

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEMOTİDİN 400 mcg/100 ml I.V. infüzyonluk çözelti

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Çözeltinin her 1 mL'si 4 mikrogram deksmedetomidine eşdeğer 4,72 mikrogram deksmedetomidin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....9 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Renksiz, berrak çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

SEMOTİDİN, yoğun bakım ünitelerinde tedavi esnasında başlangıçtan itibaren entübe edilmiş ve mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonunda endikedir. SEMOTİDİN, 24 saati aşmayan sürelerde sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

SEMOTİDİN, mekanik olarak ventile edilen hastalarda ekstübasyon sırasında, öncesinde ve sonrasında devamlı infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Ekstübasyondan önce ilacı kesmek gerekli değildir.

SEMOTİDİN, entübe olmayan hastaların sedasyonu için cerrahi prosedür öncesi ve diğer işlemler öncesinde ve/veya sırasında endikedir.

SEMOTİDİN, 1 aylık ile 18 yaşın altındaki entübe edilmemiş pediyatrik hastaların sedasyonu için non-invaziv prosedürler öncesinde ve sırasında endikedir.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

SEMOTİDİN, 24 saatten uzun süren infüzyonlar için endike değildir.

Tablo 1: Yetişkin hastalarda önerilen doz

Endikasyon	Doz ve uygulama
Yoğun bakım ünitesi sedasyonunun başlangıcı	Yetişkin hastalarda: 10 dakika boyunca 1 mcg/kg yükleme infüzyonu.
	Alternatif sedatif tedaviden çevrilen yetişkin hastalarda yükleme dozu gerekmez.
	65 yaş üzerindeki hastalarda doz azaltılması düşünülebilir.
	Karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastalarda doz azaltılması düşünülebilir.
Yoğun bakım ünitesi sedasyonunun devamı	Yetişkin hastalarda: 0,2 ila 0,7 mcg/kg/saat arasında bir idame infüzyonu. İstenilen sedasyon seviyesine ulaşmak için idame infüzyonunun hızı ayarlanmalıdır.
	65 yaş üzerindeki hastalarda doz azaltılması düşünülebilir.
	Karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastalarda doz azaltılması düşünülebilir.
Prosedürel sedasyonun başlaması	Yetişkin hastalarda: 10 dakika boyunca 1 mcg/kg yükleme infüzyonu. Oftalmik cerrahi gibi daha az invazif işlemler için, 10 dakika boyunca verilen 0,5 mcg/kg'lık bir yükleme infüzyonu uygun olabilir.
	Yetişkin hastalarda uyanık fiberoptik entübasyonda 10 dakika boyunca 1 mcg/kg yükleme infüzyonu.
	65 yaş üzerindeki hastalarda 10 dakika boyunca 0,5 mcg/kg yükleme infüzyonu.
	Karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastalarda doz azaltılması düşünülebilir.
Prosedürel sedasyonun devamı	Yetişkin hastalarda infüzyon genellikle 0,6 mcg/kg/saat ile başlatılır ve 0,2 ile 1 mcg/kg/saat arasında değişen dozlarda istenen klinik etkiyi elde etmek için titre edilir. Hedeflenen sedasyon seviyesine

	ulaşmak için idame infüzyonunun hızı ayarlanmalıdır.
	Yetişkin hastalarda uyanık fiberoptik entübasyonda endotrakeal tüp sabitlenene kadar 0,7 mcg/kg/saat idame infüzyonu önerilir.
	65 yaş üzerindeki hastalarda doz azaltılması düşünülebilir.
	Karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastalarda doz azaltılması düşünülebilir.

Tablo 2: Pediyatrik hastalarda önerilen doz

Endikasyon	Doz ve uygulama
Non-invaziv prosedürler sırasında sedasyonunun başlangıcı	Pediyatrik hastalarda: 1 aydan 2 yaşına kadar: 10 dakika boyunca 1,5 mcg/kg yükleme infüzyonu. 2 ila 18 yaş arası: 10 dakika boyunca 2 mcg/kg yükleme infüzyonu. Klinik olarak endike ise doz azaltılması düşünülebilir.
Non-invaziv prosedürler sırasında sedasyonunun devamı	Pediyatrik hastalarda: 1 aylık ila 18 yaşın altındaki hastalarda idame infüzyonu genellikle 1,5 mcg/kg/saat ile başlatılır ve 0,5 ila 1,5 mcg/kg/saat arasında değişen dozlarda istenen klinik etkiyi elde etmek için titre edilir. Doz uygulaması bireyselleştirilmeli ve istenen klinik etkiye göre titre edilmelidir.

Eş zamanlı uygulamalarda muhtemel farmakodinamik etkileşimler nedeniyle, SEMOTİDİN veya eşlik eden anestetiklerin, sedatiflerin, hipnotiklerin veya opioidlerin dozunun azaltılması gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastalar ve geriyatrik hastalar için dozun azaltılması düşünülebilir.

### Uygulama şekli:

SEMOTİDİN kullanılırken her zaman aseptik tekniklere bağlı kalınmalıdır.

Parenteral ilaçlar kullanımdan önce gözle görülür partiküller veya renk değişikliği açısından kontrol edilmelidir. Ürünün rengi değişmişse veya çökelti oluşmuşsa kullanılmamalıdır.

SEMOTİDİN infüzyonu aynı intravenöz kateter yoluyla kan veya plazma ile birlikte uygulanmamalıdır, çünkü fiziksel uyumluluk kurulmamıştır.

SEMOTİDİN'in aşağıdaki intravenöz sıvılarla geçimli olduğu gösterilmiştir:

- % 0,9 sodyum klorür
- % 5 dekstroz
- % 20 mannitol
- Laktat ringer çözeltisi
- 100 mg/mL magnezyum sülfat çözeltisi
- % 0,3 potasyum klorür çözeltisi

80 mcg/20 mL tek dozluk flakon ve 200 mcg/50 mL, 400 mcg/100 mL ve 1.000 mcg/250 mL tek dozluk şişeler, uygulama öncesinde seyreltme gerektirmez.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

İnvaziv olmayan prosedürler için sedasyon

1 aylık ile 18 yaşın altında olan pediyatrik hastalarda invaziv olmayan prosedürler sırasında sedasyon için deksmedetomidinin güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmıştır. MRG taramaları öncesinde 1 aydan 17 yaşına kadar entübe edilmemiş sedasyona ihtiyaç duyan pediyatrik hastalarda deksmedetomidinin etkililik ve güvenliliği bir randomize çift kör, doz aralıklı çalışmalara dayanmaktadır. Deksmetomidin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda bradipne, bradikardi, hipertansiyon ve hipotansiyon görülme sıklığı artmıştır. Deksmetomidinin pediyatrik hastalardaki genel güvenlilik profili, yetişkinlerde bilinen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Deksmetomidinin güvenliliği ve etkililiği, 1 aylıktan küçük pediyatrik hastalarda belirlenmemiştir.

Yoğun bakım ünitesi sedasyonu

Deksmetomidinin güvenliliği ve etkililiği, YBÜ sedasyonu için pediatrik hastalarda belirlenmemiştir. YBÜ sedasyonunun etkililiğini değerlendirmek için pediatrik hastalarda bir değerlendirici-kör çalışma ve yenidoğanlarda iki açık etiketli çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar birincil etkililik sonlanım noktalarını karşılamamıştır ve sunulan güvenlilik verileri, deksmetomidinin bu hasta popülasyonları için güvenlik profilini tam olarak karakterize etmek için yetersiz olmuştur.

### **Geriyatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki hastalarda hem başlangıç hem de idame infüzyonları için dozun azaltılması düşünülmelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Deksmetomidin 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**

#### **İlacın uygulanması**

SEMOTİDİN yalnızca yoğun bakımdaki veya ameliyathanedeki hastalar konusunda deneyimli sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır. SEMOTİDİN yoğun bakım ortamında, ameliyathanede ve tanı yöntemlerinin belirlenmesi sırasında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Diğer ortamlarda kullanılması tavsiye edilmez. SEMOTİDİN infüzyonu sırasında tüm hastalarda sürekli kardiyak izleme yapılmalıdır. Solunum baskılanması ve bazı durumlarda apne riski nedeniyle entübe olmayan hastalarda solunum izlenmelidir.

Deksmetomidin kullanımından sonra iyileşme süresinin yaklaşık bir saat olduğu bildirilmiştir. Ayakta tedavi edilen hastada kullanıldığında, hastanın güvenliliğini sağlamak için en az bir saat (veya hastanın durumuna bağlı olarak daha uzun süre) hasta gözetim altında tutulmalı, tıbbi gözetim en az bir saat daha devam ettirilmelidir.

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

Deksmedetomidinin sedatif veya kardiyovasküler etkiye sahip diğer maddelerle kombine edilmesi durumunda ilave etkiler ortaya çıkabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Hipotansiyon ve bradikardi raporları, deksmedetomidin infüzyonu ile bağlantılıdır. Bu vakaların bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Tıbbi müdahale gerekli olduğunda SEMOTİDİN dozunun azaltılması veya durdurulması, intravenöz sıvı uygulama oranının artırılması, alt ekstremitelerin elevasyonu ve baskılayıcı ajanların kullanımı tedavi yöntemi olarak uygulanır. SEMOTİDİN vagal uyaranların neden olduğu bradikardiyi artırma potansiyeline sahip olduğundan, klinisyenler müdahale etmeye hazırlıklı olmalıdır. Antikolinergik ajanların (örn. glikopirolat, atropin) intravenöz uygulamasının vagal tonusu değiştirdiği dikkate alınmalıdır. Klinik çalışmalarda, glikopirolat veya atropin SEMOTİDİN kaynaklı bradikardi ataklarının çoğunun tedavisinde etkilidir. Bununla birlikte, önemli kardiyovasküler disfonksiyonu olan bazı hastalarda, daha ileri resüsitatif önlemler gereklidir.

SPICE III pragmatik randomize kontrollü çalışmasında, kritik düzeyde hasta olan 3904 yetişkin YBÜ (Yoğun bakım ünitesi) hastasında deksmedetomidin birincil sedatif olarak kullanılmıştır ve normal bakımla karşılaştırılmıştır. Deksmetomidin ve normal bakım grubu arasında 90 günlük mortalite açısından genel bir fark olmamıştır (mortalite her iki grupta da %29,1), ancak mortalite üzerinde yaşa göre heterojen bir etki gözlenmiştir. Deksmetomidin, alternatif sedatiflerle karşılaştırıldığında  $\leq 65$  yaş grubunda (risk oranı 1,26; %95 GA 1,02 ila 1,56) artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Yaşa bağlı mortalite üzerindeki bu heterojen etki mekanizması net olmamakla birlikte, en çok ameliyat sonrası bakım dışındaki nedenlerle başvuran hastalarda belirgin olmuştur ve artan APACHE II skorları ve azalan yaşla birlikte artmıştır. Bu bulgular, genç hastalarda alternatif sedatiflerle karşılaştırıldığında deksmedetomidinin beklenen klinik yararına karşı değerlendirilmelidir.

SEMOTİDİN santral semptolitik etkisi ile kalp atım hızını ve kan basıncını düşürür ancak yüksek konsantrasyonlarda periferik vazokonstriksiyon nedeni ile hipertansiyona neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.1). Deksmetomidin normalde derin sedasyona neden olmaz ve hastalar kolaylıkla uyandırılabilir. Bu nedenle, ilacın etki profilini tolere edemeyecek hastalarda (örneğin devamlı derin sedasyon gereken veya ciddi kardiyovasküler instabilitesi olan hastalar) deksmedetomidin kullanımını uygun değildir.

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

Önceden hipotansiyonu (özellikle vazopressörlere yanıt vermiyorsa), hipovolemisi, kronik hipotansiyonu olan veya fonksiyonel rezervi düşük, ağır ventriküler disfonksiyonu olan ve yaşlı hastalarda SEMOTİDİN'in hipotansif etkisi çok daha belirgin olabilir. Bu olgulara 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.

Ayrıca sempatik sinir sistemi aktivitesini azalttığı için, hipovolemi, diabetes mellitus veya kronik hipertansiyonu olan hastalarda ve yaşlı hastalarda hipotansiyon ve/veya bradikardinin daha belirgin olması beklenebilir.

Periferik otonomik aktivitesi bozulmuş olan hastalarda (ör. omurilik hasarı nedeniyle) SEMOTİDİN tedavisine başlandıktan 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 ek bir farmakodinamik etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte bu tür ilaçlar SEMOTİDİN ile bir arada uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Yüksek dozlardaki lokal vazokonstriksiyon iskemik kalp hastalığı ve ağır serebrovasküler hastalığı olan kişilerde daha fazla önem taşıyabilir. Bu hastalar yakından izlenmelidir. Miyokardiyal veya serebral iskemi belirtisi gösteren hastalarda doz azaltılması veya ilacın bırakılması düşünülmelidir.

Deksmedetomidin, spinal veya epidural anestezi ile birlikte uygulandığında, hipotansiyon veya bradikardi riskinin artmasına sebep olacaktır. Bu nedenle ilaç kullanılırken dikkatli olunması önerilir.

### Geçici hipertansiyon

Esas olarak yükleme infüzyonu sırasında deksmedetomidinin başlangıçtaki periferik vazokonstriktif etkileri ile ilişkili geçici hipertansiyon gözlenmiştir. 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 kanıt 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 ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltımı düşünülmelidir.

### Nörolojik hastalıklar

SEMOTİDİN'in 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. SEMOTİDİN serebral kan akışını ve intrakraniyal basıncını azaltabilir ve tedavi seçilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

### Yoksunluk

Alfa-2 agonistlerin uzun süreli kullanımından sonra birdenbire kesilmesi sonrası nadiren yoksunluk semptomları görülmüştür. Deksmedetomidin kesildikten kısa bir süre sonra hastada ajitasyon ve hipertansiyon gelişirse bu durum dikkate alınmalıdır.



Dozdan bağımsız olarak 7 güne kadar olan uygulama ile 12 (%5) deksmedetomidin hastası, çalışma ilacına 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. Deksmetomidin kesildikten sonra taşikardi ve/veya hipertansiyon gelişirse, destekleyici tedavi gereklidir.

Yetişkinlerde, kısa süreli deksmedetomidin infüzyonlarının kesilmesinden sonra (<6 saat) yoksunluk semptomları görülmemiştir.

Pediyatrik hastalarda, kısa süreli deksmedetomidin infüzyonlarının kesilmesinden sonra (<2 saat) deliryum veya ajitasyon gibi hafif geçici yoksunluk semptomları görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Tolerans ve taşifilaksi

Deksmetomidinin 24 saatten daha uzun süre kullanılması, tolerans ve taşifilaksi ve advers reaksiyonlarda doza bağlı bir artışla ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8)

#### Hipertermi

Deksmetomidin, geleneksel soğutma yöntemlerine dirençli olabilen hipertermiye neden olabilir. Açıklanamayan uzun süreli ateş durumunda SEMOTİDİN tedavisi kesilmelidir ve malign hipertermiye duyarlı hastalarda kullanılması tavsiye edilmez.

Deksmetomidin tedavisi ile bağlantılı olarak diabetes insipidus bildirilmiştir. Poliüri oluşursa, deksmedetomidinin kesilmesi ve serum sodyum düzeyi ve idrar ozmolalitesinin kontrol edilmesi önerilir.

SEMOTİDİN her bir flakonda 15,4 mmol (354,2 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### Anestetikler/Sedatifler/Hipnotikler/Opioidler

Deksmedetomidin hidroklorür eş zamanlı uygulanması anestetikler, sedatifler, hipnotikler ve opioidlerin etkilerinde ve kardiyorespiratuvar etkilerde artışa yol açabilmektedir. Sevofluran, izofluran, propofol, alfentanil ve midazolam ile yapılan spesifik çalışmalarda bu etkiler kanıtlanmıştır. SEMOTİDİN ile izofluran, propofol, alfentanil ve midazolam arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir.

Bununla birlikte, olası farmakodinamik etkiler nedeniyle birlikte uygulandıkları zaman, SEMOTİDİN 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 hidroklorür uygulaması, roküronyum uygulaması ile ilişkili nöromüsküler blokajın büyüklüğünde klinik olarak anlamlı herhangi bir artışa neden olmamıştır.

### Kardiyovasküler etkili ilaçlar

Deksmedetomidinin özellikle ilk kullanım sırasında hipotansiyon ve bradikardi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, ilk kullanım ve devamında ortaya çıkabilecek geçici veya paradoksal bir hipertansiyon ile de ilişkilendirilebilir. Deksmedetomidin dozunun azaltılması ve/veya bir vazodilatör kullanılmasına ek olarak, kardiyovasküler sisteme etki eden ilaçlar gözden geçirilmelidir.

### 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. SEMOTİDİN, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP2B6 inhibisyonunda güçlü özelliklere sahiptir.

Deksmedetomidin tarafından CYP2B6 dahil CYP enzimlerinin inhibisyonu insan karaciğer 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 SEMOTİDİN, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP2B6 ile metabolize olan ilaçlarla eş zamanlı uygulanırken dikkat edilmelidir.

Bir etkileşim çalışmasında esmolol ile etkileşim makul düzeyde olmasına karşın, beta blokörler 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**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. 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 SEMOTİDİN gebelik sırasında gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır, sadece potansiyel yarar, fetüs üzerindeki potansiyel risklerden üstünse kullanılmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Deksmedetomidin, insan sütüne geçmektedir ve insan sütündeki deksmedetomidin miktarı, tedavinin kesilmesinden 24 saat sonra tespit sınırının altında olacaktır. Bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya deksmedetomidin

tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine, çocuk ve anne için yarar risk dengesi değerlendirildikten sonra karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Deksmedetomidin ile sıçanlar üzerinde yürütülen çalışmalar erkek veya dişi fertilitesi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Deksmedetomidinin insan fertilitesi üzerinde etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

### **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**

Advers reaksiyonlar, her bir Sistem Organ Sınıfı (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).

Yetişkin YBÜ (Yoğun Bakım Ünitesi) hastalarının sedasyonu

Yoğun bakım ortamında deksmedetomidin ile en sık bildirilen yan etkiler, hastaların yaklaşık %25, %15 ve %13'ünde meydana gelen sırasıyla hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardidir. Hipotansiyon ve bradikardi ayrıca randomize edilen Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) hastalarının sırasıyla %1,7 ve %0,9'unda meydana gelen deksmedetomidin ile ilişkili ciddi yan etkilerdir.

Prosedürel sedasyon

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

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

- Solunum depresyonu (deksmedetomidin grubunda %38'e karşılık, midazolam ve fentanil alan plasebo grubunda %35)
- Bradikardi (deksmedetomidin grubunda %14'e karşılık, midazolam ve fentanil alan plasebo grubunda %4)

### **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor: 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

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

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

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Hipotansiyon, hipertansiyon

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Solunum depresyonu

Yaygın: Atektazi, plevral efüzyon, hipoksi, pulmoner ödem

Yaygın olmayan: Dispne, apne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma, ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın şişliği

### **Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

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

Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği, susama

### **Cerrahi ve tıbbi prosedürler**

Yaygın: Prosedür sonrası kanama

### **Pazarlama sonrası deneyimler**

Klinik çalışmalar sırasında bildirilen olaylara ek olarak deksmedetomidinin onay sonrası kullanımı 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.

Hipotansiyon ve bradikardi, ilacın onay sonrası kullanımı sırasında deksmedetomidin kullanımıyla ilişkili en yaygın advers reaksiyonlardır.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anemi

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Asidoz, hiperkalemi, hipoglisemi, hipovolemi, hipernatremi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Ajitasyon, konfüzyon, deliryum, illüzyon, halüsinasyon

### **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, bradikardi, atriyoventriküler blok, atriyal fibrilasyon, kardiyak arrest, ekstrasistol, kalp bloğu, taşikardi, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Kanama, kan basıncında dalgalanma, hipertansiyon, hipotansiyon

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Bronkospazm, hiperkapni, hipoventilasyon, pulmoner konjesyon, apne, dispne, hipoksi, respiratuar asidoz

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Karın ağrısı, diyare, kusma, bulantı

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Anormal karaciğer fonksiyonu, hiperbilirubinemi

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperhidroz, kaşıntı, döküntü, ürtiker

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Oligüri, poliüri

### **Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Titreme, ateş, hiperpireksi, ağrı, susama

### **Araştırmalar**

Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kanda alkalin fosfataz artışı, kan üre artışı, elektrokardiyogram T dalgası inversiyonu, gammaglutamiltransferaz artışı, elektrokardiyogram QT uzaması

### **Cerrahi ve tıbbi prosedürler**

Bilinmiyor: Hafif anestezi

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

### Pediyatrik popülasyon

Manyetik rezonans görüntüleme için pediyatrik sedasyon

Advers reaksiyon bilgisi, pediyatrik prosedürün sedasyonu için yapılan 1 aylıktan 17 yaşına kadar 122 pediyatrik hastanın deksmedetomidin alarak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramasının yapıldığı invaziv olmayan bir prosedür sırasındaki bir çalışmadan elde edilmiştir. 1 aylıktan 2 yaşına kadar olan pediyatrik hastalarda deksmedetomidin düşük, orta ve yüksek doz tedavi grupları için medyan toplam doz sırasıyla 8.3, 18.9 ve 22.75 mcg olmuştur. Medyan tedavi süresi, tedavi grupları arasında 52,5 ila 69 dakika arasında değişmiştir. 2 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda deksmedetomidin düşük, orta ve yüksek doz tedavi grupları için medyan toplam doz sırasıyla 21.3, 43.9 ve 80.25 mcg olmuştur. Medyan tedavi süresi, tedavi grupları arasında 56,5 ila 66 dakika arasında değişmiştir.

Pediyatrik hastalardan oluşan kombine yaş grubunda >%5 insidansla meydana gelen tüm nedensel tedavi ile ortaya çıkan advers reaksiyonlar tablo 3'te verilmiştir. Tedaviyle ortaya çıkan en yaygın advers olaylar bradipne, bradikardi, hipertansiyon ve hipotansiyon olmuştur. Kombine yaş grubunda ve her bir yaş grubunda, artan deksmedetomidin dozu ile bradikardi ve hipertansiyon insidansında artış gözlenmiştir. Deksmetomidin infüzyonunun kesilmesinden sonra 122 hastanın 3'ünde deliryum veya ajitasyonun hafif geçici yoksunluk semptomları meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Bildirilen tüm tedaviyle ortaya çıkan advers reaksiyonlar hafif ila orta şiddette olmuştur ve çoğunluğu tıbbi müdahale olmaksızın düzelmiştir. Çalışmadaki hiçbir gönüllü, çene itme veya nazal veya oral hava yolunun yerleştirilmesi dahil olmak üzere hava yolu müdahalesine ihtiyaç duymamıştır. 1 aylıktan 2 yaşına kadar olan pediyatrik hastalarda ve 2 ila 17 yaşından küçük pediyatrik hastalarda benzer bir profil gözlenmiştir.

Advers olay olarak bildirilecek hayati belirtiler için önceden belirlenmiş kriterler tablonun altında dipnot olarak verilmiştir.

Tablo 3: İnsidansı >%5 olan tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar - İnvaziv olmayan prosedür sırasında pediyatrik hastalar

	Düşük doz deksmedetomidin (N=42)	Orta doz deksmedetomidin (N=42)	Yüksek doz deksmedetomidin (N=38)	Toplam (N=122)
Pediyatrik hastaların sayısı (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)



Advers olaylar				
Bradipne <sup>1</sup>	33 (79)	27 (64)	22 (58)	82 (67)
Bradikardi <sup>2</sup>	24 (57)	24 (57)	27 (71)	75 (62)
Hipertansiyon <sup>3</sup>	11 (26)	17 (41)	18 (47)	46 (38)
Hipotansiyon <sup>4</sup>	13 (31)	11 (26)	6 (16)	30 (25)
Hipoksi <sup>5</sup>	6 (14)	3 (7)	1 (3)	10 (8)
Diastolik hipertansiyon <sup>3</sup>	3 (7)	3 (7)	4 (11)	10 (8)
Sistolik hipertansiyon <sup>3</sup>	1 (2)	5 (12)	3 (8)	9 (7)
Taşikardi	3 (7)	1 (2)	1 (3)	5 (4)

N = Advers olaylar açısından değerlendirilebilen pediatrik hasta sayısı.

<sup>1</sup> Bradipne, yaşa göre ayarlanan normal aralığın <1 yüzdeler diliminde solunum hızı olarak tanımlanmıştır.

<sup>2</sup> Bradikardi, KH'de başlangıca göre %30'luk bir azalma veya yaşa göre ayarlanmış normal aralığın mutlak KH ≤ 1. yüzdeler dilimi olarak tanımlanmıştır.

<sup>3</sup> 1 aylıktan 1 yaşına kadar olan pediatrik hastalar için, hipertansiyon sırtüstü sistolik kan basıncı ≥104 mm/Hg ve/veya diastolik kan basıncı ≥56 mmHg ölçümleri olarak tanımlanmıştır. 1 yaşından 17 yaşına kadar pediatrik hastalar için: hipertansiyon, cinsiyet, yaş ve boy için sırtüstü sistolik kan basıncı ve/veya diastolik kan basıncı ölçümlerinin ≥95 yüzdeler dilim olarak tanımlanmıştır.

<sup>4</sup> Hipotansiyon, sistolik kan basıncında başlangıca göre ≥%30 azalma olarak tanımlanmıştır.

<sup>5</sup> Hipoksi, herhangi bir süre için <%90 oksijen saturasyonu olarak tanımlanmıştır.

## Geriyatrik popülasyon

### Yoğun bakım ünitesi sedasyonu

Klinik çalışmalara katılan toplam 729 hasta 65 yaş ve üzeri, toplam 200 hasta 75 yaş ve üzeridir. Deksmetomidin uygulamasının ardından gözlenen bradikardi ve hipotansiyon insidansı, 65 yaşından büyük olan hastalarda daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle, 65 yaşından büyük hastalarda doz azaltılması düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

### Prosedürel sedasyon:

Klinik çalışmalarda (65 yaş ve üstü: 131 hasta, 75 yaş ve üstü: 47 hasta), deksmedetomidin ile tedavi edilen 65 ve 75 yaş üzeri hastalarda hipotansiyon görülme sıklığı, 65 yaş altı hastalara göre daha yüksektir (sırasıyla %72, %74 ve %47). 10 dakika boyunca 0,5 mcg/kg'lık bir azaltılmış yükleme dozu önerilmeli ve 65 yaşından büyük hastalar için devamlı infüzyonunda bir azaltım düşünülmelidir.

Klinik olarak hipotansiyon veya bradikardi, bölüm 4.4'te belirtildiği gibi tedavi edilmelidir.

Deksmedetomidin ile tedavi edilen kısmen sağlıklı yoğun bakım ünitesinde olmayan gönüllülerde bradikardi bazen sinüs arreste veya duraklamaya (pauze) yol açmıştır.

Semptomlar alt ekstremitelerin elevasyonuna ve atropin veya glikopirolat gibi antikolinerjiklere yanıt vermiştir. İzole edilen vakalarda bradikardi, önceden bradikardisi olan hastalarda asistoli dönemlerine ilerlemiştir. Ayrıca, sıklıkla bradikardi veya atriyoventriküler bloktan önce gelen kardiyak arrest vakaları da bildirilmiştir. Hipertansiyon, bir yükleme dozunun kullanımıyla ilişkilendirilmiştir ve bu reaksiyon, böyle bir yükleme dozundan kaçınarak veya yükleme dozunun infüzyon hızını veya boyutunu düşürerek azaltılabilir.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 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 derecede atrioventriküler blok ve ikinci derecede 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.

Deksmedetomidinin bağımlılık potansiyeli insanlarda çalışılmamıştır. Bununla birlikte, kemirgenler ve primatlar üzerindeki çalışmalar deksmedetomidinin klonidininkine benzer farmakolojik etkiler sergilediğini gösterdiğinden, deksmedetomidinin aniden kesilmesi üzerine klonidin benzeri bir yoksunluk sendromu üretmesi mümkündür (Bkz. Bölüm 4.4).

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer hipnotikler ve sedatifler

ATC kodu: N05CM18

#### Etki mekanizması:

Deksmedetomidin, geniş farmakolojik özelliklere sahip selektif bir alfa<sub>2</sub> reseptör agonistidir. Alfa<sub>2</sub> selektivitesi hayvanlarda düşük ve orta dozların (10-300 mikrogram/kg) yavaş intravenöz infüzyonu sonrasında gözlenmiştir. Hem alfa<sub>1</sub> hem alfa<sub>2</sub> 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. 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/saat) intravenöz infüzyon şeklinde uygulandığında solunum hızı ve oksijen saturasyonu normal sınırlar içinde kalmış ve solunum depresyonu yönünde herhangi bir bulgu olmamıştır.

Önceden entübe edilip midazolam veya propofol ile sedasyon uygulanan post-operatif yoğun bakım popülasyonundaki plasebo kontrollü çalışmalarda deksmedetomidin, 24 saate varan sedasyon süreleri boyunca hem kurtarma amaçlı sedatif (midazolam ve 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 1.00; %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 veya midazolam tedavisine geçirilmiştir. Geçişten hemen önce standart tedavi ile sedasyona ulaşmada zorluk çekilen hastalarda yetersiz sedasyon riski artmıştır.

Büyük oranda post-operatif hastalarda 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 deksmedetomidinin 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.

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

Çalışma 1'de farklı elektif cerrahi prosedür (girişim, müdahale) için lokal/bölgesel anestezi alan ve anestezi takibi yapılan hastalar, 10 dakika boyunca ya 1 mcg/kg (n=129) deksmedetomidin ya da 0,5 mcg/kg (n=134) deksmedetomidin veya plasebo (normal salin; n=63) infüzyonu ve ardından 0,6 mcg/kg/saat'den başlayan idame dozu olacak şekilde randomize edilmişlerdir. Çalışma ilacının idame infüzyonu 0,2 mcg/kg/saat ile 1 mcg/kg/saat arasında titre edilmiştir.

Kurtarma amaçlı midazolama ihtiyaç duymadan hedeflenen sedasyon düzeyine ulaşan hastaların oranı, plasebo alan hastalarda % 3 iken bu oran 1 mcg/kg deksmedetomidin alan hastalarda % 54 ve 0.5 mcg/kg deksmedetomidin alan hastalarda % 40 olarak bulunmuştur.

Kurtarma amaçlı midazolam gerektirmeyen 1 mcg/kg deksmedetomidin ve 0,5 mcg/kg deksmedetomidin gruplarına randomize edilen gönüllülerde plasebo ile karşılaştırıldığında risk farkı oranı sırasıyla % 48 (% 95 CI:% 37 -% 57) ve % 40 (% 95 CI:% 28 -% 48)'dir. Ortalama midazolam kurtarma dozu 1 mcg/kg deksmedetomidin alan grupta 1,5 (0,5-7), 0,5

mcg/kg deksmedetomidin alan grupta 2 (0,5-8) mg ve plasebo grubunda 4 (0,5-14) mg'dır. Plaseboya kıyasla 1 mcg/kg deksmedetomidin alan ve 0,5 mcg/kg deksmedetomidin alan grupta kurtarma midazolam dozunun ortalamalarındaki fark -3,1 mg (%95 CI: -3,8- -2,5) ve -2,7 mg (%95 CI: -3,3- - 2,1)'dir. İlk kurtarma dozuna kadar geçen ortalama süre 1 mcg/kg deksmedetomidin alan grupta 114 dakika, 0,5 mcg/kg deksmedetomidin alan grupta 40 dakika ve plasebo grubunda 20 dakikadır.

Çalışma 2'de topikal anestezi altında uyanık fiberoptik entübasyon geçiren hastalar yükleme infüzyon dozu olarak 10 dakika boyunca 1 mcg/kg (n = 55) deksmedetomidin veya plasebo (normal salin) (n = 50) ve ardından 0,7 mcg/kg/saat sabit bir idame infüzyonu uygulanacak şekilde randomize edilmişlerdir. Ramsay Sedasyon Skalasını  $\geq 2$  korumak için deksmedetomidin alan hastaların % 53'ü, plasebo alan hastaların % 14'ü kurtarma amaçlı midazoloma ihtiyaç duymamıştır.

Kurtarma amaçlı midazolam gerektirmeyen deksmedetomidine randomize edilen gönüllülerin risk farkı oranı, plaseboya kıyasla % 43'tür (% 95 CI: % 23 - % 57). Ortalama midazolam kurtarma dozu deksmedetomidin grubunda 1,1 ve plasebo grubunda 2,8 mg'dır. Kurtarma amaçlı midazolam dozundaki ortalamalardaki fark deksmedetomidinin tercih edilmesi ile -1,8 mg (% 95 CI: -2,7 - -0,86) olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

MRG taraması yapılan entübe olmayan 1 aylıktan 17 yaşına kadar olan pediyatrik hastaların sedasyonu için deksmedetomidinin güvenliliği ve etkililiği 3 farklı deksmedetomidin dozunun kullanıldığı randomize, çift kör, doz aralıklı, doz kontrollü çok merkezli klinik bir çalışmada değerlendirilmiştir. Deksmetomidinin sedatif özellikleri, yaş grubu ve MRG taramasını tamamlamak için eş zamanlı propofole ihtiyaç duymayan düşük doz seviyesine karşı yüksek doz seviyesinde pediyatrik hasta yüzdesi ile değerlendirilmiştir.

Toplam 122 pediyatrik hasta, deksmedetomidin düşük doz grubu (122 hastanın 42'si), orta doz grubu (122 hastanın 42'si) veya yüksek doz tedavi grubu (122 hastanın 38'i) olmak üzere randomize edilmiştir. Tüm hastalara 10 dakika boyunca deksmedetomidin yükleme dozu infüzyonu ve ardından MRI taraması süresince idame infüzyonu verilmiştir (Tablo 4). Deksmetomidin idame infüzyonunun başlamasından sonraki 5 dakika içinde yeterli sedasyon düzeyine ulaşılamazsa, hastalar yeterli sedasyonu sağlamak ve/veya sürdürmek için klinik yargıya dayalı olarak gerektiğinde eş zamanlı propofol alabilirler.

Tablo 4: Deksmetomidin yükleme ve idame dozları

Yaş	Yüksek doz		Orta doz		Düşük doz	
	Yükleme dozu (10 dk)	İdame dozu	Yükleme dozu (10 dk)	İdame dozu	Yükleme dozu (10 dk)	İdame dozu
1 ay - <2 yaş	1,5 mcg/kg	1,5 mcg/kg/saat	1 mcg/kg	1 mcg/kg/saat	0,5 mcg/kg	0,5 mcg/kg/saat
2 yaş - <17 yaş	2 mcg/kg	1,5 mcg/kg/saat	1,2 mcg/kg	1 mcg/kg/saat	0,5 mcg/kg	0,5 mcg/kg/saat

Bu pediyatrik prosedürel sedasyon çalışmasından elde edilen birincil etkililik sonuçları tablo 5'te özetlenmiştir. Kombine yaş grubunda, eş zamanlı propofol gerektirmeyen pediyatrik hastaların yüzdesi, düşük doz grubunda %14,3 (6/42) ve yüksek doz grubunda %63,2 (24/38)dir. MRG'yi eş zamanlı propofol kullanmadan tamamlayan deksmedetomidin yüksek dozdaki hastaların yüzdesi, deksmedetomidin düşük doz grubundaki hastaların yüzdesinden istatistiksel olarak daha yüksektir ( $p < 0.001$ ).

Tablo 5: Yaş grubuna ve genele göre birlikte propofol ihtiyacı olmayan pediatrik hastaların yüzdesi

Yaş grubu		Yüksek doz	Orta doz	Düşük doz	Yüksek doza karşı düşük doz	
		n (%) %95 GA*	n (%) %95 GA*	n (%) %95 GA*	Risk oranı %95 GA**	p- değeri**
1 ay - <2 yaş	N = 59	9/18 (%50) (0,26 – 0,74)	2/21 (%9,5) (0,01 – 0,3)	2/20 (%15) (0,03 – 0,38)	0,18 (0,04 – 0,82)	0,022
2 yaş - <17 yaş	N = 63	15/20 (%75) (0,51 – 0,91)	13/21 (%61,9) (0,38 – 0,82)	3/22 (%13,6) (0,03 – 0,35)	0,05 (0,01 – 0,26)	<0,001
Genel	N = 122	24/38 (%63,2) (0,46 – 0,78)	15/42 (%35,7) (0,22 – 0,52)	6/42 (%14,3) (0,05 – 0,29)	0,1 (0,03 – 0,29)	<0,001

\* Her doz seviyesinde propofol gerektirmeyen gönüllülerin oranının %95 GA.

\*\* p değerleri; GA, risk oranının güven aralığıdır.

İkincil olarak, Pediatrik Sedasyon Durumu Ölçeği (PSSS) kullanılarak hedef sedasyon skorunda geçen sürenin yüzdesi incelenerek sedatif özellikler değerlendirilmiştir. PSSS, tanısal ve terapötik prosedürler için sedasyon uygulanan pediatrik hastaları değerlendirmek

için özel olarak tasarlanmış, geçerliliği kanıtlanmış 6 puanlık bir ölçektir. PSSS, çocuklarda prosedürel sedasyonun etkililiğini ve kalitesini ölçer. Hedef sedasyon seviyesi, PSSS skoru 2 olarak gösterilmiştir (yani, hasta sessiz [uykuda veya uyanık], işlem sırasında hareket etmiyor, ağrı veya kaygıyı gösteren alın çatması [veya kaş çatma] yok ve herhangi bir şikayeti dile getirmiyor).

Deksmedetomidin yüksek doz grubunda, hem kombine hem de bireysel yaş grubundaki pediatrik hastalar, deksmedetomidin idame infüzyonu sırasında ortalama  $>87\%$  süreyle hedef sedasyon derecelendirme ölçeği skorunda (PSSS 2) olmuştur. Hem kombine hem de bireysel yaş grubunda, deksmedetomidin dozunun artmasıyla hedef sedasyon derecelendirme ölçeği puanında (PSSS 2) geçen süre yüzdesinde bir artış gözlenmiştir.

## 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 6'da 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 0,7 mikrogram/kg/saatlik (1,25 ng/mL-hedef plazma konsantrasyonu) idame infüzyon hızlarında uygulandığında gözlenen başlıca farmakokinetik parametreler gösterilmektedir.

**Tablo 6: Ortalama  $\pm$  SS farmakokinetik parametreler**

	Yükleme infüzyonu (dk) / Toplam infüzyon süresi (saat)			
	10 dk/12 saat	10 dk/24 saat	10 dk/24 saat	35 dk/24 saat
	<b>Deksmedetomidin hedef plazma konsantrasyonu (ng/mL) ve doz (mikrogram/kg/saat)</b>			
<b>Parametre</b>	<b>0,3/0,17</b>	<b>0,3/0,17</b>	<b>0,6/0,33</b>	<b>1,25/0,7</b>
<b><math>t_{1/2}^*</math>, saat</b>	1,78 $\pm$ 0,3	2,22 $\pm$ 0,59	2,23 $\pm$ 0,21	2,5 $\pm$ 0,61



<b>KL, litre/saat</b>	46,3±8,3	43,1±6,5	35,3±6,8	36,5±7,5
<b>V<sub>ss</sub>, litre</b>	88,7±22,9	102,4±20,3	93,6±17	99,6±17,8
<b>Ort. C<sub>ss</sub><sup>#</sup>, ng/mL</b>	0,27±0,05	0,27±0,05	0,67±0,1	1,37±0,2

\*Harmonik ortalama ve psödo standart sapma olarak gösterilmiştir.

#Ortalama C<sub>ss</sub>= Deksmetomidinin ortalama kararlı durum konsantrasyonu. Ortalama C<sub>ss</sub>, 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 dayanarak 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 infüzyon çözeltisinin idame dozlarından sonra deksmedetomidinin farmakokinetik parametreleri, diğer çalışmalarda deksmedetomidinin infüzyon çözeltisinin <24 saatlik idame infüzyon uygulamasından sonra görülen farmakokinetik parametreler ile benzer olmuştur. Klerens (KL), dağılım hacmi (V) ve t<sub>1/2</sub> değerleri sırasıyla 39,4 L/saat, 152 L ve 2,67 saat olmuştur.

#### Emilim:

Deksmetomidin intravenöz yoldan uygulandığında emilim söz konusu değildir.

#### Dağılım:

Deksmetomidinin kararlı durum dağılım hacmi (V<sub>ss</sub>) 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 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 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 %34'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-metildeksmetomidin, ve N-metil O-glukuronid deksmetomidini veren deksmetomidin N-metilasyonu idrardaki dozun yaklaşık %18'inden sorumludur. N-Metil metabolitinin dolaşımında minör bir bileşiktir ve idrarda tespit edilmemiştir. Üriner metabolitlerin yaklaşık %28'i tanımlanmamıştır.

### 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.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriyatrik hastalarda:

Deksmedetomidinin farmakokinetik profili yaş ile değişmemektedir. Genç (18-40 yaş), orta yaşlı (41-65 yaş) ve yaşlı (>65 yaş) hastalarda deksmedetomidin hidroklorürün farmakokinetiğinde farklılık olmamıştır.

#### Böbrek yetmezliği:

Deksmedetomidin farmakokinetikleri ( $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$ , EAA,  $t_{1/2}$ , KL ve  $V_{ss}$ ) 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 hastalar için ortalama klerens değerleri, normal sağlıklı bireylerde sırasıyla % 74, % 64 ve % 53'tür. Serbest ilaca yönelik ortalama klerensler, normal sağlıklı gönüllülerde sırasıyla % 59, % 51 ve % 32'dir.

Deksmedetomidin etki amaçlı uygulanmakla birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalarda yetmezlik derecesine ve yanıtı bağlı olarak başlangıç dozunda/idame dozunda azaltmanın göz önünde bulundurulması gerekebilir.

#### Cinsiyet:

Deksmedetomidin hidroklorür farmakokinetiğinde cinsiyete bağlı farklılık gözlenmemiştir.

#### Pediyatrik popülasyon:

4 klinik çalışmadan mekanik olarak ventile edilen 17 yaşından küçük pediyatrik hastalardan toplanan verilerle bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Havuzlanmış deksmedetomidin konsantrasyon verilerini en iyi şekilde karakterize eden doğrusal 2 kompartmanlı bir model bulunmuştur. Her yaş grubu için ortalama farmakokinetik parametreleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Pediyatrik yaş grubuna göre geometrik ortalama nokta tahminleri ve farmakokinetik parametrelerinin %95 güven aralıkları

Yaş	N	KL (L/saat)	V <sub>c</sub> (L)
1 ila <6 ay	14	6,94 (5,46 – 8,81)	4,34 (3,25 - 5,81)
6 ila <12 ay	15	8,15 (7,01 – 9,47)	7,29 (5,57 - 9,53)
12 ila <24 ay	13	10,76 (9,09 - 12,74)	7,35 (5,59 – 9,67)
2 ila <6 yaş	26	15,89 (14 - 18,04)	13,78 (10,66 – 17,83)
6 ila <17 yaş	28	24,45 (19,34 - 30,92)	24,47 (17,06 – 35,1)

KL = plazma klerensi, V<sub>c</sub> = merkezi kompartman hacmi

### 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 lenfosit kromozom aberasyon testinde klastojeniktir. Buna karşın deksmedetomidin, insan S9 metabolik aktivasyon varlığında veya yokluğunda *in vitro* insan lenfosit kromozom aberasyon testinde klastojenik değildir. Deksmetomidin NMRI farede yapılan *in vivo* fare mikronukleus testinde klastojenik olmasına rağmen, CD-1 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 mcg/kg (mikrogram/m<sup>2</sup> temel alınarak maksimum önerilen insan intravenöz dozdan daha az) dozlara kadar günde bir kez subkutan enjeksiyondan sonra fertilitate etkilenmemiştir.

Klinik olmayan veriler, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Üreme toksisitesi çalışmalarında, deksmedetomidinin sıçanlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır ve sıçan veya tavşanda teratojenik etki gözlenmemiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda 96 mcg/kg/gün kadar maksimum dozun intravenöz olarak uygulanması klinik olarak gözlenen benzer maruziyetleri oluşturmuştur. Sıçanda, 200 mcg/kg/gün kadar maksimum dozlarda subkutan olarak uygulama embriyofetal ölüme artışa

neden olmuş ve fetal vücut ağırlığını azaltmıştır. Bu etkiler maternal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Azalmış fetal vücut ağırlığı, 18 mcg/kg/gün dozda sıçan fertilité çalışmasında kaydedilmiştir ve 54 mcg/kg/gün dozunda gecikmiş ossifikasyon eşlik etmiştir. Sıçanda gözlemlenen maruz kalma seviyeleri klinik maruziyet aralığının altındadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

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

Deksmedetomidinin amfoterisin B, diazepam ile uygulandığında geçimsiz olduğu gösterilmiştir.

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

SEMOTİDİN'in aşağıdaki intravenöz sıvılarla geçimli olduğu gösterilmiştir:

- % 0,9 sodyum klorür
- % 5 dekstroz
- % 20 mannitol çözeltisi
- Laktat ringer çözeltisi
- 100 mg/mL magnezyum sülfat çözeltisi
- % 0,3 potasyum klorür çözeltisi

Ürün açıldıktan sonra 24 saat stabildir.

#### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

SEMOTİDİN, 1 adet 100 mL çözelti içeren bromobütıl tıpalı 100 mL kapasiteli tip I renksiz cam flakon içerisinde kullanıma sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2023/59

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 27.02.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**