnızca ameliyathanedeki hastaların anestezi yönetiminde veya diagnostik prosedűrleri sırasında uzman sađlık profesyonelleri tarafından uygulanmalıdır. Hastalar hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, solunum depresyonu, hava yolu obstrűksiyonu, apne, dispne ve/veya oksijen desatürasyonunun erken belirtileri için sürekli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

PROVENİX, prosedűrel sedasyon esnasında yükleme infüzyonu ve takip eden idame infüzyonu olarak verilir. Prosedűre bađlı olarak, istenen klinik etkiyi elde etmek için eř

zamanlı lokal anestezi veya analjeziye ihtiyaç duyulabilir. Ağrılı prosedürlerde veya artan sedasyon derinliği gerekliyse ek analjezi veya sedatifler (örn. Opioidler, midazolam veya propofol) önerilir. PROVENİX'in farmakokinetik dağılım yarı ömrünün yaklaşık 6 dakika olduğu hesaplanmıştır; bu, PROVENİX'in istenen klinik etkisine titrasyon için gereken uygun süreyi değerlendirirken, uygulanan diğer ilaçların etkileriyle birlikte göz önünde bulundurulabilir.

Uygulama şekli:

PROVENİX, 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 yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

0 ila 18 yaş arası çocuklarda PROVENİX'in 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

- 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

İzleme

PROVENİX yoğun bakım ortamında, ameliyathanede ve diagnostik prosedürler sırasında kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Diğer durumlarda kullanılması tavsiye edilmez. PROVENİX 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 iyileşme 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 ilave bir saat daha sürdürülmelidir.

Genel Önlemler

PROVENİX bolus dozu olarak verilmemelidir ve YBÜ (Yoğun Bakım Ünitesi) 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.

PROVENİX 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.

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

Deksmedetomidin, diğer bazı yatıştırıcıların antikönvülsan 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 PROVENİX önerilmez. Yeterli veri mevcut değildir.

PROVENİX 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.).

Kardiyovasküler etkiler ve önlemler

Deksmedetomidin, 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). Deksmedetomidin bu nedenle şiddetli kardiyovasküler instabilitesi olan hastalarda uygun değildir.

Önceden bradikardisi olan hastalara deksmedetomidin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kalp atış hızı < 60 olan hastalarda PROVENIX'in 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).

Deksmedetomidinin 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.

Deksmedetomidinin 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

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

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

Diğer

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

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

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

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Anestetikler/Sedatifler/Hipnotikler/Opioidler

Deksmetomidin 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. Deksmetomidin ile izofluran, propofol, alfentanil ve midazolam arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir. Bununla birlikte, olası farmakodinamik etkiler nedeniyle birlikte uygulandıkları zaman, deksmetomidin 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 deksmetomidin 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 deksmetomidinin 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, deksmetomidin ile baskın CYP2B6 metabolizmasına sahip substratlar arasında *in vivo* ortamda etkileşim potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.

In vitro ortamda deksmetomidinin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4 üzerinde indüksiyonu gözlenmiştir ve *in vivo* ortamda indüksiyon olasılık dışı bırakılamaz. Bu

durumun klinik önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte PROVENİX, 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 deksmedetomidin 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 PROVENİX 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)

PROVENİX 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: 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

Yaygın: Solunum depresyonu^{2,3}, atelektazi, plevral efüzyon, hipoksi, pulmoner ödem

Yaygın olmayan: Dispne, apne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı², kusma, ağız kuruluğu²

Yaygın olmayan: Karın şişliği

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Poliüri

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) ile 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. 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. Deksmedetomidinin 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. Deksmedetomidin 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 ya da propofol) hem de opioidlere duyulan gerekliliği anlamlı derecede azaltmıştır. Deksmedetomidin 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 1,00; %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 pediyatrik 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 PROVENIX'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.

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 µg/kg (n=129) veya 0.5 µg/kg (n=134)'luk deksmedetomidin yükleme infüzyonu veya plasebo (normal salin; n=63), ve takip eden 0.6 µg/kg/saat ile başlayan idame infüzyonu olacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma ilacının idame infüzyonu 0,2 µg/kg/saat ile 1 µg/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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alan hastaların %54'ü ve deksmedetomidin 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alan hastaların %40'ıdır.

Kurtarma amaçlı midazolama ihtiyaç duymayan, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidin grubu ve 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ grubunda 1.5 (0.5-7.0) mg, deksmedetomidin 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ grubunda 2.0 (0.5-8.0) mg ve plasebo grubunda 4.0 (0.5-14.0) mg'dır.

Kurtarma amaçlı midazolam doz ortalamalarındaki fark, plaseboyla karşılaştırıldığında, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidin ve 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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, 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidin grubunda 114 dakika, 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n=55) deksmedetomidin yükleme infüzyonu veya plasebo (normal salin) (n=50) ve, takip eden 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ '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

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.

Deksmedetomidin, 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 saat	10 dak/24 saat	10 dak/24 saat	35 dak/24 saat
	Deksmedetomidin Hedef Plazma Konsantrasyonu (ng/mL) ve Doz (mikrogram/kg/saat)			
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. Css#, 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 Css = Deksmedetomidinin Ortalama kararlı durum konsantrasyonu. Ortalama Css, 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 (Vss) yaklaşık 118 litre olmuştur. Deksmedetomidinin proteine bağlanması normal, sağlıklı erkek ve kadın gönüllülerin plazmasında değerlendirilmiştir. Deksmedetomidin, plazma proteinlerine %94 oranında bağlanır.. Plazma protein bağlanması, 0,85 ila 85 ng/ml konsantrasyon aralığında sabittir. Deksmedetomidin, plazmada deksmedetomidinin ana bağlayıcı proteini olan serum albümini ile hem insan serum albüminine hem de Alfa-1-asit glikoproteinine bağlanır. 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.

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

Biyotransformasyon:

Deksmetomidin 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 deksetomidin metabolitleri, iki izomerik N-glukuroniddir. Metabolit H-1, N-metil 3-hidroksimetil deksetomidin O-glukuronid, aynı zamanda deksetomidin biyotransformasyonunun ana dolaşımdaki ürünüdür. Sitokrom P-450, deksetomidinin 3-metil grubunda hidroksilasyon ile üretilen 3-hidroksimetil deksetomidin 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.

Eliminasyon:

Deksetomidinin terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 2 saattir ve klerensin yaklaşık 39 L/saat olduğu tahmin edilmektedir. Bir kütle dengesi çalışması, radyoaktif işaretli deksetomidinin 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-deksetomidin glukuronidi ve 3-karboksi-deksetomidini oluşturacak şekilde ana ilacın alifatik hidroksilasyonu idrardaki dozun yaklaşık %14'ünü oluşturmuştur. 3-hidroksi N-metil-deksetomidin, 3-karboksi N-metil-deksetomidin, ve N-metil O-glukuronid deksetomidini veren deksetomidin N-metilasyonu idrardaki dozun yaklaşık %18'inden sorumludur. N-metil metabolitinin dolaşımda minör bir bileşiktir ve idrarda tespit edilmemiştir. Değişmemiş ana ilacın %1'den azı idrarla geri kazanılmıştır. Üriner metabolitlerin yaklaşık %28'si tanımlanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalarda:

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

Böbrek yetmezliği:

Deksetomidin 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 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 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/ıdame dozunda azaltmanın göz önünde bulundurulması gerekebilir.

PROVENIX 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) ile 17 yaşa kadarki çocuklarda veriler sınırlıdır. Çocuklarda (1 ay ile 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:

Yaş	N	Ortalama (%95 GA)	
		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)
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 (1,00; 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:

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 güvenlilik verileri

Deksmedetomidin, *in vitro* bakteriyel ters mutasyon tayin (E.coli ve Salmonella typhimurium) veya memeli hücre ileri mutasyon tayininde (fare lenfoma) mutajenik değildir. Deksmedetomidin, sıçan S9 metabolik aktivasyon varlığında *in vitro* insan lenfosit kromozom aberasyon testinde klastojeniktir. Buna karşın deksmedetomidin, insan S9 metabolik aktivasyon varlığında veya yokluğunda ile *in vitro* insan lenfosit kromozom aberasyon testinde klastojenik değildir. Deksmedetomidin 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 200 µg/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 96 µg/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 süttten 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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

Aşağıdaki ilaçlarla uygulandığında PROVENİX'in geçimsiz olduğu gösterilmiştir:

Amfoterisin B, diazepam.

Aşağıdaki intravenöz çözeltilerle uygulandığında PROVENİX'in 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. PROVENİX 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. Su içinde %0,9'luk sodyum klorür, su içinde %5 dekstroz, %20 mannitol, laktatlı ringer çözeltisi, 100 mg/mL magnezyum sülfat çözeltisi ve %0,3 potasyum klorür çözeltileri ile seyreltikten sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak stabildir. PROVENİX 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

Gri bromobütil tıpalı, plastik, alüminyum flip-off kapakla kapatılmış renksiz Tip I cam flakonlarda 200 mikrogram/2 ml konsantrasyonda çözelti olarak temin edilmektedir.

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

PROVENİX hazırlanırken her zaman aseptik tekniklere bağlı kalınmalıdır.

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

Hazırlanması ile ilgili talimatlar:

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

PROVENİX, 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 PROVENİX 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

Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/222

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.04.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ