

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexmedetomidine EQL Pharma 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 4 ml-injektionsflaska innehåller 400 mikrogram dexmedetomidin.

En 10 ml-injektionsflaska innehåller 1 000 mikrogram dexmedetomidin.

Infusionsvätskans koncentration efter spädning ska vara antingen 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 lösning med pH 4,5-7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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).

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).

Endast för sjukhusbruk. Dexmedetomidine EQL Pharma ska administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att vårda intensivvårdspatienter.

Dosering

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

det ta upp till en timme innan en ny stabil sederingsnivå uppnås.

Maxdos

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

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

Behandlingstid

Det finns ingen erfarenhet av att använda Dexmedetomidine EQL Pharma under längre tid än 14 dygn. Användning av Dexmedetomidine EQL Pharma under längre tid ska utvärderas med jämna mellanrum.

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

Dexmedetomidine EQL Pharma ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som har kompetens inom anesthesiologiskt omhändertagande av patienter vid kirurgi eller under diagnostiska ingrepp. När Dexmedetomidine EQL Pharma 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 avseende tidiga tecken på hypotoni, hypertoni, bradykardi, andningsdepression, luftvägsobstruktion, apné, dyspné och/eller sjunkande syremättnad (se avsnitt 4.8).

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

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

Initiering 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

- Underhållsinfusion initieras vanligtvis med 0,6-0,7 mikrogram/kg/timme och titreras för att uppnå önskad klinisk effekt med doser från 0,2 till 1 mikrogram/kg/timme. Underhållsinfusionens hastighet anpassas för den önskade sederingsgraden.

Särskilda populationer

Äldre

Vanligtvis behövs ingen dosjustering för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Äldre patienter tycks ha en ökad risk för hypotoni (se avsnitt 4.4), men begränsad mängd data från användning av

dexmedetomidin vid procedurrelaterad sedering tyder inte på ett klart dossamband.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Dexmedetomidine EQL Pharma 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 doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Dexmedetomidine EQL Pharma får endast administreras som utspädd intravenös infusion med hjälp av infusionspump eller sprutpump. 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 hypotoni.

Akuta cerebrovasculära tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning

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

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

Allmänna försiktighetsåtgärder

Dexmedetomidine EQL Pharma bör inte administreras som bolusdos och vid användning i intensivvården är laddningsdos inte rekommenderad. Användarna 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 sederingsnivån krävs vid procedurrelaterad sedering kan en liten bolusdos av ett annat sedativ användas.

Man har observerat att vissa patienter som får Dexmedetomidine EQL Pharma kan väckas och blir alerta

när de stimuleras. Enbart detta är inte ett tecken på bristande effekt så länge det inte finns några andra kliniska tecken och symtom på utebliven effekt.

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

Dexmedetomidine EQL Pharma bör inte användas som induktionsläkemedel för generell anestesi inför intubering eller för sedering i samband med användning av muskelrelaxantia.

Dexmedetomidin saknar den antikonvulsiva effekt som finns hos vissa andra sederande läkemedel och kommer inte att dämpa underliggande epileptiska kramper.

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

Dexmedetomidine EQL Pharma rekommenderas inte för patientkontrollerad sedering. Tillräckliga data saknas.

Om Dexmedetomidine EQL Pharma används i öppenvården bör patienter normalt skrivas ut till omvårdnad av en lämplig tredje part. Patienterna 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, typen av ingrepp, samtidig användning av andra läkemedel, ålder och patientens tillstånd.

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

Mortalitet hos intensivvårdspatienter ≤ 65 år

I den randomiserade kontrollerade SPICE III-studien med 3 904 kritiskt sjuka vuxna intensivvårdspatienter användes dexmedetomidin som primärt sedativt läkemedel och jämfördes med standardbehandling. Det fanns ingen skillnad avseende mortalitet efter 90 dagar mellan dexmedetomidingruppen och gruppen som fick standardbehandling (mortalitet 29,1 % i båda grupperna), men effekten på mortaliteten beroende på ålder var heterogen. Dexmedetomidin var associerat med ökad mortalitet i åldersgruppen ≤ 65 år (oddskvot 1,26: 95 % trovärdighetsintervall 1,02 till 1,56) jämfört med alternativa sedativa. Även om mekanismen är oklar var den heterogena effekten på mortaliteten baserat på ålder tydligast hos patienter som var inlagda av andra orsaker än postoperativ vård och ökade med ökande APACHE II-poäng och lägre ålder. Dessa fynd bör vägas mot den förväntade kliniska nyttan av dexmedetomidin jämfört med alternativa sederande läkemedel hos yngre patienter.

Kardiovaskulära effekter samt 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 lämpligt till patienter med allvarlig kardiovaskulär instabilitet.

Försiktighet bör iakttas vid administrering av dexmedetomidin till patienter med redan befintlig bradykardi. Uppgifter om effekterna av Dexmedetomidine EQL Pharma hos patienter med hjärtfrekvens < 60 är mycket begränsade, och särskild försiktighet bör iakttas 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 föregåtts av bradykardi eller atrioventrikulär block, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

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

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

Övergående hypertoni har i första hand observerats under laddningsdosen 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 hypotoni 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 till följd av minskad dexmedetomidin-clearance.

Patienter med neurologiska skador

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

Övriga

Alfa-2-receptoragonister har i sällsynta fall varit associerade med rebound-effekter vid abrupt utsättande efter långvarig användning. Denna möjlighet bör övervägas om patienten utvecklar agitation och hypertoni kort efter avslutad dexmedetomidin-behandling.

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

Diabetes insipidus har rapporterats i samband med dexmedetomidinbehandling. Om polyuri uppstår, rekommenderas att behandlingen med dexmedetomidin avbryts och natriumhalten i serum och urin osmolaliteten kontrolleras.

Dexmedetomidine EQL Pharma innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig administrering av dexmedetomidin och anestetika, sedativa, hypnotika och opioider leder sannolikt till en förstärkning av läkemedlens effekter, inklusive sederande, anestetiska och kardiopulmonära effekter. Specifika studie 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 anestetika, sedativa, hypnotika eller opioider 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 levermikrosom-odlingar. En *in vitro*-studie tyder på en möjlig interaktionspotential *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 förstärkta hypotensiva och bradykardiska effekter bör övervägas hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel med liknande effekter, till exempel betablockerare, även om man endast noterat blygsamma additiva effekter i en interaktionsstudie med esmolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av dexmedetomidin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Dexmedetomidine EQL Pharma skall användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med dexmedetomidin.

Amning

Dexmedetomidin utsöndras i bröstmjölken men är under detektionsnivå 24 timmar efter avslutad behandling. En risk för det nyfödda barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med dexmedetomidin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I fertilitetsstudier på råttor hade dexmedetomidin ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur. Inga data från människa finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör rådas att avstå från bilkörning eller andra farliga uppgifter under en lämplig tidsperiod efter procedurrelaterad sedering med Dexmedetomidine EQL Pharma.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sedering av vuxna intensivvårdspatienter

De vanligaste biverkningar som rapporterats vid användning av dexmedetomidin inom intensivvården är hypotoni, hypertoni och bradykardi, som förekommer hos cirka 25 %, 15 % respektive 13 % av

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

Procedurrelaterad/vaken sedering

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

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

Tabell över biverkningar

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

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens med de vanligast först och 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Diabetes insipidus

Metabolism och nutrition

Vanliga: Hyperglykemi, hypoglykemi

Mindre vanliga: Metabolisk acidosis, hypoalbuminemi

Psykiatriska tillstånd

Vanliga: Agitation

Mindre vanliga: Hallucinationer

Hjärtat

Mycket vanliga: Bradykardi^{1,2}

Vanliga: Myokardischemi eller hjärtinfarkt, takykardi

Mindre vanliga: Atrioventrikulär block¹, minskad hjärtminutvolym, hjärtstopp¹

Blodkärl:

Mycket vanliga: Hypotoni^{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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Utsättningssyndrom, hypertermi

Mindre vanliga: Ineffektivt läkemedel, törst

¹ Se avsnittet "Beskrivning av vissa biverkningar"

² Biverkningen observerades också i studier med procedurrelaterad/vaken sedering

³ Frekvensen är "vanlig" i intensivvårdsstudier

Beskrivning av vissa biverkningar

Kliniskt signifikant hypotoni eller bradykardi bör behandlas enligt beskrivning i avsnitt 4.4.

Bland relativt friska icke-intensivvårdspatienter som behandlats med dexmedetomidin har bradykardi ibland lett till sinusarrest eller -paus. Symtomen kunde åtgärdas genom placering av benen i högläge och administrering av antikolinergika (atropin eller glykopyrrolat). Hos enstaka patienter med bradykardi före behandlingsstart har bradykardin progredierat till perioder med asystoli. Även fall av hjärtstopp, som ofta föregåtts av bradykardi eller atrioventrikulär block, har rapporterats.

Hypertoni har förekommit vid användning av laddningsdos och denna reaktion kan minskas genom att undvika ge en laddningsdos eller minskar infusionshastigheten eller storleken på denna dos.

Pediatrisk population

Barn som är > 1 månad gamla, mestadels postoperativa, har utvärderats under behandling i upp till 24 timmar på intensivvårdsavdelning och de visade en liknande säkerhetsprofil som vuxna. Data om nyfödda barn (28-44 veckors graviditet) är mycket begränsade och avser endast underhållsdoser på ≤ 0,2 mikrogram/kg/timme. Ett enda 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Flera fall av överdosering med dexmedetomidin har rapporterats, både i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. Den rapporterade högsta infusionshastigheten av dexmedetomidin i dessa fall har nått upp till 60 mikrogram/kg/timme under 36 minuter för ett 20 månader gammalt barn och 30 mikrogram/kg/timme under 15 minuter för en vuxen. De vanligaste biverkningar som rapporterats i samband med överdosering inkluderar bradykardi, hypertoni, hypotoni, för djup sedering, andningsdepression och hjärtstillestånd.

Åtgärder

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Dexmedetomidin är en selektiv alfa-2-receptoragonist med breda farmakologiska egenskaper. Den har en sympatikolytisk effekt genom en minskad noradrenalinfrisättningen 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 kardiiovaskulära 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 resistens och blodtryck, 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 Dexmedetomidine EQL Pharma 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. Patienterna kunde framgångsrikt extuberas utan att stoppa Dexmedetomidine EQL Pharma-infusionen. Studier utanför intensivvårdsavdelningar har bekräftat att Dexmedetomidine EQL Pharma 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 % CI 0,971; 1,176) och propofol (kvot 1,00, 95 % CI 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 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 hypotoni och bradykardi jämfört med midazolam, men färre hade takykardi. Jämfört med propofol-behandlade patienter hade dexmedetomidin-behandlade patienter ofta takykardi men det var ingen skillnad när det gäller hypotension. Dexmedetomidin gav lägre frekvens av delirium i en jämförande studie med midazolam (enligt 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 standardbehandling 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 för 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 Dexmedetomidine EQL Pharma när det förekommer hypotermi eller då hjärtminutvolym är pulsberoende.

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

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

Vaken sedering

Säkerhet och effekt för dexmedetomidin vid sedering av icke-intuberade patienter före och/eller under kirurgiska och diagnostiska ingrepp utvärderades i två randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade kliniska försök.

- I studie 1 randomiserade patienter som genomgick elektiva operationer/ingrepp under övervakad anestesivård och lokal/regional anestesi till att få en laddningsinfusion av dexmedetomidin på antingen 1 mikrogram/kg (n=129) eller 0,5 mikrogram/kg (n=134), eller placebo (vanlig koksaltlösning, n=63) givet under 10 minuter följt av en underhållsinfusion som började med 0,6 mikrogram/kg/timme. Underhållsinfusionen av studieläkemedlet kunde titreras från 0,2 mikrogram/kg/timme till 1 mikrogram/kg/timme. Andelen patienter som uppnådde önskad sederingsnivå (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) utan behov av midazolam var 54 % av patienterna som fick dexmedetomidin 1 mikrogram/kg och 40 % av patienterna som fick dexmedetomidin 0,5 mikrogram/kg, jämfört med 3 % av patienterna som fick placebo. Riskskillnaden i andel patienter randomiserade till dexmedetomidin 1 mikrogram/kg-gruppen och 0,5 mikrogram/kg-gruppen som inte krävde tillägg av midazolam var 48 % (95 % CI: 37-57 %) och 40 % (95 % CI: 28-48 %) jämfört med placebo. Mediansdos (intervall) för tillägg av midazolam var 1,5 (0,5-7,0) mg i gruppen som fick 1,0 mikrogram/kg, 2,0 (0,5-8,0) mg i gruppen som fick dexmedetomidin 0,5 mikrogram/kg och 4,0 (0,5-14,0) mg i placebogruppen. Skillnaden i medeldos midazolam i 1 mikrogram/kg-gruppen och 0,5 mikrogram/kg-gruppen jämfört med placebo var -3,1 mg (95 % CI: -3,8 till -2,5) och -2,7 mg (95 % CI: -3,3 till -2,1) till dexmedetomidins fördel. Mediantiden till första tilläggsdosen midazolam var 114 minuter i dexmedetomidin 1,0 mikrogram/kg-gruppen, 40 minuter i dexmedetomidin 0,5 mikrogram/kg-gruppen och 20 minuter i placebogruppen.
- I studie 2 randomiserades patienter som genomgår fiberoptisk vakenintubation under topikal anestesi till en laddningsinfusion av dexmedetomidin 1 mikrogram/kg (n=55) eller placebo (normal koksaltlösning) (n=50) givet under 10 minuter och följt av en fast underhållsinfusion på 0,7 mikrogram/kg/timme. För att upprätthålla en Ramsay Sedation Scale på ≥ 2 krävdes inget tillägg av midazolam hos 53 % av patienterna som fick dexmedetomidin jämfört med 14 % av patienterna som fick placebo. Riskskillnaden i andel patienter randomiserade till dexmedetomidin som inte krävde tillägg av midazolam var 43 % (95 % CI: 23-57 %) jämfört med placebo. Den genomsnittliga dosen midazolam var 1,1 mg i dexmedetomidin-gruppen och 2,8 mg i placebogruppen. Medelskillnad i dos midazolam var -1,8 mg (95 % CI: -2,7 till -0,86) till dexmedetomidins fördel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för dexmedetomidin har bedömts efter intravenös korttidsadministrering bland friska frivilliga och under 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 cirka 6 minuter. Medelvärdet på den slutgiltiga halveringstid ($t_{1/2}$) uppskattas till cirka 1,9 till 2,5 timmar (min. 1,35, max. 3,68 timmar) och medelvärdet på distributionsvolym vid steady-state (V_{ss}) uppskattas till cirka 1,16-2,16 l/kg (90-150 liter). Medelvärdet av plasmaclearance (Cl) uppskattas till cirka 0,46-0,73 l/timme/kg (35,7-51,1 l/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 parametrar 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 dosintervallet 0,2-1,4 mikrogram/kg/timme och det ackumuleras inte under behandlingar i upp till 14 dygn. Dexmedetomidin är till 94 % bundet till

plasma proteiner. Plasma proteinbindningen 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.

Metabolism och eliminering

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

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

Särskilda populationer

Ålder och kön ser inte ut att påverka farmakokinetiken nämnvärt

Dexmedetomidins plasma proteinbindning är minskad hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med hos 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 plasma clearance för obundet dexmedetomidin för försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion var 59 %, 51 % respektive 32 % av de värden som ses hos personer med normal leverfunktion. Genomsnittlig $t_{1/2}$ för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion förlängdes 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.

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

Begränsade data finns för 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 plasma clearance vara högre, men minskade hos äldre barn. Kroppsviktjusterad plasma clearance 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	Medelvärde (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 säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, enstaka och upprepad dosering samt gentoxicitet, visade inte några särskilda risker för människa.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkloridklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållande efter öppnandet användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade septiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml glasampuller

5 ml eller 10 ml injektionsflaskor av glas (med fyllvolym 4 och 10 ml), propp av FluroTec grå klorbutylgummi

Förpackningsstorlekar

1 x 2 ml ampuller

5 x 2 ml ampuller

25 x 2 ml ampuller

4 x 4 ml injektionsflaskor

5 x 4 ml injektionsflaskor

4 x 10 ml injektionsflaskor

5 x 10 ml injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Beredning av lösning

Dexmedetomidine EQL Pharma kan spädas i glukoslösning 50 mg/ml (5 %), Ringerlösning, mannitol eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (injektionsvätska, lösning) för att uppnå önskad koncentration på antingen 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml före administrering. I nedanstående tabell anges de volymer som behövs för att bereda infusionslösningen.

Om önskad koncentration är 4 mikrogram/ml

Volym Dexmedetomidine EQL Pharma 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning	Volym spädningsvätska	Total infusionsvolym
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Om önskad koncentration är 8 mikrogram/ml

Volym Dexmedetomidine EQL Pharma 100 mikrogram/ml	Volym spädningsvätska	Total infusionsvolym
--	----------------------------------	-----------------------------

koncentrat till infusionsvätska, lösning		
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.

Dexmedetomidine EQL Pharma ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Dexmedetomidin har visat sig vara kompatibelt med följande intravenösa vätskor och läkemedel:

Ringer-laktatlösning, glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 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 skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63371

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-07-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-26