

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexmedetomidine Altan 100 mikrog/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää deksmedetomidinihydrokloridia vastaten 100 mikrog deksmedetomidiniä.

Yksi 2 ml ampulli sisältää 200 mikrogrammaa deksmedetomidiniä.

Yksi 4 ml injektiopullo sisältää 400 mikrogrammaa deksmedetomidiniä.

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 1 000 mikrogrammaa deksmedetomidiniä.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Natrium: Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 37 mg natriumia..

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

1. 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).

2. 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

Vain sairaalakäyttöön.

**Käyttöaihe 1. 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)**

Deksmedetomidiniä saavat antaa vain tehohoitopotilaiden hoitoon perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset.

#### Annostus

Jo intuboidut ja sedatoidut potilaat voidaan vaihtaa saamaan deksmedetomidiniä aluksi infuusionopeudella 0,7 mikrog/kg/h. Sen jälkeen annosta voidaan potilaan vasteesta riippuen muuttaa asteittain annosvälillä 0,2–1,4 mikrog/kg/h, kunnes saavutetaan haluttu sedaatiotaso. Heikkokuntoisten potilaiden kohdalla on harkittava pienempää infuusion aloitusnopeutta. Deksmedetomidini 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 mikrog/kg/h ei saa ylittää. Jos deksmedetomidiniin enimmäisannoksella ei saavuteta riittävää sedaatiota, on siirryttävä käyttämään vaihtoehtoisia sedatiivia.

Deksmedetomidiniin kyllästysannoksen käyttöä ei suositella tehohoitopotilaiden sedaatioissa, koska siihen liittyy haittavaikutusten lisääntymistä. Propofolia tai midatsolaamia voidaan antaa tarvittaessa, kunnes deksmedetomidiniin kliiniset vaikutukset tulevat esiin.

### *Käyttöaika*

Deksmedetomidiniin käytöstä yli 14 päivän ajan ei ole kokemusta. Tätä pidempää käyttöä on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

### **Käyttöaihe 2. Sedaatio aikuisilla intuboitomilla potilailla ennen sellaisia diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä ja/tai sellaisten toimenpiteiden aikana, jotka vaativat sedaatiota (toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä)**

Deksmedetomidiniä saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat perehtyneet leikkaussalissa tai diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä tehtävään anestesiaan. Kun deksmedetomidiniä käytetään lääkerentoutukseen, henkilön, joka ei osallistu diagnostisen tai kirurgisen toimenpiteen toteuttamiseen, on seurattava potilasta jatkuvasti. Potilasta on seurattava jatkuvasti hypotension, hypertension, bradykardian, hengityslaman, apnean, hengenahdistuksen ja/tai happidesaturaation varhaisten merkkien varalta (ks. kohta 4.8).

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

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

#### *Toimenpidesedaation aloittaminen:*

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

#### *Toimenpidesedaation ylläpito:*

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

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (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 vajaatoimintapotilailla.

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriiset potilaat*

Deksmedetomidiinin tehoa ja turvallisuutta 0-18 vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Deksmedetomidiiniä on annettava laimennettuna infuusiona laskimoon infuusiolaitteistolla.

Deksmedetomidiiniä ei saa antaa bolusannoksena. 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).

Kontrolloimaton hypotensio. Akuutit aivoverenkiertohäiriöt.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Seuranta

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

Deksmedetomidiinin 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). Lääkäriin on jatkettava seurantaa tämän jälkeen vielä tunnin ajan potilaan turvallisuuden varmistamiseksi.

### Yleiset varotoimet

Deksmedetomidiiniä ei saa antaa bolusannoksena, eikä kyllästysannosta suositella tehohoidossa. Käyttäjän on valmistauduttava käyttämään vaihtoehtoista sedatiivia akuutin agitaation pitämiseksi hallinnassa tai toimenpiteiden aikana, etenkin hoidon ensimmäisten tuntien aikana.

Toimenpidesedaation aikana voidaan antaa muuta sedatiivia pienenä bolusannoksena, jos sedaatiotasoa on syvennettävä nopeasti.

Joidenkin deksmedetomidiiniä 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.

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

Deksmedetomidiini ei tulisi käyttää yleisanestesian induktioon intubaatiota varten eikä sedaatioon lihasrelaksanttien käytön aikana.

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

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

Deksmedetomidiini ei suositella potilaan säätelymään sedaatioon. Riittäviä tietoja ei ole saatavilla.

Kun deksmedetomidiiniä 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 deksmedetomidiinin havaittujen vaikutusten, toimenpiteen, samanaikaisten lääkitysten, iän ja potilaan tilan perusteella.

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

#### Sydän- ja verisuonivaikutukset ja varotoimet

Deksmedetomidiini 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 deksmedetomidiini ei sovi potilaille, joiden kardiovaskulaarinen tila on vaikeasti epästabili. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa deksmedetomidiiniä potilaille, joilla on entuudestaan bradykardia. Deksmedetomidiinin 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 alfa<sub>2</sub>-agonistien bradykardiaa aiheuttaville vaikutuksille, ja ohimeneviä sinus pysähdyksiä on ilmoitettu. Myös sydämenpysähdystapauksia, joita on usein edeltänyt bradykardia tai eteiskammiokatkos, on ilmoitettu (ks. kohta 4.8).

Deksmedetomidiinin hypotensiivinen vaikutus saattaa olla merkittävämpi potilailla, joilla on 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. Varovaisuutta suositellaan mahdollisen hypotension ja bradykardian suurentuneen riskin takia, kun deksmedetomidiiniä annetaan samanaikaisesti spinaali- tai epiduraalianestesian kanssa.

Ohimenevää hypertensiota on havaittu pääasiassa kyllästysannoksen aikana liittyen deksmedetomidiinin perifeerisiin vasokonstriktiivisiin vaikutuksiin. Kyllästysannosta ei suositella tehohoitopotilaiden sedaatioon. 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 sydänlihaski- tai aivoiskemian merkkejä.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

#### Potilaat, joilla on neurologisia häiriöitä

Deksmedetomidiniin 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.

Deksmedetomidini saattaa heikentää aivoverenkiertoa ja laskea aivopainetta, mikä on otettava huomioon hoitoa valittaessa.

#### Muut varotoimet

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 deksmedetomidiniin käytön lopettamisen jälkeen.

Deksmedetomidini voi aiheuttaa hypertermiaa, joka voi olla resistentti perinteisille jäähdytysmenetelmille. Deksmedetomidinihoito on lopetettava, jos potilaalla on pitkittynyttä selittämätöntä kuumetta, eikä sitä suositella hypertermialle herkille potilaille.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Deksmedetomidini sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jokainen 10 ml:n injektioampulli infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 37 mg natriumia, mikä vastaa 2% WHO:n suosittelemasta aikuisen enimmäisannosta, joka on 2 g natriumia päivittäin.

*Diabetes insipidusta* on ilmoitettu deksmedetomidinihoidon yhteydessä. Jos polyuriaa esiintyy, suositellaan deksmedetomidinihoidon lopettamista ja seerumin natriumpitoisuuden ja virtsan osmolaalisuuden tutkimista.

## **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 deksmedetomidiniinilla 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). Deksmedetomidiniin ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa deksmedetomidiniinillä.

##### 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 koneiden käyttökykyyn**

Deksmedetomidiniinillä on suuri vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta ja tekemättä muita vaarallisia toimia asianmukaisen ajanjakson ajan sen jälkeen kun deksmedetomidiniin on käytetty toimenpidesedaatioissa.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### Käyttöaihe 1: Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla

Deksmedetomidiniin käytön yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia 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.

##### Käyttöaihe 2: Toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä

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

- hypotensio (55 % deksmedetomidiniiniryhmässä vs. 30 % lumeryhmässä, kun midatsolaamia ja fentanylä käytettiin varalääkityksenä))
- hengityslama (38 % deksmedetomidiniiniryhmässä 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 tutkimusten yhdistetyistä tutkimustiedoista.

Haittavaikutusten yleisyys on esitetty alapuolella seuraavasti: Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan.

| MedDra-elinjärjestelmä (SOC)                  | Hyvin yleinen  | Yleinen  | Melko harvainen  | Harvainen | Tuntematon         |
|---|--|--|--|-----------|--------------------|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus                 |  | Hyperglykemia, hypoglykemia                                      | Metabolinen asidoosi, hypoalbuminemia  |           |                    |
| Umpieritys                                    |  |  |  |           | Diabetes insipidus |
| Psyykkiset häiriöt                            |  | Agitaatio  | Hallusinaatio  |           |                    |
| Sydän   | Bradykardia <sup>1,2</sup>                             | Sydänlihaskemia tai sydäninfarkti, takykardia                    | Eteis-kammiokatkos, sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen, sydämenpysähdyss <sup>1</sup> |           |                    |
| Verisuonisto                                  | Hypotensio <sup>1,2</sup> , hypertensio <sup>1,2</sup> |  |  |           |                    |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | Hengityslama <sup>2,3</sup>                            |  | Hengenahdistus, hengityskatkos   |           |                    |
| Ruoansulatuselimistö                          |  | Pahoinvointi <sup>2</sup> , oksentelu, suun kuivuus <sup>2</sup> | Vatsan turvotus  |           |                    |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit |  | Vieroitusoireet, hypertermia                                     | Hoidon tehottomuus, jano   |           |                    |

1. Ks. kohta Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

2. Haittavaikutus havaittiin myös toimenpidesedaatiotutkimuksissa

3. Ilmaantuvuus ”yleinen” tehohoitopotilaiden sedaatiotutkimuksiss

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Suhteellisen terveillä deksmedetomidiniä saaneilla ei-tehohoitopotilailla bradykardia on joskus aiheuttanut sinuspysähdyksen 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 sydämenpysähdyksistä tapauksia, joita on usein edeltänyt bradykardia tai eteiskammiokatkos, 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  $\leq 0,2$  mikrog/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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  36 minuutin ajan 20 kk ikäisellä lapsella ja 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  15 minuutin ajan aikuisella. Yliannostuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat bradykardia, hypotensio, verenpaine, liiallinen sedaatio, hengenahdistus ja sydämenpysähdys.

### Hoito

Jos yliannostukseen liittyy kliinisiä oireita, deksmedetomidini-infuusiota 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 glykopyrrolaattihoidon. 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 hermo-päätteistä vähenee. Sedatiiviset vaikutukset välittyvät locus coeruleuksen (aivorungossa sijaitseva tärkein noradrenerginen tumake) aktiopotentiaalitiheyden hidastumisen kautta. Deksmedetomidinillä on analgeettisia ja anesteettisiä/analgesian tarvetta vähentäviä vaikutuksia. Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat annosriippuvia. Hitaammalla infuusionopeudella sentraaliset vaikutukset ovat vallitsevia ja johtavat syketiheyden ja verenpaineen alenemiseen. Suuremmilla annoksilla perifeeriset vasokonstriktiiviset vaikutukset ovat vallitsevia, mikä suurentaa systeemistä verisuonivastusta ja kohottaa verenpainetta, kun taas bradykardiaa aiheuttava vaikutus korostuu entisestään.

Deksmedetomidinillä 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 kestävänsedaation aikana. Useimmat deksmedetomidiniä saaneet potilaat eivät tarvineet muuta sedatiivista hoitoa. Potilaat pystyttiin ekstubaamaan onnistuneesti keskeyttämättä deksmedetomidini-infuusiota.

Sedaation tavoitealueella oloaika oli deksmedetomidiniä käytettäessä samaa luokkaa kuin midatsolaamilla (suhde 1,07; 95 % lv 0,971, 1,176) ja propofolilla (suhde 1,00; 95 % 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. Deksmedetomidini 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.

Deksmedetomidiniä saaneilla potilailla oli useammin hypotensiota ja bradykardiaa, mutta vähemmän takykardiaa kuin midatsolaamia saaneilla potilailla. Dexmedetomidiniä saaneilla oli useammin takykardiaa, mutta yhtä usein hypotensiota kuin propofolia saaneilla potilailla. CAM-ICU-menetelmällä arvioitu delirium väheni deksmedetomidinillä tutkimuksessa, jossa sitä verrattiin midatsolaamiin. Deliriumiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin deksmedetomidinillä 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 % deksmedetomidinihoitoa saaneista potilaista ei tarvinnut midatsolaamia varalääkkeenä. Hoidon mediaanikesto oli 20,3 h, 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 mikrog/kg/h) (ks. kohdat 5.2 ja 4.4). Vastasyntyneet saattavat olla erityisen herkkiä deksmedetomidinin bradykardiaa aiheuttaville vaikutuksille, jos heillä on hypotermiaa tai jos sydämen minuuttitilavuus on syketiheydestä riippuvainen.

Tehohoitopotilailla tehdyissä, kaksoissokkoutetuissa, vertailuvalmisteella kontrolloiduissa tutkimuksissa kortisolisuppression ilmaantuvuus oli deksmedetomidiniryhmässä (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**

Ei-tehohoidossa tehdyt tutkimukset ovat vahvistaneet, että deksmedetomidiniä voidaan antaa turvallisesti potilaille, joilla ei ole endotrakeaalista intubointia, edellyttäen asianmukaista seuranta.

Deksmedetomidinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin sedaatiossa 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 / regionaalissa anestesiassa, satunnaistettiin saamaan deksmedetomidiniä aloitusinfuusiona joko 1 µg/kg (n = 129) tai 0,5 µg/kg (n = 134) tai lumetta (fysiologista suolaliuosta; n = 63) 10 minuutin aikana ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona, joka **aloitettiin** annostuksella 0,6 µg/kg/h. Tutkimuslääkkeen ylläpitoinfuusio voitiin titrata tasolta 0,2 µg/kg/h tasolle 1 µg/kg/h. Sedaation tavoitetaso (OAAAS-pisteet [Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale] ≤ 4) ilman varalääke midatsolaamiin käyttötarvetta saavutettiin 54 %:lla potilaista, jotka saivat deksmedetomidiniä 1 µg/kg, ja 40 %:lla potilaista, jotka saivat deksmedetomidiniä

0,5 µg/kg. Lumetta saaneilla tavoitetaso saavutettiin 3 %:lla. Varalääke midatsolaamia tarvitsemattomien tutkittavien osuuden riskiero lumeryhmään verrattuna oli deksmedetomidiini 1 µg/kg -ryhmään satunnaistetuilla 48 % (95 % lv: 37–57 %) ja deksmedetomidiini 0,5 µg/kg -ryhmään satunnaistetuilla 40 % (95 % lv: 28–48 %). Varalääke midatsolaamin annoksen mediaani (annosalue) oli 1,5 mg (0,5–7,0 mg) deksmedetomidiini 1,0 µg/kg -ryhmässä, 2,0 mg (0,5–8,0 mg) deksmedetomidiini 0,5 µg/kg -ryhmässä ja 4,0 mg (0,5–14,0 mg) lumeryhmässä. Varalääke midatsolaamin keskiannoksen ero lumeeseen verrattuna oli deksmedetomidiini 1 µg/kg -ryhmässä –3,1 mg (95 % lv: –3,8; –2,5) ja deksmedetomidiini 0,5 µg/kg -ryhmässä –2,7 mg (95 % lv: –3,3; –2,1). Tulokset olivat suotuisat deksmedetomidiinin kannalta. Ensimmäiseen varalääkeannokseen kuluneen ajan mediaani oli 114 minuuttia deksmedetomidiini 1,0 µg/kg -ryhmässä, 40 minuuttia deksmedetomidiini 0,5 µg/kg -ryhmässä ja 20 minuuttia lumeryhmässä.

Tutkimuksessa 2 potilaat, joille tehtiin intubaatio kuituoptiikkaa käyttäen paikallispuudutuksessa potilaan ollessa hereillä, satunnaistettiin saamaan deksmedetomidiiniä aloitusinfuusiona 1 µg/kg (n = 55) tai lumetta (fysiologista suolaliuosta) (n = 50) 10 minuutin aikana ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona kiinteällä annostuksella 0,7 µg/kg/h. Deksmedetomidiiniä saaneista potilaista 53 % ja lumetta saaneista 14 % ei tarvinnut varalääke midatsolaamia RSS-tason (Ramsay Sedation Scale)  $\geq 2$  ylläpitämiseksi. Deksmedetomidiinihoitoon satunnaistettujen, varalääke midatsolaamia tarvitsemattomien tutkittavien osuuden riskiero lumeeseen verrattuna oli 43 % (95 % 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 % lv: –2,7; –0,86), joka oli suotuisa deksmedetomidiinin kannalta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

### Jakautuminen

Deksmedetomidiini 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.

Deksmedetomidiinin farmakokinetiikka plasmassa on samaa luokkaa tehohoitopopulaatiossa  $> 24$  h kestävä infuusion jälkeen. Arvioidut farmakokineettiset parametrit ovat:  $t_{1/2}$  noin 1,5 tuntia,  $V_{ss}$  noin 93 litraa ja Cl noin 43 l/h. Deksmedetomidiinin farmakokinetiikka on lineaarinen annosalueella 0,2– 1,4 µg/kg/h, eikä se kumuloidu enintään 14 päivää kestävä hoidon yhteydessä.

Deksmedetomidiini sitoutuu 94 %:sti plasman proteiineihin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vakio pitoisuusalueella 0,85–85 ng/ml. Deksmedetomidiini sitoutuu sekä ihmisen seerumin albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Seerumin albumiini on plasman eniten deksmedetomidiiniä sitova proteiini.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Deksmedetomidiini eliminoituu runsaan maksametabolian kautta. Alkuvaiheen metabolisia reaktioita on kolmea tyyppiä, jotka ovat suora N-glukuronidaatio, suora N-metylaatio ja CYP450-välitteinen oksidaatio. Verenkierrossa runsaimpina määrinä esiintyvät metaboliitit ovat kaksi isomeeristä N-glukuronidia.

Myös H-1-metaboliitti, N-metyyli-3-hydroksimetyyli-deksmedetomidiini-O- glukuronidi, on tärkeä verenkierrossa esiintyvä metaboliitti. CYP450 katalysoi kahden verenkierrossa esiintyvän vähäisemmän metaboliitin muodostumista (deksmedetomidiinin 3-metyyliryhmän hydroksylaatioissa muodostuva 3-hydroksimetyyli-deksmedetomidiini ja imidatsolirenkaan hapettua 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 deksmedetomidiniin 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-dexmedetomidini-O-glukuronidi (14,51 % annoksesta). Vähäisemmät metaboliitit dexmedetomidinikarboksyylihappo, 3-hydroksimetyylidexmedetomidini 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. Deksmedetomidiniin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisempää maksan vajaatoimintapotilailla kuin terveillä henkilöillä. Terveillä henkilöillä keskimäärin 8,5 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 17,9 % plasman dexmedetomidinistä oli vapaassa muodossa. Deksmedetomidiniin maksapuhdistuma oli vähäisempää ja eliminaation puoliintumisaika oli plasmassa pidempi henkilöillä, joilla oli maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, B tai C). Sitoutumattoman dexmedetomidiniin 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 dexmedetomidini annostellaan vasteen mukaan, maksan vajaatoimintapotilailla saattaa olla tarpeen harkita aloitus-/ylläpitoannoksen pienentämistä vajaatoiminnan asteesta ja vasteesta riippuen.

Deksmedetomidiniin 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.

Deksmedetomidiniin 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. Epäkypsyden vuoksi vastasyntyneillä (alle 1 kk 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 % lv)  |                      |
|--------------|----|----------------------|----------------------|
|              |    | Puhdistuma (l/h/kg)  | t1/2 (h)             |
| Alle 1 kk    | 28 | 0,93<br>(0,76; 1,14) | 4,47<br>(3,81; 5,25) |
| 1 – < 6 kk   | 14 | 1,21<br>(0,99; 1,48) | 2,05<br>(1,59; 2,65) |
| 6 – < 12 kk  | 15 | 1,11<br>(0,94; 1,31) | 2,01<br>(1,81; 2,22) |
| 12 – < 24 kk | 13 | 1,06<br>(0,87; 1,29) | 1,97<br>(1,62; 2,39) |
| 2 – < 6 v    | 26 | 1,11<br>(1,00; 1,23) | 1,75<br>(1,57; 1,96) |
| 6 – < 17 v   | 28 | 0,80<br>(0,69; 0,92) | 2,03<br>(1,78; 2,31) |

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotilla deksmedetomidiini ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisuutta havaittu rotilla eikä kaneilla. Kanitutkimuksen maksimiannos laskimoon annosteltuna oli 96 µg/kg/vrk, mikä sai aikaan samanlaisen altistuksen kuin mitä kliinisesti on havaittu. Rottatutkimuksen maksimiannos (200 µg/kg/vrk ihon alle) lisäsi alkio- ja sikiökuolemia ja alensi sikiöiden painoa. Vaikutukset liittyivät emoon kohdistuvaan selvään toksisuuteen. Sikiöiden painon laskua havaittiin myös rotan hedelmällisyystutkimuksissa annoksella 18 µg/kg/vrk, ja annoksella 54 µg/kg/vrk todettiin luutumisen hidastumista. Näillä annoksilla havaittu rotan altistus on pienempi kuin kliinisessä käytössä todettavat altistukset.

## 6. Farmaseuttiset tiedot

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)  
Vetykloridi (pH:n säätämistä varten)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

#### *Laimennuksen jälkeen*

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei avaaminen/laimentaminen estä mikrobisaastumisen riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä ampullit tai injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot (pakkaus koot)

Tyyppi I lasista valmistettu 2 ml väritön ampulli, jossa on vaaleansininen rengas.

Tyyppi I lasista valmistettu 6 tai 10 ml injektiopullo (täyttövolyymit 4 ja 10 ml), jossa harmaa fluoropolymeerillä päällystetty bromobutylikumisuljin

### *Pakkauskoot*

5 x 2 ml ampulli  
25 x 2 ml ampulli  
4 x 4 ml injektiopullo  
4 x 10 ml injektiopullo

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ampullit ja injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä potilasta varten.

### *Liuoksen valmistus*

Deksmedetomidiniä voidaan laimentaa tarvittavaan pitoisuuteen (joko 4 mikrog/ml tai 8 mikrog/ml) ennen annostelua 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella, Ringerin liuoksella, mannitoliliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä. Ks. alla oleva taulukko, jossa ilmoitetaan infuusion valmistamiseen tarvittavat tilavuudet.

#### **Jos tarvittava pitoisuus on 4 mikrog/ml:**

| <b>Deksmedetomidiniä 100 mikrog/ml infuusiokonsentraatin (liuosta varten) määrä</b> | <b>Laime nnusliuoksen määrä</b> | <b>Infuusion kokonaismäärä</b> |
|---|---------------------------------|--------------------------------|
| 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 mikrog/ml:**

| <b>Deksmedetomidiniä 100 mikrog/ml infuusiokonsentraatin (liuosta varten) määrä</b> | <b>Laime nnusliuoksen määrä</b> | <b>Infuusion kokonaismäärä</b> |
|---|---------------------------------|--------------------------------|
| 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 tulee ravistaa varovasti, jotta se sekoittuu hyvin.

Deksmedetomidini tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen annostelua. Nämä tehoaineet esiintyvät ympäristössä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Deksmedetomidini on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien laskimoon annettavien nesteiden ja lääkevalmisteiden kanssa:

Ringerin laktaattiliuos, 5 % glukoosiliuos, 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneste, 200 mg/ml (20 %) mannitoli, deksametasoni 4 mg, magnesiumsulfaatti 10 mg/kg ja 40 mg/kg, sufentaniili 10 mikrog/ml,

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Altan Pharma Ltd  
The Lennox Building  
50 South Richmond Street  
Dublin 2  
D02 FK02, Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35933

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.01.2022