

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 Име на лекарствения продукт:

PRECEDEX®

2 Количествен и качествен състав:

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-3952/23.02.04

609/05.06.01



Dexmedetomidine hydrochloride for infusion е еквивалентен на 100 µg/ml Dexmedetomidine BASE.

3 Лекарствена Форма:

Концентриран разтвор за парентерална инфузия

4 Клинични данни:

4.1 Показания:

Dexmedetomidine hydrochloride е селективен alpha2 адренорецепторен агонист с централно медирано симпатиколитично, седативно и аналгетично действие. Използва се за седация при лечение на пациенти на механична вентилация в отделенията за интензивно лечение (ОАРИЛ) или като премедикация за анестезия и хирургия.

4.2 Дозировка и начин на приложение:

Възрастни

Dexmedetomidine hydrochloride трябва да се дозира индивидуално и да се въвежда до постигане на желания клиничен резултат. При възрастни пациенти се препоръчва да се започне с натоварваща доза от 1,0 µg /kg през първите 10 минути, последвана от поддържаща инфузия в доза 0,2 до 0,7 µg /kg/hr. Скоростта на поддържащата инфузия може да се регулира до постигане на желания терапевтичен ефект. В клиничните изпитвания са използвани дози от порядъка на 0,05 µg /kg/hr. В клиничните изпитвания са провеждани инфузии с продължителност до 24 часа. Dexmedetomidine hydrochloride е назначаван на пациенти, нуждаещи се от механична вентилация, както и на пациенти със спонтанно дишане след екстубация. Не е установена дихателна депресия след прилагане на dexmedetomidine hydrochloride.

При увредена чернодробна функция

Може да се наложи да бъде дискутирано намаляване на дозата при пациенти с чернодробни увреждания, защото dexmedetomidine



hydrochloride се метаболизира предимно в черния дроб.

При уредена бъбречна функция

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания.

При напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата при напреднала възраст.

Деца

Безопасността и ефективността на прилагане на dexmedetomidine hydrochloride при деца не е проучвана.

Начин на приложение

При прилагане на dexmedetomidine hydrochloride трябва да се използва устройство за контролирана инфузия. При боравене с dexmedetomidine hydrochloride винаги трябва да се спазват правилата на стриктна асептика.

Приготвянето на инфузионните разтвори е еднакво, независимо дали се касае за натоварваща или поддържаща доза.

За да се приготви инфузионния разтвор, трябва да се изтеглят 2 ml dexmedetomidine hydrochloride концентрат за инфузионен разтвор и да се прибавят към 48 ml 0,9% р-р на натриев хлорид до 50 ml. Да се разклати леко до получаване на еднородна смес. При прилагане на dexmedetomidine hydrochloride трябва да се използва устройство за контролирана инфузия.

След разреждането dexmedetomidine hydrochloride трябва да се приложи незабавно и да бъде унищожен след 24-я час.

Препаратите за парентерална употреба трябва да се инспектират визуално за наличие на частички и промяна в цвета преди да бъдат прилагани.

4.3 Противопоказания:

Dexmedetomidine hydrochloride е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към dexmedetomidine.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:

Dexmedetomidine hydrochloride трябва да се прилага от персонал, специално обучен в обслужването на пациенти от ОАРИП. Основните фармакологични ефекти на продукта изискват при



прилагането пациентите да бъдат непрекъснато под наблюдение (мониторирани).

Dexmedetomidine hydrochloride не трябва да се прилага като болусни инжекции, за да се ограничат до минимум случаите на нежеланите лекарствени реакции. Има клинично описани случаи на брадикардия и арест на синусовия ритъм, свързани с употребата на dexmedetomidine hydrochloride при млади здрави доброволци с повишен вагусов тонус или при въвеждане, различно от предписания начин, а именно бързо интравенозно или болусно прилагане на dexmedetomidine hydrochloride.

В някои доклади регистрираната брадикардия и хипотония се свързва с употребата на dexmedetomidine hydrochloride. Ако се налага медицинска намеса, мерките може да включват засилване на хидратацията, повдигане на долните крайници, или употреба на пресорни медикаменти. Може да се помисли за интравенозно прилагане на антихолинергици (напр. атропин) с цел промяна на вагусовия тонус.

В допълнение може да се наблюдава първоначална транзиторна хипертония по време на натоварващата доза, което се обяснява с първоначалния периферен вазоконстрикторен ефект на dexmedetomidine. Ако е необходима интервенция, би трябвало да се намали скоростта на натоварващата доза.

Dexmedetomidine hydrochloride не трябва да се прилага през един и същи интравенозен път с кръв или плазма, защото не е установена физичната съвместимост между тях.

Базирайки се на факта, че dexmedetomidine hydrochloride се метаболизира предимно в черния дроб, трябва да се обмисли намаляване на дозата при чернодробно увредени пациенти.

Педиатрия

Безопасността и ефикасността на dexmedetomidine hydrochloride при деца под 18 години не е установена.

Гериатрия

Безопасността и ефикасността на dexmedetomidine hydrochloride не се променят с възрастта.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия :

По принцип

In vitro проучвания сочат, че взаимодействията с лекарства сигурно са метаболизирани от цитохром P450, са нежелателни.



Анестетици / Успокоителни / Сънотворни / Опиати

Едновременната употреба на dexmedetomidine hydrochloride с анестетици, успокоителни, сънотворни и опиати най-често води до засилване на ефектите на dexmedetomidine hydrochloride.

Конкретни изследвания със sevoflurane, isoflurane, propofol, alfentanil и midazolam потвърждават по-горе казаното. Не са посочени фармакокинетични взаимодействия между dexmedetomidine hydrochloride и isoflurane, propofol, alfentanil и midazolam. Независимо от това, поради фармакодинамичното взаимодействие се препоръчва намаление на дозата на dexmedetomidine hydrochloride при едновременната му употреба с изброените лекарства.

Нервно-мускулни блокери

Няма клинично значимо повишаване на степента на нервно-мускулната блокада, както не са наблюдавани и фармакокинетични взаимодействия между dexmedetomidine hydrochloride и rocuronium.

4.6 Бременност и кърмене:

Бременност

Не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове след прилагане на dexmedetomidine подкожно в дози около 200 µg /kg/d (между 5 и 16 гестационни дни) или IV дози на зайци от порядъка на 96 µg /kg (между 6 и 18 гестационни дни). Тези дози, съответно се равняват приблизително на 11 пъти и 5 пъти максималната препоръчана доза за човек - 17,8 µg /kg/d.

Dexmedetomidine hydrochloride при плъхове намалява телесната маса на плода и новороденото (18 и 54 µg /kg/d подкожно, Сегмент I; 200 µg /kg/d, Сегмент II), намалява броя на живите новородени от едно раждане, и увеличава постимплантационните загуби (200 µg /kg/d; Сегмент II). Тези открития са в съответствие с направените при clonidine, друг alpha2- адренорецепторен агонист.

Dexmedetomidine не оказва ефект върху феталната телесна маса в дози от порядъка на 96 µg /kg/d IV при зайци (Сегмент II).

Радиологично натоварен dexmedetomidine hydrochloride, приложен подкожно на женски плъхове на 18- я гестационен ден, преминава плацентарната бариера и се открива в тъканите на плода.

Не са провеждани точни и добре контролирани изследвания на бременни жени. Dexmedetomidine hydrochloride трябва да се употребява по време на бременност само ако възможната полза надвишава възможния риск за плода.



Раждане

Безопасността на dexmedetomidine hydrochloride при раждане не е проучена, поради което не се препоръчва употребата му в акушерството, включително при раждане с Цезарово сечение.

Кърмещи майки

Не се знае дали dexmedetomidine hydrochloride се екскретира с човешкото мляко. Тъй като много лекарства се излъчват с кърмата, трябва да се внимава, когато се назначава инфузия с dexmedetomidine hydrochloride на кърмещи жени. Радиологично натоварен dexmedetomidine hydrochloride, приложен подкожно на кърмещи женски пълхове се разпределя, но не кумулира в млякото.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Не е проучен поради характера на продукта.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Информацията за нежеланите лекарствени реакции е взаимствана от фази II и III на клинични изпитвания, в които dexmedetomidine е прилаган под формата на непрекъсната инфузия, както и от извадки от фази II и III на клинични изпитвания с контролирана непрекъсната инфузия при седиране в ОАРИЛ.

Фази II/III от клинични изпитвания с непрекъсната инфузия

Нежеланите лекарствени реакции са от клиничните изпитвания при седиране в ОАРИЛ и периоперативно прилагане, при които 1337 пациенти са получили dexmedetomidine hydrochloride. Обобщено, най-често наблюдаваните и спешно изискващи лечение нежелани лекарствени реакции, преценени от изследователя, да имат връзка с прилагането на лекарството са: хипотония, хипертония; брадикардия, гадене, сухост в устата, и хипоксия. Честотата на описаните реакции е била > 1% от всички третирани с dexmedetomidine hydrochloride пациенти в споменатите клинични изпитвания.

Наблюдавани са нежелани лекарствени реакции с честота < 1% , засягащи следните органи и системи:

Общо състояние: треска, хиперпирексия, хиповолемия, отслабена анестезия, едем, болка, тремор (ригор)

Общи сърдечно-съдови смущения: колебания в кръвното налягане, сърдечна недостатъчност, специфични отклонения в ЕКГ, сърдечни



смущения, тежка (влошена) хипертония, белодробна хипертония

Централна и периферна нервни системи: деменция, главозамайване, главоболие, хипертония, неволеви мускулни контракции, невралгия, неврит, смущения в говора, ступор

Ендокринни смущения: лактация при мъжете

Стомашно-чревни смущения: абдоминална болка, диария, повръщане

Смущения в сърдечната честота и ритъм: аритмия, предсърдна аритмия, камерна аритмия, AV-блок, пълен AV-блок, сърдечен арест, екстрасистоли, предсърдно мъждене, камерно мъждене, сърдечен блок, синусов арест, инверсия на Т-вълната, тахикардия, суправентрикуларна тахикардия, вентрикуларна тахикардия

Смущения в черния дроб и жлъчката: повишаване на GGT, повишаване на SGOT, повишаване на SGPT

Смущения в метаболизма и храненето: ацидоза, дихателна ацидоза, повишена креатинфосфокиназа (СРК), хипергликемия, хиперкалиемия, повишена алкална фосфатаза (АФ), жажда

Увреждания на миокарда, ендокарда, перикарда и клапния апарат на сърцето: миокарден инфаркт, перикардит

Отклонения в хемостазата, кръвосъсирването, и тромбоцитите: хеморагии като се изключат всички други причини за тях

Психични отклонения: агитация, страх, безпокойство, делириум, халюцинации, безсъние, напрегнатост, параноя, сомнолентност

Отклонения в червения кръвен ред: анемия

Смущения в дихателната система: апнея, ателектаза, брадипнея, отслабено дишане, бронхоспазъм, диспнея, хиперкапния, хиповентилация, застой в белия дроб, дихателна депресия, дихателна недостатъчност, ринит

Проблеми с кожата и придатъците ѝ: сърбеж, зачервяване, локална кожна реакция, повишено потене

Смущения в пикочната система: хематурия, олигурия, ретенция на урината

Съдови смущения: преходни исхемични пристъпи



Смущения в зрението: фотопсия, зрителни смущения

Фази II /III от клинични изпитвания в ОАРИЛ за седирание при непрекъснатата инфузия

Нежеланите лекарствени реакции съдържат данни от клиничните изпитвания в ОАРИЛ за седирание на 576 пациенти с dexmedetomidine hydrochloride. Обобщено, най-често наблюдаваните и изискващи спешно лечение нежелани лекарствени реакции, преценени от изследователя, да имат връзка с прилагането на лекарството са хипотония, хипертония, брадикардия, сухост в устата, гадене и сомнолентност. Честотата на описаните реакции е била > 1% от всички третирани с dexmedetomidine hydrochloride пациенти в споменатите клинични изпитвания.

Наблюдавани са нежелани лекарствени реакции с честота < 1% , засягащи следните органи и системи:

Общо състояние: треска, хиперпирексия, хиповолемия, отслабена анестезия, болезнен тремор (ригор).

Общи сърдечно-съдови смущения: колебания в кръвното налягане, сърдечни смущения, тежка (влошена) хипертония

Централна и периферна нервни системи: главозамайване, главоболие, невралгия, неврит, смущения в говора

Стомашно-чревни смущения: абдоминална болка, диария, повръщане

Смущения в сърдечната честота и ритъм: аритмия, камерна аритмия, AV-блок, сърдечен арест, екстрасистоли, предсърдно мъждене, сърдечен блок, инверсия на Т-вълната, тахикардия, суправентрикуларна тахикардия, вентрикуларна тахикардия

Смущения в черния дроб и жлъчката: повишаване на GGT, повишаване на SGOT, повишаване на SGPT

Смущения в метаболизма и храненето: ацидоза, дихателна ацидоза, хиперкалиемия, повишена алкална фосфатаза (АФ), жажда

Психични отклонения: ажитация, безпокойство, делириум, халюцинации при човека



Отклонения в червения кръвен ред: анемия

Смущения в дихателната система: апнея, бронхоспазъм, диспнея, хиперкапния, хиповентилация, хипоксия, застой в белия дроб

Проблеми с кожата и придатъците ѝ: повишено потене

Смущения в зрението: фотопсия, зрителни смущения

4.9 Предозиране

Поносимостта към dexmedetomidine hydrochloride се споменава в изследване, в което при здрави доброволци са измерени плазмени концентрации от 1,8 до 13 пъти над границата на терапевтичните концентрации. Най-забележителните явления, наблюдавани при двама индивиди с най-високите плазмени концентрации са били I-ва степен AV-блок и II-ра степен сърдечен блок. Не са регистрирани никакви хемодинамични отклонения във връзка с AV-блока, като сърдечния блок се е самоизлекувал спонтанно в рамките на една минута.

От петима пациенти, докладвани със свръхдозирание на dexmedetomidine hydrochloride във фаза II / III на клинично изпитване за седирание в ОАРИЛ, двама не са имали никакви симптоми, двама са имали брадикардия със или без хипотония; и един, който е имал 20 пъти по-висока концентрация от терапевтичната, е имал сърдечен арест, от който се е възстановил.

Поради факта, че dexmedetomidine hydrochloride има способността да усилва брадикардията, предизвикана от вагусовата стимулация, клиницистите трябва да са подготвени за интервенция. В клинични изпитвания се посочва, че atropine и glycopyrrolate са ефективни в лечението на предизвиканата от Precedex брадикардия.

5 Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Dexmedetomidine е високо селективен alpha 2-адренорецепторен агонист с широк спектър от фармакологични характеристики. Той действа седиращо и аналгезиращо без да подтиска дишането като позволява на пациентите да бъдат будни и съдействат на лечението си. Допълнителните му симпатолитични характеристики включват: намаляване чувството на страх, стабилност в хемодинамиката, притъпяване на отговора към стрес-хормона



(кортизол), и понижаване на вътреочното налягане.

Приема се, че седативното действие на dexmedetomidine се медира предимно от постсинаптичните alpha 2-адренорецептори, които на свой ред активират инхибиращия и чувствителен на коклюшния токсин G - протеин, при което се повишава пропускливостта през калиевите канали. Мястото, където dexmedetomidine оказва своето седативно действие се счита, че е locus ceruleus. Приема се, че аналгетичното действие се осъществява по подобен механизъм в мозъка и на ниво спинални нерви.

Селективността към alpha 2-адренорецепторите се демонстрира при бавно прилагане на ниски и средни дози. Наблюдавана е активност на alpha 1 и alpha 2 рецепторите при бързо приложение в много високи дози. Dexmedetomidine няма афинитет към бета-адренергичните рецептори, мускариновите, допаминергичните, или серотониновите рецептори.

В клиничните изпитвания с пациенти, нуждаещи се от интензивно лечение се сочи, че пациентите приемали dexmedetomidine са постигнали желаното ниво на седирание и са били по-малко изплашени, а освен това са се нуждаели в много по-малка степен от аналгезия. Освен това, те лесно се будят, контактни са и са ориентирани, което улеснява тяхното обслужване. В I фаза на клинично изпитване, на здрави доброволци, dexmedetomidine не причинява подтискане на дишането и демонстрира забавяне на сърдечната честота и понижаване на кръвното налягане в отговор на повишения стрес. Тези ефекти се потвърждават в III фаза на клинично изпитване на пациенти в ОАРИЛ.

В две III фази на клинични изпитвания за седирания ефект на dexmedetomidine в ОАРИЛ е проведено сравнение за ефектите на dexmedetomidine hydrochloride с плацебо, включващо propofol или midazolam като медикаменти за седирание.

Резултатите от тези изследвания предоставят уникалния профил на dexmedetomidine hydrochloride.

Седирание

Пациентите, третирани с dexmedetomidine hydrochloride достигат клинични нива на седирание, измерени по скалата на Ramsay, а освен това се пробуждат лесно и са контактни. Статистически достоверно е твърдението, че третираните с dexmedetomidine hydrochloride пациенти се нуждаят в по-малка степен от медикаменти за седирание в сравнение с плацебо-пациентите.

Освен това, поне 60% от третираните с dexmedetomidine



hydrochloride пациенти не се нуждаят от midazolam или propofol за достигане на желаното клинично ниво на седирание, докато приблизително 60 % от плацебо-пациентите се нуждаят от > 4 mg midazolam или > 50 mg propofol.

Не са наблюдавани статистически значими разлики в дихателната честота или в нежеланите лекарствени реакции от страна на белия дроб между различните групи.

Аналгезия (Обезболяване)

Статистически достоверно е, че третираните с dexmedetomidine hydrochloride пациенти се нуждаят от по-ограничено третиране с аналгетици (морфин) в сравнение с плацебо-пациентите в ОАРИЛ.

Ограничаване на страховите изживявания

Със статистическа достоверност се твърди, че третираните с dexmedetomidine hydrochloride пациенти са проявили по-малко страхови изживявания в сравнение с плацебо-пациентите. Резултатът, изразен като среден % по скалата на Ramsay (оценка на страха, агитацията, или неуморимостта на пациента), за групата с dexmedetomidine hydrochloride (4%) е по-малък от резултата за плацебо-групата (7%) - статистическата достоверност ($p < 0,0001$).

Стабилност на хемодинамиката

Третираните с dexmedetomidine hydrochloride пациенти са показали по-ниски стойности на кръвното налягане и сърдечната честота, смекчавайки свързаните със стреса покачвания в кръвното налягане и сърдечната честота, наблюдавани при групата на плацебо-пациентите.

Допълнителни изследвания

Понижаване на вътреочното налягане

Ако се прилага локално и само в едното око (едностранно), dexmedetomidine hydrochloride предизвиква двустранно, доза-зависимо понижаване на вътреочното налягане при зайци.

Клинични изпитвания

Седирание в ОАРИЛ

Dexmedetomidine hydrochloride е оценяван в три двойно слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания в хирургични ОАРИЛ, включващи 766 рандомизирани пациенти.

387 от тях са получавали dexmedetomidine hydrochloride. В изпитванията dexmedetomidine hydrochloride е бил титруван до постигане на желаното ниво на седирание, като е използвана натоваарваща доза от 1,0 μg /kg в първите 10 минути, последвана от



поддържаща инфузия в доза 0,2 до 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$. Дози от порядъка на 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ са били употребявани за 24 часова инфузия. Резултатите от тези изследвания показват статистически достоверно понижение на употребата на успокоителни медикаменти и аналгетици (морфин), в сравнение с плацебо-групата. Най-малко 60% от третираните с dexmedetomidine hydrochloride пациенти не са се нуждаели от midazolam или propofol за достигане на клинично изявените нива на седирание, в сравнение с приблизително 60% от плацебо-пациентите, на които са били необходими > 4 mg midazolam или > 50 mg propofol. Резултатите сочат за значително по-малко случаи на страхови изживявания, липса на дихателна депресия, и чувствително улесняване обслужването на болните в сравнение с групата на плацебо.

Периоперативни изследвания

Dexmedetomidine hydrochloride е оценен в седем клинични изпитвания, включващи общо 1199 пациенти, като 761 от тях са получавали dexmedetomidine hydrochloride. Първоначално е била използвана натоварваща доза, последвана от поддържаща инфузия до постигане на таргетни концентрации от 0,15; 0,3 или 0,6 $\mu\text{g}/\text{m}$, прилагани като непрекъсната инфузия 15 минути преди въвеждане в анестезията и употребявани до определяне на MAC - отговор, до края на хирургичната интервенция, или 1, 2, 6, или 12 часа постоперативно. Dexmedetomidine hydrochloride се понася добре по време на пред-, интра- и постоперативния период.

5.2 Фармакокинетични свойства

При прилагане на Primadex, dexmedetomidine показва следните фармакокинетични характеристики: бързо фазово разпределение с време на полуразпределение ($t_{1/2a}$) от около 6 минути; крайно време на полуелиминиране ($t_{1/2}$) приблизително два часа; steady-state обем на разпределение (V_{ss}) приблизително 118 литра.

Величината на клирънса е определена около 39 l/h. Средното телесно тегло при определяне на посочения клирънс е било 72 kg. Dexmedetomidine се елиминира предимно под формата на метаболити като 95% от радиоактивно маркираната доза се екскретра с урината и 4% в изпражненията. Най-големият дял на екскретиращите се метаболити е на глюкуронидите.

Свързването на dexmedetomidine hydrochloride с плазмените протеини се измерва в плазмата на нормални здрави индивиди от мъжки и женски пол както следва: средно 94% и е непроменяемо при прилагането на различни дози. Степента на свързване с протеините е еднаква при мъжете и жените. Фракцията на dexmedetomidine hydrochloride, свързан с плазмените протеини е



статистически достоверно по-висока при хората с увредена чернодробна функция в сравнение със здравите индивиди. Възможността от изместване на dexmedetomidine hydrochloride от fentanyl, ketorolac, theophylline, digoxin и lidocaine е изследвана *in vitro*, показвайки незначителни промени в свързването на dexmedetomidine hydrochloride с плазмените протеини. Възможността от изместване на phenytoin, warfarin, ibuprofen, propranolol, theophylline и digoxin от dexmedetomidine hydrochloride също е изследвана *in vitro* и е установено, че нито едно от тези вещества не е изместено значително при свързването му с плазмените протеини от dexmedetomidine hydrochloride. Не е обичайно за dexmedetomidine hydrochloride да предизвиква значителни клинични промени в свързването с плазмените протеини на споменатите лекарства.

Чернодробно увреждане

При пациенти с различна степен на увреждане на черния дроб (Клас А, В или С по Child-Pugh) стойностите на клирънса са били по-ниски от колкото при здрави индивиди. Средните стойности на клирънса при хора с леки, средни или тежки чернодробни увреждания са били съответно 74%, 64% и 53% от наблюдаваните при нормални здрави индивиди. Средните клирънсови стойности за свободното лекарство са били съответно 59%, 51% и 32% от наблюдаваните при нормални здрави хора. Въпреки, че dexmedetomidine hydrochloride има доза-зависим ефект, се налага обсъждане за намаляване на дозата в зависимост от степента на чернодробното увреждане.

Бъбречно увреждане

При хората с тежко бъбречно увреждане фармакокинетиката на dexmedetomidine hydrochloride (C_{max} , T_{max} , AUC, t , CL и V_{ss}) не се различава от тази при здравите индивиди.

Пол

Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на dexmedetomidine hydrochloride при двата пола.

При напреднала възраст

Фармакокинетичният профил на dexmedetomidine hydrochloride не се променя с възрастта.

Педиатрия

Фармакокинетичният профил на dexmedetomidine hydrochloride при деца не е изследван.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза, Мутагенеза, Увреждане на оплодителната способност

Не са провеждани изследвания за карциногенеза върху животни с dexmedetomidine hydrochloride.

Dexmedetomidine не е мутагенен *in vitro*, с или без метаболитна активност, като това е доказано и по двете методики - bacterial reverse mutation assay (E. coli и Salmonella), или mammalian cell forward mutation assay (mouse lymphoma). Няма доказателства за кластогенност при проведените *in vitro* методи за кластогенност (човешки лимфоцити), със или без метаболитна активност. Няма доказателства за кластогенност в проведения *in vivo* микронуклеотест на мишки в дози около 250 µg /kg (15 пъти по-високи от препоръчаната максимална дневна доза за хора). Има доказателства за кластогенна активност при *in vivo* микронуклеотестът на мишки в доза 5,000 µg /kg, но тази доза предизвиква дълбока и продължителна хипотермия, която може да доведе до подобни резултати.

Dexmedetomidine не засяга репродуктивния капацитет или фертилността на мъжки или женски плъхове след ежедневно подкожно прилагане на дози около 54 µg /kg/d за 70+ или 14+ дни, съответно, което е три пъти препоръчаната максимална доза от 17,8 µg /kg/d при човека. Dexmedetomidine не засяга репродуктивния капацитет или фертилността в F1 на женски плъхове, получавали лекарството в доза 32 µg /kg/d подкожно (16 гестационен ден от 25-я ден на постпарталния период), което е приблизително два пъти препоръчаната максимална доза при от 17,8 µg /kg/d при човека.

6. Фармацевтични данни.

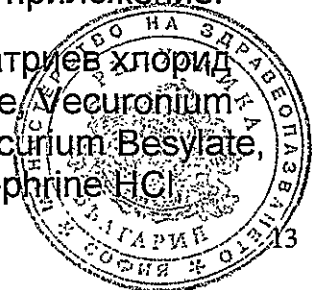
6.1 Списък на помощните вещества и техните количества:

Няма такива

6.2 Физико - химични несъвместимости

Dexmedetomidine hydrochloride е съвместим със следните инфузионни разтвори и лекарства за интравенозно приложение:

Лактатни Рингери, 5% Декстро́за във вода, 0,9% Натриев хлорид във вода, 20% Mannitol, Thiopental sodium, Etomidate, Vecuronium Bromide, Pancuronium Bromide, Succinylcholine, Atracurium Besylate, Mivacurium Chloride, Glycopyrrolate Bromide, Phenylephrine HCl.



Atropine Sulphate, Midazolam, Morphine Sulphate, Fentanyl Citrate, и плазмозаместители.

Изследвания за биосъвместимостта показват, че някои видове естествена гума могат да адсорбират dexmedetomidine hydrochloride. Независимо, че ефектът на dexmedetomidine hydrochloride е доза-зависим, се препоръчва да се използват компоненти със синтетична гума или покрити уплътнители от естествена гума.

Не е доказана съвместимостта на dexmedetomidine hydrochloride за едновременна употреба с кръв, серум, или плазма. Precedex не трябва да се смесва с други медицински продукти или разредители, освен споменатите по-горе.

6.3 Срок на годност (в опаковка, след прибавяне на разтворител и/или след първоначално отваряне, ако е необходимо)

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Не са необходими специални условия на съхранение. Да се съхранява при контролирана стайна температура, между 15 и 30°C (59 до 86°F).

6.5 Данни за опаковката

Вторична опаковка: картонена кутия, в която има 5 x 2 ml стъклени флакони

Първична опаковка: стъклен, прозрачен флакон от 2 ml с гумена запушалка и пластмасов предпазител

6.6 Препоръки при употреба

При прилагане на dexmedetomidine hydrochloride трябва да се използва устройство за контролирана инфузия. При боравене с dexmedetomidine hydrochloride винаги трябва да се спазват правилата на стриктна асептика.

Приготвянето на инфузионните разтвори е еднакво, независимо дали се касае за натоварваща или поддържаща доза.

За да се приготви инфузионния разтвор, трябва да се изтеглят 2 ml dexmedetomidine hydrochloride концентрат за инфузионен разтвор и да се прибавят към 48 ml 0,9% p-p на натриев хлорид до 50 ml. Да



се разклати леко до получаване на еднородна смес. При прилагане на dexmedetomidine hydrochloride трябва да се използва устройство за контролирана инфузия.

След разреждането dexmedetomidine hydrochloride трябва да се приложи незабавно и да бъде унищожен след 24- я час.

Препаратите за парентерална употреба трябва да се инспектират визуално за наличие на частички и промяна в цвета преди да бъдат прилагани.

7 Име и адрес на производителя

ABBOTT LABORATORIES, NORTH CHICAGO, IL 60064, USA

8 Притежател на разрешението за употреба

ABBOTT LABORATORIES S.A., Baar, Switzerland

9 Страни, в които лекарственото средство е регистрирано

САЩ, Аржентина, Бразилия, Колумбия, Гватемала, Кувейт, Перу, Пуерто Рико, Сингапур, Уругвай

10 Първа регистрация на лекарственото средство - посочват се страна и дата

САЩ , 17Декември 1999 г.

