

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexmedetomidine EQL Pharma 100 mikrogrammaa/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää deksmedetomidinihydrokloridia vastaten 100 mikrog deksmedetomidiinia.

Yksi 2 ml ampulli sisältää 200 mikrogrammaa deksmedetomidiinia.

Yksi 4 ml injektiopullo sisältää 400 mikrogrammaa deksmedetomidiinia.

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 1 000 mikrogrammaa deksmedetomidiinia.

Lopullisen liuoksen pitoisuus on laimennuksen jälkeen joko 4 mikrog/ml tai 8 mikrog/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön liuos (pH 4,5–7,0).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla, jotka eivät tarvitse syvempää sedaatiota kuin tasoa, jossa potilas on heräteltävissä puhuttelemalla (vastaa Richmond Agitation-Sedation Scale- eli RASS-asteikolla pisteitä 0 – –3).

Sedaatio aikuisilla intuboitomattomilla potilailla ennen sellaisia diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä ja/tai sellaisten toimenpiteiden aikana, jotka vaativat sedaatiota (toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä).

4.2 Annostus ja antotapa

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla, jotka eivät tarvitse syvempää sedaatiota kuin tasoa, jossa potilas on heräteltävissä puhuttelemalla (vastaa Richmond Agitation-Sedation Scale- eli RASS-asteikolla pisteitä 0 – –3)

Vain sairaalakäyttöön. Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta saavat antaa vain tehohoitopotilaiden hoitoon perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset.

Annostus

Jo intuboiduille ja sedatoiduille potilaille voidaan vaihtaa deksmedetomidiini aluksi infuusionopeudella 0,7 mikrog/kg/h. Sen jälkeen annosta voidaan potilaan vasteen mukaan muuttaa asteittain annosvälillä 0,2–1,4 mikrog/kg/h, kunnes saavutetaan haluttu sedaatiotaso. Heikkokuntoisten potilaiden kohdalla on harkittava pienempää infuusion aloitusnopeutta. Deksmedetomidiini on hyvin voimakasvaikutteinen, ja infuusionopeus ilmoitetaan **tuntia** kohti. Annoksen muuttamisen jälkeen voi kestää jopa tunnin, ennen kuin vakaa sedaatiotaso taas saavutetaan.

Enimmäisannos

Enimmäisannosta 1,4 mikrog/kg/h ei saa ylittää. Jos deksmedetomidiniin enimmäisannoksella ei saavuteta riittävää sedaatiota, on siirryttävä käyttämään vaihtoehtoista sedatiivia.

Dexmedetomidine EQL Pharma-valmisteen kyllästysannoksen käyttöä ei suositella tehohoitopotilaiden sedaatioissa, koska siihen liittyy haittavaikutusten lisääntymistä. Propofolia tai midatsolaamia voidaan antaa tarvittaessa, kunnes deksmedetomidiniin kliiniset vaikutukset tulevat esiin.

Käyttöaika

Dexmedetomidine EQL Pharma-valmisteen käytöstä yli 14 päivän ajan ei ole kokemusta. Dexmedetomidine EQL Pharma-valmisteen tätä pidempää käyttöä on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

Sedaatio aikuisilla intuboimattomilla potilailla ennen sellaisia diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä ja/tai sellaisten toimenpiteiden aikana, jotka vaativat sedaatiota (toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä)

Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat perehtyneet leikkaussalissa tai diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä tehtävään anestesiaan. Kun Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta käytetään sedaatioon potilaan ollessa hereillä, henkilön, joka ei osallistu diagnostisen tai kirurgisen toimenpiteen toteuttamiseen, on seurattava potilasta jatkuvasti. Potilasta on seurattava jatkuvasti hypotension, hypertension, bradykardian, hengityslaman, hengitystieobstruktion, apnean, hengenahdistuksen ja/tai happidesaturaaation varhaisten merkkien varalta (ks. kohta 4.8).

Lisähapetta on oltava saatavilla ja sitä on annettava välittömästi, jos aiheellista. Happisaturaatiota on seurattava pulssioksimetrillä.

Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta annetaan aloitusinfuusiona ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona. Toimenpiteen mukaan samanaikainen paikallispuudutus tai analgesia saattaa olla tarpeen toivotun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Lisäanalgeetteja tai -sedatiiveja (esim. opioideja, midatsolaamia tai propofolia) suositellaan, jos toimenpide on kivulias tai syvempi sedaatio on tarpeen. Dexmedetomidine EQL Pharma-valmisteen farmakokineettinen jakautumisen puoliintumisaika on arviolta noin 6 minuuttia. Tämä voidaan ottaa huomioon muiden annettujen lääkkeiden vaikutusten lisäksi arvioitaessa asianmukaista aikaa, joka tarvitaan annoksen titraamiseen Dexmedetomidine EQL Pharma-valmisteen toivotun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

Toimenpidesedaation aloittaminen

Aloitusinfuusio 1,0 mikrog/kg 10 minuutin aikana. Jos kyseessä on vähemmän invasiivinen toimenpide, kuten silmäleikkaus, aloitusinfuusioksi voi soveltua 0,5 mikrog/kg 10 minuutin aikana.

Toimenpidesedaation ylläpito

Ylläpitoinfuusio aloitetaan yleensä annostuksella 0,6–0,7 mikrog/kg/h ja titrataan toivotun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi annoksella 0,2–1 mikrog/kg/h. Ylläpitoinfuusion nopeutta säädetään sedaation tavoitetason saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2). Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurentunut hypotension riski (ks. kohta 4.4), mutta saatavilla oleva rajallinen tieto toimenpidesedaatiosta ei viittaa hypotension selkeään annosriippuvuuteen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Deksmedetomidiini metaboloituu maksassa, joten sitä on käytettävä varoen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Heillä voidaan harkita pienemmän ylläpitoannoksen käyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Dexmedetomidine EQL Pharma-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Dexmedetomidine EQL Pharma on annettava laimennettuna infuusiona laskimoon infuusiolaitteistolla. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

II–III asteen AV-katkos (ilman tahdistinta).

Kontrolloimaton hypotensio.

Akuutit aivoverenkiertohäiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuranta

Dexmedetomidine EQL Pharma on tarkoitettu käytettäväksi tehohoidossa, leikkaussalissa ja diagnostisten toimenpiteiden aikana. Käyttöä muissa olosuhteissa ei suositella. Kaikkien potilaiden sydämen toimintaa on monitoroitava jatkuvasti Dexmedetomidine EQL Pharma-infusion aikana. Hengitystä on seurattava hengityslaman ja joissain tapauksissa hengityskatkoksen riskin takia, jos potilasta ei ole intuboitu (ks. kohta 4.8).

Deksmedetomidiinin käytön jälkeen toipumiseen kuluneen ajan on ilmoitettu olevan noin yksi tunti. Kun valmistetta käytetään polikliinisesti, potilaan tarkkaa seuranta on jatkettava vähintään tunnin ajan (tai pidempään potilaan tilan perusteella). Sairaalaseuranta on jatkettava tämän jälkeen vielä tunnin ajan potilaan turvallisuuden varmistamiseksi.

Yleiset varotoimet

Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta ei saa antaa bolusannoksena, eikä kyllästysannosta suositella tehohoidossa. Tästä syystä on valmistauduttava käyttämään vaihtoehtoista sedatiivia agitaation hoitoon tai toimenpiteiden aikana, etenkin hoidon ensimmäisten tuntien aikana. Toimenpidesedaation aikana voidaan antaa muuta sedatiivia pienenä bolusannoksena, jos sedaatiotasoa on syvennettävä nopeasti.

Joidenkin Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta saaneiden potilaiden on stimuloitaessa havaittu olevan heräteltävissä ja valppaita. Tätä ei ole syytä pitää merkinä hoidon tehottomuudesta, jos muita kliinisiä oireita ja löydöksiä ei ole.

Deksmedetomidini ei yleensä aiheuta syvää sedaatiota, ja potilaat ovat helposti heräteltävissä. Tästä syystä deksmedetomidini ei sovi potilaille, jotka eivät siedä tällaista vaikutusprofiilia, kuten potilaille, jotka tarvitsevat jatkuvaa syvää sedaatiota.

Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta ei tulisi käyttää yleisanestesian induktioon intubaatiota varten eikä sedaatioon lihasrelaksanttien käytön aikana.

Toisin kuin joillakin muilla sedatiiveilla, deksmedetomidinilla ei ole kouristuksia ehkäisevää vaikutusta, eikä se niin ollen estä perussairauksiin liittyvää kohtaustoimintaa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos deksmedetomidinia käytetään yhdessä muiden sedatiivisten tai kardiovaskulaariseen toimintaan vaikuttavien aineiden kanssa, sillä additiivisia vaikutuksia saattaa esiintyä.

Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta ei suositella potilaan säätelyssä sedaatioon. Riittäviä tietoja ei ole saatavilla.

Kun Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta käytetään polikliinisesti, potilas kotiutetaan normaalisti soveltuvan kolmannen osapuolen huollettavaksi. Potilasta on neuvottava olemaan ajamatta ja tekemättä muita vaarallisia toimia ja mahdollisuuksien mukaan välttämään muiden mahdollisesti sedatoivien aineiden käyttöä (esim. bentsodiatsepiinit, opioidit, alkoholi) deksmedetomidinin havaittujen vaikutusten, toimenpiteen, samanaikaisten lääkitysten, iän ja potilaan tilan perusteella määriteltävän ajanjakson ajan.

Varovaisuutta on noudatettava, kun deksmedetomidinia annetaan iäkkäille potilaille. Yli 65-vuotiaat potilaat saattavat olla alttiimpia hypotensiolle toimenpidettä varten annettavan deksmedetomidinin käytön yhteydessä (aloitusannos mukaan lukien). Annoksen pienentämistä on harkittava. Ks. kohta 4.2.

Kuolleisuus ≤65-vuotiailla tehohoitopotilailla

Pragmaattiseen, satunnaistettuun, kontrolloituun SPICE III -tutkimukseen osallistui 3 904 kriittisesti sairaasta aikuista tehohoitopotilasta, joilla deksmedetomidinia käytettiin ensisijaisena sedatiivina ja sitä verrattiin tavanomaiseen hoitoon. Tutkimuksessa ei havaittu kokonaisuutena ajatellen eroa 90 vuorokauden kuolleisuudessa deksmedetomidiniryhmän ja tavanomaisen hoitoryhmän välillä (kuolleisuus molemmissa ryhmissä 29,1 %). Sen sijaan tutkimuksessa havaittiin iän heterogeeninen vaikutus kuolleisuuteen. Deksmedetomidini oli yhteydessä suurempaan kuolleisuuteen ≤65-vuotiaiden ikäryhmässä (ristisuhde 1,26; 95 % luottamusväli 1,02–1,56) verrattuna muihin sedatiiveihin. Mekanismeja ei tunneta, mutta iän heterogeeninen vaikutus kuolleisuuteen oli selkein, kun deksmedetomidinia käytettiin potilailla, jotka olivat sairaalahoitossa muista kuin postoperatiivisista syistä ja vaikutus suureni APACHE II -pisteiden suurenemisen ja alemman iän myötä. Löydöksiä on punnittava suhteessa deksmedetomidinin odotettavissa olevaan kliiniseen hyötyyn verrattuna muihin sedatiiveihin nuoremmilla potilailla.

Sydän- ja verisuonivaikutukset ja varotoimet

Deksmedetomidini alentaa syketiheyttä ja verenpainetta sentraalisen sympatolyttisen vaikutuksen välityksellä, mutta suurempina pitoisuuksina se aiheuttaa perifeeristä vasokonstriktiota, joka johtaa hypertensioon (ks. kohta 5.1). Tästä syystä deksmedetomidini ei sovi potilaille, joiden kardiovaskulaarinen tila on hyvin epästabili.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa deksmedetomidiniä potilaille, joilla on entuudestaan bradykardia. Dexmedetomidine EQL Pharma-valmisteen käytöstä on hyvin rajallisesti tietoa potilailla, joiden syketiheys on < 60 lyöntiä/min. Näiden potilaiden kohdalla on noudatettava erityistä varovaisuutta. Bradykardia ei normaalisti vaadi hoitoa, mutta reagoi yleensä tarvittaessa antikolinergiseen lääkitykseen tai annoksen pienentämiseen. Potilaat, joilla on hyvä fyysinen kunto ja hidaskeskeytyminen, saattavat olla erityisen herkkiä alfa-2-agonistien bradykardiaa aiheuttaville vaikutuksille, ja ohimeneviä sinus pysähdyksiä on ilmoitettu. Myös sydämenpysähdystapauksia, joita on usein edeltänyt bradykardia tai eteis-kammiokatkos, on ilmoitettu (ks. kohta 4.8).

Deksmedetomidiniin hypotensiivinen vaikutus saattaa olla merkittävämpi potilailla, joilla on jo ennestään hypotensio (etenkin, jos potilas ei reagoi vasopressoreihin), hypovolemia, krooninen hypotensio tai pienentynyt toiminnallinen reservi, kuten potilailla, joilla on vaikea kammio toiminnan häiriö, ja iäkkäillä potilailla. Erityinen varovaisuus on aiheellista näissä tapauksissa (ks. kohta 4.3). Hypotensio ei yleensä vaadi erityishoitoa, mutta tarvittaessa on oltava valmius annoksen pienentämiseen, nesteytykseen ja/tai vasokonstriktorien käyttöön.

Potilaiden, joiden perifeerisen autonomisen hermoston toiminta on heikentynyt (esim. selkäydinvaurion vuoksi), hemodynaamikka saattaa muuttua voimakkaammin deksmedetomidiniin aloituksen jälkeen, ja näitä potilaita tulisi hoitaa varoen.

Ohimenevää hypertensiota on havaittu pääasiassa kyllästysannoksen aikana liittyen deksmedetomidiniin perifeerisiin vasokonstriktiivisiin vaikutuksiin. Kyllästysannosta ei suositella tehohoito potilaiden sedaatioissa. Hypertension hoito ei ole yleensä ollut tarpeen, mutta jatkuvan infuusion hidastaminen saattaa olla aiheellista.

Suurempien pitoisuuksien aiheuttamalla paikallisella vasokonstriktiolla saattaa olla suurempi merkitys potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai vaikea aivoverisuonisairaus. Heidän tilaansa on seurattava tarkasti. Annoksen pienentämistä tai annon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla on sydänlihaskasvun tai aivoiskemian merkkejä.

Varovaisuutta suositellaan mahdollisen suurentuneen hypotensio- ja bradykardiariskin takia, kun deksmedetomidiniä annetaan samanaikaisesti spinaali- tai epiduraalianestesian kanssa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla hoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä hidastuneesta deksmedetomidiniin puhdistumasta johtuen liian suuri annostus voi suurentaa haittavaikutusten ja liiallisen sedaation riskiä tai pitkittää valmisteen vaikutusta.

Potilaat, joilla on neurologisia häiriöitä

Deksmedetomidiniin käytöstä vaikeissa neurologisissa tiloissa (kuten päävamman yhteydessä ja neurokirurgisen toimenpiteen jälkeen) on vain rajallisesti kokemusta. Valmistetta on käytettävä näissä tilanteissa varoen, etenkin, jos syvä sedaatio on tarpeen. Deksmedetomidini saattaa heikentää aivoverenkiertoa ja laskea aivopainetta, mikä on otettava huomioon hoitoa valittaessa.

Muut varotoimet

Alfa-2-agonistien käyttöön on harvoin liittynyt vieroitusoireita, kun pitkäaikainen käyttö on lopetettu äkillisesti. Tämä mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee agitaatiota ja hypertensiota pian deksmedetomidiniin käytön lopettamisen jälkeen.

Deksmedetomidini saattaa aiheuttaa hypertermiaa, johon eivät tehoa tavanomaiset jäähdytysmenetelmät. Deksmedetomidinihoito on lopetettava, jos potilaalla on pitkittynyttä selittämätöntä kuumetta. Deksmedetomidinihoitoa ei suositella malignille hypertermialle herkille potilaille.

Diabetes insipidusta on ilmoitettu deksmedetomidinihoidon yhteydessä. Jos polyuriaa esiintyy, suositellaan deksmedetomidinihoidon lopettamista ja seerumin natriumpitoisuuden ja virtsan osmolaliteetin tutkimista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Deksmedetomidiniin samanaikainen käyttö anestesia-aineiden, sedatiivien, unilääkkeiden ja opioidien kanssa aiheuttaa todennäköisesti vaikutusten voimistumista. Tämä koskee mm. sedatiivisia, anesteettisia ja sydän- ja hengitystoimintaan kohdistuvia vaikutuksia. Spesifiset tutkimukset ovat vahvistaneet voimistuneita vaikutuksia isofluraanin, propofolin, alfentaniilin ja midatsolaamin käytön yhteydessä.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu deksmedetomidiniin ja isofluraanin, propofolin, alfentaniilin ja midatsolaamin välillä. Samanaikaisen käytön yhteydessä voi olla tarpeen pienentää deksmedetomidiniin tai samanaikaisesti käytettävän anestesia-aineen, sedatiivin, unilääkkeen tai opioidin annosta mahdollisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten vuoksi.

Deksmedetomidiniin kykyä estää CYP-entsyymejä (esim. CYP2B6-entsyymiä) on tutkittu ihmisen maksamikrosomeilla (inkubaatiotutkimuksissa). *In vitro* -tutkimus viittaa siihen, että deksmedetomidiniinilla ja pääasiassa CYP2B6-välitteisesti metaboloituvilla substraateilla voi olla yhteisvaikutuksia *in vivo*.

Deksmedetomidiniin havaittiin indusoivan CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymejä *in vitro*, eikä *in vivo* -induktion mahdollisuutta voida sulkea pois. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

Hypotensiivisten ja bradykardiaa aiheuttavien vaikutusten mahdollinen voimistuminen on otettava huomioon potilailla, jotka saavat muita kyseisiä vaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esim. beetasalpaajia. Esmololilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa additiiviset vaikutukset olivat kuitenkin vähäisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja deksmedetomidiniin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa deksmedetomidiniinilla.

Imetys

Deksmedetomidini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta pitoisuus on havaitsemisrajan alapuolella, kun hoidon lopettamisesta on kulunut 24 tuntia. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Dexmedetomidine EQL Pharma-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa deksmedetomidini ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Tietoa vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta ja tekemättä muita vaarallisia toimia asianmukaisen ajanjakson ajan sen jälkeen, kun Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta on käytetty toimenpidesedaatioissa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla

Deksmedetomidiniin käytön yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia tehohoitopotilailla ovat hypotensio (noin 25 %:lla potilaista), hypertensio (noin 15 %:lla) ja bradykardia (noin 13 %:lla). Hypotensio (noin 1,7 %:lla potilaista) ja bradykardia (noin 0,9 %:lla) olivat myös yleisimmät deksmedetomidiniin liittyneet vakavat haittavaikutukset satunnaistetuilla tehohoitopotilailla.

Toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä

Deksmedetomidinilla toteutetun toimenpidesedaation yhteydessä yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä (vaiheen III tutkimusten tutkimussuunnitelmiin sisältyivät etukäteen määritellyt rajat, jolloin verenpaineen, hengitystiheyden ja syketiheyden muutokset ilmoitettiin haittatapahtumiksi).

- hypotensio (55 % deksmedetomidiniryhmässä vs. 30 % lumeryhmässä, kun midatsolaamia ja fentanylä käytettiin varalääkityksenä)
- hengityslama (38 % deksmedetomidiniryhmässä vs. 35 % lumeryhmässä, kun midatsolaamia ja fentanylä käytettiin varalääkityksenä)
- bradykardia (14 % deksmedetomidiniryhmässä vs. 4 % lumeryhmässä, kun midatsolaamia ja fentanylä käytettiin varalääkityksenä).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisten, tehohoitoa koskevien tutkimusten yhdistetyistä tiedoista.

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain yleisimmästä alkaen seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Umpieritys

Esiintymistiheys tuntematon: diabetes insipidus

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Yleiset: hyperglykemia, hypoglykemia
Melko harvinaiset: metabolinen asidoosi, hypoalbuminemia

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: agitaatio
Melko harvinaiset: aistiharhat

Sydän

Hyvin yleiset:	bradykardia ^{1,2}
Yleiset:	sydänlihaskemia tai sydäninfarkti, takykardia
Melko harvinaiset:	eteis-kammiokatos ¹ , sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen, sydämenpysähdys ¹

Verisuonisto

Hyvin yleiset:	hypotensio ^{1,2} , hypertensio ^{1,2}
----------------	--

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleiset:	hengityslama ^{2,3}
Melko harvinaiset:	hengenahdistus, hengityskatos

Ruoansulatuselimistö

Yleiset:	pahoinvointi ² , oksentelu, suun kuivuus ²
Melko harvinaiset:	vatsan turvotus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset:	vieroitusoireet, hypertermia
Melko harvinaiset:	hoidon tehottomuus, jano

¹ Ks. kohta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus”

² Haittavaikutus havaittiin myös toimenpidesedaatiotutkimuksissa

³ Ilmaantuvuus ”yleinen” tehohoitopotilaiden sedaatiotutkimuksissa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisesti merkittävä hypotensio tai bradykardia on hoidettava kohdassa 4.4 kuvattujen ohjeiden mukaisesti.

Suhteellisen terveillä deksmedetomidiniä saaneilla ei-tehohoitopotilailla bradykardia on joskus aiheuttanut sinuspysähdysten tai sinustoiminnan hetkellisen tauon. Oireet reagoivat jalkojen kohottamiseen ja antikolinergisiin lääkkeisiin, kuten atropiiniin ja glykopyrrolaattiin. Yksittäistapauksissa bradykardia on edennyt asystolejaksoksi potilailla, joilla on entuudestaan bradykardia. Myös sydämenpysähdystapauksia, joita on usein edeltänyt bradykardia tai eteis-kammiokatos, on ilmoitettu.

Kyllästysannoksen käyttöön on liittynyt hypertensiota, jota voidaan vähentää välttämällä kyllästysannoksen käyttöä, hidastamalla infuusionopeutta tai pienentämällä kyllästysannosta.

Pediatriset potilaat

Hoidon käyttöä teho-osasto-olosuhteissa enintään 24 tunnin ajan on arvioitu > 1 kk ikäisillä lapsilla lähinnä leikkausten jälkeen. Turvallisuusprofiili oli näillä potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Tiedot valmisteen käytöstä vastasyntyneillä (28–44 raskausviikkoa) ovat erittäin vähäisiä ja koskevat vain ≤ 0,2 mikrog/kg/h ylläpitoannoksia. Kirjallisuudessa on raportoitu yksi hypoterminen bradykardiatapaus vastasyntyneellä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Oireet

Useita deksmedetomidiniin yliannostuksia on raportoitu sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoilletulon jälkeen. Suurimmat ilmoitetut deksmedetomidiniin infuusionopeudet näissä tapauksissa ovat olleet enintään 60 mikrog/kg/h 36 minuutin ajan 20 kk ikäisellä lapsella ja 30 mikrog/kg/h 15 minuutin ajan aikuisella. Näissä tapauksissa yliannostuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat bradykardia, hypotensio, hypertensio, liiallinen sedaatio, hengityslama ja sydämenpysähdys.

Hoito

Jos yliannostukseen liittyy kliinisiä oireita, deksmedetomidini-infuusiota on hidastettava tai se on keskeytettävä. Odotettavissa olevat vaikutukset ovat ensisijaisesti kardiovaskulaarisia, ja ne tulee hoitaa kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4). Korkeilla pitoisuuksilla hypertensio saattaa olla merkittävämpää kuin hypotensio. Kliinisissä tutkimuksissa sinuspysähdykset korjautuivat itsestään tai reagoivat atropiini- ja glykopyrrolaattihoitoon. Elvytystä tarvittiin yksittäistapauksissa, joissa huomattava yliannostus johti sydämenpysähdykseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut unilääkkeet, ATC-koodi: N05CM18

Deksmedetomidini on selektiivinen alfa-2-agonisti, jolla on useita farmakologisia ominaisuuksia. Sen sympatolyttinen vaikutus johtuu siitä, että noradrenaliinin vapautuminen sympaattisista hermopäätteistä vähenee. Sedatiiviset vaikutukset välittyvät locus coeruleuksen (aivoringossa sijaitseva tärkein noradrenerginen tumake) aktiopotentiaaliheyden hidastumisen kautta. Deksmedetomidinilla on analgeettisia ja anesteettisiä / analgesian tarvetta vähentäviä vaikutuksia. Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat annosriippuvaisia. Hitaammalla infuusionopeudella sentraaliset vaikutukset ovat vallitsevia ja johtavat syketiheyden ja verenpaineen alenemiseen. Suuremmilla annoksilla perifeeriset vasokonstriktiiviset vaikutukset ovat vallitsevia, mikä suurentaa systeemistä verisuonivastusta ja kohottaa verenpainetta, kun taas bradykardiaa aiheuttava vaikutus korostuu entisestään. Deksmedetomidinilla ei juuri ole hengitystä lamaavia vaikutuksia, kun sitä annetaan monoterapiana terveille henkilöille.

Sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa postoperatiivisilla, aiemmin intuboiduilla ja midatsolaamilla tai propofolilla sedatoiduilla tehohoitopotilailla Dexmedetomidine EQL Pharma vähensi merkittävästi sekä varalääkityksenä käytettävän sedatiivin (midatsolaami tai propofoli) että opioidien tarvetta enintään 24 tuntia kestäväen sedaation aikana. Useimmat deksmedetomidiniä saaneet potilaat eivät tarvinneet muuta sedatiivista hoitoa. Potilaat pystyttiin ekstuboimaan onnistuneesti keskeyttämättä Dexmedetomidine EQL Pharma-infuusiota. Muualla kuin tehohoitoloissa tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että Dexmedetomidine EQL Pharma-valmistetta voidaan antaa turvallisesti intuboitomattomille potilaille, jos riittävästä monitoroinnista huolehditaan.

Sedaation tavoitealueella oloaika oli deksmedetomidiniä käytettäessä samaa luokkaa kuin

midatsolaamilla (suhde 1,07; 95 % lv 0,971, 1,176) ja propofolilla (suhde 1,00; 95 % lv 0,922, 1,075), kun käyttöä arvioitiin lähinnä ei-kirurgisilla potilailla, jotka tarvitsivat pitkäkestoista, kevyttä tai kohtalaista sedaatiota (RASS 0 – -3) teho-osastolla enintään 14 päivän ajan. Deksmetomidini lyhensi hengityskonehoidon kesto midatsolaamiin verrattuna ja ekstubaatioon kuluva aikaa midatsolaamiin ja propofoliin verrattuna. Sekä propofoliin että midatsolaamiin verrattuna potilaat olivat helpommin heräteltävissä ja yhteistyökykyisempiä ja pystyivät paremmin kertomaan, oliko heillä kipuja. Deksmetomidini saaneilla potilailla oli useammin hypotensiota ja bradykardiaa, mutta vähemmän takykardiaa kuin midatsolaamia saaneilla potilailla. Deksmetomidini saaneilla oli useammin takykardiaa, mutta yhtä usein hypotensiota kuin propofolia saaneilla potilailla. CAM-ICU-menetelmällä arvioitu delirium väheni deksmedetomidinilla tutkimuksessa, jossa sitä verrattiin midatsolaamiin. Deliriumiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin deksmedetomidinilla kuin propofolilla. Potilaat, jotka poistettiin tutkimuksesta riittämättömän sedaation takia, siirrettiin joko propofoli- tai midatsolaamihoitoon. Riittämättömän sedaation riski oli suurentunut potilailla, joita oli vaikea sedatoida tavanomaisella hoidolla juuri ennen lääkityksen vaihtamista.

Valmisteen tehosta 1 kk – ≤ 17 v ikäisillä lapsilla saatiin näyttöä kontrolloiduilla annoksilla tehdyssä tehohoitotutkimuksessa, jossa oli lähinnä postoperatiivisia potilaita. Noin 50 % deksmedetomidinihoitoa saaneista potilaista ei tarvinnut midatsolaamia varalääkkeenä. Hoidon mediaanikesto oli 20,3 h, eikä hoitoa annettu yli 24 tunnin ajan. Yli 24 tuntia kestävästä hoidosta ei ole tietoja. Tiedot valmisteen käytöstä vastasyntyneillä (28–44 raskausviikkoa) ovat erittäin vähäisiä ja koskevat vain pieniä annoksia (≤ 0,2 mikrog/kg/h) (ks. kohdat 5.2 ja 4.4). Vastasyntyneet saattavat olla erityisen herkkiä Dexmedetomidine EQL Pharma-valmisteen bradykardiaa aiheuttaville vaikutuksille, jos heillä on hypotermiaa tai jos sydämen minuuttitilavuus on syketiheydestä riippuvainen.

Tehohoitopotilailla tehdyissä, kaksoissokkoutetuissa, vertailuvalmisteella kontrolloiduissa tutkimuksissa kortisolisuppression ilmaantuvuus oli deksmedetomidiniryhmässä (n = 778) 0,5 % ja sekä midatsolaami- (n = 338) että propofoliryhmässä (n = 275) 0 %. Tapahtuman vaikeusaste oli yhdessä tapauksessa lievä ja kolmessa tapauksessa keskivaikea.

Toimenpidesedaatio / sedaatio potilaan ollessa hereillä

Deksmetomidiniin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin sedaatiossa intuboitomattomilla potilailla ennen kirurgisia ja diagnostisia toimenpiteitä ja/tai niiden aikana kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa.

Tutkimuksessa 1 potilaat, joille tehtiin elektiivinen leikkaus/toimenpide valvotussa anestesiassa ja paikallispuudutuksessa / regionaalissa anestesiassa, satunnaistettiin saamaan deksmedetomidiniä aloitusinfuusiona joko 1 mikrog/kg (n = 129) tai 0,5 mikrog/kg (n = 134) tai lumetta (fysiologista suolaliuosta; n = 63) 10 minuutin aikana ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona, joka aloitettiin annostuksella 0,6 mikrog/kg/h. Tutkimuslääkkeen ylläpitoinfuusio voitiin titrata tasolta 0,2 mikrog/kg/h tasolle 1 mikrog/kg/h. Sedaation tavoitetaso (OAAS-pisteet [Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale] ≤ 4) ilman varalääke midatsolaamin käyttötarvetta saavutettiin 54 %:lla potilaista, jotka saivat deksmedetomidiniä 1 mikrog/kg, ja 40 %:lla potilaista, jotka saivat deksmedetomidiniä 0,5 mikrog/kg. Lumetta saaneilla tavoitetaso saavutettiin 3 %:lla. Varalääke midatsolaamia tarvitsemattomien tutkittavien osuuden riskiero lumeryhmään verrattuna oli deksmedetomidini 1 mikrog/kg -ryhmään satunnaistetuilla 48 % (95 % lv: 37–57 %) ja deksmedetomidini 0,5 mikrog/kg -ryhmään satunnaistetuilla 40 % (95 % lv: 28–48 %). Varalääke midatsolaamin annoksen mediaani (annosalue) oli 1,5 mg (0,5–7,0 mg) deksmedetomidini 1,0 mikrog/kg -ryhmässä, 2,0 mg (0,5–8,0 mg) deksmedetomidini 0,5 mikrog/kg -ryhmässä ja 4,0 mg (0,5–14,0 mg) lumeryhmässä. Varalääke midatsolaamin keskiannoksen ero lumeeseen verrattuna olidexmedetomidini 1 mikrog/kg -ryhmässä -3,1 mg (95 % lv: -3,8; -2,5) ja deksmedetomidini 0,5 mikrog/kg -ryhmässä -2,7 mg (95 % lv: -3,3; -2,1). Tulokset olivat suotuisat deksmedetomidiniin kannalta. Ensimmäiseen varalääkeannokseen kuluneen ajan mediaani oli 114 minuuttia deksmedetomidini 1,0 mikrog/kg -ryhmässä, 40 minuuttia deksmedetomidini 0,5 mikrog/kg -ryhmässä ja 20 minuuttia lumeryhmässä.

Tutkimuksessa 2 potilaat, joille tehtiin intubaatio kuituoptiikkaa käyttäen paikallispuudutuksessa potilaan ollessa hereillä, satunnaistettiin saamaan deksmedetomidiinia aloitusinfuusiona 1 mikrog/kg (n = 55) tai lumetta (fysiologista suolaliuosta) (n = 50) 10 minuutin aikana ja sen jälkeen ylläpitoinfuusiona kiinteällä annostuksella 0,7 mikrog/kg/h. Deksmetomidiinia saaneista potilaista 53 % ja lumetta saaneista 14 % ei tarvinnut varalääke midatsolaamia RSS-tason (Ramsay Sedation Scale) ≥ 2 ylläpitämiseksi. Deksmetomidiinihoitoon satunnaistettujen, varalääke midatsolaamia tarvitsemattomien tutkittavien osuuden riskiero lumeeseen verrattuna oli 43 % (95 % lv: 23–57 %). Varalääke midatsolaamin keskiannos oli deksmedetomidiiniryhmässä 1,1 mg ja lumeryhmässä 2,8 mg. Varalääke midatsolaamin keskiannosten ero oli $-1,8$ mg (95 % lv: $-2,7$; $-0,86$), joka oli suotuisa deksmedetomidiinin kannalta.

5.2 Farmakokineetiikka

Deksmetomidiinin farmakokineetiikkaa on arvioitu lyhytkestoisen laskimoannostelun jälkeen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja pitkäkestoisen infuusion jälkeen tehohoitopopulaatioissa.

Jakautuminen

Deksmetomidiini jakautuu kaksitilamallin mukaisesti. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittiin nopea jakautumisvaihe, jonka jakautumisen puoliintumisajan ($t_{1/2\alpha}$) keskiarvo oli noin 6 minuuttia. Terminaalisen eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$) estimaatin keskiarvo on noin 1,9–2,5 tuntia (min 1,35, max 3,68 tuntia) ja vakaan tilan jakautumistilavuuden (V_{ss}) estimaatin keskiarvo on noin 1,16–2,16 l/kg (90–151 litraa). Estimaatin keskiarvo plasmapuhdistumalle (Cl) on noin 0,46–0,73 l/h/kg (35,7–51,1 l/h). Nämä V_{ss} - ja Cl-arviot perustuvat 69 kg:n keskipainoon.

Deksmetomidiinin farmakokineetiikka plasmassa on samaa luokkaa tehohoitopopulaatioissa > 24 h kestävä infuusion jälkeen. Arvioidut farmakokineettiset parametrit ovat: $t_{1/2}$ noin 1,5 tuntia, V_{ss} noin 93 litraa ja Cl noin 43 l/h. Deksmetomidiinin farmakokineetiikka on lineaarinen annosalueella 0,2–1,4 mikrog/kg/h, eikä se kumuloidu enintään 14 päivää kestävä hoidon yhteydessä.

Deksmetomidiini sitoutuu 94 %:sti plasman proteiineihin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vakio pitoisuusalueella 0,85–85 ng/ml. Deksmetomidiini sitoutuu sekä ihmisen seerumin albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Seerumin albumiini on plasman eniten deksmedetomidiinia sitova proteiini.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Deksmetomidiini eliminoituu runsaan maksametabolian kautta. Alkuvaiheen metabolisia reaktioita on kolmea tyyppiä, jotka ovat suora N-glukuronidaatio, suora N-metylaatio ja CYP450-välitteinen oksidaatio. Verenkierron runsaimpina määrinä esiintyvät metaboliitit ovat kaksi isomeeristä N-glukuronidia. Myös H-1-metaboliitti, N-metyyli-3-hydroksimetyyli-deksmedetomidiini-O-glukuronidi, on tärkeä verenkierron esiintyvä deksmedetomidiinin biotransformaatio tuote. CYP450 katalysoi kahden verenkierron esiintyvän vähäisemmän metaboliitin muodostumista (deksmedetomidiinin 3-metyyliryhmän hydroksylaatioissa muodostuva 3-hydroksimetyyli-deksmedetomidiini ja imidatsolirenkkaan hapettua muodostuva H-3). Saatavilla oleva tutkimustieto viittaa siihen, että hapettuneiden metaboliittien muodostus tapahtuu useiden CYP-isoentsyymien välityksellä (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 ja CYP2C19). Näiden metaboliittien farmakologinen vaikutus on hyvin vähäinen.

Laskimoon annetun radioaktiivisesti merkityn deksmedetomidiinin radioaktiivisuudesta keskimäärin 95 % erittyi virtsaan ja 4 % ulosteisiin yhdeksän päivän kuluessa. Merkittävimmät virtsaan erittyvät metaboliitit ovat kaksi isomeeristä N-glukuronidia (yhteensä noin 34 % annoksesta) ja N-metyyli-3-hydroksimetyyli-deksmedetomidiini-O-glukuronidi (14,51 % annoksesta). Vähäisemmät metaboliitit deksmedetomidiinikarboksyylihappo, 3-hydroksimetyylideksmedetomidiini ja sen O-glukuronidi vastaavat kukin 1,11–7,66 % annoksesta. Alle 1 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Noin 28 % virtsaan erittyvistä metaboliiteista on tunnistamattomia vähäisempiä metaboliitteja.

Eritisyryhmät

Merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei ole havaittu sukupuolen eikä iän suhteen.

Deksmedetomidiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisempää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Terveillä henkilöillä keskimäärin 8,5 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 17,9 % plasman deksmedetomidiinista oli vapaassa muodossa. Deksmedetomidiinin maksapuhdistuma oli vähäisempää ja eliminaation puoliintumisaika oli plasmassa pidempi henkilöillä, joilla oli maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, B tai C). Sitoutumattoman deksmedetomidiinin plasmapuhdistuma oli lievässä maksan vajaatoiminnassa keskimäärin 59 %, keskivaikeassa vajaatoiminnassa 51 % ja vaikeassa vajaatoiminnassa 32 % terveiden henkilöiden arvoista. Puoliintumisaajan keskiarvo piteni lievässä maksan vajaatoiminnassa 3,9 tuntiin, keskivaikeassa vajaatoiminnassa 5,4 tuntiin ja vaikeassa vajaatoiminnassa 7,4 tuntiin. Vaikka deksmedetomidiini annostellaan vasteen mukaan, maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa olla tarpeen harkita aloitus-/ylläpitoannoksen pienentämistä vajaatoiminnan asteesta ja vasteesta riippuen.

Deksmedetomidiinin farmakokinetiikka on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) samankaltainen kuin terveillä henkilöillä.

Vastasyntyneistä (28–44 raskausviikkoa) ja enintään 17-vuotiaista lapsista on rajallisesti tietoa. Deksmedetomidiinin puoliintumisaika näyttää olevan lapsilla (ikä 1 kk – 17 v) samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta vastasyntyneillä (ikä alle 1 kk) se näyttää olevan pidempi. 1 kk – 6 v ikäisillä lääkkeen plasmapuhdistuma vaikutti olevan suurempi suhteessa lapsen painoon, mutta vanhemmilla lapsilla se pieneni. Epäkypsyyden vuoksi vastasyntyneillä (alle 1 kk ikäisillä) lääkkeen plasmapuhdistuma vaikutti olevan pienempi (0,9 l/h/kg) suhteessa lapsen painoon kuin tätä vanhemmilla. Saatavilla olevien tietojen yhteenveto esitetään seuraavassa taulukossa.

Ikä	N	Keskiarvo (95 % lv)	
		Puhdistuma (l/h/kg)	t _{1/2} (h)
Alle 1 kk	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 – < 6 kk	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 – < 12 kk	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 – < 24 kk	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 – < 6 v	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 – < 17 v	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisäntymistoksisuustutkimuksissa rotilla deksmedetomidiini ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisuutta havaittu rotilla eikä kaneilla. Kanitutkimuksen maksimiannos laskimoon annosteltuna oli 96 mikrog/kg/vrk, mikä sai aikaan samanlaisen altistuksen kuin mitä kliinisesti on havaittu. Rottatutkimuksen maksimiannos (200 mikrog/kg/vrk ihon alle) lisäsi alkio- ja sikiökuolemia ja alensi sikiöiden painoa. Vaikutukset liittyivät emoon kohdistuvaan selvään toksisuuteen. Sikiöiden painon laskua havaittiin myös rotan hedelmällisyystutkimuksissa annoksella 18 mikrog/kg/vrk, ja annoksella 54 mikrog/kg/vrk todettiin luutumisen hidastumista. Havaitut altistustasot rotilla ovat matalampia kuin altistustasot kliinisessä käytössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopivuustutkimukset ovat osoittaneet, että deksmedetomidiini saattaa adsorboitua joihinkin luonnonkumityyppeihin. Vaikka deksmedetomidiini annostellaan vasteen mukaan, on suositeltavaa käyttää välineitä, joiden kumitiivisteet ovat synteettistä kumia tai päällystettyä luonnonkumia.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne saavat normaalisti kuitenkin olla enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C lämpötilassa, ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

2 ml lasiampullit
5 ml tai 10 ml lasi-injektiopullot (täyttötilavuudet 4 ml ja 10 ml), joissa on harmaa FluroTec-kumitulppa

Pakkauskoot

1 x 2 ml ampulli
5 x 2 ml ampulli
25 x 2 ml ampulli
4 x 4 ml injektiopullo
5 x 4 ml injektiopullo
4 x 10 ml injektiopullo
5 x 10 ml injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ampullit ja injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä potilasta varten.

Liuoksen valmistus

Dexmedetomidine EQL Pharma voidaan laimentaa tarvittavaan pitoisuuteen (joko 4 mikrog/ml tai 8 mikrog/ml) ennen annostelua 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella, Ringerin liuoksella, mannitoliliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä. Ks. alla oleva taulukko, jossa ilmoitetaan infuusion valmistamiseen tarvittavat tilavuudet.

Jos tarvittava pitoisuus on 4 mikrog/ml:

Dexmedetomidine EQL Pharma 100 mikrog/ml infuusiokonsentraatin (liuosta varten) määrä	Laime nnusliuoksen määrä	Infuusion kokonaismäärä
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Jos tarvittava pitoisuus on 8 mikrog/ml:

Dexmedetomidine EQL Pharma 100 mikrog/ml infuusiokonsentraatin (liuosta varten) määrä	Laime nnusliuoksen määrä	Infuusion kokonaismäärä
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Ravistettava varovasti, jotta liuos sekoittuu hyvin.

Dexmedetomidine EQL Pharma tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen annostelua.

Deksmedetomidiniin on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien laskimoon annettavien nesteiden ja lääkevalmisteiden kanssa:

Ringerin laktaattiliuos, 5 % glukoosiliuos, 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneste, 200 mg/ml (20 %) mannitoli, tiopentalinatrium, etomidaatti, vekuronibromidi, pankuronibromidi, suksinyylikoliini, atrakuuribesylaatti, mivakuurikloridi, rokuroniumbromidi, glykopyrrolaattibromidi, fenyyliefriinihydrokloridi, atropiinisulfaatti, dopamiini, noradrenaliini, dobutamiini, midatsolaami, morfiinisulfaatti, fentanylisitraatti ja plasmankorvike.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41043

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.07.2023

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 samband.

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 finns i 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 sedativum 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 \leq 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 \leq 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 atrioventrikulärt 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 ska 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 ska iakttas 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 iakttas 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 ska 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 urinosmolaliteten 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 kardiorespiratoriska 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 ska 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 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, 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 placebogrupper som fick tillägg av midazolam och fentanyl vid behov).
- Andningsdepression (38 % i dexmedetomidingruppen mot 35 % i placebogrupper som fick tillägg av midazolam och fentanyl vid behov).
- Bradykardi (14 % i dexmedetomidingruppen mot 4 % i placebogrupper 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: Metabol acidosis, hypoalbuminemi

Psykiatriska tillstånd

Vanliga: Agitation

Mindre vanliga: Hallucinationer

Hjärtat

Mycket vanliga: Bradykardi^{1,2}

Vanliga: Myokardischemi eller hjärtinfarkt, takykardi

Mindre vanliga: Atrioventrikulärt 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 ska behandlas enligt beskrivning i avsnitt 4.4.

Bland relativt friska icke-intensivvårdspatienter som behandlats med dexmedetomidin har bradykardi ibland lett till sinuserrest 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 atrioventrikulärt 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.

Pediatrik 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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 ska dexmedetomidin-infusionen reduceras eller stoppas. Förväntade effekter är främst kardiovaskulära och ska behandlas efter kliniskt behov (se avsnitt 4.4). Vid höga koncentrationer kan hypertoni vara mer framträdande än hypotoni. Under kliniska studier kunde fall av sinuserrest 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 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 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 säkert 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 i 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 doskontrollerad 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 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. Medelvärden 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). Medelvärden 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 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 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 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.

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-glukuronider. Metaboliten H-1, N-metyl-3-hydroximetyl-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-hydroximetyl-dexmedetomidin) och dels genom oxidering i imidazolringen (H3). 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 utgjorde var och en 1,11 till 7,66 % av dosen. Mindre än 1 % av oförändrad moderssubstans 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 plasmaproteinbindning 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 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. 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 plasmaclearance vara högre, men minskade hos äldre barn. Kroppsviktjusterad plasmaclearance bland nyfödda spädbarn (under 1 månad) visade vara 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 råttor 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 subkutant en ökning av fosterdöd och sänkt kroppsvikt hos fostret. Dessa effekter var associerade med tydlig maternell toxicitet. Minskad fostervikt noterades även i fertilitetsstudien på råttor vid dosen 18 mikrogram/kg/dag och åtföljdes av försenad benbildning vid dosen 54 mikrogram/kg/dag. Observerade exponeringsnivåer hos råttor 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 ska 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 1 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 koncentrat till infusionsvätska, lösning	Volym spädningsvätska	Total infusionsvolym
---	----------------------------------	-----------------------------

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 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 ska 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

41043

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.07.2023