

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 1 ml koncentrat indeholder dexmedetomidinehydrochlorid svarende til 100,0 mikrogram dexmedetomidin.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 200 mikrogram dexmedetomidin.

Hvert 4 ml hætteglas indeholder 400 mikrogram dexmedetomidin.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 1.000 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).

Koncentratet er en klar, farveløs 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. Dexmedetomidine Accord må kun administreres af sundhedspersoner, 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 indenfor 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 Dexmedetomidine Accord 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.

Dexmedetomidine Accord må kun administreres af sundhedspersoner, som har erfaring med anæstetisk behandling af patienter på operationsstuen eller ved diagnostiske indgreb. Når Dexmedetomidine Accord 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 iltæmning (se pkt. 4.8).

Iltilskud skal være umiddelbart tilgængeligt og gives, når det er indiceret. Iltæmningen skal monitoreres med pulsoximetri.

Dexmedetomidine Accord 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 (fx 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

Dexmedetomidins 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

Dexmedetomidine Accord 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

Dexmedetomidine Accord er beregnet til anvendelse på intensivafdelinger, operationsstuer og ved diagnostiske indgreb. Anvendelse andre steder frarådes. Alle patienter skal kontinuerligt kardielt monitoreres under Dexmedetomidine Accordinfusion. 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

Dexmedetomidine Accord bør ikke gives som en bolusdosis og på intensivafdelingen er støddosis ikke anbefalet. Brugere 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 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, fx hvis dyb vedvarende sedation er krævet.

Dexmedetomidine Accord 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.

Dexmedetomidine Accord bør ikke anvendes til patientkontrolleret sedation. Tilstrækkelige data er ikke tilgængelige.

Når Dexmedetomidine Accord 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 (fx 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.

Mortalitet hos patienter ≤ 65 år på intensivafdeling

I det pragmatiske, randomiserede, kontrollerede SPICE III-studie med 3904 kritisk syge voksne patienter på intensivafdeling blev dexmedetomidin anvendt som primært sedativa og sammenlignet med standardbehandling. Der var ingen forskel i den samlede 90-dages mortalitet mellem gruppen, der fik dexmedetomidin, og gruppen, der fik standardbehandling (mortalitet 29,1 % i begge grupper), men det blev observeret en forskel i effekt på mortaliteten i forhold til alder. Dexmedetomidin blev forbundet med en øget mortalitet i aldersgruppen ≤ 65 år (odd ratio 1,26; 95 % troværdighedsinterval 1,02 til 1,56) sammenlignet med alternative sedativa. Selvom mekanismen er uklar, var forskellen i effekt på mortaliteten i forhold til alder mest fremtrædende hos patienter, der var indlagt af andre årsager end for postoperativ behandling, og blev forøget med stigende APACHE II-score og faldende alder. Disse fund bør afvejes i forhold til den forventede kliniske fordel ved dexmedetomidin sammenlignet med alternative sedativa hos yngre patienter.

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 af dexmedetomidin hos 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 (fx 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 dexmedetomidin.

Dexmedetomidin kan inducere hypertermi, som kan være resistent mod traditionelle afkølingsmetoder. Behandling med dexmedetomidin skal seponeres i tilfælde af en vedvarende uforklarlig feber og behandling anbefales ikke til malign hypertermi-sensitive patienter.

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

Dexmedetomidine Accord indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml.

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-enzymet 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 fx 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). Dexmedetomidine Accord bør ikke anvendes under graviditet med mindre kvindens kliniske tilstand gør behandling med dexmedetomidin nødvendig.

Amning

Dexmedetomidin udskilles i human mælk, 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

Patienter skal rådes til at afstå fra at køre bil eller udføre risikofyldte opgaver i en passende tidsperiode efter at have fået Dexmedetomidine Accord 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 hjerterefrekvens skulle rapporteres som bivirkninger)

- Hypotension (55 % i dexmedetomidin-gruppen vs. 30 % i placebo-gruppen som fik akut midazolam og fentanyl)

- Respiratorisk depression (38 % i dexmedetomidin-gruppen vs. 35 % i placebo-gruppen som fik akut midazolam og fentanyl)
- Bradykardi (14 % i dexmedetomidin-gruppen vs. 4 % i placebo-gruppen som fik akut midazolam og fentanyl)

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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ 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: Bradykardi^{1,2}

Almindelig: Myokardieiskæmi eller myokardieinfarkt, takykardi

Ikke almindelig: Atrioventrikulært blok¹, nedsat minutvolumen, hjertestop¹

Vaskulære sygdomme:

Meget almindelig: Hypotension^{1,2*}, hypertension^{1,2*}

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget almindelig: Respirationsdepression^{2,3}

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 lejlighedsvis 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 postnalt, 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 $\leq 0,2$ 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 det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

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 $\mu\text{g/kg/t}$ i 36 minutter og 30 $\mu\text{g/kg/t}$ i 15 minutter hos hhv. 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

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

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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 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 ekstubereres uden at stoppe infusionen med dexmedetomidin. Studier gennemført udenfor intensivafdelingen bekræfter, at dexmedetomidin kan administreres sikkert til patienter uden endotracheal intubation forudsat at tilstrækkelig monitorering er tilgængelig.

Dexmedetomidin svarede til midazolam (forhold 1,07, 95 % CI 0,971, 1.176) og propofol (forhold 1,00, 95 % CI 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 (højest 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 ($\leq 0,2$ mikrogram/kg/t) (se pkt. 5.2 og 4.4). Nyfødte kan være specielt følsomme overfor Dexmedetomidine Accords bradykardielle virkning ved eksisterende hypotermi og ved en tilstand hvor det kardielle slagvolumen er afhængig af pulsfrekvensen.

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 stødfusion 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 randomiserede patienter, der gennemgik vågen fiberoptisk intubation under topikal anæstesi og som modtog en stødinfusion dexmedetomidin 1 mikrog/kg (n = 55) eller placebo (normalt saltvand) (n = 50) givet over 10 minutter og efterfulgt af en fast vedligeholdelsesinfusion på 0,7 mikrog/kg/time. For 53% af patienterne, der fik dexmedetomidin, var akut midazolam ikke nødvendigt for at opretholde en Ramsay Sedation Scale ≥ 2 mod 14% af patienterne, der fik placebo. Risikofordelingen i forholdet mellem forsøgspersoner randomiseret til dexmedetomidin, der ikke krævede akut midazolam, var 43% (95% CI: 23% - 57%) sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige midazolam-akutdosis var 1,1 mg i dexmedetomidin-gruppen og 2,8 mg i placebogruppen. Forskellen i mediandosis akut midazolam var -1,8 mg (95% CI: -2,7 - -0,86) til dexmedetomidins fordel.

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-kompartiment dispositionsmodel. Hos raske frivillige udviser det en hurtig distributionsfase med en central estimeret distributionshalveringstiden ($t_{1/2}$) på cirka 6 minutter. Den gennemsnitlige estimerede terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) er cirka 9 til 2,5 timer (min. 1,35, max. 3,68 timer) og gennemsnitligt estimeret *steady state*-distributionsvolumen (V_{ss}) 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 V_{ss} - og Cl-estimerer var 69 kg.

Farmakokinetikken af dexmedetomidin i plasma er ens hos patienter på intensivafdelinger efter en infusion >24 timer. De estimerede farmakokinetiske parametre er: $t_{1/2}$ cirka 1,5 timer, V_{ss} cirka 93 liter og Cl cirka 43 l/time. Dexmedetomidins farmakokinetik er lineær i dosisområdet fra 0,2 til 1,4 $\mu\text{g/kg/time}$ 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 dexmedetomidin 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 dexmedetomidin O-glucuronid, er ligeledes et betydende cirkulerende produkt af dexmedetomidins biotransformation. Cytochrom P-450 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 fæces 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 dexmedetomidin 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-Pugh Klasse A, B eller C) har en nedsat hepatisk clearance af dexmedetomidin og en forlænget plasmaelimination $t_{1/2}$. 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 $t_{1/2}$ 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:

Alder	N	Gennemsnit (95 % CI)	
		Cl (l/t/kg)	$t_{1/2}$ (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

Non-kliniske 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 µg/kg/dag eksponeringer, som er tilsvarende de, der sås klinisk. Hos rotten medførte subkutan administration af den maksimale dosis på 200 µg/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 µg/kg/dag og var ved doser på 54 µg/kg/dag ledsaget af forsinket ossifikation. De observerede eksponeringsniveauerne hos rotten ligger under det kliniske eksponeringsområde.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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 dexmedetomidin doseres til virkning, tilrådes det at anvende komponenter med syntetiske pakninger eller overtrukne naturgummipakninger.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 72 timer ved 25°C og 2 til 8°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2, 6 eller 10 ml hætteglas af glastype I (med nominelle volumina på 2, 4 og 10 ml), lukket med en gummiprop med hvid flip-off aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser

1 × 2 ml hætteglas
4 × 2 ml hætteglas
5 × 2 ml hætteglas
25 × 2 ml hætteglas
1 × 4 ml hætteglas
4 × 4 ml hætteglas
5 × 4 ml hætteglas

1 × 10 ml hætteglas
4 × 10 ml hætteglas
5 × 10 ml hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglas er kun beregnet til anvendelse til en enkelt patient.

Tilberedning af infusionsvæske

Dexmedetomidine Accord kan fortyndes med glucose 50 mg/ml (5 %), Ringerlactat, 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 Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord 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.

Dexmedetomidine Accord skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Dexmedetomidine Accord 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona, Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

200 mikrogram/2 ml
EU/1/19/1418/001-004

400 mikrogram/4 ml
EU/1/19/1418/005-007

1000 mikrogram/10 ml
EU/1/19/1418/008-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. februar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Polen

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040
Spanien

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
dexmedetomidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder dexmedetomidinehydrochlorid svarende til 100 mikrogram
dexmedetomidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 × 2 ml hætteglas
4 × 2 ml hætteglas
5 × 2 ml hætteglas
25 × 2 ml hætteglas
1 × 4 ml hætteglas
4 × 4 ml hætteglas
5 × 4 ml hætteglas
1 × 10 ml hætteglas
4 × 10 ml hætteglas
5 × 10 ml hætteglas

200 mikrogram/2 ml
400 mikrogram/4 ml
1000 mikrogram/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
Anvendes umiddelbart efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

200 mikrogram/2 ml
EU/1/19/1418/001-004

400 mikrogram/4 ml
EU/1/19/1418/005-007

1000 mikrogram/10 ml
EU/1/19/1418/008-010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
--

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Dexmedetomidine Accord 100 mikrog/ml, sterilt koncentrat
dexmedetomidin
Intravenøs anvendelse (i.v.)

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mikrog/2 ml
400 mikrog/4 ml
1000 mikrog/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning dexmedetomidin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Dexmedetomidine Accord
3. Sådan bliver du behandlet med Dexmedetomidine Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dexmedetomidine Accord indeholder en aktiv substans, der kaldes dexmedetomidin og som tilhører en gruppe medicin, der kaldes sedativa. Det anvendes til at fremkalde en let bedøvelse (en tilstand af ro, døsigthed eller søvn) af voksne på en intensivafdeling på et sygehus eller vågen bedøvelse ved forskellige diagnostiske eller kirurgiske indgreb.

2. Det skal du vide, før du får Dexmedetomidine Accord

Du må ikke få Dexmedetomidine Accord

- hvis du er allergisk over for dexmedetomidin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har forstyrrelser i hjerterytmen (hjerterblok af 2. eller 3. grad)
- hvis du har meget lavt blodtryk, som ikke reagerer på behandling
- hvis du for nylig har haft et slagtilfælde eller andre alvorlige tilstande, som påvirker blodforsyningen til hjernen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du får denne medicin, skal du fortælle det til din læge eller sygeplejerske, hvis noget af det følgende gælder for dig, fordi Dexmedetomidine Accord skal anvendes med forsigtighed:

- hvis du har en unormalt langsom puls (enten på grund af sygdom eller et højt niveau af fysisk kondition), da det kan øge risikoen for hjertestop
- hvis du har et lavt blodtryk
- hvis du har et lavt blodvolumen, for eksempel efter blødning
- hvis du har visse hjertesygdomme
- hvis du er ældre
- hvis du har neurologiske forstyrrelser (for eksempel beskadigelse af hovedet eller rygmarven eller slagtilfælde)
- hvis du har alvorlige leverproblemer
- hvis du på noget tidspunkt har udviklet alvorlig feber efter nogle lægemidler, især narkosemidler

Dette lægemiddel kan forårsage en stor mængde urin og overdreven tørst. Kontakt en læge, hvis disse bivirkninger opstår. Se afsnit 4 for mere information.

Der er blevet set en øget dødelighedsrisiko hos patienter på 65 år og derunder ved brug af denne medicin, især hos patienter, der var indlagt på intensivafdelingen af andre årsager end efter operation med en sværere sygdomstilstand ved indlæggelse på intensivafdeling og med en yngre alder. Lægen vil tage hensyn til fordelene og risiciene ved denne medicin for dig sammenlignet med behandling med andre sedativa (beroligende midler).

Brug af anden medicin sammen med Dexmedetomidine Accord

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

De følgende typer af medicin kan forstærke virkningen af Dexmedetomidine Accord:

- medicin, som hjælper dig med at falde i søvn eller medfører en let bedøvelse (f.eks. midazolam, propofol)
- stærkt smertestillende medicin (f.eks. opioider såsom morfin, codein)
- narkosemidler (f.eks. sevofluran, isofluran).

Hvis du tager medicin, som nedsætter dit blodtryk og din puls, kan samtidig anvendelse af Dexmedetomidine Accord forstærke denne virkning. Dexmedetomidine Accord må ikke anvendes sammen med medicin, der medfører forbigående lammelse.

Graviditet og amning

Dexmedetomidine Accord bør ikke anvendes under graviditet eller amning, medmindre det er klart nødvendigt.

Spørg din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dexmedetomidine Accord har stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Når du har fået Dexmedetomidine Accord, må du ikke køre, betjene maskiner eller arbejde i farlige situationer, før virkningen er helt væk. Spørg din læge, hvornår du kan begynde på disse aktiviteter, og hvornår du kan lave denne type arbejde igen.

Hjælpemidler

Dexmedetomidine Accord indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, det vil sige det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan bliver du behandlet med Dexmedetomidine Accord

Intensivafdeling på hospital

Din læge eller sygeplejerske på intensivafdelingen på et sygehus giver dig Dexmedetomidine Accord.

Vågen bedøvelse

En læge eller sygeplejerske giver dig Dexmedetomidine Accord inden og/eller under et diagnostisk eller kirurgisk indgreb, det vil sige vågen bedøvelse.

Din læge bestemmer hvilken dosis der er egnet for dig. Hvor meget Dexmedetomidine Accord du får, afhænger af din alder, størrelse, generel helbредstilstand, hvilket bedøvelsesniveau, der er behov for og hvordan du reagerer på denne medicin. Din læge kan ændre din dosis, hvis det er nødvendigt, og vil kontrollere dit hjerte og blodtryk under behandlingen.

Dexmedetomidine Accord fortyndes, og du får det som infusion (drop) i en blodåre.

Efter bedøvelse/ved opvågning

- Lægen vil holde dig under medicinsk overvågning i nogle timer efter bedøvelsen for at sikre sig, at du har det godt.
- Du skal ikke gå hjem uledsaget.
- Medicin, der hjælper dig med at sove, virker bedøvende og stærke smertestillende midler, kan være u hensigtsmæssige i nogen tid efter du har fået Dexmedetomidine Accord. Tal med din læge om brugen af disse lægemidler og om brugen af alkohol.

Hvis du har fået for meget Dexmedetomidine Accord

Hvis du har fået for meget Dexmedetomidine Accord, kan dit blodtryk stige eller falde, din puls kan blive langsommere, du kan trække vejret langsommere og du kan føle dig mere omtåget. Din læge vil vide, hvordan du skal behandles baseret på din tilstand.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer*)

- langsom puls
- lavt eller højt blodtryk
- ændring i vejrtrækningsmønster eller vejrtrækningsstop.

Almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer*)

- bryst smerter eller hjertetilfælde
- hurtig hjerterefrekvens
- lavt eller højt blodsukker
- kvalme, opkastning eller tør mund
- rastløshed
- høj temperatur
- symptomer efter at behandling med medicinen er stoppet.

Ikke almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer*)

- nedsat hjerterefunktion, hjerrestop
- opsvulmet mave
- tørst
- en tilstand, hvor der er for meget syre i kroppen
- lav koncentration af æggehvite stoffer i blodet
- åndenød
- hallucinationer
- medicinen har en utilstrækkelig virkning.

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

- stor urinmængde og overdreven tørst - kan være symptomer på en hormonforstyrrelse kaldet diabetes insipidus. Kontakt en læge, hvis disse opstår.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem**

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 72 timer ved 25°C og 2° til 8°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker misfarvning eller synlige partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dexmedetomidine Accord indeholder:

- Aktivt stof: dexmedetomidin. Hver milliliter koncentrat indeholder dexmedetomidinhydrochlorid svarende til 100,0 mikrogram dexmedetomidin.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 200 mikrogram dexmedetomidin (som hydrochlorid).

Hvert 4 ml hætteglas indeholder 400 mikrogram dexmedetomidin (som hydrochlorid).

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 1.000 mikrogram dexmedetomidin (som hydrochlorid).

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

Udseende og pakningsstørrelser

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Koncentratet er en klar, farveløs opløsning.

Beholdere

2, 6 eller 10 ml hætteglas

Pakningsstørrelser

1 × 2 ml hætteglas

4 × 2 ml hætteglas

5 × 2 ml hætteglas

25 × 2 ml hætteglas

1 × 4 ml hætteglas

4 × 4 ml hætteglas

5 × 4 ml hætteglas

1 × 10 ml hætteglas

4 × 10 ml hætteglas

5 × 10 ml hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona, Spanien

Fremstiller

Eller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice

Polen

Eller

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,

Spanien

Eller

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht

Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Anvendelsesmåde

Dexmedetomidine Accord må kun administreres af sundhedspersoner, der er kvalificeret til at behandle patienter, der kræver intensiv pleje eller ved anæstetisk behandling af patienter på operationsstuen. Det må kun administreres som intravenøs infusion efter fortynding og under anvendelse af et kontrolleret infusionsudstyr.

Tilberedning af opløsning

Dexmedetomidine Accord kan fortyndes med glucose 50 mg/ml (5 %), Ringerlaktat, mannitol eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning 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 infusionen.

Såfremt den ønskede koncentration er 4 mikrogram/ml:

Volumen af Dexmedetomidine Accord 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 Dexmedetomidine Accord 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.

Dexmedetomidine Accord skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Dexmedetomidine Accord har vist kompatibilitet ved administrationen sammen med følgende intravenøse væsker og lægemidler:

Ringer laktat, glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %), natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, mannitol 200 mg/ml (20 %), thiopentalnatrium, etomidat, vecuroniumbromid, pancuroniumbromid, succinylcholin, atracuriumbesylat, mivacuriumchlorid, rocuroniumbromid,

glycopyrrolatbromid, phenylephrin HCl, atropinsulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morphinsulfat, fentanylcitrat og plasmaerstatning.

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

Opbevaring

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 72 timer ved 25°C og 2° til 8°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.