

 19. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexmedetomidin "Kalceks", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31173

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexmedetomidin "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 1 ml koncentrat indeholder dexmedetomidinhydrochlorid svarende til 100 mikrogram dexmedetomidin.

Hver 2 ml ampul indeholder 200 mikrogram dexmedetomidin.

Hvert hætteglas (4 ml fyldevolumen) indeholder 400 mikrogram dexmedetomidin.

Hvert hætteglas (10 ml fyldevolumen) indeholder 1000 mikrogram dexmedetomidin.

Koncentrationen af den færdige infusionsvæske efter fortynding bør være enten 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar, farveløs eller gullig opløsning, pH 4,5-7,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til sedation af voksne patienter på intensivafdeling, der har behov for et sedationsniveau, der ikke er dybere end opvågning ved verbal stimulering (svarende til Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til ‑3).

Til sedation af ikke-intuberede voksne patienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske indgreb hvor sedation er nødvendig, det vil sige vågen sedation.

**4.2 Dosering og administration**

**Til sedation af voksne patienter på intensivafdeling, der har behov for et sedationsniveau, der ikke er dybere end opvågning ved verbal stimulering (svarende til Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til ‑3).**

Kun til hospitalsanvendelse. Dexmedetomidin må kun administreres af sundhedspersonale, der er kvalificeret til at behandle patienter, der kræver intensiv pleje.

Dosering

Patienter, der i forvejen er intuberede og sederede, kan skifte til dexmedetomidin med en initial infusionshastighed på 0,7 mikrogram/kg/t, som herefter trinvist kan tilpasses inden for dosisområdet 0,2‑1,4 mikrogram/kg/t med henblik på at opnå det ønskede sedationsniveau afhængig af patientens respons. Til svækkede patienter kan en lavere initial infusionshastighed overvejes. Dexmedetomidin er meget kraftigt virkende og infusionshastigheden er angivet pr. **time**. Efter en dosisjustering, kan et nyt *steady state* sedationsniveau ikke opnås i op til én time.

*Maksimal dosis*

Den maksimale dosis på 1,4 mikrogram/kg/t bør ikke overskrides. Patienter, som ikke opnår et adækvat sedationsniveau med den maksimale dosis af dexmedetomidin, bør skifte til et alternativt sedativum.

Det frarådes at administrere en bolusdosis af dexmedetomidin ved sedation på intensivafdelingen, og det er associeret med øgede bivirkninger. Indtil der er klinisk virkning af dexmedetomidin, kan der administreres propofol eller midazolam, hvis det er nødvendigt.

*Varighed*

Der er ingen erfaring med anvendelse af dexmedetomidin i mere end 14 dage. Anvendelse af dexmedetomidin længere end denne periode skal revurderes regelmæssigt.

**Til sedation af ikke-intuberede voksne patienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske indgreb hvor sedation er nødvendig, det vil sige vågen sedation.**

Dexmedetomidin må kun administreres af sundhedspersonale, som har erfaring med anæstetisk behandling af patienter på operationsstuen eller ved diagnostiske indgreb. Når dexmedetomidin indgives til vågen sedation, skal patienterne overvåges kontinuerligt af personer, der ikke er involveret i udførelsen af den diagnostiske eller kirurgiske procedure. Patienter skal kontinuerligt monitoreres for tidlige tegn på hypotension, hypertension, bradykardi, respirationsdepression, luftvejsobstruktion, apnø, dyspnø, og/eller iltafmætning (se pkt. 4.8).

Ilttilskud skal være umiddelbart tilgængeligt og gives, når det er indiceret. Iltafmætningen skal monitoreres med pulsoximetri.

Dexmedetomidin gives som en stødinfusion efterfulgt af en vedligeholdelsesinfusion. Afhængigt af proceduren kan samtidig lokalt virkende anæstetika eller sedativa nødvendig for at opnå ønsket klinisk effekt.

Supplerende analgetika eller sedativa (f.eks. opioider midazolam, eller propofol) er anbefalet ved smertefulde procedurer eller hvis øget sedation er nødvendigt. Den farmakokinetiske distributionshalveringstid af dexmedetomidin er anslået til ca. 6 min. Dette kan sammen med effekten af anden administreret medicin tages med i betragtningen ved vurdering af den nødvendige tid for titrering til den ønskede kliniske effekt af dexmedetomidin.

 - *Initiering af vågen sedation*

En stødinfusion på 1,0 mikrogram/kg over 10 minutter. Ved mindre invasive procedurer såsom ved øjenkirurgi kan en stødinfusion på 0,5 mikrogram/kg over 10 minutter være passende.

*- Vedligeholdelse af vågen sedation*

Vedligeholdelsesinfusionen er generelt initieret med 0,6‑0,7 mikrogram/kg/time og titreret til ønsket klinisk effekt med doser liggende mellem 0,2 til 1 mikrogram/kg/time. Infusionshastighedens for vedligeholdelsesdosen skal tilpasses for at opnå det ønskede sedationsniveau.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Normalt kræves der ingen dosisjustering hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Ældre patienter kan have en højere risiko for hypotension (se pkt. 4.4) men begrænset data fra brug ved vågne sedation viser ingen klar sammenhæng med dosis.

*Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Dexmedetomidin metaboliseres i leveren og skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion. En reduceret vedligeholdelsesdosis kan overvejes (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Dexmedetomidin sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0‑18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Dexmedetomidin "Kalceks" må kun administreres som intravenøs infusion efter fortynding og under anvendelse af et kontrolleret infusionsudstyr. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Udtalt hjerteblok (af 2. eller 3. grad), medmindre der behandles med pacemaker.

Ukontrolleret hypotension.

Akutte cerebrovaskulære tilstande.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Monitorering

Dexmedetomidin "Kalceks" er beregnet til anvendelse på intensivafdelinger, operationsstuer og ved diagnostiske indgreb. Anvendelse andre steder frarådes. Alle patienter skal kontinuerligt kardielt monitoreres under Dexmedetomidin "Kalceks" infusion. På grund af risiko for respirationsdepression og i nogle tilfælde apnø skal respirationen overvåges hos ikke-intuberede patienter (se pkt. 4.8).

Restitutionstiden efter brug af dexmedetomidin er rapporteret til at være ca. 1 time. Hvis anvendelsen sker på ambulant basis skal patienten monitoreres tæt i mindst 1 time (eller længere baseret på patientens tilstand), med lægetilsyn i yderligere 1 time for at sikre patientens sikkerhed.

Generelle forsigtighedsregler

Dexmedetomidin "Kalceks" bør ikke gives som en bolusdosis og på intensivafdelingen er støddosis ikke anbefalet. Brugerne skal derfor være klar til at anvende alternative sedativa til akut kontrol af agitation eller under procedurer, især i de første behandlingstimer. Ved vågen sedation kan der gives en lille bolusdosis af et andet sedativum, hvis en hastig øgning i sedationsniveau er nødvendig.

Hos nogle patienter, i behandling med Dexmedetomidin "Kalceks", er det observeret at disse er lette at vække og kvikke ved stimulering. Ved fravær af andre kliniske tegn og symptomer er dette alene ikke at betragte som manglende virkning.

Dexmedetomidin medfører normalt ikke dyb sedation og patienter kan let vækkes. Dexmedetomidin egner sig derfor ikke til patienter der ikke tåler denne effekt profil, f.eks. hvis dyb vedvarende sedation er krævet.

Dexmedetomidin "Kalceks" må ikke anvendes som et generelt anæstetisk induktionsmiddel til intubation eller til at fremkalde sedation under anvendelse af muskelrelaksantia.

Dexmedetomidin har ikke samme antikonvulsive virkning som andre sedativa og kan dermed ikke undertrykke underliggende krampeaktivitet.

Der skal udvises forsigtighed, hvis dexmedetomidin kombineres med andre stoffer med sederende eller kardiovaskulære virkninger, da der kan forekomme additive virkninger.

Dexmedetomidin "Kalceks" bør ikke anvendes til patientkontrolleret sedation. Tilstrækkelige data er ikke tilgængelige.

Når dexmedetomidin anvendes ambulatorisk, skal patienter normalt udskrives til pleje hos en passende tredjepart. Patienter skal rådes til ikke at køre bil eller udføre risikofyldt arbejde og hvis muligt undgå at bruge andre sedative midler (f.eks. benzodiazepiner, opioider, alkohol) i en passende tidsperiode som baseres på de observerede effekter af dexmedetomidin, typen af indgreb, hvilken anden medicin patienten får, samt alder og patientens tilstand.

Der skal udvises forsigtighed når dexmedetomidin administreres til ældre patienter. Ældre patienter over 65 år kan have en øget risiko for hypotension ved behandling med dexmedetomidin også når det administreres som en støddosis ved operation. En dosisreduktion bør overvejes, se pkt. 4.2.

Kardiovaskulære virkninger og forsigtighedsregler

Dexmedetomidin reducerer puls og blodtryk ved central sympatolyse, men højere koncentrationer forårsager perifer vasokonstriktion, som medfører hypertension til følge (se pkt. 5.1).

Dexmedetomidin er derfor ikke egnet til patienter med alvorlig kardiovaskulær ustabilitet.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af dexmedetomidin til patienter med eksisterende bradykardi. Der er meget begrænsede data vedrørende virkning for patienter med en puls på <60, og der skal især udvises forsigtighed hos disse patienter. Bradykardi er normalt ikke behandlingskrævende, men har almindeligvis responderet på antikolinerg behandling eller dosisreduktion, hvor det var påkrævet. Patienter i god fysisk form og med lav hvilepuls, kan være særlig følsomme for alpha-2-receptor-agonisters virkning på bradykardi, og der er rapporteret tilfælde af forbigående sinusarrest. Der er også rapporteret tilfælde af hjertestop, hvor bradykardi eller atrioventrikulært blok ofte er gået forud (se pkt. 4.8).

Dexmedetomidins hypotensive virkning kan være mere udtalt hos patienter med eksisterende hypotension (især de, som ikke responderer på vasopressorer), hypovolæmi, kronisk hypotension eller reduceret funktionsreserve, såsom patienter med alvorlig ventrikulær dysfunktion samt hos ældre, og særlig forsigtighed er i disse tilfælde påkrævet (se pkt. 4.3). Hypotension er normalt ikke behandlingskrævende, men om nødvendigt skal brugerne være klar til at intervenere med dosisreduktion, væsker og/eller vasokonstriktorer.

Hos patienter med nedsat perifer autonom aktivitet (f.eks. på grund af rygmarvsskade) kan der forekomme mere udtalte hæmodynamiske ændringer efter initiering af dexmedetomidin og skal derfor behandles med forsigtighed.

Der er i forbindelse med dexmedetomidins perifere vasokonstriktive virkninger observeret forbigående hypertension, især under bolusdosis, og derfor frarådes bolusdosis ved sedation på intensivafdeling. Hypertension er normalt ikke behandlingskrævende, men det kan være tilrådeligt at reducere den kontinuerlige infusionshastighed.

Lokal vasokonstriktion ved højere koncentrationer kan være af større signifikans hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller alvorlig cerebrovaskulær sygdom. Disse skal monitoreres tæt. Hvis patienten udvikler tegn på myokardieiskæmi eller cerebral iskæmi, skal dosisreduktion eller seponering overvejes.

Forsigtighed tilrådes, når dexmedetomidin gives sammen med spinal eller epidural anæstesi på grund af en mulig øget risiko for hypotension eller bradykardi.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der skal udvises forsigtighed ved alvorligt nedsat leverfunktion, da ekstremt høje doser kan øge risikoen for bivirkninger, oversedering eller forlænget virkning som følge af nedsat dexmedetomidin clearance.

Patienter med neurologiske forstyrrelser

Der er begrænset erfaring med dexmedetomidin ved alvorlige neurologiske forstyrrelser, såsom hovedskader og efter neurokirurgi, og skal her anvendes med forsigtighed, især hvis dyb sedation er påkrævet. Dexmedetomidin kan nedsætte den cerebrale blodgennem­strømning og intrakranielt tryk, og dette skal tages i betragtning ved valg af behandling.

Andet

Ved brat seponering efter langvarig behandling har alpha-2-agonister sjældent været sat i forbindelse med abstinensreaktioner. Denne risiko skal overvejes, hvis patienten udvikler agitation og hypertension kort efter seponering af dexmetdetomidin.

Dexmedetomidin kan inducere hypertermi som kan være resistent mod traditionelle afkølingsmetoder. Dexmedetomidin behandling skal seponeres i tilfælde af en vedvarende uforklarlig feber og behandling anbefales ikke til malignt hypertermi sensitive patienter.

Diabetes insipidus er blevet rapporteret i forbindelse med dexmedetomidinbehandling. Hvis der opstår polyuri, anbefales det at stoppe med dexmedetomidin og kontrollere serum-natrium niveau og urinosmolalitet.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Samtidig administration af dexmedetomidin og anæstetika, sedativa, hypnotika og opioider medfører sandsynligvis en øget virkning, herunder sedative, anæstetiske og kardiorespiratoriske virkninger.

Specifikke studier har bekræftet øgede virkninger med isofluran, propofol, alfentanil og midazolam.

Der er ikke påvist farmakokinetiske interaktioner mellem dexmedetomidin og isofluran, propofol, alfentanil og midazolam. På grund af risiko for farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af dexmedetomidin kan det dog være påkrævet at reducere dosis af enten dexmedetomidin eller det samtidige anæstetikum, sedativum, hypnotikum eller opioid.

Dexmedetomidins hæmning af CYP-enzymer herunder CYP2B6 er blevet undersøgt i inkubationer med humane levermikrosomer. *In vitro*-studier tyder på, at der er et interaktionspotentiale *in vivo* mellem dexmedetomidin og substrater med dominant CYP2B6-metabolisme.

Induktion af dexmedetomidin *in vitro* er set med CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4, og induktion *in vivo* kan ikke udelukkes. Den kliniske signifikans er ukendt.

Risikoen for øget hypotensiv virkning og bradykardi skal overvejes hos patienter, der får andre lægemidler, der medfører disse virkninger som f.eks. betablokkere, selv om additive virkninger i interaktionsstudier med esmolol var beskedne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om anvendelse af dexmedetomidin til gravide kvinder.

Studier med dyr har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dexmedetomidin "Kalceks" bør ikke anvendes under graviditet med mindre kvindens kliniske tilstand gør behandling med dexmedetomidin nødvendig.

Amning

Dexmedetomidin udskilles i modermælk, dog er niveauet under detektionsgrænsen 24 timer efter afsluttet behandling. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal træffes en afgørelse om enten at ophøre med amning eller ophøre behandling med dexmedetomidin under hensyntagen til barnets fordel af amning og kvindens fordel af behandlingen.

Fertilitet

I fertilitetsstudier med rotter havde dexmedetomidin ingen virkning på han- eller hunrotters fertilitet. Human data angående fertilitet er ikke tilgængelige.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Patienter skal rådes til at afstå fra at køre bil eller udføre risikofyldte opgaver i en passende tidsperiode efter at have fået dexmedetomidin til vågen sedation.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

*Til sedation af voksne patienter på intensivafdeling*

Hypotension, hypertension og bradykardi er de hyppigst rapporterede bivirkninger af dexmedetomidin på en intensivafdeling med en forekomst på henholdsvis ca. 25 %, 15 % og 13 % af patienterne. Hypotension og bradykardi var ligeledes de hyppigste dexmedetomidin-relaterede alvorlige bivirkninger og forekom hos henholdsvis 1,7 % og 0,9 % af patienterne på randomiserede intensivafdelinger.

*Vågen sedation*

De hyppigst rapporterede bivirkninger af dexmedetomidin ved vågen sedation er listet herunder (studieprotokollerne fra fase III studier havde prædefinerede grænser for, hvornår ændringer i blodtryk, respirationsfrekvens samt hjertefrekvens skulle rapporteres som bivirkninger)

* Hypotension (55 % i dexmedetomidin-gruppen vs. 30 % i placebo-gruppen
* Respiratorisk depression (38 % i dexmedetomidin-gruppen vs. 35 % i placebo-gruppen
* Bradykardi (14 % i dexmedetomidin-gruppen vs. 4 % i placebo-gruppen

Bivirkningsliste opstillet i tabelform

De bivirkninger, der er anført i tabel 1, er akkumuleret fra samlede data fra kliniske studier på intensivafdelinger.

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed, de hyppigste først, efter følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkninger**

Det endokrine system

Ikke kendt: Diabetes insipidus

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hyperglykæmi, hypoglykæmi

Ikke almindelig: Metabolisk acidose, hypoalbuminæmi

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Agitation

Ikke almindelig: Hallucination

Hjerte

Meget almindelig: Bradykardi1,2

Almindelig: Myokardieiskæmi eller myokardieinfarkt, takykardi

Ikke almindelig: Atrioventrikulært blok1, nedsat minutvolumen, hjertestop1

Vaskulære sygdomme

Meget almindelig: Hypotension1,2, hypertension1,2

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget almindelig: Respirationsdepression2,3

Ikke almindelig: Dyspnø, apnø

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme2, opkastning, mundtørhed2

Ikke almindelig: Abdominal distension

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Abstinenssyndrom, hypertermi

Ikke almindelig: Uvirksomt lægemiddel, tørst

1 Se punktet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

2 Bivirkninger som også sås i studier med vågen sedation

3 Frekvens ”almindelig” i studier på intensivafdelinger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Klinisk signifikant hypotension eller bradykardi skal behandles som beskrevet i pkt. 4.4.

Hos forholdsvis raske patienter, ikke indlagt på intensivafdeling, behandlet med dexmedetomidin, har bradykardi lejlighedsvist medført bradykardi med sinusarrest eller pause. Symptomerne responderede på elevation af underekstremiteter og antikolinergika såsom atropin eller glycopyrrolat. I enkeltstående tilfælde er bradykardi progredieret til perioder med asystoli hos patienter med eksisterende bradykardi. Der er også rapporteret tilfælde af hjertestop, hvor bradykardi eller atrioventrikulært blok ofte er gået forud.

Hypertension er sat i forbindelse med anvendelse af bolusdosis og denne reaktion kan reduceres ved at undgå bolusdosis eller ved at reducere infusionshastigheden eller størrelsen af bolusdosis.

Pædiatrisk population

Børn > 1 måned postnatalt, fortrinsvis post-operativt, er blevet vurderet ved behandling i op til 24 timer på intensivafdeling og udviste samme sikkerhedsprofil som voksne. Data fra nyfødte (gestationsalder 28‑44 uger) er meget begrænsede og er begrænset til vedligeholdelsesdoser < 0,2 mikrogram/kg/t. Der er i litteraturen rapporteret et enkelt tilfælde af hypotermisk bradykardi hos en nyfødt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er rapporteret adskillige tilfælde af dexmedetomidinoverdosis, både i kliniske studier og efter markedsføring. Den højeste rapporterede infusionshastighed af dexmedetomidin i disse tilfælde er på op til 60 mikrog/kg/t i 36 minutter og 30 mikrog/kg/t i 15 minutter hos henholdsvis et 20 måneder gammelt barn og hos en voksen. De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med overdosis, omfatter bradykardi, hypotension, hypertension, oversedation, respirationsdepression og hjertestop.

Behandling

I tilfælde af overdosis med kliniske symptomer bør dexmedetomidininfusionen reduceres eller stoppes. Forventede bivirkninger er primært kardiovaskulære og bør behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.4). Ved høj koncentration kan hypertension være mere fremtrædende end hypotension. I kliniske studier ophævedes tilfælde af sinusarrest spontant eller responderede på behandling med atropin og glycopyrrolat. I enkeltstående tilfælde af alvorlig overdosering, som medførte hjertestop, var genoplivning nødvendig.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, andre hypnotika og sedativa, ATC-kode: N05CM18.

Dexmedetomidin er en selektiv alpha-2-receptoragonist med et bredt område af farmakologiske egenskaber. Det har en sympatolytisk virkning via reduktion af noradrenalins frigørelse i de sympatiske nerveender. Den sederende virkning er medieret ved en reduceret tænding af locus coeruleus, den dominerende noradrenerge nukleus, som sidder i hjernestammen. Dexmedetomidin har analgetiske og anæstesi-/analgesi-besparende virkninger. Den kardiovaskulære virkning er dosisafhængig. Ved lavere infusionshastigheder dominerer de centrale virkninger og medfører nedsat pulsfrekvens og blodtryk. Med højere doser er forsnævring af blodkar en fremherskende virkning, som medfører en stigning i den vaskulære modstand og blodtryk, mens bradykardi er endnu mere udtalt.

Dexmedetomidin er relativt fri for respirationsdeprimerende virkninger, når det bliver givet som monoterapi til raske personer.

Til sedation af voksne patienter på intensivafdeling

I placebokontrollerede studier fra en postoperativ intensiv afdeling med en population, der tidligere var intuberet og sederet med midazolam eller propofol, reducerede Dexmedetomidin "Kalceks" signifikant behovet for både erstatningssedativa (midazolam og propofol) og opioider under sedering i op til 24 timer. De fleste patienter, som blev behandlet med dexmedetomidin, havde ikke behov for yderligere behandling med sedativa. Patienterne kunne med held ekstuberes uden at stoppe infusionen med Dexmedetomidin "Kalceks". Studier gennemført uden for intensivafdelingen bekræfter, at Dexmedetomidin "Kalceks" kan administreres sikkert til patienter uden endotracheal intubation forudsat at tilstrækkelig monitorering er tilgængelig.

Dexmedetomidin svarede til midazolam (forhold 1,07, 95 % Cl 0,971, 1,176) og propofol (forhold 1,00, 95 % Cl 0,922, 1,075) på det tidspunkt, hvor målet var at sedere en overvejende medicinsk population, som kræver forlænget, let til moderat sedering (RASS 0 til ‑3) på en intensivafdeling i op til 14 dage. Dexmedetomidin reducerede længden af den mekaniske ventilation sammenlignet med midazolam og nedsatte tiden til ekstuberingen sammenlignet med midazolam og propofol. Sammenlignet med både propofol og midazolam, var patienterne lettere at vække, mere kooperative og bedre i stand til at kommunikere, uanset om de havde smerter eller ej. Patienter, der blev behandlet med dexmedetomidin, havde hyppigere hypotension og bradykardi, men mindre hyppigt takykardi end dem, som fik midazolam, og havde hyppigere takykardi men lignende hypotension som hos patienter, der blev behandlet med propofol. Delirium målt efter CAM-ICU-skalaen var reduceret i et studie sammenlignet med midazolam, og delirium-relaterede bivirkninger var lavere med dexmedetomidin sammenlignet med propofol. Hos de patienter, hvor behandlingen blev stoppet på grund af utilstrækkelig sedation, blev der skiftet enten til propofol eller midazolam. Risikoen for utilstrækkelig sedation var forhøjet hos patienter, som inden skift var vanskelige at sedere med standardbehandling.

Evidens for virkning er set i et dosiskontrolleret studie på intensivafdelinger i en stor post-operativ population af børn i alderen 1 måned til ≤ 17 år. Omtrent 50 % af patienterne, der blev behandlet med dexmedetomidin, krævede ikke tillægsbehandling med midazolam under en gennemsnitlig behandlingsperiode på 20,3 timer (højst 24 timer). Data for behandling i > 24 timer er ikke tilgængelige. Data for nyfødte (gestationsalder 28-44 uger) er meget begrænsede og begrænset til lave doser (≤ 0,2 mikrogram/kg/t) (se pkt. 5.2 og 4.4). Nyfødte kan være specielt følsomme overfor Dexmedetomidin "Kalceks" bradykardielle virkning ved eksisterende hypotermi og ved en tilstand hvor det kardielle slagvolumen er afhængig af pulsfrevensen.

I dobbelt blindede komparator-kontrollerede ICU-studier var der hos patienter i behandling med dexmedetomidin (n=778) en forekomst af cortisolsuppression på 0,5 % sammenlignet med 0 % hos patienter i behandling med enten midazolam (n=338) eller propofol (n=275). Hændelsen blev rapporteret som let i 1 og moderat i 3 tilfælde.

Vågen sedation

Sikkerheden og effekten af dexmedetomidin til sedation af ikke-intuberede patienter før og/eller under kirurgiske og diagnostiske indgreb blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, kliniske multicenterstudier.

* Studie 1: Bestod af randomiserede patienter, der gennemgik elektive operationer/indgreb under overvåget anæstesi og lokal/regional anæstesi som modtog en stødinfusin dexmedetomidin, enten 1 mikrog/kg (n=129) eller 0,5 mikrog/kg (n=134) eller placebo (normalt saltvand) (n=63) givet over 10 minutter og efterfulgt af en vedligeholdelsesinfusion på initialt 0,6 mikrog/kg/time. Vedligeholdelsesinfusionen af studiemedicinen kunne titreres fra 0,2 mikrog/kg/time til 1 mikrog/kg/time. Andelen af patienter, der opnåede det ønskede sedationsniveau (observatørens vurdering af *Alertness/Sedation Scale* ≤ 4) uden behov for akut midazolam var 54 % af de patienter, der fik dexmedetomidin 1 mikrog/kg, og 40 % af de patienter der fik dexmedetomidin 0,5 mikrog/kg sammenlignet med 3 % af patienterne, der fik placebo. Risikofordelingen i forholdet mellem forsøgspersoner, der randomiseredes til dexmedetomidin 1 mikrog/kg gruppen og dexmedetomidin 0,5 mikrog/kg gruppen, og som ikke krævede akut midazolam, var hhv. 48 % (95 % CI: 37‑57 %) og 40 % (95% CI: 28‑48 %), sammenlignet med placebo. Median (interval) akut midazolam dosis var 1,5 (0,5‑7,0) mg i dexmedetomidin 1.0 mikrog/kg gruppen, 2,0 (0,5‑8,0) mg i 0,5 mikrog/kg dexmedetomidin gruppen og 4,0 (0,5‑14,0) mg i placebogruppen. Forskellen i median akutdosis midazolam i dexmedetomidin 1 mikrog/kg og dexmedetomidin 0,5 mikrog/kg gruppen sammenlignet med placebo var henholdsvis ‑3,1 mg (95 % CI: ‑3,8 − ‑2,5) og ‑2,7 mg (95 % CI: ‑3,3 − ‑2,1), til dexmedetomidins fordel. Median tid til første akutdosis var 114 minutter i dexmedetomidin 1,0 mikrog/kg gruppen, 40 minutter i dexmedetomidin 0,5 mikrog/kg gruppen og 20 minutter i placebogruppen.
* Studie 2: Bestod af randomiserede patienter, der gennemgik vågen fiberoptisk intubation under topikal anæstesi og som modtog en stødinfusion dexmedetomidin 1 mikrog/kg (n=55) eller placebo (normal saltvand) (n=50) givet over 10 minutter og efterfulgt af en fast vedligeholdelsesinfusion på 0,7 mikrog/kg/time. Patienter fik lov til at modtage redningsmidazolazol efter behov for at opnå og/eller opretholde en *Ramsay Sedation Scale* ≥ 2.

Effektresultater viste, at dexmedetomidin var mere effektivt end placebogruppen, når de blev sederet til ikke-intuberede patienter. Halvtreds tre procent (53 %) af patienterne, der fik dexmedetomidin, krævede ikke midazolam-redning mod 14 % af patienterne, der fik placebo.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dexmedetomidins farmakokinetik er blevet vurderet efter en kortids i.v.-administration til raske frivillige og langtidsinfusioner til patienter på intensivafdelinger.

Fordeling

Dexmedetomidin udviser en to‑kompartment dispositionsmodel. Hos raske frivillige udviser det en hurtig distributionsfase med en central estimeret distributionshalveringstid (t½α) på cirka 6 minutter. Den gennemsnitlige estimerede terminale eliminations­halveringstid (t½) er cirka 9 til 2,5 timer (min. 1,35, max. 3,68 timer) og gennemsnitligt estimeret *steady state‑*distributionsvolumen (Vss) er cirka 1,16 til 2,16 l/kg (90 til 151 liter). Plasmaclearance (Cl) har en gennemsnitlig estimeret værdi på 0,46 til 0,73 l/time/kg (35,7 til 51,1 l/time). Den gennemsnitlige legemsvægt associeret med disse Vss- og Cl-estimater var 69 kg.

Farmakokinetikken af dexmedetomidin i plasma er ens hos patienter på intensivafdelinger efter en infusion > 24 timer. De estimerede farmakokinetiske parametre er: t½ cirka 1,5 timer, Vss cirka 93 liter og Cl cirka 43 l/time. Dexmedetomidins farmakokinetik er lineær i dosisområdet fra 0,2 til 1,4 mikrog/kg/time og det akkumulerer ikke i behandlinger, der varer op til 14 dage. Dexmedetomidin har en plasmaproteinbinding på 94 %. Plasmaproteinbindingen er konstant i koncentrationsområdet fra 0,85 til 85 ng/ml. Dexmedetomidin binder sig både til human serumalbumin og alpha‑1‑syre glycoprotein med serumalbumin som det vigtigste bindingsprotein for dexemedetomidin i plasma.

Biotransformation og elimination

Dexmedetomidin elimineres ved ekstensiv metabolisering i leveren. Der findes tre typer af initial metaboliske reaktioner, direkte N-glukuronidering, direkte N-methylering og cytochrom P450 katalyseret oxidation. De mest udbredte cirkulerende metabolitter af dexmedetomidin er to isomere N‑glukuronider. Metabolit H‑1, N‑methyl 3‑hydroxymethyl dexmedtomidin O‑glucuronid, er ligeledes et betydende cirkulerende produkt af dexmedetomidins biotransformation. Cytochrom P450 katalyserer dannelsen af to mindre cirkulerende metabolitter, 3‑hydroxymethyl dexmedetomidin produceret ved hydroxylering ved 3‑methylgruppen af dexmedetomidin og H‑3 produceret ved oxidation i imidazolringen. Tilgængelige data tyder på, at dannelsen af de oxiderede metabolitter er medieret ved adskillige CYP-former (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 og CYP2C19). Disse metabolitter har ubetydende farmakologisk aktivitet.

Efter en i.v.-administration af radiomærket dexmedetomidin blev en gennemsnitlig radioaktivitet på 95 % genfundet i urinen og 4 % i faeces efter ni dage. De største metabolitter i urinen er de to isomere N‑glukuronider, som tilsammen udgør cirka 34 % af dosis og N‑methyl 3‑hydroxymethyl dexmedetomid O‑glukuronid, som udgør 14,51 % af dosis. De mindre metabolitter dexmedetomidincarboxylsyre, 3‑hydroxymethyl dexmedetomidin og dens O‑glukuronid udgør hver for sig 1,11 % til 7,66 % af dosis. Mindre end 1 % af den uomdannede modersubstans blev genfundet i urinen. Cirka 28 % af metabolitterne i urin er ikke identificerede mindre metabolitter.

Særlige populationer

Der er ikke observeret større farmakokinetiske forskelle baseret på køn eller alder.

Dexmedetomidins plasmaproteinbinding er nedsat hos personer med nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer. Den gennemsnitlige procentdel af ikke bundet dexmedetomidin i plasma er 8,5 % hos raske personer til 17,9 % hos personer med alvorligt nedsat leverfunktion.

Personer med varierende grader af nedsat leverfunktion (Child‑Pug Klasse A, B eller C) har en nedsat hepatisk clearance af dexmedetomidin og en forlænget plasmaelimination t½. De gennemsnitlige plasmaclearance værdier for ikke bundet dexmedetomidin hos personer med let, moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion var henholdsvis 59 %, 51 % og 32 % af de værdier, som blev observeret hos raske personer. Den gennemsnitlige t½ hos personer med let, moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion var forlænget med henholdsvis 3,9; 5,4 og 7,4 timer. Selvom dexmedetomidin administreres til virkning, kan det blive nødvendigt at overveje en reduktion af initial- og vedligeholdelsesdosis hos patienter med nedsat leverfunktion afhængigt af graden af funktionsnedsættelse og respons.

Dexmedetomidins farmakokinetik hos personer med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) er uændret i relation til raske personer.

Data for nyfødte (gestationsalder 28‑44 uger) til børn i alderen 17 år er begrænsede. Dexmedetomidins halveringstid synes at være den samme hos børn (1 måned til 17 år) som hos voksne, men højere hos nyfødte (under 1 måned). I aldersgruppen 1 måned til 6 år er den vægtjusterede plasmaclearance højere, men faldt hos ældre børn. Den vægtjusterede plasmaclearance hos nyfødte (under 1 måned) var lavere (0,9 l/t/kg) end hos de ældre grupper som følge af umodenhed. De tilgængelige data er opsummeret i nedenstående tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Gennemsnit (95 % CI) |
| Alder | N | Cl (l/t/kg) | t½ (t) |
| 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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet.

I studier af reproduktionstoksicitet havde dexmedetomidin ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotten, og der blev ikke set nogen teratogen virkning hos rotten eller kaninen. I studier med kaniner medførte intravenøs administration af 96 mikrog/kg/dag eksponeringer, som er tilsvarende de, der sås klinisk. Hos rotten medførte subkutan administration af den maksimale dosis på 200 mikrog/kg/dag en stigning i embryoføtal død og reducerede den føtale legemsvægt. Disse virkninger var forbundet med en tydelig maternel toksicitet. Reduceret føtal legemsvægt blev ligeledes observeret i et fertilitetsstudie med rotter med doser på 18 mikrog/kg/dag og var ved doser på 54 mikrog/kg/dag ledsaget af forsinket ossifikation. De observerede eksponerings­niveauerne hos rotten ligger under det kliniske eksponeringsområde.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Kompatibilitetsstudier har vist et potentiale for adsorption af dexmedetomidin til nogle typer af naturgummi. Selvom demedetomidin doseres til virkning, tilrådes det at anvende komponenter med syntetiske pakninger eller overtrukne naturgummipakninger.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet ampul: 5 år.

Uåbnet hætteglas: 2 år.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet af de fortyndede infusioner er dokumenteret i 36 timer ved

25 °C og ved nedkølede betingelser (2 °C-8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og -betingelser inden anvendelse på brugerens eget ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I farveløs glasampul på 2 ml med OPC (One-Point-Cut).

Type I farveløst hætteglas (4 ml eller 10 ml fyldevolumen) lukket med bromobutyl­gummipropper og forseglet med aluminiumsafsegling.

Pakningsstørrelser

5 og 25 ampuller med 2 ml.

1 og 4 hætteglas med 4 ml.

1 og 4 hætteglas med 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ampul og hætteglas er kun beregnet til anvendelse hos en enkelt patient.

Tilberedning af infusionsvæske

Dexmedetomidin "Kalceks" kan fortyndes med glucose 50 mg/ml (5 %), Ringer, Ringer‑lactat, mannitol eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at opnå den ønskede koncentration på enten 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml før administrationen. I tabellen nedenfor ses hvilke volumina, der er nødvendige for tilberedning af infusionsvæsken.

**Såfremt den ønskede koncentration er 4 mikrogram/ml**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Volumen af Dexmedetomidin "Kalceks" 100 mikrogram/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning** | **Volumen af diluent** | **Totalt infusionsvolumen** |
| 2 ml | 48 ml | 50 ml |
| 4 ml | 96 ml | 100 ml |
| 10 ml | 240 ml | 250 ml |
| 20 ml | 480 ml | 500 ml |

**Såfremt den ønskede koncentration er 8 mikrogram/ml**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Volumen af Dexmedetomidin "Kalceks" 100 mikrogram/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning** | **Volumen af diluent** | **Totalt infusionsvolumen** |
| 4 ml | 46 ml | 50 ml |
| 8 ml | 92 ml | 100 ml |
| 20 ml | 230 ml | 250 ml |
| 40 ml | 460 ml | 500 ml |

Infusionsvæsken skal rystes let for at blive blandet godt.

Dexmedetomidin "Kalceks" skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Dexmedetomidin "Kalceks" har vist kompatibilitet ved administrationen sammen med følgende intravenøse væsker og lægemidler

Ringer‑lactat, glucoseinjektionsvæske 50 mg/ml (5 %), natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), mannitol 200 mg/ml (20 %), thiopentalnatrium, etomidat, vecuroniumbromid, pancuroniumbromid, succinylcholin, atracuriumbesylat, mivacuriumchlorid, rocuroniumbromid, glycopyrrolatbromid, phenylephrinhydrochlorid, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morphinsulfat, fentanylcitrat og plasmasubstitutter.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS Kalceks

Krustpils iela 71E

1057 Riga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61087

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. september 2023