

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 100 mikrogram dexmedetomidin.

En 2 ml ampull innehåller 200 mikrogram dexmedetomidin.

En 4 ml injektionsflaska innehåller 400 mikrogram dexmedetomidin.

En 10 ml injektionsflaska innehåller 1000 mikrogram dexmedetomidin.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Detta koncentrat är en klar, färglös eller gulaktig lösning, pH 4,5 – 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För sedering av vuxna intensivvårdspatienter vilka behöver en sederingsnivå som inte är djupare än att de kan väckas av verbal stimulans (motsvarande Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 till -3).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

För sedering av vuxna intensivvårdspatienter vilka behöver en sederingsnivå som inte är djupare än att de kan väckas av verbal stimulans (motsvarande Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 till -3).

Enbart för sjukhusbruk. Detta läkemedel ska administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att vårda intensivvårdspatienter.

Dosering

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

Maxdos

Maxdosen på 1,4 mikrogram/kg/timme ska inte överskridas. Patienter som inte uppnår en tillräcklig sederingsnivå med maxdosen av dexmedetomidin ska byta till ett annat sederande läkemedel. Laddningsdos av dexmedetomidin vid sedering av intensivvårdspatienter rekommenderas inte och är associerat med ökade biverkningar. Propofol eller midazolam kan ges vid behov tills den kliniska effekten av dexmedetomidin är uppnådd.

Behandlingstid

Det finns ingen erfarenhet av att använda dexmedetomidin under längre tid än 14 dygn. Användning av detta läkemedel under längre tid än denna period ska regelbundet utvärderas.

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

Dexmedetomidin ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som har kompetens inom anestesilogiskt omhändertagande av patienter vid kirurgi eller under diagnostiska ingrepp. När dexmedetomidin administreras för vaken sedering, ska patienterna kontinuerligt övervakas av personer som inte är involverade i genomförandet av det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet. Patienterna ska övervakas kontinuerligt för att upptäcka tidiga tecken på hypotoni, hypertoni, bradykardi, andningsdepression, luftvägsobstruktion, apné, dyspné och/eller sjunkande syrgassaturation (se avsnitt 4.8).

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

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

Start av procedurrelaterad/vaken sedering:

- En laddningsinfusion på 1,0 mikrogram/ kg som ges under 10 minuter. Vid mindre invasiva ingrepp såsom ögonkirurgi kan en laddningsinfusion på 0,5 mikrogram/kg som ges under 10 minuter vara lämplig.

Underhåll av procedurrelaterad/vaken sedering:

- Underhållsinfusionen initieras vanligtvis med 0,6-0,7 mikrogram/kg/timme och titreras för att uppnå önskad klinisk effekt inom dosintervallet 0,2 till 1 mikrogram/kg/timme. Hastigheten av underhållsinfusionen anpassas för att uppnå den önskade sederingsgraden.

Speciella populationer

Äldre patienter

Vanligtvis behövs ingen dosjustering för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Äldre patienter tycks ha en ökad risk för hypotension (se avsnitt 4.4), men begränsad mängd data från användning av dexmedetomidin vid procedurrelaterad/vaken sedering tyder inte på ett klart dossamband.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för dexmedetomidin för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Detta läkemedel måste administreras enbart som en utspädd intravenös infusion med hjälp av infusionspump eller sprutpump. För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Atrioventrikulärt block (AV-block) grad II eller III, om inte patienten är pacemakerbehandlad.
Obehandlad hypotension.
Akuta cerebrovaskulära tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning

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

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

Allmänna försiktighetsåtgärder

Dexmedetomidin bör inte administreras som bolusdos och vid användning i intensivvården är laddningsdos inte rekommenderad. Sjukvårdspersonal bör därför ha beredskap för att använda ett alternativt sederande läkemedel för omedelbar behandling vid agitation eller under pågående åtgärder, särskilt under de första timmarna av behandlingen. Om en snabb ökning av sedationsnivån krävs vid vaken sedering kan en liten bolusdos av ett annat sedativ användas.

Man har observerat att vissa patienter som får dexmedetomidin är väckbara och alerta när de stimuleras. Enbart detta är inte ett tecken på bristande effekt, så länge inga andra kliniska tecken och symtom på utebliven effekt uppträder.

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

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

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

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

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

Om dexmedetomidin används i öppenvården bör patienter normalt skrivas ut till omvårdnad av en lämplig tredje part. Patienter bör rådas att avstå från bilkörning eller andra farliga uppgifter och om möjligt undvika användning av andra medel som kan verka sederande (t.ex. bensodiazepiner, opioider, alkohol) under en lämplig tidsperiod baserat på observerad effekt av dexmedetomidin, typ av ingrepp, samtidig användning av andra läkemedel, ålder och patientens tillstånd.

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

Kardiovaskulära effekter och försiktighetsåtgärder

Dexmedetomidin minskar puls och blodtryck genom central sympatikus-dämpande effekt men vid högre koncentration orsakar dexmedetomidin perifer vasokonstriktion vilket leder till hypertoni (se avsnitt 5.1). Dexmedetomidin är därför inte lämplig till patienter med allvarlig kardiovaskulär instabilitet.

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

Den blodtryckssänkande effekten av dexmedetomidin kan ha större betydelse för patienter med befintlig hypotension (särskilt om patienten inte svarar på vasopressorer), hypovolemi, kronisk hypotension eller nedsatt funktionskapacitet som hos patienter med svår ventrikulär dysfunktion och äldre. Särskild försiktighet är befogad i dessa fall (se avsnitt 4.3). Hypotension kräver normalt inte specifik behandling, men vid behov kan man dosreducera, ge volym och/eller vasokonstringerande läkemedel.

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

Övergående hypertension har i första hand observerats under laddningsdos, i samband med den perifera kärlsammandragande effekten av dexmedetomidin. Laddningsdos rekommenderas därför inte till intensivvårdspatienter. Behandling av hypertoni har i allmänhet inte varit nödvändigt, men det kan vara lämpligt att minska den kontinuerliga infusionshastigheten.

Lokal vasokonstriktion vid högre koncentration kan ha större betydelse hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller svår cerebrovaskulär sjukdom och dessa patienter bör övervakas noga. Dosreduktion eller utsättning av läkemedlet bör övervägas om en patient utvecklar tecken på myokardischemi eller cerebral ischemi.

Försiktighet bör iakttas vid administrering av dexmedetomidin tillsammans med spinal eller epiduralanestesi på grund av en möjlig ökad risk för hypotension eller bradykardi.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iakttas vid kraftigt nedsatt leverfunktion, eftersom överdriven dosering kan öka risken för biverkningar och alltför djup eller långvarig sedering, som en följd av minskad dexmedetomidin clearance.

Patienter med neurologiska skador

Erfarenheten av dexmedetomidin vid svåra neurologiska skador och efter neurokirurgi är begränsad och dexmedetomidin bör användas med försiktighet vid dessa tillstånd, speciellt om djup sedering krävs. Dexmedetomidin kan minska cerebralt blodflöde och intrakraniellt tryck, vilket bör beaktas vid val av terapi.

Övriga

Alfa-2-receptoragonister associeras sällan med rebound-effekter vid abrupt utsättning efter långvarig användning. Denna möjlighet bör övervägas om patienten utvecklar agitation och hypertoni kort efter avslutad dexmedetomidin-behandling.

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

Diabetes insipidus har rapporterats i samband med behandling av dexmedetomidin. Om polyuri uppstår, rekommenderas att du avbryter behandlingen med dexmedetomidin och kontrollerar natriumhalten i serum och urin osmolalitet.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

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

Dexmedetomidins hämning av CYP-enzymers inklusive CYP2B6 har studerats i humana levermikrosom-odlingar. En *in vitro*-studie indikerar att det möjligen finns interaktion *in vivo* mellan dexmedetomidin och läkemedel där CYP2B6-metabolism dominerar.

Induktion av dexmedetomidin *in vitro* har observerats med CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP3A4, och induktion *in vivo* kan inte uteslutas. Det är okänt om detta har någon klinisk signifikans.

Risken för ökad hypotension och bradykardi bör övervägas hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel med liknande effekter, till exempel betablockare, även om man endast noterat blygsamma additiva effekter i en interaktionsstudie med esmolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

Dexmedetomidin utsöndras i bröstmjolk men är under detektionsnivå 24 timmar efter avslutad behandling. En risk för det nyfödda barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med dexmedetomidin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Vid fertilitetsstudier hos råttor hade dexmedetomidin ingen effekt på varken manlig eller kvinnlig fertilitet. Inga data från människa finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör rådas att avstå från bilkörning eller andra farliga uppgifter under en lämplig tidsperiod efter sedering med dexmedetomidin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sedering av vuxna intensivvårdspatienter

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid användning av dexmedetomidin är hypotoni, hypertoni och bradykardi, som förekommer hos cirka 25 %, 15 % respektive 13 % av patienterna. Hypotension och bradykardi var också de vanligast förekommande allvarliga biverkningarna, och de förekom hos 1,7 % respektive 0,9 % av de randomiserade intensivvårdspatienterna.

Vaken sedering

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

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

Tabell med biverkningar

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

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), 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

Psykiska störningar

Vanliga: Agitation
Mindre vanliga: Hallucination

Hjärtat

Mycket vanliga: Bradykardi^{1,2}
Vanliga: Myokard ischemi eller hjärtinfarkt, takykardi
Mindre vanliga: AV-Block¹, minskad hjärtminutvolym, hjärtstopp¹

Blodkär

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: Andningsdepression^{2,3}

Mindre vanliga: Dyspné, apné

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående², kräkningar, muntorrhet²

Mindre vanliga: Svullen buk

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Abstinenssyndrom, hypertermi

Mindre vanliga: Läkemedlet ineffektivt, törst

¹ Se avsnittet Beskrivning av vissa biverkningar

² Biverkningen observerades också i studier med procedurrelaterad/vaken sedering

³ Frekvens är "vanlig" i intensivvårdstudier

Beskrivning av vissa biverkningar

Kliniskt signifikant hypotension eller bradykardi bör behandlas som beskrivs i avsnitt 4.4.

Bland relativt friska icke-intensivvårdspatienter som behandlades med dexmedetomidin, har bradykardi ibland lett till sinusarrest eller paus. Symptomen kunde åtgärdas med att höja benen och administrering av antikolinergika (atropin eller glykopyrrolat). Hos enstaka patienter med bradykardi innan start av behandling, har bradykardin progredierat till perioder med asystoli. Även fall av hjärtstopp, som ofta föregås av bradykardi eller atrioventrikulär block, har rapporterats.

Högt blodtryck har förekommit i samband med laddningsdos och denna reaktion kan minskas genom att helt undvika laddningsdos, reducera laddningsdosen eller minska infusionshastigheten.

Pediatrisk population

Barn, >1 månader gamla, mestadels postoperativa, har utvärderats efter behandling upp till 24 timmar på intensivvårdsavdelning och de visade en liknande säkerhetsprofil som vuxna. Data bland nyfödda spädbarn (28 till 44 veckors graviditet) är mycket begränsade och begränsade till underhållsdoser ≤ 0,2 mikrogram/kg / timme. Ett fall av samtidig bradykardi och hypotermi hos ett nyfött barn har rapporterats i litteraturen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Flera fall av dexmedetomidin-överdosering har rapporterats, både i kliniska prövningar och efter lansering. Den rapporterade högsta infusionshastigheten av dexmedetomidin i dessa fall har nått upp till 60 mikrogram/kg/timme under 36 minuter och 30 mikrogram/kg/timme under 15 minuter i ett 20-månader gammalt barn respektive en vuxen. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i samband med överdosering inkluderar bradykardi, hypotension, hypertension, för djup sedering, respiratorisk depression och hjärtstillestånd.

Åtgärder

I fall av överdosering med kliniska symtom, bör dexmedetomidin-infusionen reduceras eller stoppas. Förväntade effekter är främst hjärt- och kärlrelaterade och bör behandlas efter kliniskt behov (se avsnitt 4.4). Vid höga koncentrationer kan högt blodtryck vara mer framträdande än lågt blodtryck. Under kliniska studier kunde fall av sinusarrest vända spontant eller så svarade patienterna på

behandling med atropin och glykopyrrolat. Återupplivning krävdes i de enstaka fall av allvarlig överdosering som resulterat i hjärtstillestånd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Dexmedetomidin är en selektiv alfa-2-receptoragonist med breda farmakologiska egenskaper. Den har en sympatikolytisk effekt genom en minskad noradrenalinfrisättning i sympatiska nervändar. Den sedativa effekten sker via minskad aktivering av locus coeruleus, den dominerande noradrenerga kärnan i hjärnstammen. Dexmedetomidin har en analgesi/anestesi-sparande effekt. Den kardiovaskulära effekten är dosberoende, vid lägre infusionshastigheter dominerar de centrala effekterna vilket leder till minskad puls och blodtryck. Vid högre doser, dominerar de perifera kärlsammandragande effekterna vilket leder till en ökning av systemvaskulär resistans och blodtrycket, samtidigt som bradykardi-effekten ytterligare förstärks. Dexmedetomidin har relativt liten påverkan på andningen när det ges som monoterapi till friska patienter.

Sedering av vuxna intensivvårdspatienter

I placebokontrollerade studier med postoperativa intensivvårdspatienter som redan intuberats och blivit sederade med midazolam eller propofol minskade dexmedetomidin signifikant behovet av tilläggsmedicinering med både sedativa (midazolam och propofol) och opioider under de första 24 timmarna. De flesta patienter som fick dexmedetomidin behövde inga ytterligare sedativa läkemedel. Patienter kunde framgångsrikt extuberas utan att stoppa dexmedetomidin-infusionen. Studier utanför intensivvårdsavdelningar har bekräftat att dexmedetomidin kan administreras till patienter utan endotrakeal intubation förutsatt att lämplig övervakning finns på plats.

Studier har visat att dexmedetomidin är lika bra som midazolam (kvot 1,07, 95 % KI 0,971, 1,176) och propofol (kvot 1,00, 95 % KI 0,922, 1,075) när det gäller förmågan att hålla patienten inom önskat sederingsdjup (RASS 0 - (-)3); patientpopulationen bestod då huvudsakligen av medicinska intensivvårdspatienter med ett förväntat behov av lätt till måttlig sedering upp till 14 dygn. Man visade en kortare tid med mekanisk ventilation jämfört med midazolam och en kortare tid till extubation jämfört med midazolam och propofol. Jämfört med både propofol och midazolam var patienterna med dexmedetomidin-behandling lättare att väcka, de samarbetade bättre, och de kunde kommunicera exempelvis smärta på ett bättre sätt. Flera dexmedetomidin-behandlade patienter hade hypotension och bradykardi jämfört med midazolam men färre hade takykardi. Jämfört med propofolbehandlade patienter hade dexmedetomidin-behandlade patienterna oftare takykardi men det var ingen skillnad när det gällde hypotension. Dexmedetomidin gav lägre frekvens av delirium i en jämförande studie med midazolam (mätt med CAM-ICU). Delirium-relaterade biverkningar var färre efter dexmedetomidin jämfört med propofol. De patienter som exkluderades på grund av otillräcklig sedering fick byta till endera propofol eller midazolam. Risken för otillräcklig sedering var förhöjd hos patienter som var svåra att sedera med standardbehandlingen omedelbart före bytet.

Effekt på barn har visats i en dos-kontrollerad intensivvårdsstudie bland övervägande postoperativa patienter i åldern 1 månad till ≤ 17 år. Ungefär 50 % av patienterna som behandlades med dexmedetomidin behövde inte tilläggsmedicinering med midazolam under en behandlingsperiod på 20,3 timmar (median), dock högst 24 timmar. Data efter behandling under längre tid än 24 timmar är inte tillgängliga. Data bland nyfödda spädbarn (28 till 44 veckors graviditet) är mycket begränsade och gäller enbart låga doser ($\leq 0,2$ mikrogram / kg / tim) (se avsnitt 5.2 och 4.4). Nyfödda barn kan vara särskilt känsliga för bradykardi-effekten av dexmedetomidin när det förekommer hypotermi eller då 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 3 fall.

Vaken sedering

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

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

5.2 Farmakinetiska egenskaper

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

Distribution

Dexmedetomidin uppvisar en två-kompartmentsmodell. Bland friska frivilliga uppvisar den en snabb distributionsfas med en beräknad distributionshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på ca 6 minuter. Medelvärde på den slutgiltiga halveringstiden ($t_{1/2}$) uppskattas till cirka 1,9 till 2,5 timmar (min. 1,35, max. 3,68 timmar) och medelvärde på distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) uppskattas till cirka 1,16 till 2,16 liter/kg (90 till 151 liter). Medelvärde av plasmaclearance (Cl) uppskattas till cirka 0,46 till 0,73 l/timme/kg (35,7 till 51,1 liter/timme). Genomsnittlig kroppsvikt i samband med dessa V_{ss} och Cl uppskattningar var 69 kg. Farmakokinetiken för dexmedetomidin i plasma bland intensivvårdspatienter efter infusion > 24 timmar är snarlika. De beräknade farmakokinetiska parametrarna är då $t_{1/2}$ cirka 1,5 timmar, V_{ss} cirka 93 liter och Cl cirka 43 l/timme.

Farmakokinetiken för dexmedetomidin är linjär i doseringsintervallet 0,2-1,4 mikrogram/kg/ timme och det ackumuleras inte under behandlingar upp till 14 dygn. Dexmedetomidin är till 94 % bundet till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen är konstant inom koncentrationsintervallet 0,85 - 85 ng/ml. Dexmedetomidin binder till både humant serumalbumin och alfa-1-glykoprotein, och serumalbumin är det huvudsakliga plasmabindande proteinet för dexmedetomidin.

Biotransformering och eliminering

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

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

Speciella populationer

Ålder och kön ser inte ut att påverka farmakokinetiken nämnvärt.

Dexmedetomidins plasmaproteinbindning är minskad hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Den genomsnittliga andelen obundet dexmedetomidin i plasma varierade från 8,5 % hos friska försökspersoner till 17,9 % hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B eller C) hade minskad leverclearance av dexmedetomidin och förlängd plasmaelimination $t_{1/2}$. Medelvärdena för plasmaclearance för obundet dexmedetomidin för försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion var 59 %, 51 % respektive 32 % av de värden som ses hos personer med normal leverfunktion. Genomsnittliga $t_{1/2}$ för patienter med lätt, måttlig eller svår nedsatt leverfunktion förlängdes då till 3,9; 5,4 respektive 7,4 timmar. Även fast dexmedetomidin doseras till effekt, kan det bli nödvändigt att överväga minskning av laddningsdos eller underhållsdos för patienter med nedsatt leverfunktion, beroende på grad av nedsättning och effekt.

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

Begränsade data finns från nyfödda spädbarn (28 till 44 veckors graviditet) upp till barn vid 17 års ålder. Dexmedetomidins halveringstid hos barn (1 månad till 17 år) verkar vara liknande som den hos vuxna, men bland nyfödda spädbarn (under 1 månad) verkar den vara högre. I åldersgrupperna 1 månad till 6 år, verkade kroppsviktjusterad plasmaclearance vara högre men minskade bland äldre barn. Kroppsviktjusterad plasmaclearance bland nyfödda spädbarn (under 1 månad) visade lägre (0,9 l / timme / kg) än i de äldre grupperna på grund av omognad. Tillgängliga data sammanfattas i följande tabell:

Ålder	N	Medel (95% CI)	
		Cl (l/timme/kg)	$t_{1/2}$ (timmar)
Under 1 månad	28	0.93 (0.76, 1.14)	4.47 (3.81, 5.25)
1 till < 6 månader	14	1.21 (0.99, 1.48)	2.05 (1.59, 2.65)
6 till < 12 månader	15	1.11 (0.94, 1.31)	2.01 (1.81, 2.22)
12 till < 24 månader	13	1.06 (0.87, 1.29)	1.97 (1.62, 2.39)

2 till < 6 år	26	1.11 (1.00, 1.23)	1.75 (1.57, 1.96)
6 till < 17 år	28	0.80 (0.69, 0.92)	2.03 (1.78, 2.31)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, enstaka och upprepad dosering och gentoxicitet, visar inga särskilda risker för människa.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Det finns potentiell möjlighet att dexmedetomidin adsorberas till vissa typer av naturgummi. Även fast dexmedetomidin doseras efter effekt, är det tillrådligt att använda komponenter med syntetiska gummipackningar eller coatade naturgummipackningar.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad ampull: 5 år.
Oöppnad injektionsflaska: 3 år.

Efter spädning

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar efter spädning av produkten, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

4 ml eller 10 ml färglösa injektionsflaskor av typ I -glas, förslutna med bromobutylgummiproppar och aluminiumkapsyler.

Förpackningsstorlekar:

5 eller 25 ampuller á 2 ml

1 eller 4 injektionsflaskor á 4 ml

1 eller 4 injektionsflaskor á 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Beredning av lösning

Detta läkemedel kan spädas i glukoslösning 50 mg/ml (5 %), Ringer, Ringer-laktat-lösning, mannitol eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att uppnå önskad koncentration på endera 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml före administrering. Vänligen se nedan i tabellen de volymer som behövs för att bereda infusionen.

Ifall den önskade koncentrationen är 4 mikrogram/ml:

Volym Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning	Volym spädningsvätska	Total volym på infusionen
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Ifall den önskade koncentrationen är 8 mikrogram/ml:

Volym Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning	Volym spädningsvätska	Total volym på infusionen
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Lösningen ska skakas försiktigt för att blandas väl.

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

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

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

pankuroniumbromid, succinylkolin, atrakuriumbesylat, mivakuriumklorid, rokuroniumbromid, glykopyrrolatbromid, fenylefrinhydroklorid, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morfinsulfat, fentanylcitrat och en plasmaersättning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59438

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNAND

Datum för det första godkännandet: 2019-11-18

Datum för förnyat godkännande: 2024-01-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-29