

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dexmedetomidine EVER Pharma 100 mikrogram/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat inneholder deksmedetomidinhydroklorid tilsvarende 100 mikrogram deksmedetomidin.

Hver ampulle med 2 ml inneholder 200 mikrogram deksmedetomidin.
Hver ampulle med 4 ml inneholder 400 mikrogram deksmedetomidin.
Hver ampulle med 10 ml inneholder 1000 mikrogram deksmedetomidin.
Hvert hetteglass med 2 ml inneholder 200 mikrogram deksmedetomidin.
Hvert hetteglass med 4 ml inneholder 400 mikrogram deksmedetomidin.
Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 1000 mikrogram deksmedetomidin.

Konsentrasjonen av ferdig fortynnet oppløsning skal være enten 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml konsentrat inneholder mindre enn 1 mmol (ca. 3,5 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar og fargeløs oppløsning, pH 4,5 -7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

1. For sedasjon av voksne pasienter i intensivbehandling når sedasjonsnivå ikke må være lavere enn at pasienten responderer på verbal stimulering (tilsvarende Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til -3).

2. For sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer som krever sedasjon, dvs. prosedyrerelatert/våken sedasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Indikasjon 1. For sedasjon av voksne pasienter i intensivbehandling når sedasjonsnivå ikke må være lavere enn at pasienten responderer på verbal stimulering (tilsvarende Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til -3).

Kun til bruk i sykehus. Dexmedetomidine EVER Pharma skal kun administreres av helsepersonell som er trent i behandling av intensivpasienter.

Pasienter som allerede er intubert og sedert kan byttes til deksmedetomidin med en initial infusjonshastighet på 0,7 mikrogram/kg/time som så kan justeres trinnvis innenfor dosen 0,2 til 1,4 mikrogram/kg/time, avhengig av pasientens respons, for å oppnå ønsket sedasjonsnivå. En lavere initial infusjonshastighet bør vurderes for svekkede pasienter. Deksmetomidin er veldig potent og

infusjonshastigheten oppgis per **time**. Etter dosejustering kan det ta opptil en time før nytt steady state sedasjonsnivå oppnås.

Maksimal dose

Maksimal dose på 1,4 mikrogram/kg/time må ikke overskrides. Pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sedasjonsnivå innenfor maksimal dose deksmedetomidin skal byttes til et alternativt sedativ.

Bruk av støtdose av Dexmedetomidine EVER Pharma ved intensivsedasjon anbefales ikke og er assosiert med økt forekomst av bivirkninger. Om nødvendig kan propofol eller midazolam benyttes inntil det er etablert kliniske effekter av deksmedetomidin.

Varighet

Det er ingen erfaring med bruk av Dexmedetomidine EVER Pharma i mer enn 14 dager. Bruk av Dexmedetomidine EVER Pharma lengre enn denne perioden må revurderes jevnlig.

Indikasjon 2. For sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer som krever sedasjon, dvs. prosedyrerelatert/våken sedasjon.

Dexmedetomidine EVER Pharma skal kun administreres av helsepersonell med kompetanse i anestesibehandling av pasienter i operasjonssal eller ved diagnostiske prosedyrer. Når Dexmedetomidine EVER Pharma administreres til våken sedasjon, skal pasientene overvåkes kontinuerlig av personer som ikke er involvert i gjennomføringen av den kirurgiske prosedyren. Pasientene skal overvåkes kontinuerlig for tidlige tegn på hypotensjon, hypertensjon, bradykardi, respirasjonsdepresjon, luftveisobstruksjon, apné, dyspné og/eller lav oksygenmetning (se pkt. 4.8). Oksygentilførsel skal være lett tilgjengelig og gis ved behov. Oksygenmetningen skal overvåkes ved pulsoksymetri.

Dexmedetomidine EVER Pharma gis med en oppstartsdose etterfulgt av vedlikeholdsdose. Avhengig av prosedyren kan det være behov for samtidig lokalanestesi eller analgesi for å oppnå ønsket klinisk effekt. Tilleggsanalgesi eller -sedativa (f.eks. opioider, midazolam eller propofol) anbefales ved smertefulle prosedyrer eller dersom økt grad av sedasjon er nødvendig. Den farmakokinetiske distribusjonshalveringstiden til Dexmedetomidine EVER Pharma er beregnet til å være omtrent 6 minutter. Dette kan tas i betraktning sammen med effekten av andre legemidler som administreres, når man vurderer nødvendig tid for å titrere til ønsket klinisk effekt av Dexmedetomidine EVER Pharma.

Oppstart av prosedyrerelatert sedasjon:

- En oppstartsdose på 1,0 mikrogram/kg over 10 minutter. For mindre invasive prosedyrer som øyekirurgi, kan en oppstartsdose på 0,5 mikrogram/kg gitt over 10 minutter være egnet.

Opprettholdelse av prosedyrerelatert sedasjon:

- Vedlikeholdsdosen startes vanligvis med 0,6-0,7 mikrogram/kg/time og titreres for å oppnå ønsket klinisk effekt med doser i området 0,2-1 mikrogram/kg/time. Infusjonshastigheten på vedlikeholdsdosen skal justeres for å oppnå ønsket sedasjonsnivå.

Spesielle populasjoner

Eldre: Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt 5.2). Eldre kan ha økt risiko for hypotensjon (se pkt. 4.4), men begrenset data fra prosedyresedasjon viser ingen klar doseavhengighet.

Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Dexmedetomidine EVER Pharma metaboliseres i lever og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. En redusert vedlikeholdsdose kan vurderes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av Dexmedetomidine EVER Pharma hos barn i alderen 0-18 år er ikke fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Dexmedetomidine EVER Pharma skal kun administreres som en fortynnet intravenøs infusjonsvæske ved bruk av et kontrollert infusjonsapparat. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt.6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Atrioventrikulært blokk (grad 2 eller 3) dersom pasienten ikke har pacemaker.

Ukontrollert hypotensjon.

Akutte cerebrovaskulære tilstander.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåkning

Dexmedetomidine EVER Pharma er beregnet for bruk i intensivavdeling, i operasjonssal og ved diagnostiske prosedyrer. Bruk i andre miljøer er ikke anbefalt. Alle pasienter bør ha kontinuerlig hjerterovervåkning under infusjon av Dexmedetomidine EVER Pharma. Respirasjon skal overvåkes hos ikke-intuberte pasienter på grunn av risiko for respirasjonsdepresjon og i noen tilfeller apné (se punkt 4.8).

Tid til restituering etter bruk av deksmedetomidin er rapportert å være ca. 1 time.

Når det brukes poliklinisk bør nøye overvåkning fortsette i minst én time (eller lenger ut fra pasientens tilstand), med fortsatt medisinsk overvåkning i minst ytterligere én time av hensyn til pasientens sikkerhet.

Generelle forsiktighetsregler

Dexmedetomidine EVER Pharma skal ikke gis som bolusdose, og i intensivavdeling anbefales ikke støtdose. Helsepersonell bør derfor ha beredskap for å bruke et alternativt sedativ for umiddelbar behandling ved agitasjon eller under pågående prosedyrer, spesielt i løpet av de første behandlingstimene. Ved prosedyresedasjon kan en liten bolus med et annet sedativum brukes dersom en rask økning av sedasjonsnivå er påkrevd.

Det er observert at enkelte pasienter som får Dexmedetomidine EVER Pharma kan vekkes og reagerer på stimuli. Dette alene bør ikke anses som bevis for mangel på effekt i fravær av andre kliniske tegn og symptomer.

Deksmedetomidin vil vanligvis ikke føre til dyp sedasjon og pasienten kan lett vekkes.

Deksmedetomidin er derfor ikke egnet til pasienter som ikke tolererer denne effektprofilen, for eksempel de som trenger kontinuerlig dyp sedasjon.

Dexmedetomidine EVER Pharma bør ikke brukes som et generelt anestetisk induksjonsmiddel for intubering eller for å gi sedasjon ved muskelrelakserende bruk.

Deksmedetomidin mangler den antikonvulsive virkningen som andre sedativa har, og vil derfor ikke dempe underliggende anfallsaktivitet.

Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av deksmedetomidin med andre virkestoffer som har sedative eller kardiovaskulære effekter, da tilleggseffekter kan oppstå.

Dexmedetomidine EVER Pharma er ikke anbefalt til pasientkontrollert sedasjon. Det foreligger ikke adekvate data.

Ved poliklinisk bruk av Dexmedetomidine EVER Pharma bør pasienter etter utskrivning vanligvis tas vare på av egnet omsorgsperson. Pasienter bør rådes til å avstå fra å kjøre eller utføre andre farlige oppgaver, og hvis mulig unngå bruk av andre midler som kan virke sederende (f.eks. benzodiazepiner, opioider, alkohol) i en passende tidsperiode basert på effektene av deksmedetomidin, prosedyren, legemidler som brukes samtidig, samt pasientens alder og tilstand.

Eldre

Forsiktighet bør utvises ved administrering av deksmedetomidin til eldre pasienter.

Eldre pasienter over 65 år kan ha økt tendens til å utvikle hypotensjon ved administrering av deksmedetomidin for prosedyrer, inkludert ved støtdose. En dosereduksjon bør vurderes. Se pkt. 4.2.

Mortalitet hos pasienter på intensivavdeling $\leq$ 65 år.

I SPICE III-studien, en pragmatisk, randomisert, kontrollert studie med 3904 kritisk syke pasienter, ble deksmedetomidin brukt som primært sedativum og sammenlignet med standard behandling. Det var ingen forskjell i 90-dagers mortalitet mellom gruppen som fikk deksmedetomidin og gruppen som fikk standard behandling (mortalitet 29,1 % i begge gruppene). En uensartet effekt av alder på dødelighet, ble imidlertid observert. Deksmetomidin ble forbundet med økt mortalitet i aldersgruppen $\leq$ 65 år (odds ratio 1,26, 95 % kredibilitetsintervall 1,02 til 1,56), sammenlignet med alternative sedativa. Selv om mekanismen er ukjent, var denne uensartede effekten av alder på mortalitet mest fremtredende hos pasienter som var innlagt av andre årsaker enn postoperativ pleie. Den økte med økende APACHE II-score og med synkende alder. Disse funnene skal veies mot forventet klinisk nytte av deksmedetomidin sammenlignet med andre sedativa hos yngre pasienter.

Kardiovaskulære effekter og forsiktighetsregler

Deksmetomidin reduserer hjerterytme og blodtrykk gjennom sentral sympatikusdempende effekt, men ved høyere konsentrasjoner fører perifer vasokonstriksjon til hypertensjon (se pkt. 5.1). Deksmetomidin er derfor ikke egnet til pasienter med alvorlig kardiovaskulær instabilitet.

Forsiktighet må utvises når deksmedetomidin gis til pasienter med pre-eksisterende bradykardi. Det er svært begrenset informasjon vedrørende bruk av Dexmedetomidine EVER Pharma hos pasienter med hjerterytme < 60 , og ekstra forsiktighet må utvises hos slike pasienter. Bradykardi krever vanligvis ikke behandling, men har ofte respondert på antikolinerge legemidler eller dosereduksjon når nødvendig. Pasienter med god kondisjon og lav hvilepuls kan være spesielt sensitive overfor bradykardi-effekter av alfa-2-reseptoragonister, og tilfeller av forbigående sinusarrest har vært rapportert. Tilfeller av hjertestans, ofte innledet med bradykardi eller atrioventrikulært blokk, har også blitt rapportert (se pkt. 4.8).

De hypotensive effektene av deksmedetomidin kan ha større betydning hos pasienter med pre-eksisterende hypotensjon (spesielt hvis de ikke responderer på vasopressorer), hypovolemi, kronisk hypotensjon eller nedsatt funksjonsevne slik som pasienter med alvorlig ventrikulær dysfunksjon og hos eldre. Forsiktighet må utvises i disse tilfellene (se pkt.4.3). Hypotensjon krever normalt ikke spesifikk behandling men når det er nødvendig må behandlere være klare for intervensjon med dosereduksjon, væske og/eller vasokonstriktorer.

Pasienter med nedsatt perifer autonom aktivitet (f.eks. på grunn av ryggmargsskade) kan ha mer uttalte hemodynamiske endringer etter oppstart med deksmedetomidin, og bør derfor behandles med forsiktighet.

Forbigående hypertensjon har primært vært observert med støtdosen i sammenheng med de perifere vasokonstriktive effektene av deksmedetomidin. Det er derfor ikke anbefalt med en støtdose ved intensivsedasjon. Behandling av hypertensjon har generelt ikke vært nødvendig, men det kan være tilrådelig å redusere den kontinuerlige infusjonshastigheten.

Lokal vasokonstriksjon ved høyere konsentrasjoner kan være av større betydning hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller alvorlig cerebrovaskulær sykdom. Disse bør monitoreres nøye.

Dosereduksjon eller seponering bør vurderes hvis en pasient utvikler tegn til myokardiskemi eller cerebral iskemi.

Forsiktighet tilrådes når deksmedetomidin administreres sammen med spinal- eller epiduralanestesi, på grunn av mulig økt risiko for hypotensjon eller bradykardi.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet må utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon ettersom overdreven dosering kan øke risikoen for bivirkninger, oversedasjon eller forlenget effekt som en følge av redusert clearance av deksmedetomidin.

Pasienter med nevrologiske sykdommer

Erfaring med deksmedetomidin ved alvorlig nevrologisk sykdom som hodeskade og etter nevrokirurgi er begrenset og det bør brukes forsiktighet, spesielt hvis dyp sedasjon er nødvendig. Deksmetomidin kan redusere cerebral blodstrøm og intrakranielt trykk og dette må tas i betraktning ved valg av behandling.

Annet

Alfa-2-agonister har i sjeldne tilfeller vært assosiert med abstinenssymptomer ved brå seponering etter langvarig bruk. Denne muligheten bør vurderes hvis pasienter utvikler agitasjon og hypertensjon like etter å ha seponert deksmedetomidin.

Deksmetomidin kan indusere hypertermi som kan være resistent mot tradisjonelle nedkjølingsmetoder. Ved vedvarende, uforklarlig feber bør behandling med dexmedetomidine seponeres. Deksmetomidin anbefales ikke til bruk hos pasienter med malign hypertermi-følsomhet.

Diabetes insipidus har blitt rapportert i forbindelse med behandling med deksmedetomidin. Dersom polyuri oppstår, er det anbefalt å seponere deksmedetomidin og sjekke serumnivå av natrium og osmolalitet i urin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml konsentrat inneholder mindre enn 1 mmol (ca. 3,5 mg) natrium.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig administrering av deksmedetomidin med anestetika, sedativa, hypnotika og opioider vil sannsynligvis føre til en forsterkning av effekter inkludert beroligende, bedøvende og kardiorespiratoriske effekter. Spesifikke studier har bekreftet forsterket effekt med isofluran, propofol, alfentanil og midazolam.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom deksmedetomidin og isofluran, propofol, alfentanil og midazolam er blitt vist. Ved samtidig administrering med deksmedetomidin kan imidlertid en reduksjon i dosering av deksmedetomidin eller anestetikum, sedativ, hypnotikum eller opioid som gis samtidig være nødvendig på grunn av mulige farmakodynamiske interaksjoner.

Hemming av CYP-enzymmer med deksmedetomidin, inkludert CYP2B6, har vært undersøkt ved inkubasjon med humane levermikrosomer. *In vitro*-studier antyder at det er et interaksjonspotensiale *in vivo* mellom deksmedetomidin og substrater med hovedsakelig CYP2B6-metabolisme.

In vitro induksjon med deksmedetomidin ble observert for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4. *In vivo* induksjon kan ikke utelukkes. Den kliniske signifikansen er ukjent.

Muligheten for forsterkede hypotensive og bradykardieffekter bør vurderes hos pasienter som får andre legemidler som forårsaker disse effektene, for eksempel betablokkere, selv om tilleggseffekter i en interaksjonsstudie med esmolol var beskjedne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av deksmedetomidin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dexmedetomidine EVER Pharma bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med deksmedetomidin.

Amming

Deksmedetomidin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Konsentrasjonen er imidlertid under deteksjonssnivået innen 24 timer etter behandlingsavslutning. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med deksmedetomidin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

I fertilitetsstudien hos rotter viste deksmedetomidin ingen effekt på fertilitet hos hanner eller hunner. Ingen data fra mennesker vedrørende fertilitet er tilgjengelige.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør rådes til å avstå fra å kjøre bil eller utføre andre farlige oppgaver i en hensiktsmessig tidsperiode etter å ha fått Dexmedetomidine EVER Pharma for prosedyresedasjon.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Indikasjon 1: Sedasjon av voksne pasienter i intensivbehandling:

De hyppigst rapporterte bivirkninger med deksmedetomidin ved intensivbehandling er hypotensjon, hypertensjon og bradykardi, som oppstår hos henholdsvis ca. 25 %, 15 % og 13 % av pasientene.

Hypotensjon og bradykardi var også de hyppigste deksmedetomidin-relaterte, alvorlige bivirkningene som oppsto hos henholdsvis 1,7 % og 0,9 % av randomiserte pasienter i intensivbehandling.

Indikasjon 2: Prosedyrerelatert/våken sedasjon

De hyppigst rapporterte bivirkninger med deksmedetomidin ved prosedyrerelatert sedasjon er listet opp nedenfor (protokollene for fase III-studiene hadde forhåndsdefinerte terskelverdier for å rapportere endringer i blodtrykk, respirasjonsfrekvens og hjerterefrekvens som bivirkninger).

- Hypotensjon (55 % i deksmedetomidingruppen vs. 30 % i placebogruppen som fikk nøddose midazolam og fentanyl).
- Respirasjonsdepresjon (38 % i deksmedetomidingruppen vs. 35 % i placebogruppen som fikk nøddose midazolam og fentanyl).
- Bradykardi (14 % i deksmedetomidingruppen vs. 4 % i placebogruppen som fikk nøddose midazolam og fentanyl).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er listet opp i tabell 1 er akkumulert fra sammenslåing av data fra kliniske studier i intensivbehandling.

Bivirkningene er angitt etter frekvens under overskriftene, de hyppigste først, ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger

Endokrine sykdommer

Ikke kjent: Diabetes insipidus

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Hyperglykemi, hypoglykemi

Mindre vanlige: Metabolsk acidose, hypoalbuminemi

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Agitasjon

Mindre vanlige: Hallusinasjoner

Hjertesykdommer

Svært vanlige: Bradykardi^{1,2}

Vanlige: Myokardiskemi eller -infarkt, takykardi

Mindre vanlige: Atrioventrikulært blokk¹, redusert minuttvolum, hjertestans¹

Karsykdommer

Svært vanlige: Hypotensjon^{1,2}, hypertensjon^{1,2}

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært vanlige: Respirasjonsdepresjon^{2,3}

Mindre vanlige: Dyspné, apné

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme², oppkast, munntørrehet²

Mindre vanlige: Abdominal distensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Abstinenssyndrom, hypertermi

Mindre vanlige: Ineffektivt legemiddel, tørste

¹ Se avsnitt om Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

² Bivirkning også sett i studier med prosedyresedasjon

³ Forekomst «vanlig» i studier med intensivsedasjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Klinisk signifikant hypotensjon eller bradykardi bør behandles som beskrevet under pkt. 4.4.

Hos relativt friske pasienter som ikke er under intensivbehandling, men behandles med deksmedetomidin, har bradykardi tidvis ført til sinusarrest eller -pause. Symptomene responderte på heving av ben og antikolinergika som atropin eller glykopyrrolat. Bradykardi har i isolerte tilfeller utviklet seg til perioder med asystole hos pasienter med pre-eksisterende bradykardi. Tilfeller av hjertestans, ofte innledet med bradykardi eller atrioventrikulært blokk, har også blitt rapportert.

Hypertensjon har vært assosiert med bruk av en støtdose og denne reaksjonen kan reduseres ved å unngå en slik støtdose eller ved å redusere infusjonshastigheten eller størrelsen på støtdosen.

Pediatrisk populasjon

Barn > 1 måned etter fødsel ved intensivbehandling i opptil 24 timer har blitt vurdert, hovedsakelig postoperativt, og har vist tilsvarende sikkerhetsprofil som hos voksne. Data hos nyfødte (28-44 uker) er svært mangelfulle og begrenset til vedlikeholdsdoser på $\leq 0,2$ mikrogram/kg/time. Et enkelttilfelle av hypotermisk bradykardi hos en nyfødt har vært rapportert i litteraturen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Flere tilfeller av overdose med deksmedetomidin har vært rapportert, både fra kliniske studier og etter markedsføring. De høyeste rapporterte infusjonshastighetene av deksmedetomidin i disse tilfellene har vært opptil 60 mikrog/kg/time i 36 minutter og 30 mikrog/kg/time i 15 minutter hos henholdsvis et 20 måneder gammelt barn og hos en voksen. De vanligste bivirkningene rapportert i forbindelse med overdose inkluderer bradykardi, hypotensjon, hypertensjon, oversedasjon, respirasjonsdepresjon og hjertestans.

Behandling

I tilfeller av overdose med kliniske symptomer bør deksmedetomidin-infusjonen reduseres eller avbrytes. Forventede effekter er først og fremst kardiovaskulære og bør behandles som klinisk indisert (se pkt.4.4). Ved høy konsentrasjon kan hypertensjon være mer fremtredende enn hypotensjon. I kliniske studier har tilfeller av sinusarrest reversert spontant eller respondert på behandling med atropin og glykopyrrolat. I isolerte tilfeller med alvorlig overdose som medførte hjertestans, var gjenopplivning nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre hypnotika og sedativa, ATC-kode: N05C M18

Deksmedetomidin er en selektiv alfa-2-reseptoragonist med et bredt spekter av farmakologiske egenskaper. Den har en sympatolytisk effekt gjennom reduksjon av frisetting av noradrenalin i sympatiske nerveender. De sedative effektene er mediert gjennom redusert aktivisering av locus coeruleus, den dominerende noradrenerge kjernen som ligger i hjernestammen.

Deksmedetomidin har analgetisk og anestetikum/analgetikum-sparende effekt. De kardiovaskulære effektene avhenger av dose. Med lavere infusjonshastighet dominerer de sentrale effektene og fører til reduksjon i hjerterefrekvens og blodtrykk. Med høyere doser dominerer de perifere vasokonstriktive effektene og fører til en økning i systemisk vaskulær motstand og blodtrykk, mens bradykardi-effekten blir ytterligere forsterket. Deksmedetomidin har relativt liten depressiv effekt på respirasjonen når gitt som monoterapi hos friske personer.

Indikasjon 1: Sedasjon av voksne pasienter i intensivbehandling

I placebokontrollerte studier med postoperative intensivpasienter som tidligere var intubert og hadde fått sedativ behandling med midazolam eller propofol, medførte deksmedetomidin signifikant reduksjon av behovet både for tilleggssedasjon (midazolam eller propofol) og opioider under sedasjon i opptil 24 timer. De fleste pasientene som fikk deksmedetomidin hadde ikke behov for sedativ tilleggsbehandling. Pasienter kunne ekstuberer med vellykket resultat uten at Dexmedetomidine EVER Pharma -infusjonen ble avbrutt. Studier utenfor intensivavdelinger har bekreftet at Dexmedetomidine EVER Pharma trygt kan administreres til pasienter uten endotrakeal intubering forutsatt at adekvat monitorering er til stede.

Deksmedetomidin var sammenlignbar med midazolam (forhold 1,07; 95 % KI 0,971, 1,176) og propofol (forhold 1,00; 95 % KI 0,922, 1,075) med hensyn til tid i ønsket sedasjonsnivå i en medisinsk populasjon som hovedsakelig trengte lett til moderat sedasjon (RASS0 til -3) i en intensivavdeling i opptil 14 dager. Kortere tid med mekanisk ventilasjon sammenlignet med midazolam og kortere tid til ekstubering sammenlignet med midazolam og propofol ble også observert. Sammenlignet med både midazolam og propofol var pasientene enklere å vekke, mer samarbeidsvillige og bedre i stand til å kommunisere om de hadde smerter eller ikke. Pasienter behandlet med deksmedetomidin hadde oftere

hypotensjon og bradykardi enn de som fikk midazolam, men færre hadde takykardi. Sammenlignet med pasienter som ble behandlet med propofol hadde de oftere takykardi men det var ingen forskjell i forekomst av hypotensjon. I en studie var hyppigheten av delirium målt ved hjelp av CAM-ICU lavere med deksmedetomidin sammenlignet med midazolam, og det var færre delirium-relaterte bivirkninger med deksmedetomidin sammenlignet med propofol. Pasientene som ble tatt ut av studien på grunn av utilstrekkelig sedativ effekt ble byttet til enten propofol eller midazolam. Risikoen for utilstrekkelig sedativ effekt økte hos pasienter som var vanskelige å sedere med standardbehandling umiddelbart før bytte.

Grunnlag for pediatrik ble sett i en dose-kontrollert studie ved intensivavdelinger i en hovedsakelig postoperativ populasjon i alderen 1 måned til ≤ 17 år. Omtrent 50 % av pasientene som ble behandlet med deksmedetomidin trengte ikke tilleggsmedisiner med midazolam i løpet av en median behandlingsperiode på 20,3 timer, som ikke oversteg 24 timer. Data for behandling > 24 timer er ikke tilgjengelig. Data for nyfødte (28-44 uker) er svært mangelfulle og begrenset til lave doser ($\leq 0,2$ mikrogram/kg/time) (se pkt.5.2 og 4.4). Nyfødte spedbarn kan være spesielt sensitive overfor bradykardieffekter av deksmedetomidin ved hypotermi og ved tilstander med hjerterytme-avhengig minuttvolum.

I dobbeltblindet, kontrollerte komparatorstudier i intensivavdelinger var hyppigheten av suppresjon av kortisol 0,5 % hos pasienter som ble behandlet med deksmedetomidin (n=778) sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk enten midazolam (n=338) eller propofol (n=275). Hendelsene ble rapportert som lett i 1 tilfelle og moderate i 3 tilfeller.

Indikasjon 2: Prosedyrerelatert/våken sedasjon

Sikkerhet og effekt av deksmedetomidin ved sedasjon av ikke-intuberte pasienter før og/eller under kirurgiske og diagnostiske prosedyrer ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte multisenter, kliniske studier.

- Studie 1 randomiserte pasienter som gjennomgikk elektive kirurgier/prosedyrer med overvåket anestesi og lokal/regional anestesi til å få en oppstartsdose på 1 mikrog/kg deksmedetomidin (n=129) eller 0,5 mikrog/kg deksmedetomidin (n=134) eller placebo (fysiologisk saltvann) (n=63) gitt over 10 minutter og etterfulgt av en vedlikeholdsdose som startet på 0,6 mikrog/kg/time. Vedlikeholdsdosen av studielegemidlet kunne titreres fra 0,2 mikrog/kg/time til 1 mikrog/kg/time. Andelen pasienter som oppnådde ønsket sedasjonsnivå (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) uten behov for nøddose midazolam var 54 % av pasientene som fikk 1 mikrog/kg deksmedetomidin og 40 % av pasientene som fikk 0,5 mikrog/kg deksmedetomidin sammenlignet med 3 % av pasientene som fikk placebo. Risikodifferansen i andelen pasienter randomisert til gruppen som fikk deksmedetomidin 1 mikrog/kg og gruppen som fikk deksmedetomidin 0,5 mikrog/kg som ikke hadde behov for nøddose midazolam var henholdsvis 48 % (95 % KI: 37 % - 57 %) og 40 % (95 % KI: 28 % - 48 %) sammenlignet med placebo. Median (variasjonsbredde) nøddose med midazolam var 1,5 (0,5-7,0) mg i gruppen som fikk deksmedetomidin 1,0 mikrog/kg, 2,0 (0,5-8,0) mg i gruppen som fikk deksmedetomidin 0,5 mikrog/kg og 4,0 (0,5-14,0) mg i placebogruppen. Forskjellen i gjennomsnittlig nøddose av midazolam hos gruppene som fikk deksmedetomidin 1 mikrog/kg og deksmedetomidin 0,5 mikrog/kg sammenlignet med placebo var henholdsvis -3,1 mg (95 % KI: -3,8 - -2,5) og -2,7 mg (95 % KI: -3,3 - -2,1) i favør av deksmedetomidin. Median tid til første nøddose var 114 minutter i gruppen som fikk deksmedetomidin 1,0 mikrog/kg, 40 minutter i gruppen som fikk deksmedetomidin 0,5 mikrog/kg og 20 minutter i placebogruppen.
- Studie 2 randomiserte pasienter som gjennomgikk våken fiberoptisk intubering med topikal anestesi til å få en oppstartsdose på 1 mikrog/kg deksmedetomidin (n=55) eller placebo (fysiologisk saltvann) (n=50) gitt over 10 minutter og etterfulgt av en fast vedlikeholdsdose på 0,7 mikrog/kg/time. For å vedlikholde Ramsay Sedation Scale ≥ 2 trengte ikke 53 % av pasientene som fikk deksmedetomidin nøddose med midazolam, mot 14 % av pasientene som fikk placebo. Risikodifferansen i andelen pasienter randomisert til deksmedetomidin som ikke hadde behov for nøddose midazolam var 43 % (95 % KI: 23 %-57 %) sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig nøddose med midazolam var 1,1 mg i deksmedetomidin gruppen og

2,8 mg i placebogruppen. Forskjellen i gjennomsnittlig nøddose av midazolam var -1,8 mg (95 % KI: -2,7 – -0,86) i favør av deksmedetomidin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til deksmedetomidin har blitt undersøkt etter korttids i.v. administrering hos friske forsøkspersoner og langtidsinfusjon hos intensivpasienter.

Distribusjon

Deksmedetomidin har en to-kompartiment distribusjonsmodell. Hos friske forsøkspersoner har det en rask distribusjonsfase med et sentralestimat av distribusjonshalveringstiden ($t_{1/2\alpha}$) på ca. 6 minutter. Gjennomsnittlig estimert terminal halveringstid ($t_{1/2}$) er ca. 1,9 til 2,5 timer (min. 1,35, maks. 3,68 timer) og gjennomsnittlig estimert steady state distribusjonsvolum (V_{ss}) er ca. 1,16 til 2,16 l/kg (90 til 151 liter). Plasmaclearance (Cl) har en gjennomsnittlig estimert verdi på 0,46 til 0,73 l/time/kg (35,7 til 51,1 l/time). Gjennomsnittlig kroppsvekt assosiert med disse estimatene av V_{ss} og Cl var 69 kg. Farmakokinetikken til deksmedetomidin i plasma er omtrent den samme hos pasientene på intensivavdelingen etter infusjon > 24 timer. De estimerte farmakokinetiske parametrene er: $t_{1/2}$ ca. 1,5 timer, V_{ss} ca. 93 liter og Cl ca. 43 l/time. Farmakokinetikken til deksmedetomidin er lineær i doseringsintervallet fra 0,2 til 1,4 mikrog/kg/time og det akkumuleres ikke ved behandlinger som varer i opptil 14 dager. 94 % av deksmedetomidin bindes til plasmaproteiner. Binding til plasmaproteiner er konstant i konsentrasjonsintervallet fra 0,85 til 85 ng/ml. Deksmedetomidin bindes til både humant serumalbumin og surt alfa-1-glykoprotein med serumalbumin som hovedbindingsprotein for deksmedetomidin i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Deksmedetomidin elimineres i stor grad ved metabolisme i leveren. Det er tre typer innledende metabolske reaksjoner: direkte N-glukuronidering, direkte N-metylering og cytokrom P450-katalysert oksidering. De vanligste sirkulerende deksmedetomidin-metabolittene er to isomere N-glukuronider. Metabolitt H-1, N-metyl-3-hydroksymetyl-deksmedetomidin-O-glukuronid, er også et viktig sirkulerende produkt av metabolisme av deksmedetomidin. Cytokrom P450 katalyserer dannelsen av to mindre vesentlige sirkulerende metabolitter, 3-hydroksymetyl-deksmedetomidin produsert ved hydroksylering av 3-metylgruppen til deksmedetomidin og H-3 produsert ved oksidering i imidazolringen. Tilgjengelige data tyder på at dannelsen av oksiderte metabolitter er mediert av flere CYP-varianter (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 og CYP2C19). Disse metabolittene har neglisjerbar farmakologisk aktivitet.

Etter i.v. administrering av radioaktivt merket deksmedetomidin ble gjennomsnittlig 95 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 4 % i feces etter ni dager. De viktigste metabolittene i urinen er de to isomere N-glukuronidene, som til sammen utgjorde ca. 34 % av dosen, og N-metyl-3-hydroksymetyl-deksmedetomidin-O-glukuronid som utgjorde 14,51 % av dosen. De mindre vesentlige metabolittene deksmedetomidin-karboksylsyre-3-hydroksymetyl-deksmedetomidin og dets O-glukuronid omfattet individuelt 1,11 til 7,66 % av dosen. Mindre enn 1 % av uendret modersubstans ble gjenfunnet i urinen. Omtrent 28 % av metabolittene i urinen er uidentifiserte, mindre vesentlige metabolitter.

Spesielle populasjoner

Ingen store farmakokinetiske forskjeller har blitt observert basert på kjønn eller alder.

Deksmedetomidins plasmaproteinbinding er redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske personer. Gjennomsnittlig prosentandel av ubundet deksmedetomidin i plasma varierte fra 8,5 % hos friske personer til 17,9 % hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Personer med ulik grad av nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, B eller C) hadde redusert hepatisk clearance av deksmedetomidin og forlenget halveringstid ($t_{1/2}$) for eliminasjon i plasma. Gjennomsnittlig plasmaclearance av ubundet deksmedetomidin hos personer med lett,

moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 59 %, 51 % og 32 % av den som ble observert hos normale friske personer. I gjennomsnitt ble $t_{1/2}$ for personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon forlenget til henholdsvis 3,9, 5,4 og 7,4 timer. Selv om deksmedetomidin administreres til det oppnås effekt, kan det være nødvendig å vurdere dosereduksjon ved oppstart/vedlikehold hos pasienter med nedsatt leverfunksjon avhengig av grad av nedsatt funksjon og respons.

Farmakokinetikken til deksmedetomidin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) er ikke forandret i forhold til hos friske personer.

Det er begrenset data for nyfødte (28-44 uker) og barn til og med 17 år. Halveringstid for deksmedetomidin hos barn (1 måned til 17 år) ser ut til å være den samme som den som er sett hos voksne, mens hos nyfødte (under 1 måned) ser den ut til å være høyere. I aldersgruppen 1 måned til 6 år, var plasmaclearance justert for kroppsvekt tilsynelatende høyere, mens den ble redusert hos eldre barn. Plasmaclearance justert for kroppsvekt hos nyfødte (under 1 måned) var tilsynelatende lavere (0,9 l/time/kg) enn i eldre aldersgruppene grunnet umodenhet. Tilgjengelige data er oppsummert i tabellen nedenfor:

Alder	N	Gjennomsnitt (95 % KI)	
		Cl (l/time/kg)	$t_{1/2}$ (timer)
Under 1 måned	28	0,93 (0,76, 1,14)	4,47 (3,81, 5,25)
1 til < 6 måneder	14	1,21 (0,99, 1,48)	2,05 (1,59, 2,65)
6 til < 12 måneder	15	1,11 (0,94, 1,31)	2,01 (1,81, 2,22)
12 til < 24 måneder	13	1,06 (0,87, 1,29)	1,97 (1,62, 2,39)
2 til < 6 år	26	1,11 (1,00, 1,23)	1,75 (1,57, 1,96)
6 til < 17 år	28	0,80 (0,69, 0,92)	2,03 (1,78, 2,31)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet.

I studier av reproduksjonstoksisitet hadde deksmedetomidin ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter og ingen teratogene effekter ble observert hos rotter eller kanin. I kaninstudien ga intravenøs administrering av maksimal dose, 96 mikrog/kg/dag, eksponeringer som var sammenlignbare med de som er observert klinisk. Hos rotter forårsaket subkutan administrering av maksimal dose, 200 mikrog/kg/dag, en økning i embryoføtaldød og redusert føtal kroppsvekt. Disse effektene var assosiert med tydelig maternal toksisitet. Redusert føtal kroppsvekt ble også sett i fertilitetsstudien hos rotter ved dosen 18 mikrog/kg/dag og var forbundet med forsinket forbening ved dosen 54 mikrog/kg/dag. Observerte eksponeringsnivåer hos rotter er under nivået for klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Studier på uforlikeligheter har vist potensial for adsorpsjon av deksmedetomidin til noen typer naturgummi. Selv om deksmedetomidin doseres til ønsket effekt, er det anbefalt å bruke komponenter med syntetiske pakninger eller belagte naturgummipakninger.

6.3 Holdbarhet

4 år

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet infusjonsvæske, oppløsning (infusjonsvækestabilitet) er demonstrert i 48 timer ved 25 °C og ved kjøleskapsbetingelser (2 °C – 8 °C).

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar ampuller eller hetteglass i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2, 5 eller 10 ml ampuller av fargeløst type I glass (med fyllvolum på 2, 4 og 10 ml).

2, 5 eller 10 ml hetteglass av fargeløst type I glass (med fyllvolum på 2, 4 og 10 ml), propp av brombutylgummi med fluorpolymerbelegg.

Pakningsstørrelser

5 x 2 ml ampuller
25 x 2 ml ampuller
4 x 4 ml ampuller
5 x 4 ml ampuller
4 x 10 ml ampuller
5 x 10 ml ampuller
5 x 2 ml hetteglass
4 x 4 ml hetteglass
5 x 4 ml hetteglass
4 x 10 ml hetteglass
5 x 10 ml hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ampuller og hetteglass er kun beregnet til bruk for én enkelt pasient.

Tilberedning av oppløsning

Før administrering kan Dexmedetomidine EVER Pharma fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning, Ringer oppløsning, mannitol oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for å oppnå ønsket konsentrasjon på enten 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml. Se tabellen under for nødvendig volum for å tilberede infusjonsvæsken.

I tilfeller hvor ønsket konsentrasjon er 4 mikrogram/ml:

Volum av Dexmedetomidine EVER Pharma 100 mikrogram/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Volum av oppløsningsvæske	Totalvolum infusjonsvæske
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

I tilfeller hvor ønsket konsentrasjon er 8 mikrogram/ml:

Volum av Dexmedetomidine EVER Pharma 100 mikrogram/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Volum av oppløsningsvæske	Totalvolum infusjonsvæske
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Oppløsningen blandes godt ved forsiktig risting.

Dexmedetomidine EVER Pharma bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Dexmedetomidine EVER Pharma har vist seg å være forlikelig ved samtidig administrering med følgende intravenøse oppløsninger og legemidler:

Ringer-laktat oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, mannitol 200 mg/ml (20 %) oppløsning, tiopentalnatrium, etomidat, vekuroniumbromid, pankuroniumbromid, suksinylkolin, atrakuriumbesilat, mivakuriumklorid, rokuroniumbromid, glykopyrrolatbromid, fenylefrinhydroklorid, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfinsulfat, fentanylisitat og et plasmasubstitutt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11148

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. mars 2018

Dato for siste fornyelse: 21. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

10.08.2023