

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dexmedetomidine B. Braun 100 mikrogram/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder deksmedetomidinhydroklorid tilsvarende 100 mikrogram deksmedetomidin.

Hver ampulle med 2 ml inneholder deksmedetomidinhydroklorid tilsvarende 200 mikrogram deksmedetomidin.

Hver ampulle med 4 ml inneholder deksmedetomidinhydroklorid tilsvarende 400 mikrogram deksmedetomidin.

Hver ampulle med 10 ml inneholder deksmedetomidinhydroklorid tilsvarende 1000 mikrogram deksmedetomidin.

Konsentrasjonen av den ferdige oppløsningen etter fortynning skal enten være 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver ampulle med 10 ml inneholder 35,4 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar, fargeløs oppløsning, pH 4,5–7,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Kun til bruk på sykehus. Dexmedetomidine B. Braun skal administreres av helsepersonell med erfaring med håndtering av intensivpasienter.

Dosering

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 doseintervallet

0,2-1,4 mikrogram/kg/time, avhengig av pasientens respons, for å oppnå ønsket sedasjonsnivå. En lavere initial infusjonshastighet bør vurderes for svekkede pasienter. Deksmetomidin er svært potent og infusjonshastigheten oppgis per time. Etter dosejustering kan det ta opptil én time før nytt steady-state-sedasjonsnivå oppnås.

Maksimal dose

Maksimal dose på 1,4 mikrogram/kg/time skal ikke overskrides. Pasienter som ikke oppnår et tilstrekkelig sedasjonsnivå med maksimal dose av deksmetomidin, skal bytte til et alternativt sedativum.

Bruk av en støtdose av Dexmedetomidine B. Braun ved intensivsedasjon anbefales ikke og er forbundet med økning av bivirkninger. Propofol eller midazolam kan administreres dersom det er nødvendig, inntil kliniske effekter av deksmetomidin er etablert.

Varighet

Det finnes ingen erfaring med bruk av Dexmedetomidine B. Braun i mer enn 14 dager. Bruk av Dexmedetomidine B. Braun i lengre perioder enn dette må revurderes regelmessig.

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

Dexmedetomidine B. Braun skal kun administreres av helsepersonell med erfaring fra anestesibehandling av pasienter i forbindelse med operasjoner eller under diagnostiske prosedyrer. Når Dexmedetomidine B. Braun administreres for moderat sedasjon, skal pasienter overvåkes kontinuerlig av personer som ikke er involvert i utførelsen av den diagnostiske eller kirurgiske prosedyren. Pasienter 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 umiddelbart tilgjengelig og gis når indisert. Oksygenmetningen skal overvåkes ved hjelp av pulsoksymetri.

Dexmedetomidine B. Braun gis som en støtinfusjon etterfulgt av vedlikeholdsinfusjon. Avhengig av prosedyren kan samtidig bruk av lokalanestesi eller analgesi være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Ytterligere analgesi eller sedativer (f.eks. opioider, midazolam eller propofol) anbefales ved smertefulle prosedyrer eller hvis økt sedasjonsdybde er nødvendig. Den farmakokinetiske distribusjonshalveringstiden til Dexmedetomidine B. Braun er beregnet til å være omtrent 6 minutter. Dette kan tas i betraktning sammen med effektene av andre legemidler som administreres, når man vurderer nødvendig tid for å titrere til ønsket klinisk effekt av Dexmedetomidine B. Braun.

Oppstart av prosedyresedasjon

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

Vedlikehold av prosedyresedasjon

Vedlikeholdsinfusjonen startes vanligvis med 0,6–0,7 mikrogram/kg/time og titreres for å oppnå ønsket klinisk effekt innenfor doseintervallet 0,2–1 mikrogram/kg/time.

Vedlikeholdsinfusjonshastigheten skal justeres for å oppnå det ønskede sedasjonsnivået.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). Eldre pasienter ser ut til å ha økt risiko for hypotensjon (se pkt. 4.4), men begrensede data fra prosedyresedasjon viser ingen klar doseavhengighet.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Deksmedetomidin metaboliseres i leveren og skal 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 B. Braun 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

Intravenøs bruk.

Dexmedetomidine B. Braun skal kun administreres etter fortynning som en intravenøs infusjon ved bruk av et apparat for kontrollert infusjon. For instruksjoner om fortynning av 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

Overvåking

Dexmedetomidine B. Braun er beregnet for bruk i intensivavdeling, i forbindelse med operasjoner og under diagnostiske prosedyrer. Bruk i andre omgivelser er ikke anbefalt. Alle pasienter bør ha kontinuerlig hjersteovervåking under infusjon av Dexmedetomidine B. Braun. Respirasjon skal overvåkes hos ikke-intuberte pasienter på grunn av risiko for respirasjonsdepresjon og i enkelte tilfeller apné (se pkt. 4.8).

Oppvåkningstiden etter bruk av deksmedetomidin er rapportert å være ca. én time. Ved poliklinisk bruk, bør nøye overvåking fortsette i minst én time (eller lenger basert på pasientens tilstand), med fortsatt medisinsk tilsyn i minst ytterligere én time av hensyn til pasientsikkerheten.

Generelle forsiktighetsregler

Dexmedetomidine B. Braun skal ikke gis som bolusdose, og i intensivavdeling anbefales ikke støtdose. Helsepersonell bør derfor ha beredskap for å bruke et alternativt sedativum 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 nødvendig.

Det er observert at enkelte pasienter som får Dexmedetomidine B. Braun kan vekkes og reagerer på stimuli. Dette alene bør ikke anses som bevis for manglende 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, f.eks. de som trenger kontinuerlig dyp sedasjon.

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

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

Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av deksmedetomidin med andre stoffer som har sedative eller kardiovaskulære effekter, på grunn av mulige additive effekter.

Dexmedetomidine B. Braun er ikke anbefalt for pasientkontrollert sedasjon. Tilstrekkelige data er ikke tilgjengelige.

Ved poliklinisk bruk av Dexmedetomidine B. Braun bør pasienter vanligvis tas hånd om av en egnet ledsager etter utskrivning. 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 observerte effekter av deksmedetomidin, prosedyren, samtidig bruk av andre legemidler, alder og pasientens tilstand.

Eldre

Forsiktighet bør utvises når deksmedetomidin administreres til eldre pasienter. Eldre pasienter over 65 år kan være mer utsatt med hensyn til utvikling av hypotensjon ved administrering av deksmedetomidin for prosedyrer, inkludert støtdose. Dosereduksjon bør vurderes. Se pkt. 4.2.

Dødelighet hos intensivpasienter ≤65 år

I den pragmatiske randomiserte kontrollerte studien SPICE III med 3 904 kritisk syke voksne intensivpasienter, ble deksmedetomidin brukt som primært sedativum og sammenlignet med vanlig behandling. Samlet sett var det ingen forskjell i dødelighet ved 90 dager mellom deksmedetomidingruppen og gruppen som fikk vanlig behandling (dødelighet 29,1 % i begge gruppene), men for dødelighet ble det sett en heterogen effekt med hensyn til alder. Deksmetomidin var forbundet med økt dødelighet i aldersgruppen ≤65 år (odds ratio 1,26; 95 % kredibilitetsintervall 1,02 til 1,56) sammenlignet med alternative sedativer. Selv om mekanismen er uavklart, var denne heterogene effekten på dødelighet med hensyn til alder mest fremtredende hos pasienter som var innlagt av andre årsaker enn postoperativ behandling, og økte med økende APACHE II-skår og med avtagende alder. Disse funnene bør veies opp mot forventet klinisk nytte av deksmedetomidin sammenlignet med alternative sedativer hos yngre pasienter.

Kardiovaskulære effekter og forsiktighetsregler

Deksmedetomidin 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 administreres til pasienter med preeksisterende bradykardi. Data vedrørende effekter av Dexmedetomidine B. Braun hos pasienter med hjerterytme <60 er svært begrenset, og spesiell forsiktighet må utvises hos slike pasienter. Bradykardi krever vanligvis ikke behandling, men har ofte respondert på antikolinerge legemidler eller dosereduksjon når dette har vært nødvendig. Pasienter med god kondisjon og lav hvilepuls kan være spesielt sensitive overfor bradykardi-effekter av alfa-2-reseptoragonister, og tilfeller av forbigående sinusarrest er rapportert. Tilfeller av hjertestans er også rapportert, ofte med forutgående bradykardi eller atrioventrikulært blokk (se pkt. 4.8).

De hypotensive effektene av deksmedetomidin kan ha større betydning hos pasienter med preeksisterende hypotensjon (spesielt hvis de ikke responderer på vasopressorer), hypovolemi, kronisk hypotensjon eller nedsatt funksjonsreserve, slik som pasienter med alvorlig ventrikulær dysfunksjon og hos eldre. Spesiell 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 forbindelse med de perifere vasokonstriktive effektene av deksmedetomidin, og støtdose er ikke anbefalt ved intensivsedasjon. Behandling av hypertensjon har vanligvis ikke vært nødvendig, men det kan være tilrådelig å redusere hastigheten på den kontinuerlige infusjonen.

Lokal vasokonstriksjon ved høyere konsentrasjoner kan være av større betydning hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller alvorlig cerebrovaskulær sykdom. Disse bør overvåkes nøye. Dosereduksjon eller seponering bør vurderes hvis en pasient utvikler tegn til myokardiskemi eller cerebral iskemi.

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet skal 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 her, 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

Diabetes insipidus er rapportert i forbindelse med behandling med deksmedetomidin. Dersom polyuri oppstår, anbefales det å seponere deksmedetomidin og kontrollere natriumnivå i serum og osmolalitetet i urin.

Alfa-2-agonister har sjelden vært forbundet med abstinenssymptomer ved brå seponering etter langvarig bruk. Denne muligheten bør vurderes hvis pasienter utvikler agitasjon og hypertensjon kort tid etter seponering av deksmedetomidin.

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

Spesielle advarsler/forsiktighetsregler vedrørende hjelpestoffer

Dexmedetomidine B. Braun inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle med 2 ml og 4 ml, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 35,4 mg natrium per ampulle med 10 ml. Dette tilsvarer 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig administrering av deksmedetomidin med anestetika, sedativer, 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 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 som hovedsakelig har CYP2B6-metabolisme.

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

Muligheten for forsterkede hypotensive effekter og bradykardieffekter bør vurderes hos pasienter som får andre legemidler som forårsaker disse effektene, f.eks. 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. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dexmedetomidine B. Braun skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med deksmedetomidin nødvendig.

Amming

Deksmedetomidin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men konsentrasjonen er imidlertid under deteksjonsnivået innen 24 timer etter seponering av behandling. 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 om behandlingen med deksmedetomidin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

I fertilitetsstudien med rotter viste deksmedetomidin ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker er tilgjengelige.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dexmedetomidine B. Braun har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal rådes til å avstå fra kjøring eller andre risikofylte aktiviteter i en passende tidsperiode etter å ha fått deksmedetomidin for prosedyresedasjon.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sedasjon av voksne pasienter i intensivbehandling

De hyppigst rapporterte bivirkningene 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.

Prosedyresedasjon / moderat sedasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene med deksmedetomidin ved prosedyresedasjon 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 deksmedetomidin gruppen mot 30 % i placebogruppen som fikk tilleggsdose med midazolam og fentanyl)

- Respirasjonsdepresjon (38 % i deksmedetomidin gruppen mot 35 % i placebogruppen som fikk tilleggsdose med midazolam og fentanyl)

- Bradykardi (14 % i deksmedetomidin gruppen mot 4 % i placebogruppen som fikk tilleggsdose med midazolam og fentanyl)

Bivirkningstabell

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

Bivirkningene er angitt etter frekvenskategorier, de hyppigste først, ved bruk av følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), 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 blokk ¹ , redusert minuttvolum, hjertestans ¹
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	Kvalme ² , oppkast, munntørrehet ²
	Mindre vanlige	Abdominal distensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Abstinenssyndrom, hypertermi
	Mindre vanlige	Ineffektivt legemiddel, tørste

¹ Se avsnittet «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 i intensivbehandling, men som behandles med deksmedetomidin, har bradykardi i enkelte tilfeller ført til sinuserrest 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 preeksisterende bradykardi.

Tilfeller av hjertestans er også rapportert, ofte med forutgående bradykardi eller atrioventrikulært blokk.

Hypertensjon har vært forbundet 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 viste 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 er 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

Ved overdosering 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 overdosering som medførte hjertestans, var gjenopplivning nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre hypnotika og sedativer, ATC-kode: N05CM18

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 effekter. 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 respirasjonsdempende effekt når gitt som monoterapi hos friske personer.

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 ytterligere behandling med sedativer. Pasienter kunne ekstuberes med vellykket resultat uten at infusjonen med deksmedetomidin ble avbrutt. Studier utenfor intensivavdelinger har bekreftet at deksmedetomidin trygt kan administreres til pasienter uten endotrakeal intubering forutsatt at adekvat overvåking utføres.

Deksmedetomidin var tilsvarende 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 forlenget lett til moderat sedasjon (RASS 0 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 var bedre i stand til å kommunisere om hvorvidt 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 en tilsvarende 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.

Holdepunkter for pediatrik effekt ble sett i en dosekontrollert studie ved intensivavdelinger i en hovedsakelig postoperativ populasjon i alderen 1 måned til ≤ 17 år. Ca. 50 % av pasientene som ble behandlet med deksmedetomidin, trengte ikke tilleggsdose 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 gestasjonsuker) 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 hjerterytmeavhengig minuttvolum.

I dobbeltblinde, kontrollerte sammenligningsstudier 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 ble behandlet med enten midazolam (n=338) eller propofol (n=275). Hendelsen ble rapportert som lett i 1 tilfelle og moderate i 3 tilfeller.

Prosedyresedasjon / moderat 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, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske multisenterstudier.

Studie 1 randomiserte pasienter som gjennomgikk elektiv kirurgi/prosedyrer med overvåket anestesi og lokal/regional anestesi, til å få en støtinfusjon med deksmedetomidin på enten 1 mikrogram/kg (n=129) eller 0,5 mikrogram/kg (n=134), eller placebo (vanlig saltvannsoppløsning, n=63) gitt over 10 minutter, og etterfulgt av en vedlikeholdsinfusjon som startet på 0,6 mikrogram/kg/time. Vedlikeholdsinfusjonen av studielegemidlet kunne titreres fra 0,2 mikrogram/kg/time til 1 mikrogram/kg/time. Andelen pasienter som oppnådde ønsket sedasjonsnivå (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) uten behov for tilleggsdose med midazolam, var 54 % av pasientene som fikk deksmedetomidin 1 mikrogram/kg og 40 % av pasientene som fikk deksmedetomidin 0,5 mikrogram/kg, sammenlignet med 3 % av pasientene som fikk placebo. Risikodifferansen i andelen pasienter randomisert til gruppen som fikk deksmedetomidin 1 mikrogram/kg og gruppen som

fikk deksmedetomidin 0,5 mikrogram/kg som ikke hadde behov for tilleggsdose med midazolam, var henholdsvis 48 % (95 % KI: 37–57 %) og 40 % (95 % KI: 28–48 %) sammenlignet med placebo. Median (variasjonsbredde) tilleggsdose med midazolam var 1,5 mg (0,5–7,0) i gruppen som fikk deksmedetomidin 1,0 mikrogram/kg, 2,0 mg (0,5–8,0) i gruppen som fikk deksmedetomidin 0,5 mikrogram/kg og 4,0 mg (0,5–14,0) i placebogruppen. Forskjellen i gjennomsnittlig tilleggsdose med midazolam hos gruppene som fikk deksmedetomidin 1 mikrogram/kg og deksmedetomidin 0,5 mikrogram/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 tilleggsdose var 114 minutter i gruppen som fikk deksmedetomidin 1,0 mikrogram/kg, 40 minutter i gruppen som fikk deksmedetomidin 0,5 mikrogram/kg og 20 minutter i placebogruppen.

Studie 2 randomiserte pasienter som gjennomgikk våken fiberoptisk intubasjon med topisk anestesi, til å få en støtinfusjon med deksmedetomidin 1 mikrogram/kg (n=55) eller placebo (vanlig saltvannssoppløsning) (n=50) gitt over 10 minutter, og etterfulgt av en fast vedlikeholdsinfusjon på 0,7 mikrogram/kg/time. For å vedlikeholde en Ramsay Sedation Scale ≥ 2 trengte 53 % av pasientene som fikk deksmedetomidin ingen tilleggsdose med midazolam mot 14 % av pasientene som fikk placebo. Risikodifferansen i andelen pasienter randomisert til deksmedetomidin som ikke hadde behov for tilleggsdose med midazolam, var 43 % (95 % KI: 23–57 %) sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig tilleggsdose med midazolam var 1,1 mg i deksmedetomidin gruppen og 2,8 mg i placebogruppen. Forskjellen i gjennomsnittlig tilleggsdose med 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 kortvarig intravenøs administrering hos friske frivillige og langtidsinfusjon hos intensivpasienter.

Distribusjon

Deksmedetomidin har en to-kompartiment distribusjonsmodell. Hos friske frivillige har det en rask distribusjonsfase med et sentralestimat av distribusjonshalveringstiden ($t_{1/2\alpha}$) på ca. 6 minutter. Gjennomsnittlig estimert terminal eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) 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 liter/kg (90 til 151 liter). Plasmaclearance (Cl) har en gjennomsnittlig estimert verdi på 0,46 til 0,73 liter/time/kg (35,7 til 51,1 liter/time). Gjennomsnittlig kroppsvekt forbundet med disse estimatene av V_{ss} og Cl, var 69 kg. Farmakokinetikken til deksmedetomidin i plasma er tilsvarende som hos pasientene på intensivavdelingen etter infusjon >24 timer. De estimerte farmakokinetiske parameterne er: $t_{1/2}$ ca. 1,5 timer, V_{ss} ca. 93 liter og Cl ca. 43 liter/time. Farmakokinetikken til deksmedetomidin er lineær i doseringsintervallet fra 0,2 til 1,4 mikrogram/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 alfa-1 surt 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 initielle metabolske reaksjoner: direkte N-glukuronidering, direkte N-metylering og cytokrom P450-katalysert oksidering. De vanligste sirkulerende metabolittene av deksmedetomidin er to isomere N-glukuronider. Metabolitt H-1, N-metyl-3-hydroksymetyl-deksmedetomidin-O-glukuronid, er også et viktig sirkulerende produkt av deksmedetomidinmetabolisering. Cytokrom P450 katalyserer dannelsen av to mindre viktige sirkulerende metabolitter, 3-hydroksymetyl-deksmedetomidin dannet ved hydroksylering av 3-metylgruppen til deksmedetomidin og H-3 dannet 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 intravenøs administrering av radioaktivt merket deksmedetomidin ble gjennomsnittlig 95 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 4 % i feces etter ni dager. De viktigste metabolittene i urin 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 viktige metabolittene deksmedetomidinkarboksylsyre, 3-hydroksymetyl-deksmedetomidin og dets O-glukuronid utgjorde hver 1,11 til 7,66 % av dosen. Mindre enn 1 % av uendret modersubstans ble gjenfunnet i urin. Ca. 28 % av metabolittene i urin er uidentifiserte, mindre viktige metabolitter.

Spesielle populasjoner

Ingen store farmakokinetiske forskjeller er observert basert på kjønn eller alder.

Deksmedetomidins plasmaproteinbinding er redusert hos personer med nedsatt nyrefunksjon 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 plasmaeliminering $t_{1/2}$. 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. Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ for personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ble 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 personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt), er ikke endret i forhold til hos friske personer.

Det er begrensede data for nyfødte (28–44 gestasjonsuker) og barn til og med 17 år. Halveringstid for deksmedetomidin hos barn (1 måned til 17 år) ser ut til å være tilsvarende 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 var redusert hos eldre barn. Plasmaclearance justert for kroppsvekt hos nyfødte (under 1 måned) var tilsynelatende lavere (0,9 liter/time/kg) enn i de eldre aldersgruppene grunnet umodenhet. Tilgjengelige data er oppsummert i tabellen nedenfor:

Alder	N	Gjennomsnitt (95 % KI)	
		Cl (liter/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 enkeltdoser og gjentatt dosering og gentoksitet.

I reproduksjonstoksiske studier hadde deksmedetomidin ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotte og ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin. I kaninstudien ga intravenøs administrering av maksimal dose, 96 mikrogram/kg/dag, eksponeringer som er tilsvarende kliniske observasjoner. Hos rotte forårsaket subkutan administrering av maksimal dose, 200 mikrogram/kg/dag, en økning i embryoføtal død og redusert fostervekt. Disse effektene ble forbundet med tydelig maternal toksisitet. Redusert fostervekt ble også observert i fertilitetsstudien hos rotte med en dose på 18 mikrogram/kg/dag, og ble ledsaget av en forsinket ossifikasjon ved dosen 54 mikrogram/kg/dag. De observerte eksponeringsnivåene hos rotte er under det kliniske eksponeringsområdet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Forlikelighetsstudier har vist potensiale for adsorpsjon av deksmedetomidin på enkelte typer naturgummi. Selv om deksmedetomidin doseres til ønsket effekt, anbefales det å bruke komponenter med syntetiske pakninger eller naturgummipakninger med belegg.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet
3 år

Etter fortynning

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 48 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske årsaker, med mindre anbruddsmåten utelukker risiko for mikrobiell kontaminering, bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2, 4 eller 10 ml ampuller av fargeløst glass

Pakningsstørrelser

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

4 x 4 ml, 10 x 4 ml ampuller

4 x 10 ml, 10 x 10 ml ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hver ampulle er kun beregnet til bruk hos én enkelt pasient.

Klargjøring av oppløsning

Dexmedetomidine B. Braun kan fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning, Ringers oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjonsvæske for å oppå ønsket konsentrasjon på enten 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml før administrering. Se tabellen nedenfor for nødvendige volum til klargjøring av infusjonsvæsken.

Hvis ønsket konsentrasjon er 4 mikrogram/ml:

Volum av Dexmedetomidine B. Braun konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Volum av fortynningsmiddel	Totalt infusjonsvolum
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Hvis ønsket konsentrasjon er 8 mikrogram/ml:

Volum av Dexmedetomidine B. Braun konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Volum av fortynningsmiddel	Totalt infusjonsvolum
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 skal ristes forsiktig for å blande den godt.

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før administrering for å sikre at den er klar og fargeløs. Skal ikke brukes dersom partikler observeres.

Dexmedetomidine 100 mikrogram/ml har vist seg å være forlikelig ved administrering sammen med følgende intravenøse væsker og legemidler:

Ringerlaktat, glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjonsvæske, tiopentalnatrium, etomidat, vekuroniumbromid, pankuroniumbromid, suksinylkolin, atrakuriumbesylat, 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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13426

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

28.10.2024