

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexmedetomidine B. Braun 100 mikrogrammaa/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää deksmedetomidinihydrokloridia määrän, joka vastaa 100 mikrogrammaa deksmedetomidiniä.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää deksmedetomidinihydrokloridia määrän, joka vastaa 200 mikrogrammaa deksmedetomidiniä.

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää deksmedetomidinihydrokloridia määrän, joka vastaa 400 mikrogrammaa deksmedetomidiniä.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää deksmedetomidinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1 000 mikrogrammaa deksmedetomidiniä.

Lopullisen liuoksen pitoisuus laimennuksen jälkeen on joko 4 mikrogrammaa/ml tai 8 mikrogrammaa/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 35,4 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön liuos, jonka pH on 4,5–7,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla, jotka eivät tarvitse syvempää sedaatiota kuin tasoa, jossa potilas on heräteltävissä puhuttelemalla (vastaa Richmond Agitation-Sedation Scale- eli RASS-asteikolla pisteitä 0 – –3).

Sedaatio aikuisilla intuboitomilla potilailla ennen sellaisia diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä ja/tai sellaisten toimenpiteiden aikana, jotka vaativat sedaatiota (toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä).

4.2 Annostus ja antotapa

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla, jotka eivät tarvitse syvempää sedaatiota kuin tasoa, jossa potilas on heräteltävissä puhuttelemalla (vastaa Richmond Agitation-Sedation Scale- eli RASS-asteikolla pisteitä 0 – –3).

Vain sairaalakäyttöön. Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta saavat antaa vain tehohoitopotilaiden hoitoon perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset.

Annostus

Jo intuboidut ja sedatoidut potilaat voidaan vaihtaa saamaan deksmedetomidiinia aluksi infuusionopeudella 0,7 mikrogrammaa/kg/h. Sen jälkeen annosta voidaan potilaan vasteesta riippuen muuttaa asteittain annosvälillä 0,2–1,4 mikrogrammaa/kg/h, kunnes saavutetaan haluttu sedaatiotaso. Heikkokuntoisten potilaiden kohdalla on harkittava pienempää infuusion aloitusnopeutta. Deksmedetomidiini on hyvin voimakasvaikutteinen, ja infuusionopeus ilmoitetaan tuntia kohti. Annoksen muuttamisen jälkeen voi kestää jopa tunnin, ennen kuin vakaa sedaatiotaso taas saavutetaan.

Enimmäisannos

Enimmäisannosta 1,4 mikrogrammaa/kg/h ei saa ylittää. Jos deksmedetomidiinin enimmäisannoksella ei saavuteta riittävästä sedaatiota, on siirryttävä käyttämään vaihtoehtoisia sedatiivia.

Dexmedetomidine B. Braun -kylästysannoksen käyttöä ei suositella tehohoitopotilaiden sedaatiossa, koska siihen liittyy haittavaikutusten lisääntymistä. Propofolia tai midatsolaamia voidaan antaa tarvittaessa, kunnes deksmedetomidiinin kliiniset vaikutukset tulevat esiin.

Käyttöaika

Dexmedetomidine B. Braun -valmisteen käytöstä yli 14 päivän ajan ei ole kokemusta.

Dexmedetomidine B. Braun -valmisteen käyttämistä tätä pidempään on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

Sedaatio aikuisilla intuboitamattomilla potilailla ennen sellaisia diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä ja/tai sellaisten toimenpiteiden aikana, jotka vaativat sedaatiota (toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä).

Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat perehtyneet leikkaussalissa tai diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä tehtävään anestesiaan. Kun Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta käytetään sedaatioon potilaan ollessa hereillä, henkilön, joka ei osallistu diagnostisen tai kirurgisen toimenpiteen toteuttamiseen, on seurattava potilasta jatkuvasti. Potilasta on seurattava jatkuvasti hypotension, hypertension, bradykardian, hengityslaman, hengitystieobstruktion, apnean, hengenahdistuksen ja/tai happidesaturaaation varhaisten merkkien varalta (ks. kohta 4.8).

Lisähappea on oltava saatavilla ja annettava välittömästi, jos aiheellista. Happisaturaatiota on seurattava pulssioksimetrillä.

Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta annetaan aloitusinfuusiona ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona. Toimenpiteestä riippuen samanaikainen paikallispuudutus tai analgesia saattaa olla tarpeen toivotun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Lisäanalgeetteja tai -sedatiiveja (esim. opioideja, midatsolaamia tai propofolia) suositellaan, jos toimenpide on kivulias tai syvempi sedaatio on tarpeen. Dexmedetomidine B. Braun -valmisteen farmakokineettinen jakautumisen puoliintumisaika on arviolta noin 6 minuuttia. Tämä voidaan ottaa huomioon muiden annettujen lääkkeiden vaikutusten lisäksi, kun arvioidaan asianmukaista aikaa, joka tarvitaan titraamiseen Dexmedetomidine B. Braun -valmisteen toivotun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

Toimenpidesedaation aloittaminen

Aloitusinfuusio 1,0 mikrogrammaa/kg 10 minuutin aikana. Jos kyseessä on vähemmän invasiivinen toimenpide, kuten silmäleikkaus, aloitusinfuusio voi soveltua 0,5 mikrogrammaa/kg 10 minuutin aikana.

Toimenpidesedaation ylläpito

Ylläpitoinfuusio aloitetaan yleensä annostuksella 0,6–0,7 mikrogrammaa/kg/h ja titrataan toivotun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi annosalueella 0,2–1 mikrogrammaa/kg/h. Ylläpitoinfuusion nopeutta on muutettava sedaation tavoitetason saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurentunut hypotension riski (ks. kohta 4.4), mutta saatavilla oleva rajallinen tieto toimenpidesedaatiosta ei viittaa hypotension selkeään annosriippuvuuteen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille.

Maksan vajaatoiminta

Deksmedetomidini metaboloituu maksassa, joten sitä on käytettävä varoen maksan vajaatoimintapotilaille. Heillä voidaan harkita pienemmän ylläpitoannoksen käyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Dexmedetomidine B. Braun -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Laskimoon.

Dexmedetomidine B. Braun on annettava laimennettuna infuusiona laskimoon infuusiolaitteistolla. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- II-III asteen AV-katkos (ilman tahdistinta)
- Kontrollitoimaton hypotensio
- Akuutit aivoverenkiertohäiriöt

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuranta

Dexmedetomidine B. Braun on tarkoitettu käytettäväksi tehohoidossa, leikkaussalissa ja diagnostisten toimenpiteiden aikana. Käyttöä muissa olosuhteissa ei suositella. Kaikkien potilaiden sydämen toimintaa on monitoroitava jatkuvasti Dexmedetomidine B. Braun -infuusion aikana. Hengitystä on seurattava hengityslaman ja joissain tapauksissa hengityskatkoksen riskin takia, jos potilasta ei ole intuboitu (ks. kohta 4.8).

Deksmedetomidiniin käytön jälkeen toipumiseen kuluneen ajan on ilmoitettu olevan noin yksi tunti. Kun valmistetta käytetään polikliinisesti, potilaan tarkkaa seurantaa on jatkettava vähintään tunnin ajan (tai pidempään potilaan tilan perusteella). Lääkärin on jatkettava seurantaa tämän jälkeen vielä tunnin ajan potilaan turvallisuuden varmistamiseksi.

Yleiset varotoimet

Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta ei saa antaa bolusannoksena, eikä kyllästysannosta suositella tehohoidossa. Tästä syystä on valmistauduttava käyttämään vaihtoehtoista sedatiivia akuutin agitaation pitämiseksi hallinnassa tai toimenpiteiden aikana, etenkin hoidon ensimmäisten tuntien aikana. Toimenpideseadaation aikana voidaan antaa muuta sedatiivia pienenä bolusannoksena, jos sedaatiotasoa on syvennettävä nopeasti.

Joidenkin Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta saaneiden potilaiden on stimuloitaessa havaittu olevan heräteltävissä ja valppaita. Tätä ei ole syytä pitää merkinä hoidon tehottomuudesta, jos muita kliinisiä oireita ja löydöksiä ei ole.

Deksmedetomidini ei yleensä aiheuta syvää sedaatiota, ja potilaat ovat helposti heräteltävissä. Tästä syystä deksmedetomidini ei sovi potilaille, jotka eivät siedä tällaista vaikutusprofiilia, kuten potilaille, jotka tarvitsevat jatkuvaa syvää sedaatiota.

Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta ei tulisi käyttää yleisanestesian induktioon intubaatiota varten eikä sedaatioon lihasrelaksanttien käytön aikana.

Toisin kuin joillakin muilla sedatiiveilla, deksmedetomidinilla ei ole kouristuksia ehkäisevää vaikutusta, eikä se niin ollen estä perussairauksiin liittyvää kohtaustoimintaa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos deksmedetomidiniä käytetään yhdessä muiden sedatiivisten tai kardiovaskulaaritoimintaan vaikuttavien aineiden kanssa, sillä additiivisia vaikutuksia saattaa esiintyä.

Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta ei suositella potilaan säätelyä sedaatioon. Riittäviä tietoja ei ole saatavilla.

Kun Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta käytetään polikliinisesti, potilas kotiutetaan normaalisti soveltuvan kolmannen osapuolen huollettavaksi. Potilasta on neuvottava olemaan ajamatta ja tekemättä muita vaarallisia toimia ja, jos mahdollista, välttämään muiden mahdollisesti sedatoivien aineiden käyttöä (esim. bentsodiatsepiinit, opioidit, alkoholi) asianmukaisen ajanjakson ajan deksmedetomidinin havaittujen vaikutusten, toimenpiteen, samanaikaisten lääkitysten, potilaan iän ja potilaan tilan perusteella.

Varovaisuutta on noudatettava, kun deksmedetomidiniä annetaan iäkkäille potilaille. Yli 65-vuotiaat iäkkäät potilaat saattavat olla alttiimpia hypotensiolle toimenpidettä varten annettavan deksmedetomidinin käytön yhteydessä (kyllästysannos mukaan lukien). Annoksen pienentämistä on harkittava. Ks. kohta 4.2.

Sydän- ja verisuonivaikutukset ja varotoimet

Deksmedetomidini alentaa syketiheyttä ja verenpainetta sentraalisen sympatolyttisen vaikutuksen välityksellä, mutta suurempina pitoisuuksina se aiheuttaa perifeeristä vasokonstriktiota, jonka seurauksena on hypertensio (ks. kohta 5.1). Tästä syystä deksmedetomidini ei sovi potilaille, joiden kardiovaskulaarinen tila on vaikeasti epästabili.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa deksmedetomidiniä potilaille, joilla on entuudestaan bradykardia. Dexmedetomidine B. Braun -valmisteen käytöstä on hyvin rajallisesti tietoa potilailla, joiden syketiheys on < 60 lyöntiä/min. Näiden potilaiden kohdalla on noudatettava erityistä varovaisuutta. Bradykardia ei normaalisti vaadi hoitoa, mutta reagoi yleensä tarvittaessa antikolinergiseen lääkitykseen tai annoksen pienentämiseen. Potilaat, joilla on hyvä fyysinen kunto ja hidas leposyke, saattavat olla erityisen herkkiä alfa₂-agonistien bradykardiaa aiheuttaville vaikutuksille, ja ohimeneviä sinus pysähdyksiä on ilmoitettu. Myös sydämenpysähdyksiä, joita on usein edeltänyt bradykardia tai eteis-kammiokatkos, on ilmoitettu (ks. kohta 4.8).

Deksmedetomidiinin hypotensiivinen vaikutus saattaa olla merkittävämpi potilailla, joilla on jo ennestään hypotensio (etenkin, jos potilas ei reagoi vasopressoreihin), hypovolemia, krooninen hypotensio tai pienentynyt toiminnallinen reservi, kuten potilailla, joilla on vaikea kammio toiminnan häiriö, ja iäkkäillä potilailla. Erityinen varovaisuus on aiheellista näissä tapauksissa (ks. kohta 4.3). Hypotensio ei yleensä vaadi erityishoitoa, mutta tarvittaessa on oltava valmius annoksen pienentämiseen, nesteytykseen ja/tai vasopressorien käyttöön.

Potilaiden, joiden perifeerisen autonomisen hermoston toiminta on heikentynyt (esim. selkäydinvaurion vuoksi), hemodynaamikka saattaa muuttua voimakkaammin deksmedetomidiinin aloituksen jälkeen, ja näitä potilaita tulisi hoitaa varoen.

Ohimenevää hypertensiota on havaittu pääasiassa kyllästysannoksen aikana liittyen deksmedetomidiinin perifeerisiin vasokonstriktiivisiin vaikutuksiin. Kyllästysannosta ei suositella tehohoito potilaiden sedaatioissa. Hypertension hoito ei ole yleensä ollut tarpeen, mutta jatkuvan infuusion hidastaminen saattaa olla aiheellista.

Suurempien pitoisuuksien aiheuttamalla paikallisella vasokonstriktiolla saattaa olla suurempi merkitys potilailla, joilla on iskeeminen sydäntauti tai vaikea aivoverisuonisairaus. Heidän tilaansa on seurattava tarkasti. Annoksen pienentämistä tai annon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla on sydänlihaks- tai aivoiskemian merkkejä.

Varovaisuutta suositellaan mahdollisen hypotension ja bradykardian suurentuneen riskin takia, kun deksmedetomidiinia annetaan samanaikaisesti spinaali- tai epiduraalianestesian kanssa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa on noudatettava varovaisuutta, sillä hidastuneesta deksmedetomidiinin puhdistumasta johtuen liian suuri annostus voi suurentaa haittavaikutusten ja liiallisen sedaation riskiä tai pitkittää valmisteen vaikutusta.

Potilaat, joilla on neurologisia häiriöitä

Deksmedetomidiinin käytöstä vaikeissa neurologisissa tiloissa (kuten päävamman yhteydessä ja neurokirurgisen toimenpiteen jälkeen) on vain rajallisesti kokemusta. Valmistetta on käytettävä näissä tilanteissa varoen, etenkin, jos syvä sedaatio on tarpeen. Deksmedetomidiini saattaa heikentää aivoverenkiertoa ja laskea aivopainetta, mikä on otettava huomioon hoitoa valittaessa.

Muut

Alfa₂-agonistien käyttöön on harvoin liittynyt vieroitusoireita, kun pitkäaikainen käyttö on lopetettu äkillisesti. Tämä mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee agitaatiota ja hypertensiota pian deksmedetomidiinin käytön lopettamisen jälkeen.

Deksmedetomidiini saattaa aiheuttaa hypertermiaa, johon tavanomaiset jäähdytysmenetelmät eivät välttämättä tehoa. Dexmedetomidine B. Braun -hoito on lopetettava, jos potilaalla on jatkuvasti selittämätöntä kuumetta, eikä hoitoa suositella malignille hypertermialle herkille potilaille.

Apuaineita koskevat varoitukset/varotoimet

Dexmedetomidine B. Braun sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 2 ml:n ja 4 ml:n ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 35,4 mg natriumia per 10 ml:n ampulli, mikä vastaa 1,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Deksmedetomidiniin samanaikainen käyttö anestesia-aineiden, sedatiivien, unilääkkeiden ja opioidien kanssa aiheuttaa todennäköisesti vaikutusten voimistumista. Tämä koskee mm. sedatiivisia, anesteettisia ja sydän- ja hengitystoimintaan kohdistuvia vaikutuksia. Spesifiset tutkimukset ovat vahvistaneet voimistuneita vaikutuksia isofluraanin, propofolin, alfentaniilin ja midatsolaamin käytön yhteydessä.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu deksmedetomidiniin ja isofluraanin, propofolin, alfentaniilin ja midatsolaamin välillä. Samanaikaisen käytön yhteydessä voi olla tarpeen pienentää deksmedetomidiniin tai samanaikaisesti käytettävän anestesia-aineen, sedatiivin, unilääkkeen tai opioidin annosta mahdollisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten vuoksi.

Deksmedetomidiniin kykyä estää CYP-entsyymejä (esim. CYP2B6-entsyymiä) on tutkittu ihmisen maksamikrosomeilla (inkubaatiotutkimuksissa). *In vitro* -tutkimus viittaa siihen, että deksmedetomidinilla ja pääasiassa CYP2B6-välitteisesti metaboloituvilla substraateilla voi olla yhteisvaikutuksia *in vivo*.

Deksmedetomidiniin havaittiin indusoivan CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymejä *in vitro*, eikä *in vivo* -induktion mahdollisuutta voida sulkea pois. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

Hypotensiivisten ja bradykardiaa aiheuttavien vaikutusten mahdollinen voimistuminen on otettava huomioon potilailla, jotka saavat muita kyseisiä vaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esim. beetasalpaajia. Esmololilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa additiiviset vaikutukset olivat kuitenkin vähäisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja deksmedetomidiniin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Dexmedetomidine B. Braun -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa deksmedetomidinilla.

Imetys

Deksmedetomidiniin erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta pitoisuus on havaitsemisrajan alapuolella, kun hoidon lopettamisesta on kulunut 24 tuntia. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko deksmedetomidinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa deksmedetomidiniin ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Tietoa vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dexmedetomidine B. Braun -valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta ja tekemättä muita vaarallisia toimia asianmukaisen ajanjakson ajan sen jälkeen kun deksmedetominiidia on käytetty toimenpidesedaatioissa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla

Deksmedetomidiniin käytön yhteydessä yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia tehohoitopotilailla ovat hypotensio (noin 25 %:lla potilaista), hypertensio (noin 15 %:lla) ja bradykardia (noin 13 %:lla).

Hypotensio (noin 1,7 %:lla potilaista) ja bradykardia (noin 0,9 %:lla) olivat myös yleisimmät deksmedetomidiniin liittyneet vakavat haittavaikutukset satunnaistetuilla tehohoitopotilailla.

Toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä

Deksmedetomidinilla toteutetun toimenpidesedaation yhteydessä yleisimmän ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä (vaiheen III tutkimusten tutkimussuunnitelmiin sisältyivät etukäteen määritellyt rajat, jolloin verenpaineen, hengitystiheyden ja syketiheyden muutokset ilmoitettiin haittatapahtumiksi).

- hypotensio (55 % deksmedetomidiniiryhmässä vs. 30 % lumeryhmässä, kun midatsolaamia ja fentanylä käytettiin varalääkityksenä)

- hengityslama (38 % deksmedetomidiniiryhmässä vs. 35 % lumeryhmässä, kun midatsolaamia ja fentanylä käytettiin varalääkityksenä)

- bradykardia (14 % deksmedetomidiniiryhmässä vs. 4 % lumeryhmässä, kun midatsolaamia ja fentanylä käytettiin varalääkityksenä).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisten tehohoitotutkimusten yhdistetyistä tutkimustiedoista.

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain yleisimmästä alkaen seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

| | | |
|-------------------------------|-------------------|---|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Yleinen | Hyperglykemia, hypoglykemia |
| | Melko harvinainen | Metabolinen asidoosi, hypoalbuminemia |
| Psykkiset häiriöt | Yleiset | Agitaatio |
| | Melko harvinainen | Aistiharhat |
| Sydän | Hyvin yleinen | Bradykardia ^{1,2} |
| | Yleiset | Sydänlihaskemia tai sydäninfarkti, takykardia |
| | Melko harvinainen | Eteis-kammiokatkos ¹ , sydämen minuuttivauuden pieneneminen, |

| | | |
|---|-------------------|--|
| | | sydämenpysähdys ¹ |
| Verisuonisto | Hyvin yleinen | Hypotensio ^{1,2} , hypertensio ^{1,2} |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin yleinen | Hengityslama ^{2,3} |
| | Melko harvinainen | Hengenahdistus, hengityskatkos |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Pahoinvointi ² , oksentelu, suun kuivuus ² |
| | Melko harvinainen | Vatsan turvotus |
| Munuaiset ja virtsatiet | Tuntematon | Polyuria |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Vieroitusoireet, hypertermia |
| | Melko harvinainen | Hoidon tehottomuus, jano |

¹ Ks. kohta Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

² Haittavaikutus havaittiin myös toimenpidesedaatiotutkimuksissa

³ Ilmaantuvuus ”yleinen” tehohoito potilaiden sedaatiotutkimuksissa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisesti merkittävä hypotensio tai bradykardia on hoidettava kohdassa 4.4 kuvattujen ohjeiden mukaisesti.

Suhteellisen terveillä deksmedetomidiniä saaneilla ei-tehohoito potilailla bradykardia on joskus aiheuttanut sinuspysähdysten tai sinustoiminnan hetkellisen tauon. Oireet reagoivat jalkojenkohottamiseen ja antikolinergisiin lääkkeisiin, kuten atropiiniin ja glykopyrrolaattiin. Yksittäistapauksissa bradykardia on edennyt asystolejaksoksi potilailla, joilla on entuudestaan bradykardia. Myös sydämenpysähdys, jota on usein edeltänyt bradykardia tai eteis-kammioakatko, on ilmoitettu.

Kyllästysannoksen käyttöön on liittynyt hypertensiota, jota voidaan vähentää välttämällä kyllästysannoksen käyttöä, hidastamalla infuusionopeutta tai pienentämällä kyllästysannosta.

Pediatriset potilaat

Hoidon käyttöä teho-osasto-olosuhteissa enintään 24 tunnin ajan on arvioitu > 1 kk ikäisillä lapsilla lähinnä leikkausten jälkeen. Turvallisuusprofiili oli näillä potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Tiedot valmisteen käytöstä vastasyntyneillä (ikä 28–44 raskausviikkoa) ovat erittäin vähäisiä ja koskevat vain ≤ 0,2 mikrogrammaa/kg/h ylläpitoannoksia. Kirjallisuudessa on raportoitu yksi hypoterminen bradykardiatapaus vastasyntyneellä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Useita deksmedetomidiniin yliannostuksia on raportoitu sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoilletulon jälkeen. Suurimmat ilmoitetut deksmedetomidiniin infuusionopeudet näissä tapauksissa ovat olleet enintään 60 mikrogrammaa/kg/h 36 minuutin ajan 20 kk ikäisellä lapsella ja 30 mikrogrammaa/kg/h 15 minuutin ajan aikuisella. Yliannostuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat bradykardia, hypotensio, hypertensio, liiallinen sedaatio, hengityslama ja sydämenpysähdys.

Hoito

Jos yliannostukseen liittyy kliinisiä oireita, deksmedetomidini-infusiota on hidastettava tai se on keskeytettävä. Odotettavissa olevat vaikutukset ovat ensisijaisesti kardiovaskulaarisia, ja ne tulee hoitaa kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4). Korkeilla pitoisuuksilla hypertensio saattaa olla merkittävämpää kuin hypotensio. Kliinisissä tutkimuksissa sinuspysähdykset korjautuivat itsestään tai reagoivat atropiini- ja glykopyrrolaattihoitoon. Elvytystä tarvittiin yksittäistapauksissa, joissa huomattava yliannostus johti sydämenpysähdykseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut unilääkkeet, ATC-koodi: N05CM18

Deksmedetomidini on selektiivinen alfa₂-agonisti, jolla on useita farmakologisia ominaisuuksia. Sen sympatolyttinen vaikutus johtuu siitä, että noradrenaliinin vapautuminen sympaattisista hermopäätteistä vähenee. Sedatiiviset vaikutukset välittyvät locus coeruleuksen (aivorungossa sijaitseva tärkein noradrenerginen tumake) aktiopotentiaaliheyden hidastumisen kautta. Deksmedetomidinilla on analgeettisia ja anesteettisia/analgesian tarvetta vähentäviä vaikutuksia. Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat annosriippuvaisia. Hitaammalla infuusionopeudella sentraaliset vaikutukset ovat vallitsevia ja johtavat syketiheyden ja verenpaineen alenemiseen. Suuremmilla annoksilla periferiset vasokonstriktiiviset vaikutukset ovat vallitsevia, mikä suurentaa systeemistä verisuonivastusta ja kohottaa verenpainetta, kun taas bradykardiaa aiheuttava vaikutus korostuu entisestään. Deksmedetomidinilla ei juuri ole hengitystä lamaavia vaikutuksia, kun sitä annetaan monoterapiana terveille henkilöille.

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa postoperatiivisilla, aiemmin intuboiduilla ja midatsolaamilla tai propofolilla sedatoiduilla tehohoitopotilailla deksmedetomidini vähensi merkittävästi sekä varalääkityksenä käytettävän sedatiivin (midatsolaami tai propofoli) että opioidien tarvetta enintään 24 tuntia kestäväen sedaation aikana. Useimmat deksmedetomidiniä saaneet potilaat eivät tarvinneet muuta sedatiivista hoitoa. Potilaat pystyttiin ekstuboimaan onnistuneesti keskeyttämättä deksmedetomidini-infusiota. Muualla kuin tehohoito-oloissa tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että deksmedetomidiniä voidaan antaa turvallisesti intuboitomattomille potilaille, jos riittävästä monitoroinnista huolehditaan.

Sedaation tavoitealueella oloaika oli deksmedetomidiniä käytettäessä samaa luokkaa kuin midatsolaamilla (suhde 1,07; 95 %:n lv 0,971, 1,176) ja propofolilla (suhde 1,00; 95 %:n lv 0,922, 1,075), kun käyttöä arvioitiin lähinnä ei-kirurgisilla potilailla, jotka tarvitsivat pitkäkestoista, kevyttä tai kohtalaista sedaatiota (RASS 0 – -3) teho-osastolla enintään 14 päivän ajan.

Deksmedetomidiini lyhensi hengityskonehoidon kestoa midatsolaamiin verrattuna ja ekstubaatioon kuluva aikaa midatsolaamiin ja propofoliin verrattuna. Sekä propofoliin että midatsolaamiin verrattuna potilaat olivat helpommin heräteltävissä ja yhteistyökykyisempiä ja pystyivät paremmin kertomaan, oliko heillä kipuja. Deksmetomidiinia saaneilla potilailla oli useammin hypotensiota ja bradykardiaa, mutta vähemmän takykardiaa kuin midatsolaamia saaneilla potilailla. Deksmetomidiinia saaneilla oli useammin takykardiaa, mutta yhtä usein hypotensiota kuin propofolia saaneilla potilailla. CAM-ICU-menetelmällä arvioitu delirium väheni deksmedetomidiinilla tutkimuksessa, jossa sitä verrattiin midatsolaamiin. Deliriumiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin deksmedetomidiinilla kuin propofolilla. Potilaat, jotka poistettiin tutkimuksesta riittämättömän sedaation takia, siirrettiin joko propofoli- tai midatsolaamihoitoon. Riittämättömän sedaation riski oli suurentunut potilailla, joita oli vaikea sedatoida tavanomaisella hoidolla juuri ennen lääkityksen vaihtamista.

Valmisteen tehosta 1 kk – ≤ 17 v ikäisillä lapsilla saatiin näyttöä kontrolloiduilla annoksilla tehdyssä tehohoitotutkimuksessa, jossa oli lähinnä postoperatiivisia potilaita. Noin 50 % deksmedetomidiinihoitoa saaneista potilaista ei tarvinnut midatsolaamia varalääkkeenä. Hoidon mediaanikesto oli 20,3 tuntia, eikä hoitoa annettu yli 24 tunnin ajan. Yli 24 tuntia kestävästä hoidosta ei ole tietoja. Tiedot valmisteen käytöstä vastasyntyneillä (ikä 28–44 raskausviikkoa) ovat erittäin vähäisiä ja koskevat vain pieniä annoksia (≤ 0,2 mikrogrammaa/kg/h) (ks. kohdat 5.2 ja 4.4). Vastasyntyneet saattavat olla erityisen herkkiä deksmedetomidiinin bradykardiaa aiheuttaville vaikutuksille, jos heillä on hypotermiaa tai jos sydämen minuuttitilavuus on syketiheydestä riippuvainen.

Tehohoitopotilailla tehdyissä, kaksoissokkoutetuissa, vertailuvalmisteella kontrolloiduissa tutkimuksissa kortisolisuppression ilmaantuvuus oli deksmedetomidiiniryhmässä (n = 778) 0,5 % ja sekä midatsolaami- (n = 338) että propofoliryhmässä (n = 275) 0 %. Tapahtuman vaikeusaste oli yhdessä tapauksessa lievä ja kolmessa tapauksessa keskivaikea.

Toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä

Deksmedetomidiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin sedaatioissa intuboitamattomilla potilailla ennen kirurgisia ja diagnostisia toimenpiteitä ja/tai niiden aikana kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa.

Tutkimuksessa 1 potilaat, joille tehtiin elektiivinen leikkaus/toimenpide valvotussa anestesiassa ja paikallispuudutuksessa / regionaalisessa anestesiassa, satunnaistettiin saamaan deksmedetomidiinia aloitusinfuusiona joko 1 mikrogrammaa/kg (n = 129) tai 0,5 mikrogrammaa/kg (n = 134) tai lumetta (fysiologista suolaliuosta; n = 63) 10 minuutin aikana ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona, joka aloitettiin annostuksella 0,6 mikrogrammaa/kg/h. Tutkimuslääkkeen ylläpitoinfuusio voitiin titrata tasolta 0,2 mikrogrammaa/kg/h tasolle 1 mikrogrammaa/kg/h. Sedaation tavoitetaso (OAAS-pisteet [Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale] ≤ 4) ilman varalääke midatsolaamin käyttötarvetta saavutettiin 54 %:lla potilaista, jotka saivat deksmedetomidiinia 1 mikrogrammaa/kg, ja 40 %:lla potilaista, jotka saivat deksmedetomidiinia 0,5 mikrogrammaa/kg. Lumetta saaneilla tavoitetaso saavutettiin 3 %:lla. Varalääke midatsolaamia tarvitsemattomien tutkittavien osuuden riskiero lumeryhmään verrattuna oli deksmedetomidiini 1 mikrogrammaa/kg -ryhmään satunnaistetuilla 48 % (95 %:n lv: 37–57 %) ja deksmedetomidiini 0,5 mikrogrammaa/kg -ryhmään satunnaistetuilla 40 % (95 %:n lv: 28–48 %). Varalääke midatsolaamin annoksen mediaani (annosalue) oli 1,5 mg (0,5–7,0 mg) deksmedetomidiini 1,0 mikrogrammaa/kg -ryhmässä, 2,0 mg (0,5–8,0 mg) deksmedetomidiini 0,5 mikrogrammaa/kg -ryhmässä ja 4,0 mg (0,5–14,0 mg) lumeryhmässä. Varalääke midatsolaamin keskiannoksen ero lumeeseen verrattuna oli deksmedetomidiini 1 mikrogrammaa/kg -ryhmässä –3,1 mg (95 %:n lv: –3,8; –2,5) ja deksmedetomidiini 0,5 mikrogrammaa/kg -ryhmässä –2,7 mg (95 %:n lv: –3,3; –2,1). Tulokset olivat suotuisat deksmedetomidiinin kannalta. Ensimmäiseen varalääkeannokseen kuluneen ajan mediaani oli 114 minuuttia deksmedetomidiini 1,0 mikrogrammaa/kg -ryhmässä, 40 minuuttia deksmedetomidiini 0,5 mikrogrammaa/kg -ryhmässä ja 20 minuuttia lumeryhmässä.

Tutkimuksessa 2 potilaat, joille tehtiin intubaatio kuituoptiikkaa käyttäen paikallispuudutuksessa potilaan ollessa hereillä, satunnaistettiin saamaan deksmedetomidiinia aloitusinfusiona 1 mikrogrammaa/kg ($n = 55$) tai lumetta (fysiologista suolaliuosta) ($n = 50$) 10 minuutin aikana ja sen jälkeen ylläpitoinfusiona kiinteällä annostuksella 0,7 mikrogrammaa/kg/h. Deksmetomidiinia saaneista potilaista 53 % ja lumetta saaneista 14 % ei tarvinnut varalääke midatsolaamia RSS-tason (Ramsay Sedation Scale) ≥ 2 ylläpitämiseksi. Deksmetomidiinihoitoon satunnaistettujen, varalääke midatsolaamia tarvitsemattomien tutkittavien osuuden riskiero lumeeseen verrattuna oli 43 % (95 %:n lv: 23–57 %). Varalääke midatsolaamin keskiannos oli deksmedetomidiiniryhmässä 1,1 mg ja lumeryhmässä 2,8 mg. Varalääke midatsolaamin keskiannosten ero oli $-1,8$ mg (95 %:n lv: $-2,7$; $-0,86$), joka oli suotuisa deksmedetomidiinin kannalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Deksmetomidiinin farmakokinetiikkaa on arvioitu lyhytkestoisen laskimoannostelun jälkeen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja pitkäkestoisen infuusion jälkeen tehohoitopopulaatiossa.

Jakautuminen

Deksmetomidiini jakautuu kaksitilamallin mukaisesti. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittiin nopea jakautumisvaihe, jonka jakautumisen puoliintumisajan ($t_{1/2\alpha}$) keskiestimaatti oli noin 6 minuuttia. Terminaalisen eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$) estimaatin keskiarvo on noin 1,9–2,5 tuntia (min. 1,35, max. 3,68 tuntia) ja vakaan tilan jakautumistilavuuden (V_{ss}) estimaatin keskiarvo on noin 1,16–2,16 l/kg (90–151 litraa). Estimaatin keskiarvo plasmapuhdistumalle (Cl) on noin 0,46–0,73 l/h/kg (35,7–51,1 l/h). Nämä V_{ss} - ja Cl-arviot perustuvat 69 kg:n keskipainoon. Deksmetomidiinin farmakokinetiikka plasmassa on samaa luokkaa tehohoitopopulaatiossa > 24 h kestävästä infuusion jälkeen. Arvioidut farmakokineettiset parametrit ovat: $t_{1/2}$ noin 1,5 tuntia, V_{ss} noin 93 litraa ja Cl noin 43 l/h. Deksmetomidiinin farmakokinetiikka on lineaarinen annosalueella 0,2–1,4 mikrogrammaa/kg/h, eikä se kumuloidu enintään 14 päivää kestävästä hoidosta yhteydessä. Deksmetomidiini sitoutuu 94-prosenttisesti plasman proteiineihin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vakio pitoisuusalueella 0,85–85 ng/ml. Deksmetomidiini sitoutuu sekä ihmisen seerumin albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Seerumin albumiini on plasman eniten deksmedetomidiinia sitova proteiini.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Deksmetomidiini eliminoituu runsaan maksametabolian kautta. Alkuvaiheen metabolisia reaktioita on kolmea tyyppiä, jotka ovat suora N-glukuronidaatio, suora N-metylaatio ja sytokromi P450:n katalysoima oksidaatio. Verenkierrossa runsaimpina määrinä esiintyvät deksmedetomidiinin metaboliitit ovat kaksi isomeeristä N-glukuronidia. Myös H-1-metaboliitti, N-metyyli-3-hydroksimetyyli-dexmedetomidiini-O-glukuronidi, on tärkeä verenkierrossa esiintyvä deksmedetomidiinin metaboliitti. Sytokromi P-450 katalysoi kahden verenkierrossa esiintyvän vähäisemmän metaboliitin muodostumista (dexmedetomidiinin 3-metyyliryhmän hydroksylaatioissa muodostuva 3-hydroksimetyyli-dexmedetomidiini ja imidatsolirenkaan hapettumassa muodostuva H-3). Saatavilla oleva tutkimustieto viittaa siihen, että hapettuneiden metaboliittien muodostus tapahtuu useiden CYP-isoentsyymien välityksellä (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 ja CYP2C19). Näiden metaboliittien farmakologinen vaikutus on hyvin vähäinen.

Laskimoon annetun radioaktiivisesti merkityn deksmedetomidiinin radioaktiivisuudesta keskimäärin 95 % erittyi virtsaan ja 4 % ulosteisiin yhdeksän päivän kuluessa. Merkittävimmät virtsaan erittyvät metaboliitit ovat kaksi isomeeristä N-glukuronidia (yhteensä noin 34 % annoksesta) ja N-metyyli-3-hydroksimetyyli-dexmedetomidiini-O-glukuronidi (14,51 % annoksesta). Vähäisemmät metaboliitit deksmedetomidiinikarboksyylihappo, 3-hydroksimetyylidexmedetomidiini ja sen O-glukuronidi vastaavat kukin 1,11–7,66 % annoksesta. Alle 1 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Noin 28 % virtsaan erittyvistä metaboliiteista on tunnistamattomia vähäisempiä metaboliitteja.

Erityisryhmät

Merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei ole havaittu sukupuolen eikä iän suhteen.

Deksmedetomidiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisempää maksan vajaatoimintapotilailla kuin terveillä henkilöillä. Terveillä henkilöillä keskimäärin 8,5 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 17,9 % plasman deksmedetomidiinistä oli vapaassa muodossa.

Deksmedetomidiinin maksapuhdistuma oli vähäisempää ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli plasmassa pidempi henkilöillä, joilla oli maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, B tai C).

Sitoutumattoman deksmedetomidiinin plasmapuhdistuma oli lievässä maksan vajaatoiminnassa keskimäärin 59 %, keskivaikeassa vajaatoiminnassa 51 % ja vaikeassa vajaatoiminnassa 32 % terveiden henkilöiden arvoista. Puoliintumisajan keskiarvo piteni lievässä maksan vajaatoiminnassa 3,9 tuntiin, keskivaikeassa vajaatoiminnassa 5,4 tuntiin ja vaikeassa vajaatoiminnassa 7,4 tuntiin. Vaikka deksmedetomidiini annostellaan vasteen mukaan, maksan vajaatoimintapotilailla saattaa olla tarpeen harkita aloitus-/ylläpitoannoksen pienentämistä vajaatoiminnan asteesta ja vasteesta riippuen.

Deksmedetomidiinin farmakokinetiikka on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) samankaltainen kuin terveillä henkilöillä.

Vastasyntyneistä (ikä 28–44 raskausviikkoa) ja enintään 17-vuotiaista lapsista on rajallisesti tietoa. Deksmedetomidiinin puoliintumisaika näyttää olevan lapsilla (ikä 1 kk – 17 v) samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta vastasyntyneillä (ikä alle 1 kk) se näyttää olevan pidempi. 1 kk – 6 v ikäisillä lääkkeen plasmapuhdistuma vaikutti olevan suurempi suhteessa lapsen painoon, mutta vanhemmilla lapsilla se pieneni. Epäkypsytyden vuoksi vastasyntyneillä (alle 1 kk:n ikäisillä) lääkkeen plasmapuhdistuma vaikutti olevan pienempi (0,9 l/h/kg) suhteessa lapsen painoon kuin tätä vanhemmilla. Saatavilla olevien tietojen yhteenveto esitetään seuraavassa taulukossa.

| Ikä | N | Keskiarvo (95 %:n lv) | |
|--------------|----|-----------------------|----------------------|
| | | Puhdistuma (l/h/kg) | $t_{1/2}$ (h) |
| Alle 1 kk | 28 | 0,93 (0,76, 1,14) | 4,47 (3,81, 5,25) |
| 1 – < 6 kk | 14 | 1,21 (0,99, 1,48) | 2,05 (1,59, 2,65) |
| 6 – < 12 kk | 15 | 1,11 (0,94, 1,31) | 2,01 (1,81, 2,22) |
| 12 – < 24 kk | 13 | 1,06 (0,87, 1,29) | 1,97 (1,62, 2,39) |
| 2 – < 6 v | 26 | 1,11 (1,00, 1,23) | 1,75 (1,57, 1,96) |
| 6 – < 17 v | 28 | 0,80 (0,69, 0,92) | 2,03 (1,78, 2,31) |

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotilla deksmedetomidiini ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisuutta havaittu rotilla eikä kaneilla. Kanitutkimuksessa laskimoon annettu enimmäisannos 96 mikrogrammaa/kg/vrk sai aikaan samanlaisia altistuksia kuin kliinisesti on havaittu. Rottatutkimuksessa ihon alle annettu enimmäisannos (200 mikrogrammaa/kg/vrk) lisäsi alkio-

ja sikiökuolemia ja pienensi sikiön painoa. Vaikutukset liittyivät emoon kohdistuvaan selvään toksisuuteen. Sikiön painon pienenemistä havaittiin myös rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa annoksella 18 mikrogrammaa/kg/vrk, ja annoksella 54 mikrogrammaa/kg/vrk todettiin luutumisen hidastumista. Rotilla todetut altistukset ovat pienempiä kuin kliinisessä käytössä todettavat altistukset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopivuustutkimukset ovat osoittaneet, että deksmedetomidini saattaa adsorboitua joihinkin luonnonkumityyppeihin. Vaikka deksmedetomidini annostellaan vasteen mukaan, on suositeltavaa käyttää välineitä, joiden kumitiivisteet ovat synteettistä kumia tai päällystettyä luonnonkumia.

6.3 Kesto aika

Avaamaton valmiste
2 vuotta

Laimennuksen jälkeen
Älä säilytä kylmässä.

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi, ellei avaustavalla voida sulkea pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Värittömät 2, 4 tai 10 ml:n lasiampullit
Pakkauskoot
5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 25 x 2 ml ampullia
4 x 4 ml, 10 x 4 ml ampullia
4 x 10 ml, 10 x 10 ml ampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ampullit on tarkoitettu vain yhtä potilasta varten.

Liuoksen valmistus

Dexmedetomidine B. Braun voidaan laimentaa tarvittavaan pitoisuuteen (joko 4 mikrogrammaa/ml tai 8 mikrogrammaa/ml) ennen annostelua 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioliuoksella, Ringerin injektioliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioliuoksella. Ks. alla oleva taulukko, jossa ilmoitetaan infuusion valmistamiseen tarvittavat tilavuudet.

Jos tarvittava pitoisuus on 4 mikrogrammaa/ml:

| Dexmedetomidine B. Braun infuusiokonsentraatin (liuosta varten) määrä | Laimennusliuoksen määrä | Infuusion kokonaismäärä |
|---|-------------------------|-------------------------|
| 2 ml | 48 ml | 50 ml |
| 4 ml | 96 ml | 100 ml |
| 10 ml | 240 ml | 250 ml |
| 20 ml | 480 ml | 500 ml |

Jos tarvittava pitoisuus on 8 mikrogrammaa/ml:

| Dexmedetomidine B. Braun infuusiokonsentraatin (liuosta varten) määrä | Laimennusliuoksen määrä | Infuusion kokonaismäärä |
|---|-------------------------|-------------------------|
| 4 ml | 46 ml | 50 ml |
| 8 ml | 92 ml | 100 ml |
| 20 ml | 230 ml | 250 ml |
| 40 ml | 460 ml | 500 ml |

Liuosta pitää ravistaa varovasti, jotta se sekoittuu hyvin.

Ennen antoa valmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti ja varmistaa, että se on kirkasta ja väritöntä. Jos hiukkasia havaitaan, valmistetta ei pidä käyttää.

Dexmedetomidine B. Braun -valmisteen on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien laskimoon annettavien nesteiden ja lääkevalmisteiden kanssa:

Ringerin laktaattiliuos, 5 % glukoosiliuos, 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioliuos, tiopentaalinatrium, etomidaatti, vekuronibromidi, pankuronibromidi, suksinyylioliini, atrakuuribesylaatti, mivakuurikloridi, rokuronibromidi, glykopyrrolaattibromidi, fenyyliefriinihydrokloridi, atropiinisulfaatti, dopamiini, noradrenaliini, dobutamiini, midatsolaami, morfiinisulfaatti, fentanylisitraatti ja plasmankorvike.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite:
34209 Melsungen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37977

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexmedetomidine B. Braun 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 100 mikrogram dexmedetomidin.
En 2 ml ampull innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 200 mikrogram dexmedetomidin.
En 4 ml ampull innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 400 mikrogram dexmedetomidin.
En 10 ml ampull innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 1 000 mikrogram dexmedetomidin.
Infusionsvätskans koncentration efter spädning ska vara endera 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 10 ml ampull innehåller 35,4 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).
Detta koncentrat är en klar, färglös lösning, pH 4,5 – 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För sedering av vuxna intensivvårdspatienter vilka behöver en sederingsnivå som inte är djupare än att de kan väckas med verbal stimulans (motsvarande Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS] 0 till -3).

För sedering av icke-intuberade vuxna patienter före och/eller under diagnostiska eller kirurgiska ingrepp som kräver sedering, d.v.s. procedurrelaterad/vaken sedering.

4.2 Dosering och administreringsätt

För sedering av vuxna intensivvårdspatienter vilka behöver en sederingsnivå som inte är djupare än att de kan väckas med verbal stimulans (motsvarande Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS] 0 till -3).

Enbart för sjukhusbruk. Dexmedetomidine B. Braun ska administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att vårda intensivvårdspatienter.

Dosering

Patienter som redan är intuberade och sederade kan byta till dexmedetomidin med en initial infusionshastighet på 0,7 mikrogram/kg/timme. Infusionshastigheten kan sedan justeras stegvis inom dosintervallet 0,2 – 1,4 mikrogram/kg/timme för att uppnå önskad grad av sedering, beroende på hur patienten svarar på behandlingen. En lägre initial infusionshastighet bör övervägas för sköra patienter.

Dexmedetomidin är mycket potent och infusionshastigheten anges per timme. Efter dosjustering kan det ta upp till en timme innan en ny stabil sederingsnivå uppnås.

Maxdos

Maxdosen på 1,4 mikrogram/kg/timme ska inte överskridas. Patienter som inte uppnår en tillräcklig sederingsnivå med maxdosen av dexmedetomidin ska byta till ett annat sederande läkemedel.

Laddningsdos av Dexmedetomidine B. Braun vid sedering av intensivvårdspatienter rekommenderas inte och är associerat med ökade biverkningar. Propofol eller midazolam kan ges vid behov tills den kliniska effekten av dexmedetomidin är uppnådd.

Behandlingstid

Det finns ingen erfarenhet av att använda Dexmedetomidine B. Braun under längre tid än 14 dygn. Användning av Dexmedetomidine B. Braun under längre tid än denna period ska regelbundet utvärderas.

För sedering av icke-intuberade vuxna patienter före och/eller under diagnostiska eller kirurgiska ingrepp som kräver sedering, d.v.s. procedurrelaterad/vaken sedering.

Dexmedetomidine B. Braun ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som har kompetens inom anesthesiologiskt omhändertagande av patienter vid kirurgi eller under diagnostiska ingrepp. När Dexmedetomidine B. Braun administreras för vaken sedering ska patienterna kontinuerligt övervakas av personer som inte är involverade i genomförandet av det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet. Patienterna ska övervakas kontinuerligt för att upptäcka tidiga tecken på hypotoni, hypertoni, bradykardi, andningsdepression, luftvägsobstruktion, apné, dyspné och/eller sjunkande syrgassaturation (se avsnitt 4.8).

Syrgas ska finnas omedelbart tillgängligt och ges när det är indicerat. Syresättningen ska övervakas med pulsoximetri.

Dexmedetomidine B. Braun ges som en laddningsinfusion följt av underhållsinfusion. Beroende på typ av ingrepp kan lokalanestesi eller analgetika behövas för att uppnå den önskade kliniska effekten. Ytterligare analgesi eller sedativa (t.ex. opioider, midazolam eller propofol) rekommenderas vid smärtsamma ingrepp eller då djupare sedering krävs. Distributionshalveringstiden för Dexmedetomidine B. Braun är cirka 6 minuter, vilket kan tas i beaktande tillsammans med effekterna av andra administrerade läkemedel vid bedömning av lämplig tid som behövs för titrering till önskad klinisk effekt av Dexmedetomidine B. Braun.

Start av procedurrelaterad/vaken sedering

En laddningsinfusion på 1,0 mikrogram/kg som ges under 10 minuter. Vid mindre invasiva ingrepp, såsom ögonkirurgi, kan en laddningsinfusion på 0,5 mikrogram/kg som ges under 10 minuter vara lämplig.

Underhåll av procedurrelaterad/vaken sedering

Underhållsinfusionen initieras vanligtvis med 0,6 – 0,7 mikrogram/kg/timme och titreras för att uppnå önskad klinisk effekt inom dosintervallet 0,2 till 1 mikrogram/kg/timme. Hastigheten av underhållsinfusionen anpassas för att uppnå den önskade sederingsgraden.

Speciella populationer

Äldre patienter

Vanligtvis behövs ingen dosjustering för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Äldre patienter tycks ha en ökad risk för hypotension (se avsnitt 4.4), men begränsad mängd data från användning av dexmedetomidin vid procedurrelaterad/vaken sedering tyder inte på ett klart dossamband.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Dexmedetomidin metaboliseras i levern och bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. En reducerad underhållsdos kan övervägas (se avsnitt 4.4, 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Dexmedetomidine B. Braun för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Dexmedetomidine B. Braun måste administreras enbart som en utspädd intravenös infusion med hjälp av infusionspump eller sprutpump. För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Atrioventrikulärt block (AV-block) grad II eller III, om inte patienten är pacemakerbehandlad.
- Obehandlad hypotension.
- Akuta cerebrovaskulära tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning

Dexmedetomidine B. Braun är avsedd att användas inom intensivvården, i operationssalen eller under diagnostiska ingrepp. Användning i andra miljöer rekommenderas inte. Alla patienter bör ha kontinuerlig hjärtövervakning under pågående infusion av Dexmedetomidine B. Braun. Andningen ska övervakas hos icke-intuberade patienter på grund av risken för andningsdepression och i några fall apné (se avsnitt 4.8).

Återhämtningstiden efter användning av dexmedetomidin rapporterades vara ungefär en timme. När Dexmedetomidine B. Braun används inom öppenvården bör patienten övervakas noggrant i minst en timme (eller längre baserat på patientens tillstånd), med medicinsk tillsyn i ytterligare minst en timme för att säkerställa patientens säkerhet.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Dexmedetomidine B. Braun bör inte administreras som bolusdos och vid användning i intensivvården är laddningsdos inte rekommenderad. Sjukvårdspersonal bör därför ha beredskap för att använda ett alternativt sederande läkemedel för omedelbar behandling vid agitation eller under pågående åtgärder, särskilt under de första timmarna av behandlingen. Om en snabb ökning av sedationsnivån krävs vid vaken sedering kan en liten bolusdos av ett annat sedativ användas.

Man har observerat att vissa patienter som får Dexmedetomidine B. Braun är väckbara och alerta när de stimuleras. Enbart detta är inte ett tecken på bristande effekt, så länge inga andra kliniska tecken och symtom på utebliven effekt uppträder.

Dexmedetomidin orsakar normalt inte djup sedering och patienterna kan lätt väckas. Dexmedetomidin är därför inte lämpligt för patienter som inte tolererar denna effektprofil, till exempel om kontinuerlig djup sedering krävs.

Dexmedetomidine B. Braun bör inte användas som induktionsläkemedel för generell anestesi inför intubation eller för sedering i samband med användning av muskelrelaxantia.

Dexmedetomidin saknar den antikonvulsiva effekt som vissa andra sederande läkemedel innehar och dämpar inte underliggande epileptiska kramper.

Försiktighet bör iaktas vid kombination av dexmedetomidin med andra läkemedel som har sederande eller kardiovaskulära effekter, eftersom additiva effekter kan uppstå.

Dexmedetomidine B. Braun rekommenderas inte för patientkontrollerad sedering. Tillräckliga data är inte tillgängliga.

Om Dexmedetomidine B. Braun används i öppenvården bör patienter normalt skrivas ut till omvårdnad av en lämplig tredje part. Patienter bör rådas att avstå från bilkörning eller andra farliga uppgifter och om möjligt undvika användning av andra medel som kan verka sederande (t.ex. bensodiazepiner, opioider, alkohol) under en lämplig tidsperiod baserat på observerad effekt av dexmedetomidin, typ av ingrepp, samtidig användning av andra läkemedel, ålder och patientens tillstånd.

Försiktighet bör iaktas när dexmedetomidin administreras till äldre patienter. För äldre patienter över 65 år finns en ökad risk för hypotension orsakad av dexmedetomidin, även vid ingrepp där en laddningsdos används. En dosminskning bör övervägas. Se avsnitt 4.2.

Kardiovaskulära effekter och försiktighetsåtgärder

Dexmedetomidin minskar puls och blodtryck genom central sympatikus-dämpande effekt men vid högre koncentration orsakar dexmedetomidin perifer vasokonstriktion vilket leder till hypertoni (se avsnitt 5.1). Dexmedetomidin är därför inte lämplig till patienter med allvarlig kardiovaskulär instabilitet.

Försiktighet bör iaktas vid administrering av dexmedetomidin till patienter som redan har bradykardi. Uppgifter om effekterna av Dexmedetomidine B. Braun hos patienter med hjärtfrekvens < 60 är mycket begränsade och särskild försiktighet bör iaktas hos dessa patienter. Bradykardi kräver normalt inte behandling, men vid behov har användning av antikolinerga läkemedel eller dosminskning givit god effekt. Patienter med god fysisk kondition och låg vilopuls kan vara särskilt känsliga för bradykardi-effekten av alfa-2-receptoragonister och fall av övergående sinusarrest har rapporterats. Även fall av hjärtstopp, som ofta föregås av bradykardi eller atrioventrikulär block, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Den blodtryckssänkande effekten av dexmedetomidin kan ha större betydelse för patienter med befintlig hypotension (särskilt om patienten inte svarar på vasopressorer), hypovolemi, kronisk hypotension eller nedsatt funktionskapacitet, som hos patienter med svår ventrikulär dysfunktion och äldre. Särskild försiktighet är befogad i dessa fall (se avsnitt 4.3). Hypotension kräver normalt inte specifik behandling, men vid behov kan man minska dosen och tillföra vätska och/eller vasokonstriktorer.

Patienter med nedsatt perifer autonom aktivitet (t.ex. på grund av ryggmärgsskada) kan få uttalade hemodynamiska förändringar i samband med start av dexmedetomidin-behandling och bör därför behandlas med försiktighet.

Övergående hypertension har i första hand observerats under laddningsdos, i samband med den perifera kärlsammandragande effekten av dexmedetomidin. Laddningsdos rekommenderas därför inte för sedering av intensivvårdspatienter. Behandling av hypertoni har i allmänhet inte varit nödvändigt, men det kan vara lämpligt att minska den kontinuerliga infusionshastigheten.

Lokal vasokonstriktion vid högre koncentration kan ha större betydelse hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller svår cerebrovaskulär sjukdom och dessa patienter bör övervakas noga. Dosreduktion eller utsättning av läkemedlet bör övervägas om en patient utvecklar tecken på myokardischemi eller cerebral ischemi.

Försiktighet bör iaktas vid administrering av dexmedetomidin tillsammans med spinal eller epiduralanestesi på grund av en möjlig ökad risk för hypotension eller bradykardi.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iaktas vid kraftigt nedsatt leverfunktion, eftersom överdriven dosering kan öka risken för biverkningar och alltför djup eller långvarig sedering, som en följd av minskad dexmedetomidin-clearance.

Patienter med neurologiska skador

Erfarenheten av dexmedetomidin vid svåra neurologiska skador, såsom huvudskador och efter neurokirurgi, är begränsad och dexmedetomidin bör användas med försiktighet vid dessa tillstånd, speciellt om djup sedering krävs. Dexmedetomidin kan minska cerebralt blodflöde och intrakraniellt tryck, vilket bör beaktas vid val av terapi.

Övrigt

Alfa-2-receptoragonister associeras sällan med utsättningsreaktioner vid abrupt utsättande efter långvarig användning. Denna möjlighet bör övervägas om patienten utvecklar agitation och hypertoni kort efter avslutad dexmedetomidin-behandling.

Dexmedetomidin kan inducera hypertermi som kan vara resistent mot traditionella kylmetoder. Behandling med dexmedetomidin ska avbrytas i händelse av ihållande oförklarlig feber och behandling kan inte rekommenderas till patienter med malign hypertermikänslighet.

Varningar/försiktighet beträffande hjälpämnen

Dexmedetomidine B. Braun innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 2 ml och 4 ml ampull, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller 35,4 mg natrium per 10 ml ampull, motsvarande 1,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig administrering av dexmedetomidin och anestetika, sedativa, hypnotika och opioider kommer sannolikt att leda till en förstärkning av läkemedlens effekter, inkluderande sedativa effekter, anestetiska effekter och kardiorespiratoriska effekter. Specifika studier har bekräftat förstärkta effekter med isofluran, propofol, alfentanil och midazolam.

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan dexmedetomidin och isofluran, propofol, alfentanil och midazolam har påvisats. På grund av eventuella farmakodynamiska interaktioner vid samtidig

administrering kan det emellertid vara nödvändigt att sänka dosen av dexmedetomidin eller av samtidigt administrerade anestetika, sedativa, hypnotika eller opioider.

Dexmedetomidins hämning av CYP-enzymerna inklusive CYP2B6 har studerats i humana levermikrosom-odlingar. En *in vitro*-studie indikerar att det möjligen finns interaktion *in vivo* mellan dexmedetomidin och läkemedel där CYP2B6-metabolism dominerar.

Induktion av dexmedetomidin *in vitro* har observerats med CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP3A4, och induktion *in vivo* kan inte uteslutas. Det är okänt om detta har någon klinisk signifikans.

Risken för ökad hypotension och bradykardi bör övervägas hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel med liknande effekter, till exempel betablockare, även om man endast noterat blygsamma additiva effekter i en interaktionsstudie med esmolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av dexmedetomidin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Dexmedetomidine B. Braun ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med dexmedetomidin.

Amning

Dexmedetomidin utsöndras i bröstmjölken men är under detektionsnivå 24 timmar efter avslutad behandling. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med dexmedetomidin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Vid fertilitetsstudier hos råttor hade dexmedetomidin ingen effekt på varken manlig eller kvinnlig fertilitet. Inga data från människor finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dexmedetomidine B. Braun har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör rådas att avstå från bilkörning eller andra farliga uppgifter under en lämplig tidsperiod efter sedering med dexmedetomidin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sedering av vuxna intensivvårdspatienter

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid användning av dexmedetomidin inom intensivvård är hypotoni, hypertoni och bradykardi, som förekommer hos cirka 25 %, 15 % respektive 13 % av patienterna.

Hypotension och bradykardi var också de vanligast förekommande allvarliga biverkningarna, och de förekom hos 1,7 % respektive 0,9 % av de randomiserade intensivvårdspatienterna.

Procedurrelaterad/vaken sedering

De vanligaste rapporterade biverkningarna för dexmedetomidin vid procedurrelaterad sedering listas nedan (protokoll från fas III-studier innehöll fördefinierade kriterier för rapportering av förändringar i blodtryck, andningsfrekvens och hjärtfrekvens som oönskade effekter).

- Hypotension (55 % i dexmedetomidin-gruppen mot 30 % i placebogruppen som fick tillägg av midazolam och fentanyl vid behov).
- Andningsdepression (38 % i dexmedetomidin-gruppen mot 35 % i placebogruppen som fick tillägg av midazolam och fentanyl vid behov).
- Bradykardi (14 % i dexmedetomidin-gruppen mot 4 % i placebogruppen som fick tillägg av midazolam och fentanyl vid behov).

Tabell med biverkningar

De biverkningar som listas i tabell 1 har sammanställts från poolade data från kliniska studier inom intensivvård.

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens, med den vanligaste först, enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

| | | |
|---|---------------------|--|
| Metabolism och nutrition | Vanliga | Hyperglykemi, hypoglykemi |
| | Mindre vanliga | Metabolisk acidosis, hypoalbuminemi |
| Psykiska störningar | Vanliga | Agitation |
| | Mindre vanliga | Hallucination |
| Hjärtat | Mycket vanliga | Bradykardi ^{1,2} |
| | Vanliga | Myokardischemi eller hjärtinfarkt, takykardi |
| | Mindre vanliga | AV-block ¹ , minskad hjärtminutvolym, hjärtstopp ¹ |
| Blodkärl | Mycket vanliga | Hypotension ^{1,2} , hypertoni ^{1,2} |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mycket vanliga | Andningsdepression ^{2,3} |
| | Mindre vanliga | Dyspné, apné |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Illamående ² , kräkningar, muntorrhet ² |
| | Mindre vanliga | Svullen buk |
| Njurar och urinvägar | Ingen känd frekvens | Polyuri |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga | Abstinenssyndrom, hypertermi |
| | Mindre vanliga | Läkemedlet ineffektivt, törst |

¹ Se avsnittet Beskrivning av vissa biverkningar

² Biverkningen observerades också i studier med procedurrelaterad sedering

³ Frekvens är "vanlig" i studier av sedering av intensivvårdspatienter

Beskrivning av vissa biverkningar

Kliniskt signifikant hypotension eller bradykardi bör behandlas som beskrivs i avsnitt 4.4.

Bland relativt friska icke-intensivvårdspatienter som behandlades med dexmedetomidin, har bradykardi ibland lett till sinusarrest eller -paus. Symptomen kunde åtgärdas med att höja benen och administrering av antikolinergika (t.ex. atropin eller glykopyrrolat). Hos enstaka patienter med bradykardi innan start av behandling har bradykardin progredierat till perioder med asystoli. Även fall av hjärtstopp, som ofta föregås av bradykardi eller atrioventrikulär block, har rapporterats.

Högt blodtryck har förekommit i samband med laddningsdos och denna reaktion kan minskas genom att helt undvika laddningsdos, reducera laddningsdosen eller minska infusionshastigheten.

Pediatrisk population

Barn > 1 månader gamla, mestadels postoperativa, har utvärderats efter behandling upp till 24 timmar på intensivvårdsavdelning och de visade en liknande säkerhetsprofil som vuxna. Data bland nyfödda spädbarn (28 till 44 veckors graviditet) är mycket begränsade och begränsade till underhållsdoser ≤ 0,2 mikrogram/kg/timme. Ett fall av samtidig bradykardi och hypotermi hos ett nyfött barn har rapporterats i litteraturen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Flera fall av dexmedetomidin-överdosering har rapporterats, både i kliniska prövningar och efter lansering. Den rapporterade högsta infusionshastigheten av dexmedetomidin i dessa fall har nått upp till 60 mikrogram/kg/timme under 36 minuter och 30 mikrogram/kg/timme under 15 minuter hos ett 20 månader gammalt barn respektive en vuxen. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i samband med överdosering inkluderar bradykardi, hypotension, hypertension, för djup sedering, respiratorisk depression och hjärtstillestånd.

Behandling

I fall av överdosering med kliniska symtom, bör dexmedetomidin-infusionen reduceras eller stoppas. Förväntade effekter är främst hjärt- och kärlrelaterade och bör behandlas efter kliniskt behov (se avsnitt 4.4). Vid höga koncentrationer kan högt blodtryck vara mer framträdande än lågt blodtryck. Under kliniska studier kunde fall av sinusarrest vända spontant eller så svarade patienterna på behandling med atropin och glykopyrrolat. Återupplivning krävdes i de enstaka fall av allvarlig överdosering som resulterat i hjärtstillestånd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga sömnmedel och lugnande medel, ATC-kod: N05CM18

Dexmedetomidin är en selektiv alfa-2-receptoragonist med breda farmakologiska egenskaper. Den har en sympatikolytisk effekt genom en minskad noradrenalinfrisättning i sympatiska nervändar. Den sedativa effekten sker via minskad aktivering av locus coeruleus, den dominerande noradrenerga kärnan i hjärnstammen. Dexmedetomidin har analgetiska och anestesi/analgesisparande effekter. Den kardiovaskulära effekten är dosberoende, vid lägre infusionshastigheter dominerar de centrala effekterna, vilket leder till minskad puls och blodtryck. Vid högre doser dominerar de perifera kärlsammansdragande effekterna vilket leder till en ökning av systemvaskulär resistans och blodtrycket, samtidigt som bradykardi-effekten ytterligare förstärks. Dexmedetomidin har relativt liten påverkan på andningen när det ges som monoterapi till friska patienter.

Sedering av vuxna intensivvårdspatienter

I placebokontrollerade studier med postoperativa intensivvårdspatienter som redan intuberats och blivit sederade med midazolam eller propofol minskade dexmedetomidin signifikant behovet av tilläggsmedicinering med både sedativa (midazolam eller propofol) och opioider under sedering som varade upp till 24 timmar. De flesta patienter som fick dexmedetomidin behövde inga ytterligare sedativa läkemedel. Patienter kunde framgångsrikt extuberas utan att stoppa dexmedetomidin-infusionen. Studier utanför intensivvårdsavdelningar har bekräftat att dexmedetomidin kan administreras säkert till patienter utan endotrakeal intubation, förutsatt att lämplig övervakning finns på plats.

Dexmedetomidin var lika bra som midazolam (kvot 1,07, 95 % KI 0,971, 1,176) och propofol (kvot 1,00, 95 % KI 0,922, 1,075) när det gäller tiden inom önskat sederingsdjup (RASS 0 till -3); patientpopulationen bestod då huvudsakligen av medicinska intensivvårdspatienter med ett förväntat behov av lätt till måttlig sedering i upp till 14 dygn. Man visade en kortare tid med mekanisk ventilation jämfört med midazolam och en kortare tid till extubation jämfört med midazolam och propofol. Jämfört med både propofol och midazolam var patienterna lättare att väcka, de samarbetade bättre och de kunde kommunicera exempelvis smärta på ett bättre sätt. Flera dexmedetomidin-behandlade patienter hade hypotension och bradykardi jämfört med midazolam men färre hade takykardi. Jämfört med propofol-behandlade patienter hade dexmedetomidin-behandlade patienterna oftare takykardi men det var ingen skillnad när det gällde hypotension. Dexmedetomidin gav en lägre frekvens av delirium i en jämförande studie med midazolam (mätt med CAM-ICU). Deliriumrelaterade biverkningar var färre efter dexmedetomidin jämfört med propofol. De patienter som exkluderades på grund av otillräcklig sedering fick byta till endera propofol eller midazolam. Risken för otillräcklig sedering var förhöjd hos patienter som var svåra att sedera med standardbehandlingen omedelbart före bytet.

Effekt på barn har visats i en doskontrollerad intensivvårdsstudie bland övervägande postoperativa patienter i åldern 1 månad till ≤ 17 år. Ungefär 50 % av patienterna som behandlades med dexmedetomidin behövde inte tilläggsmedicinering med midazolam under en behandlingsperiod på 20,3 timmar (median), dock högst 24 timmar. Data efter behandling under längre tid än 24 timmar är inte tillgängliga. Data bland nyfödda spädbarn (28 till 44 veckors graviditet) är mycket begränsade och gäller enbart låga doser ($\leq 0,2$ mikrogram/kg/timme) (se avsnitt 5.2 och 4.4). Nyfödda barn kan vara särskilt känsliga för bradykardi-effekten av dexmedetomidin när det förekommer hypotermi eller då hjärtminutvolym är pulsberoende.

I dubbelblinda, kontrollerade intensivvårdsstudier med jämförelseläkemedel var incidensen av kortisol-suppression bland patienter som behandlades med dexmedetomidin ($n = 778$) 0,5 % jämfört med

0 % bland patienter som behandlades med endera midazolam (n = 338) eller propofol (n = 275). Dessa händelser rapporterades som milda i ett fall och medel i 3 fall.

Procedurrelaterad/vaken sedering

Säkerheten och effekten av dexmedetomidin för sedering av icke-intuberade patienter före och/eller under kirurgiska och diagnostiska ingrepp utvärderades i två randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade kliniska multicenterprövningar.

Studie 1 randomiserade patienter som genomgår elektiva operationer/ingrepp under övervakad anestesivård och lokal/regional anestesi till att få en laddningsinfusion av dexmedetomidin på antingen 1 mikrogram/kg (n = 129) eller 0,5 mikrogram/kg (n = 134) eller placebo (normal koksaltlösning, n = 63) gett över 10 minuter efterföljt av en underhållsinfusion som startade på 0,6 mikrogram/kg/timme. Underhållsinfusionen av studieläkemedlet kunde titreras från 0,2 mikrogram/kg/timme till 1 mikrogram/kg/timme. Andelen patienter som uppnådde önskad sederingsnivå (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) utan behov av midazolam var 54 % av de patienter som fick dexmedetomidin 1 mikrogram/kg och 40 % av de patienter som fick dexmedetomidin 0,5 mikrogram/kg jämfört med 3 % av patienterna som fick placebo. Riskskillnaden i andel patienter randomiserade till dexmedetomidin 1 mikrogram/kg-gruppen och 0,5 mikrogram/kg-gruppen som inte krävde tillägg av midazolam var 48 % (95 % KI: 37-57 %) och 40 % (95 % KI: 28-48 %) jämfört med placebo. Mediantdos (intervall) för tillägg av midazolam var 1,5 (0,5-7,0) mg i dexmedetomidin 1,0 mikrogram/kg-gruppen, 2,0 (0,5-8,0) mg i dexmedetomidin 0,5 mikrogram/kg-gruppen och 4,0 (0,5-14,0) mg i placebogruppen. Skillnaden i medeldos midazolam i 1 mikrogram/kg-gruppen och i 0,5 mikrogram/kg-gruppen jämfört med placebo var -3,1 mg (95 % KI: -3,8 till -2,5) och -2,7 mg (95 % KI: -3,3 till -2,1) till dexmedetomidins fördel. Mediantiden till första tilläggsdosen midazolam var 114 minuter dexmedetomidin 1,0 mikrogram/kg-gruppen, 40 minuter i dexmedetomidin 0,5 mikrogram/kg-gruppen och 20 minuter i placebogruppen.

Studie 2 randomiserade patienter som genomgår fiberoptisk vakenintubation under topikal anestesi till en laddningsinfusion av dexmedetomidin 1 mikrogram/kg (n = 55) eller placebo (normal koksaltlösning) (n = 50) givet under 10 minuter och följt av en fast underhållsinfusion på 0,7 mikrogram/kg/timme. För att upprätthålla en Ramsay Sedation Scale ≥ 2 krävdes inget tillägg av midazolam hos 53 % av patienterna som fick dexmedetomidin jämfört med 14 % av patienterna som fick placebo. Riskskillnaden i andel patienter randomiserade till dexmedetomidin som inte krävde tillägg av midazolam var 43 % (95 % KI: 23 %-57 %) jämfört med placebo. Den genomsnittliga dosen midazolam var 1,1 mg i dexmedetomidin-gruppen och 2,8 mg i placebogruppen. Medelskillnaden i tilläggsdos midazolam var -1,8 mg (95 % KI: -2,7 till -0,86) till dexmedetomidins fördel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för dexmedetomidin har bedömts efter intravenös korttidsadministrering bland friska frivilliga och under långtidsinfusion på intensivvårdspatienter.

Distribution

Dexmedetomidin uppvisar en tvåkompartmentsmodell. Bland friska frivilliga uppvisar den en snabb distributionsfas med en beräknad distributionshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på ca 6 minuter. Medelvärde på den slutgiltiga halveringstiden ($t_{1/2}$) uppskattas till cirka 1,9 till 2,5 timmar (min. 1,35, max. 3,68 timmar) och medelvärde på distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) uppskattas till cirka 1,16 till 2,16 liter/kg (90 till 151 liter). Medelvärde av plasmaclearance (Cl) uppskattas till cirka 0,46 till 0,73 l/timme/kg (35,7 till 51,1 liter/timme). Genomsnittlig kroppsvikt i samband med dessa V_{ss} -och Cl-uppskattningar var 69 kg. Farmakokinetiken för dexmedetomidin i plasma bland intensivvårdspatienter efter infusion > 24 timmar är snarlika. De beräknade farmakokinetiska parametrarna är då $t_{1/2}$ cirka 1,5 timmar, V_{ss} cirka 93 liter

och Cl cirka 43 l/timme. Farmakokinetiken för dexmedetomidin är linjär i doseringsintervallet 0,2-1,4 mikrogram/kg/timme och det ackumuleras inte under behandlingar i upp till 14 dygn. Dexmedetomidin är till 94 % bundet till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen är konstant inom koncentrationsintervallet 0,85-85 ng/ml. Dexmedetomidin binder till både humant serumalbumin och surt alfa-1-glykoprotein, och serumalbumin är det huvudsakliga plasmabindande proteinet för dexmedetomidin.

Metabolism och eliminering

Dexmedetomidin elimineras genom omfattande metabolisering i levern. Det finns tre typer av inledande metaboliska reaktioner: direkt N-glukuronidering, direkt N-metylering och cytokrom P450-katalyserad oxidation. De mest förekommande cirkulerande dexmedetomidinmetaboliterna är två isomera N-glukuronider. Metaboliten H-1 (N-metyl-3-hydroximetyl-dexmedetomidin-O-glukuronid) är också en vanlig cirkulerande metabolit från dexmedetomidin. Cytokrom P-450 katalyserar bildandet av två mindre vanliga cirkulerande metaboliter, dels genom hydroxylering vid 3-metylgruppen på dexmedetomidin (3-hydroximetyl-dexmedetomidin) och dels genom oxidering i imidazolringen (H-3). Tillgängliga data tyder på att bildandet av de oxiderade metaboliterna förmedlas av flera CYP-former (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 och CYP2C19). Dessa metaboliter har försumbar farmakologisk aktivitet.

Efter intravenös administrering av radioaktivt märkt dexmedetomidin kunde i genomsnitt 95 % av radioaktiviteten återfinnas i urinen och 4 % i feces efter nio dagar. De dominerande metaboliterna i urin är de två isomera N-glukuroniderna, som tillsammans svarade för cirka 34 % av dosen och N-metyl-3-hydroximetyl-dexmedetomidin-O-glukuronid som stod för 14,51 % av dosen. De mindre metaboliterna dexmedetomidin-karboxylsyra, 3-hydroximetyl-dexmedetomidin och dess O-glukuronid utgör var och en 1,11 till 7,66 % av dosen. Mindre än 1 % av den oförändrade moderssubstanten återfanns i urinen. Cirka 28 % av metaboliterna i urin är oidentifierade, mindre metaboliter.

Speciella populationer

Ålder och kön ser inte ut att påverka farmakokinetiken nämnvärt.

Dexmedetomidins plasmaproteinbindning är minskad hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Den genomsnittliga andelen obundet dexmedetomidin i plasma varierade från 8,5 % hos friska försökspersoner till 17,9 % hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B eller C) hade minskad leverclearance av dexmedetomidin och förlängd plasmaelimination $t_{1/2}$. Medelvärdena för plasmaclearance för obundet dexmedetomidin för försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion var 59 %, 51 % respektive 32 % av de värden som ses hos personer med normal leverfunktion. Genomsnittliga $t_{1/2}$ för patienter med lätt, måttlig eller svår nedsatt leverfunktion förlängdes då till 3,9, 5,4 respektive 7,4 timmar. Även fast dexmedetomidin doseras till effekt kan det bli nödvändigt att överväga minskning av initial dos eller underhållsdos för patienter med nedsatt leverfunktion, beroende på grad av nedsättning och effekt.

Farmakokinetiken för dexmedetomidin hos personer med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) förändras inte jämfört med friska försökspersoner.

Begränsade data finns från nyfödda spädbarn (28 till 44 veckors graviditet) upp till barn vid 17 års ålder. Dexmedetomidins halveringstid hos barn (1 månad till 17 år) verkar vara liknande som den hos vuxna, men bland nyfödda spädbarn (under 1 månad) verkar den vara längre. I åldersgrupperna 1 månad till 6 år verkade kroppsviktjusterad plasmaclearance vara högre men minskade bland äldre barn. Kroppsviktjusterad plasmaclearance bland nyfödda spädbarn (under 1 månad) föreföll vara lägre

(0,9 l/timme/kg) än i de äldre grupperna på grund av omognad. Tillgängliga data sammanfattas i följande tabell:

| Ålder | N | Medelvärde (95 % KI) | |
|----------------------|----|----------------------|---------------------------|
| | | Cl (l/timme/kg) | t _{1/2} (timmar) |
| Under 1 månad | 28 | 0,93 (0,76; 1,14) | 4,47 (3,81; 5,25) |
| 1 till < 6 månader | 14 | 1,21 (0,99; 1,48) | 2,05 (1,59; 2,65) |
| 6 till < 12 månader | 15 | 1,11 (0,94; 1,31) | 2,01 (1,81; 2,22) |
| 12 till < 24 månader | 13 | 1,06 (0,87; 1,29) | 1,97 (1,62; 2,39) |
| 2 till < 6 år | 26 | 1,11 (1,00; 1,23) | 1,75 (1,57; 1,96) |
| 6 till < 17 år | 28 | 0,80 (0,69; 0,92) | 2,03 (1,78; 2,31) |

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enkeldos och upprepad dosering) och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxikologiska studier hade dexmedetomidin ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor och inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin. I kaninstudien gav maximaldosen 96 mikrogram/kg/dygn intravenöst en exponering som är inom det kliniska intervallet. I råttstudien orsakade maximaldosen 200 mikrogram/kg/dygn subkutant en ökning av fosterdöd och sänkt kroppsvikt hos fostret. Dessa effekter var associerade med tydlig maternell toxicitet. Minskad fostervikt noterades även i fertilitetsstudien på råttor vid dosen 18 mikrogram/kg/dygn och åtföljdes av försenad benbildning vid dosen 54 mikrogram/kg/dygn. Observerade exponeringsnivåer hos råttor är lägre än klinisk exponering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Kompatibilitetsstudier har visat en potentiell möjlighet att dexmedetomidin adsorberas till vissa typer av naturgummi. Även fast dexmedetomidin doseras efter effekt, är det tillrådligt att använda komponenter med syntetiska gummipackningar eller belagda naturgummipackningar.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad

2 år

Efter spädning

Förvaras i skydd mot kyla.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 48 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart såvida inte öppningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2, 4 eller 10 ml färglösa glasampuller

Förpackningsstorlekar

5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 25 x 2 ml ampuller

4 x 4 ml, 10 x 4 ml ampuller

4 x 10 ml, 10 x 10 ml ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ampullerna är endast avsedda för användning till en patient.

Beredning av lösning

Dexmedetomidine B. Braun kan spädas i glukoslösning 50 mg/ml (5 %), Ringer eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (injektionsvätska, lösning) för att uppnå önskad koncentration på endera 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml före administrering. Vänligen se nedan i tabellen de volymer som behövs för att förbereda infusion.

Ifall den önskade koncentrationen är 4 mikrogram/ml:

| Volym Dexmedetomidine B. Braun koncentrat till infusionsvätska, lösning | Volym spädningsvätska | Total volym på infusionen |
|---|-----------------------|---------------------------|
| 2 ml | 48 ml | 50 ml |
| 4 ml | 96 ml | 100 ml |
| 10 ml | 240 ml | 250 ml |
| 20 ml | 480 ml | 500 ml |

Ifall den önskade koncentrationen är 8 mikrogram/ml:

| Volym Dexmedetomidine B. Braun koncentrat till infusionsvätska, lösning | Volym spädningsvätska | Total volym på infusionen |
|---|-----------------------|---------------------------|
| 4 ml | 46 ml | 50 ml |
| 8 ml | 92 ml | 100 ml |
| 20 ml | 230 ml | 250 ml |
| 40 ml | 460 ml | 500 ml |

Lösningen ska skakas försiktigt för att blandas väl.

Före administrering ska lösningen inspekteras visuellt för att säkerställa att den är klar och färglös. Lösningen ska inte användas om den innehåller partiklar.

Dexmedetomidine B. Braun har visats vara kompatibel med följande intravenösa vätskor och läkemedel:

Ringer-laktat-lösning, glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), (injektionsvätska, lösning), tiopentalnatrium, etomidat, vekuroniumbromid, pankuroniumbromid, succinylkolin, atrakuriumbesylat, mivakuriumklorid, rokuroniumbromid, glykopyrrolatbromid, fenylefrinhydroklorid, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfinsulfat, fentanylcitrat och en plasmaersättning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37977

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.9.2020