

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogrammaa/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 injektiopulloa (4 ml täyttötilavuus) sisältää 400 mikrog deksmedetomidiniä.

Yksi injektiopulloa (10 ml täyttötilavuus) sisältää 1000 mikrog deksmedetomidiniä.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai kellertävää liuos (pH 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 RASSasteikolla pisteitä 0 – –3).

Vain sairaalakäyttöön. Tämä lääkevalmiste 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 deksmedetomidiiniin enimmäisannoksella ei saavuteta riittävää sedaatiota, on siirryttävä käyttämään vaihtoehtoista sedatiivia.

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

Käyttöaika

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

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

Deksmedetomidiini -valmistetta saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat perehtyneet leikkaussalissa tai diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä tehtävään anestesiaan. Kun deksmedetomidiini valmistetta käytetään lääkerentoutukseen, 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.

Deksmedetomidiini -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. Deksmedetomidiini 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 deksmedetomidiini -valmisteen 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).

Pediatriset potilaat

Deksmedetomidiini 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

Tämä lääkevalmiste 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).

Kontrolloimaton hypotensio.

Akuutit aivoverenkiertohäiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuranta

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi tehohoidossa, leikkaussalissa ja 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). Lääkärin on jatkettava seurantaa tämän jälkeen vielä tunnin ajan potilaan turvallisuuden varmistamiseksi.

Yleiset varotoimet

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

Joidenkin deksmedetomidiini-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.

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-valmistetta 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-valmistetta ei suositella potilaan säätelemään sedaatioon. Riittäviä tietoja ei ole saatavilla.

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

Varovaisuutta on noudatettava, kun deksmedetomidiinia 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 sympatolyyttisen vaikutuksen välityksellä, mutta suurempina pitoisuuksina se aiheuttaa perifeeristä vasokonstriktiota, jonka seurauksena on hypertensio (ks. kohta 5.1). Tästä syystä valmiste ei sovi potilaille, joiden kardiovaskulaarinen tila on vaikeasti epästabili.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa deksmedetomidiiniä potilaille, joilla on entuudestaan bradykardia. Deksmedetomidiini-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 sinuspysähdyksiä on ilmoitettu. Myös sydämenpysähdytapauksia, joita on usein edeltänyt bradykardia tai eteiskammiokatkos, 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), hemodynaamiikka 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 sydänlihaski- 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 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 sedatio 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.

Dexmedetomidini saattaa aiheuttaa hypertermiaa, johon eivät tehoa tavanomaiset jäähdytysmenetelmät. Dexmedetomidini-hoito on lopetettava, jos potilaalla on pitkittynyttä selittämätöntä kuumetta. Dexmedetomidinihoitoa ei suositella malignille hypertermialle herkille potilaille.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per yksi ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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).

Dexmedetomidiniä ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa deksmedetomidinilla.

Imetys

Deksmedetomidiniä 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 Deksmetomidini-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta ja tekemättä muita vaarallisia toimia asianmukaisen ajanjakson ajan sen jälkeen kun deksmedetomidini-valmistetta on käytetty toimenpidesedaatioissa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla

Deksmedetomidiniin käytön yhteydessä yleisimmin 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 yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä:

- hypotensio (55 % deksmedetomidiniiryhmässä vs. 30 % lumeryhmässä)
- hengityslama (38 % deksmedetomidiniiryhmässä vs. 35 % lumeryhmässä)
- bradykardia (14 % deksmedetomidiniiryhmässä vs. 4 % lumeryhmässä)

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisten tutkimusten yhdistetyistä tutkimustiedoista. Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain yleisimmästä alkaen 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 ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: Hyperglykemia, hypoglykemia
Melko harvinaiset: Metabolinen asidoosi, hypoalbuminemia

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Agitaatio
Melko harvinaiset: Hallusinaatio

Sydän

Hyvin yleiset: Bradykardia^{1,2}

Yleiset: Sydänlihasiskemia tai sydäninfarkti, takykardia
Melko harvinaiset: Eteis-kammiokatkos¹, sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen, sydämenpysähdys¹

Verisuonisto

Hyvin yleiset: Hypotensio^{1,2}, hypertensio^{1,2}

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleiset: Hengityslama^{2,3}
Melko harvinaiset: Hengenahdistus, hengityskatkos

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Pahoinvointi², oksentelu, suun kuivuus²
Melko harvinaiset: Vatsan turvotus

Munuaiset ja virtsatiet

Esiintymistiheys tuntematon: Polyuria

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Vieroitusoireet, hypertermia
Melko harvinaiset: Hoidon tehottomuus, jano

¹ Ks. kohta Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

² Haittavaikutus havaittiin myös toimenpidesedaatiotutkimuksissa

³ Ilmaantuvuus ”yleinen” tehohoitopotilaiden sedaatiotutkimuksissa

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 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 sydämenpysähdystapauksia, 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 ≤ 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 tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

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 mikrog/kg/h 36 minuutin ajan 20 kk ikäisellä lapsella ja 30 mikrog/kg/h 15 minuutin ajan aikuisella. Näissä tapauksissa yliannostuksen yhteydessä yleisimmoin ilmoitettu ja haittavaikutuksia olivat bradykardia, hypotensio, hypertensio, liiallinen sedaatio, hengityslama 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 glykopyrrolaattihoitoon. Elvytystä tarvittiin yksittäistapauksissa, joissa huomattava yliannostus johti sydämenpysähdykseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut unilääkkeet, ATCKoodi: 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. Deksmedetomidinillä on analgeettisia ja anesteettisiä/analgesian tarvetta vähentäviä vaikutuksia. Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat annosriippuvaisia. 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 tarvinneet muuta sedatiivista hoitoa. Potilaat pystyttiin ekstuboimaan onnistuneesti keskeyttämättä deksmedetomidini-infuusiota. 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 % 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 aika midatsolaamiin ja propofoliin verrattuna. Sekä propofoliin että midatsolaamiin verrattuna potilaat olivat helpommin

heräteltävissä ja yhteistyökykyisempiä ja pystyivät paremmin kertomaan, oliko heillä kipuja. Deksmetomidiniä 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-ICUmenetelmällä arvioitu delirium väheni deksmedetomidinilla tutkimuksessa, jossa sitä verrattiin midatsolaamiin. Deliriumiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin deksmedetomidinilla 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 kontrolloidulla 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 Deksmetomidini valmisteen bradykardiaa aiheuttaville vaikutuksille, jos heillä on hypotermiaa tai jos sydämen minuuttitavuus on syketiheydestä riippuvainen.

Tehohoitopotilailla tehdyissä, kaksoissokkoutetuissa, vertailuvalmisteella kontrolloidussa 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

Deksmetomidinin 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 / regionaalisessa anestesiassa, satunnaistettiin saamaan deksmedetomidiniä aloitusinfuusiona joko 1 mikrog/kg (n = 129) tai 0,5 mikrog/kg (n = 134) tai lumetta (fysiologista suolaliuosta) (n = 63) 10 minuutin aikana ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona, joka aloitettiin annostuksella 0,6 mikrog/kg/h. Tutkimuslääkkeen ylläpitoinfuusio voitiin titrata tasolta 0,2 mikrog/kg/h tasolle 1 mikrog/kg/h. Sedaation tavoitetaso (OAAS-pisteet [Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale] ≤ 4) ilman varalääke midatsolaamin käyttötarvetta saavutettiin 54 %:lla potilaista, jotka saivat deksmedetomidiniä 1 mikrog/kg, ja 40 %:lla potilaista, jotka saivat deksmedetomidiniä 0,5 mikrog/kg. Lumetta saaneilla tavoitetaso saavutettiin 3 %:lla. Varalääke midatsolaamia tarvitsemattomien tutkittavien osuuden riskiero lumeryhmään verrattuna oli deksmedetomidini 1 mikrog/kg -ryhmään satunnaistetuilla 48 % (95 % lv: 37–57 %) ja deksmedetomidini 0,5 mikrog/kg -ryhmään satunnaistetuilla 40 % (95 % lv: 28–48 %). Varalääke midatsolaamin annoksen mediaani (annosalue) oli 1,5 mg (0,5–7,0 mg) deksmedetomidini 1,0 mikrog/kg -ryhmässä, 2,0 mg (0,5–8,0 mg) deksmedetomidini 0,5 mikrog/kg -ryhmässä ja 4,0 mg (0,5–14,0 mg) lumeryhmässä. Varalääke midatsolaamin keskiannoksen ero lumeeseen verrattuna oli deksmedetomidini 1 mikrog/kg -ryhmässä –3,1 mg (95 % lv: –3,8; –2,5) ja deksmedetomidini 0,5 mikrog/kg -ryhmässä –2,7 mg (95 % lv: –3,3; –2,1). Tulokset olivat suotuisat deksmedetomidinin kannalta. Ensimmäiseen varalääkeannokseen kuluneen ajan mediaani oli 114 minuuttia deksmedetomidini 1,0 mikrog/kg -ryhmässä, 40 minuuttia deksmedetomidini 0,5 mikrog/kg -ryhmässä ja 20 minuuttia lumeryhmässä.
- Tutkimuksessa 2 potilaat, joille tehtiin intubaatio kuituoptiikkaa käyttäen paikallispuudutuksessa potilaan ollessa hereillä, satunnaistettiin saamaan deksmedetomidiniä aloitusinfuusiona 1 mikrog/kg (n = 55) tai lumetta (fysiologista suolaliuosta) (n = 50) 10 minuutin aikana ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona kiinteällä annostuksella 0,7 mikrog/kg/h. Potilaat saivat tarvittaessa pelastaa

midatsolaamin saavuttaakseen ja / tai ylläpitääksesi RSS-tason (Ramsay Sedation Scale) ≥ 2 ylläpitämiseksi.

Tehokkuustulokset osoittivat, että deksmedetomidiini oli tehokkaampaa kuin lumelääkeryhmä, kun sitä käytettiin rauhoittamattomien potilaiden rauhoittamiseen. 53 prosenttia (53%) deksmedetomidiinia saaneista potilaista ei vaadittu midatsolaamin pelastamista, kun taas 14%:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Deksmedetomidiinin farmakokineetiikkaa on arvioitu lyhytkestoisen laskimoannostelun jälkeen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja pitkäkestoisen infuusion jälkeen tehohoitopopulaatioissa.

Jakautuminen

Deksmedetomidiini jakautuu kaksitilamallin mukaisesti. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittiin nopea jakautumisvaihe, jonka jakautumisen puoliintumisajan ($t_{1/2\alpha}$) keskiarvo 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 -arvot perustuvat 69 kg:n keskipainoon. Deksmedetomidiinin farmakokineetiikka plasmassa on samaa luokkaa tehohoitopopulaatioissa > 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. Deksmedetomidiinin farmakokineetiikka on lineaarinen annosalueella 0,2–1,4 mikrog/kg/h, eikä se kumuloidu enintään 14 päivää kestävästä 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. Verenkierron runsaimpina määrinä esiintyvät metaboliitit ovat kaksi isomeeristä Nglukuronidia. Myös H-1-metaboliitti, N-metyyli-3-hydroksimetyyli-deksmedetomidiini-Oglukuronidi, on tärkeä verenkierron esiintyvä metaboliitti. CYP450 katalysoi kahden verenkierron 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 deksmedetomidiinin radioaktiivisuudesta keskimäärin 95 % erittyi virtsaan ja 4 % ulosteisiin yhdeksän päivän kuluessa. Merkittävimmit virtsaan erittyvät metaboliitit ovat kaksi isomeeristä N-glukuronidia (yhteensä noin 34 % annoksesta) ja N-metyyli-3-hydroksimetyyli-deksmedetomidiini-O-glukuronidi (14,51 % annoksesta). Vähäisemmät metaboliitit deksmedetomidiinikarboksyylihappo, 3-hydroksimetyylideksmedetomidiini 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.

Erytisryhmät

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 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. Deksmetomidiinin 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. Deksmetomidiinin 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. Epäkypsyyden 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)	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 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 mikrog/kg/vrk, mikä sai aikaan samanlaisen altistuksen kuin mitä kliinisesti on havaittu. Rottatutkimuksen maksimiannos (200 mikrog/kg/vrk ihon alle) lisäsi alkio- ja sikiökuolemia ja alensi sikiöiden painoa. Vaikutukset liittyivät emoon kohdistuvaan selvään toksisuuteen. Sikiöiden painon laskua havaittiin myös rotan hedelmällisyytutkimuksissa annoksella 18 mikrog/kg/vrk, ja annoksella 54 mikrog/kg/vrk todettiin luutumisen hidastumista. Näillä annoksilla havaittu rotan altistus on pienempi kuin kliinisessä käytössä todettavat altistukset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Deksmedetomidiini saattaa adsorboitua joihinkin luonnonkumityyppeihin. Vaikka deksmedetomidiini annostellaan vasteen mukaan, on suositeltavaa käyttää välineitä, joiden kumitiivisteet ovat synteettistä kumia tai päällystettyä luonnonkumia.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat ampullit: 5 vuotta

Avaamaton injektio pullo: 2 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 36 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 2–8 °C:n lämpötilassa (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne saavat normaalisti kuitenkin olla enintään 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa, ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasista valmistettu 2 ml väritön ampulli kanssa OPC-tyypillä (yhden pisteen leikkaus). Tyyppin I värittömät lasiset injektio pullot (täyttötilavuus 4 ml tai 10 ml), jotka on suljettu bromobutylikumitulkillä ja suljettu alumiinilla suljettavilla tiivisteillä.

Pakkauskoot:

5 tai 25 x 2 ml:n ampullit

1 tai 4 x 4 ml:n injektio pullit

1 tai 4 x 10 ml:n injektio pullit

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Ampullit ja injektio pullot on tarkoitettu vain yhtä potilasta varten.

Liuksen valmistus

Tämä lääkevalmiste voidaan laimentaa tarvittavaan pitoisuuteen (joko 4 mikrog/ml tai 8 mikrog/ml) ennen annostelua 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella, Ringerin liuoksella, Lactated Ringers, 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:

Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrog/ml infuusiokonsentraatin (liuosta varten) määrä	Laimennusliuokse n määrä	Infusion 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 mikrog/ml:

Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrog/ml infuusiokonsentraatin (liuosta varten) määrä	Laimennusliuoksen määrä	Infusion 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 tulee ravistaa varovasti, jotta se sekoittuu hyvin.

Tämä lääkevalmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen annostelua.

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

Ringerin laktaattiliuos, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos, 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneste, 200 mg/ml (20 %) mannitoli, tiopentaalinatrium, etomidaatti, vekuronibromidi, pankuronibromidi, suksinylikoliini, atrakuuribesylaatti, mivakuurikloridi, rokuronibromidi, glykopyrrolaattibromidi, fenyyliefriinihydrokloridi, atropiinisulfaatti, dopamiini, noradrenaliini, dobutamiini, midatsolaami, morfiinisulfaatti, fentanylisitraatti ja plasmankorvike. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia
Puh: +371 67083320
Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

37178

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.11.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.07.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexmedetomidine Kalceks 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 200 mikrogram dexmedetomidin.

En injektionsflaskor (4 ml fyllningsvolym) innehåller 400 mikrogram dexmedetomidin.

En injektionsflaskor (10 ml fyllningsvolym) innehåller 1000 mikrogram dexmedetomidin.

Infusionsvätskans koncentration efter spädning ska vara endera 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Detta koncentrat är en klar, färglös eller gulaktig 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 av 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 av verbal stimulans (motsvarande Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 till -3).

Enbart för sjukhusbruk. Detta läkemedel 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 dexmedetomidin 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 dexmedetomidin under längre tid än 14 dygn. Användning av dexmedetomidin 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.

Dexmedetomidin ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som har kompetens inom anesthesiologiskt omhändertagande av patienter vid kirurgi eller under diagnostiska ingrepp. När dexmedetomidin 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.

Dexmedetomidin 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 dexmedetomidin 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 dexmedetomidin.

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 dexmedetomidin 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

Detta läkemedel 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

Detta läkemedel 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 dexmedetomidin-infusion. 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 dexmedetomidin 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

Dexmedetomidin 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 dexmedetomidin 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.

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

Dexmedetomidin saknar den antikonvulsiva effekt vissa andra sederande läkemedel innehar, och kommer inte dämpa underliggande epileptiska kramper.

Försiktighet bör iaktas vid kombination av dexmedetomidin med andra läkemedel som har sederande eller hjärta/kärl-påverkande effekter, eftersom additiva effekter kan uppstå.

Dexmedetomidin rekommenderas inte för patientkontrollerad sedering. Tillräckliga data är inte tillgängliga.

Om dexmedetomidin 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 dexmedetomidin 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 dosreducera, ge volym och/eller vasokonstringerande läkemedel.

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 till 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 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.

Övriga

Alfa-2-receptoragonister associeras sällan med rebound-effekter vid abrupt utsättning 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 en ihållande oförklarlig feber och behandling kan inte rekommenderas till patienter med malign hypertermikänslighet.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per varje ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig administrering av dexmedetomidin och opioider, sederande läkemedel, anestesi- eller sömnmedel kommer sannolikt att leda till en förstärkning av läkemedlens effekter, inkluderande sedativa effekter, anestetiska effekter och kardiorespiratoriska effekter. Specifika studier har bekräftat förstärkande effekter med isofluran, propofol, alfentanil och midazolam.

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan dexmedetomidin och isofluran, propofol, alfentanil och midazolam har påvisats. Vid samtidig administrering av dexmedetomidin och opioider, sederande läkemedel, anestesi- eller sömnmedel, kan en dosreduktion av dexmedetomidin eller det andra läkemedlet behövas på grund av möjliga farmakodynamiska interaktioner.

Dexmedetomidins hämning av CYP-enzymerna inklusive CYP2B6 har studerats i humana levermikrosomodlingar. 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). Dexmedetomidin skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med dexmedetomidin.

Amning

Dexmedetomidin utsöndras i bröstmjolk men är under detektionsnivå 24 timmar efter avslutad behandling. En risk för det nyfödda barnet 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 människa finns tillgängliga.

4.7 Effekter 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 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.

Vaken sedering

De vanligaste rapporterade biverkningarna för dexmedetomidin vid procedurrelaterad/vaken sedering listas nedan:

- Hypotension (55% i dexmedetomidin-gruppen mot 30% i placebo-gruppen)
- Andningsdepression (38% i dexmedetomidin-gruppen mot 35% i placebo-gruppen)
- Bradykardi (14% i dexmedetomidin-gruppen mot 4% i placebo-gruppen)

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 enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

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: Myokard ischemi eller hjärtinfarkt, takykardi
Mindre vanliga: AV-Block¹, minskad hjärtminutvolym, hjärtstopp¹

Blodkärl

Mycket vanliga: Hypotension^{1,2}, hypertoni^{1,2}

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: Andningsdepression^{2,3}
Mindre vanliga: Dyspné, apné

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående², kräkningar, muntorrhet²
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/vaken sedering

³ Frekvens är "vanlig" i intensivvårdstudier

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 (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.

Pediatrik 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 i 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.

Åtgärder

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 en analgesi/anestesi-sparande effekt. 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 kärlsammandragande 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 och propofol) och opioider under de första 24 timmarna. 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 till patienter utan endotrakeal intubation förutsatt att lämplig övervakning finns på plats.

Studier har visat att dexmedetomidin är 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 förmågan att hålla patienten inom önskat sederingsdjup (RASS 0 - (-)3); patientpopulationen bestod då huvudsakligen av medicinska intensivvårdspatienter med ett förväntat behov av lätt till måttlig sedering 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 med dexmedetomidin-behandling 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 propofolbehandlade patienter hade dexmedetomidin-behandlade patienterna oftare takykardi men det var ingen skillnad när det gällde hypotension. Dexmedetomidin gav lägre frekvens av delirium i en jämförande studie med midazolam (mätt med CAM-ICU). Delirium-relaterade 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 dos-kontrollerad 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/tim) (se avsnitt 5.2 och 4.4). Nyfödda barn kan vara särskilt känsliga för bradykardi-effekten av dexmedetomidin när det förekommer hypotermi eller då hjärtminutvolyt 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.

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 försök.

- Studie 1 randomiserade patienter som genomgår elektiva operationer/ingrepp under övervakad anestesivård och lokal/regional anesthesi som får en laddningsinfusion av dexmedetomidin antingen 1 mikrog/kg (n = 129) eller 0,5 mikrog/kg (n = 134), eller placebo (normal koksaltlösning) (n = 63) gett över 10 minuter efterföljt av en underhållsinfusion som startade på 0,6 mikrog/kg/timme. Underhållsinfusionen av studieläkemedlet kunde titreras från 0,2 mikrog/kg/timme till 1 mikrog/kg/timme. Andelen patienter som uppnådde önskad sederingnivå (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) utan behov av midazolam var 54% av de patienter som fick dexmedetomidin 1 mikrog/kg och 40% av de patienter som fick dexmedetomidin 0,5 mikrog/kg jämfört med 3% av patienterna som fick placebo. Riskskillnaden i andel patienter randomiserade till dexmedetomidin 1 mikrog/kg-gruppen och 0,5 mikrog/kg-gruppen som inte krävde tillägg av midazolam var 48% (95% CI: 37-57%) och 40 % (95% CI: 28-48%) jämfört med placebo. Mediandos (intervall) för tillägg av midazolam var 1,5 (0,5-7,0) mg i dexmedetomidin 1,0 mikrog/kg-gruppen, 2,0 (0,5-8,0) mg i dexmedetomidin 0,5 mikrog/kg-gruppen och 4,0 (0,5-14,0) mg i placebogruppen. Skillnaden i medeldos midazolam i 1 mikrog/kg-gruppen och 0,5 mikrog/kg-gruppen jämfört med placebo var -3,1 mg (95% CI: -3,8 - -2,5) och -2,7 mg (95% CI: -3,3 - -2,1) till dexmedetomidins fördel. Mediantiden till första tilläggsdosen midazolam var 114 minuter i dexmedetomidin 1,0 mikrog/kg-gruppen, 40 minuter i dexmedetomidin 0,5 mikrog /kg-gruppen, och 20 minuter i placebogruppen.
- Studie 2 randomiserade patienter som genomgår fiberoptisk vakenintubation under topikal anesthesi till en laddningsinfusion av dexmedetomidin 1 mikrog/kg (n = 55) eller placebo (normal koksaltlösning) (n = 50) givet under 10 minuter och följt av en fast underhållsinfusion på 0,7 mikrog/kg/timme. Patienterna tilläts få tilläggsmedicinering med midazolam efter behov för att uppnå och/eller upprätthålla ett Ramsay Sedation Scale-värde ≤ 2 . Effekresultaten visade att dexmedetomidin var mera effektivt än placebo för sedering av icke intuberade patienter. 53 % av patienterna som fick dexmedetomidin behövde ingen tilläggsmedicinering med midazolam jämfört med 14 % av patienterna som fick placebo.

5.2 Farmakinetiska egenskaper

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

Distribution

Dexmedetomidin uppvisar en två-kompartmentsmodell. 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 medelvärdet 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 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 alfa-1-glykoprotein, och serumalbumin är det huvudsakliga plasmabindande proteinet för dexmedetomidin.

Biotransformering och eliminering

Dexmedetomidin elimineras huvudsakligen genom 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 dexmedetomidin-metaboliterna är två isomera N-glukuronider. Metaboliten H-1 (N-Metyl-3-hydroxymetyl-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-hydroxymetyl-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 moderssubstansen 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, måttlig 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 laddningsdos 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 högre. 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) visade lägre (0,9 l/timme/kg) än i de äldre grupperna på grund av omognad. Tillgängliga data sammanfattas i följande tabell:

Ålder	N	Medel (95% CI)	
		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 säkerhetsdata

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, enstaka och upprepad dosering och gentoxicitet, visar inga 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 rått-studien orsakade maximaldosen 200 mikrogram/kg/dygn subkutant en ökning av fosterdöds och sänkt kroppsvikt hos fostret. Dessa effekter var associerade med tydlig maternell toxicitet. Minskad fostervikt noterades även i fertilitetsstudie 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. KLINISKA 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 i avsnitt 6.6. Det finns 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 coatade naturgummipackningar.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad ampuller: 5 år.
Oöppnad injektionsflaskor: 2 år.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd infusionslösning har visats under 36 timmar vid 25 °C och i kylskåp 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar efter spädning av produkten finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml färglösa glasampuller av typ I glas med en brytpunkt.

Färglösa injektionsflaskor av typ I (4 ml eller 10 ml påfyllningsvolym) stängda med bromobutylgummiproppar och förseglade med aluminiumtätningar.

Förpackningsstorlekar:

5 eller 25 ampuller á 2 ml

1 eller 4 injektionsflaskor á 4 ml

1 eller 4 injektionsflaskor á 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Ampuller och injektionsflaskor är endast avsedda för användning för en patient.

Beredning av lösning

Detta läkemedel kan spädas i glukoslösning 50 mg/ml (5 %), Ringer, Ringer-laktat-lösning, mannitol eller natriumklorid 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 bereda infusionen.

Ifall den önskade koncentrationen är 4 mikrogram/ml:

Volym Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogram/ml 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 Kalceks 100 mikrogram/ml 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.

Detta läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Detta läkemedel har visat sig vara kompatibelt när det administreras med följande intravenösa vätskor och läkemedel:

Ringer-laktat-lösning, glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, mannitol 200 mg/ml (20 %), 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

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37178

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNAND

Datum för det första godkännandet: 08.11.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.07.2020