

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 100,0 mikrogram dexmedetomidin.

En 2 ml flaska innehåller 200 mikrogram dexmedetomidin.

En 4 ml flaska innehåller 400 mikrogram dexmedetomidin.

En 10 ml flaska innehåller 1 000 mikrogram dexmedetomidin.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Detta koncentrat är en klar, färglös lösning, pH 4,5-7,0.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

Enbart för sjukhusbruk. Dexmedetomidine Accord 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 Accord vid sedering av intensivvårdspatienter rekommenderas inte och är associerat med ökade biverkningar. Propofol eller midazolam kan ges vid behov tills den kliniska effekten av dexmedetomidin är uppnådd.

### *Behandlingstid*

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

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

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

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

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

### *Start av procedurrelaterad/vaken sedering:*

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

### *Underhåll av procedurrelaterad/vaken sedering:*

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

### Speciella populationer

#### *Äldre patienter*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Pediatrisk population*

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

### Administreringssätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Atrioventrikulärt block (AV-block) grad II eller III, om inte patienten är pacemakerbehandlad.

Obehandlad hypotension.

Akuta cerebrovasculära tillstånd.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Övervakning

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

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

### Allmänna försiktighetsåtgärder

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

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

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

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

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

Försiktighet bör iaktas vid kombination av dexmedetomidin med andra läkemedel som har sederande eller hjärta/kärlpåverkande effekter, eftersom additiva effekter kan uppstå.

Dexmedetomidine Accord rekommenderas inte för patientkontrollerad sedering. Tillräckliga data är inte tillgängliga.

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

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

#### Kardiovaskulära effekter och försiktighetsåtgärder

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

Försiktighet bör iaktas vid administrering av dexmedetomidin till patienter som redan har bradykardi. Uppgifter om effekterna av dexmedetomidin hos patienter med hjärtfrekvens <60 är mycket begränsade, och särskild försiktighet bör iaktas hos dessa patienter. Bradykardi kräver normalt inte behandling, men vid behov har användning av antikolinerga läkemedel eller dosminskning givit god effekt. Patienter med god fysisk kondition och låg vilopuls kan vara särskilt känsliga för bradykardi-effekten av alfa-2-receptoragonister och fall av övergående sinusarrest har rapporterats. Även fall av hjärtstopp, som ofta föregås av bradykardi eller atrioventrikulär block, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

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

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

#### Patienter med neurologiska skador

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

#### Övriga

Alfa-2-receptoragonister associeras sällan med rebound-effekter vid abrupt 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 kan inte rekommenderas 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 urinomsmolaliteten kontrolleras.

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

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan dexmedetomidin och isofluran, propofol, alfentanil och midazolam har påvisats. Vid samtidig administrering av dexmedetomidin och opioider, sederande läkemedel, anestesi- eller sömnmedel, 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 levermikrosomodlingar. En *in vitro*-studie indikerar att det möjligen finns interaktion *in vivo* mellan dexmedetomidin och läkemedel där CYP2B6-metabolism dominerar.

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

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

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sedering av vuxna intensivvårdspatienter: De vanligaste rapporterade biverkningarna vid användning av dexmedetomidin är hypotoni, hypertoni och bradykardi, som förekommer hos cirka 25 %, 15 % respektive 13 % av patienterna.

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

##### Vaken sedering

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

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

##### Tabell med biverkningar

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

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### **Tabell 1. Biverkningar**

#### ***Endokrina systemet***

Ingen känd frekvens: Diabetes insipidus

#### ***Metabolism och nutrition***

Vanliga: Hyperglykemi, hypoglykemi

Mindre vanliga: Metabolisk acidosis, hypoalbuminemi

#### ***Psykiska störningar***

Vanliga: Agitation

Mindre vanliga: Hallucination

#### ***Hjärtat***

Mycket vanliga: Bradykardi<sup>1, 2</sup>

Vanliga: Myokard ischemi eller hjärtinfarkt, takykardi

Mindre vanliga: AV-block<sup>1</sup>, minskad hjärtminutvolym, hjärtstopp<sup>1</sup>

#### ***Blodkärl:***

Mycket vanliga: Hypotension<sup>1, 2</sup>, hypertoni<sup>1, 2</sup>

#### ***Andningsvägar, bröstorg och mediastinum***

Mycket vanliga: Andningsdepression<sup>2, 3</sup>

Mindre vanliga: Dyspné, apné

#### ***Magtarmkanalen***

Vanliga: Illamående<sup>2</sup>, kräkningar, muntorrhet<sup>2</sup>

Mindre vanliga: Svullen buk

#### ***Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället***

Vanliga: Abstinenssyndrom, hypertermi

Mindre vanliga: Läkemedlet ineffektivt, törst

<sup>1</sup> Se avsnittet Beskrivning av vissa biverkningar.

<sup>2</sup> Biverkningen observerades också i studier med procedurrelaterad/vaken sedering

<sup>3</sup> Frekvens "vanlig" i intensivvårdstudier

### **Beskrivning av vissa biverkningar**

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

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

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



## Pediatriisk population

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

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

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

### Åtgärder

I fall av överdosering med kliniska symtom, bör dexmedetomidininfusionen reduceras eller stoppas. Förväntade effekter är främst hjärt- och kärlrelaterade och bör behandlas efter kliniskt behov (se avsnitt 4.4). Vid höga koncentrationer kan högt blodtryck vara mer framträdande än lågt blodtryck. Under kliniska studier kunde fall av sinusarrest vända spontant eller så svarade patienterna på behandling med atropin och glykopyrrolat. Återupplivning krävdes i de enstaka fall av allvarlig överdosering som resulterat i hjärtstillestånd.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

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

### Sedering av vuxna intensivvårdspatienter:

I placebokontrollerade studier med postoperativa intensivvårdspatienter som redan intuberats och blivit sederade med midazolam eller propofol minskade dexmedetomidin signifikant behovet av tilläggsmedicinering med både sedativa (midazolam och propofol) och opioider under de första 24 timmarna. De flesta patienter som fick dexmedetomidin behövde inga ytterligare sedativa

läkemedel. Patienter kunde framgångsrikt extuberas utan att stoppa dexmedetomidininfusionen. Studier utanför intensivvårdsavdelningar har bekräftat att dexmedetomidin kan administreras till patienter utan endotrakeal intubation förutsatt att lämplig övervakning finns på plats.

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

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

I dubbelblinda kontrollerade intensivvårdsstudier med jämförelseläkemedel var incidensen av kortisol-suppression bland patienter som behandlades med dexmedetomidin (n=778) 0,5 % jämfört med 0 % bland patienter som behandlades med endera midazolam (n=338) eller propofol (n=275). Dessa händelser rapporterades som milda i ett fall och medel i 3 fall.

### Vaken sedering

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

- Studie 1 randomiserade patienter som genomgår elektiva operationer/ingrepp under övervakad anestesivård och lokal/regional anestesi som får en laddningsinfusion av dexmedetomidin antingen 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n = 129) eller 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n = 134), eller placebo (normal koksaltlösning, n = 63) gett över 10 minuter efterföljt av en underhållsinfusion som startade på 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{timme}$ . Underhållsinfusionen av studieläkemedlet kunde titreras från 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{timme}$  till 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{timme}$ . Andelen patienter som uppnådde önskad sederingsnivå (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale  $\leq 4$ ) utan behov av midazolam var 54% av de patienter som fick dexmedetomidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  och 40 % av de patienter som fick dexmedetomidin 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  jämfört med 3 % av patienterna som fick placebo. Riskskillnaden i andel patienter randomiserade till dexmedetomidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -gruppen och 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -gruppen som inte krävde tillägg av midazolam var 48 % (95% KI: 37 %-57 %) och 40 % (95 % KI: 28 %-48 %) jämfört med placebo. Mediantos (intervall) för tillägg av midazolam var 1,5 (0,5-7,0) mg i dexmedetomidin 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -gruppen, 2,0 (0,5-8,0) mg i dexmedetomidin 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -gruppen och 4,0 (0,5-14,0) mg i placebogruppen. Skillnaden i medeldos midazolam i 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -gruppen och 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -gruppen jämfört med placebo var -3,1 mg (95 % KI: -3,8-2,5) och -2,7 mg (95 % KI: -3,3-2,1) till dexmedetomidins fördel. Mediantiden till första

tilläggsdosen midazolam var 114 minuter i dexmedetomidin 1,0 µg/kg-gruppen, 40 minuter i dexmedetomidin 0,5 µg/kg-gruppen, och 20 minuter i placebogrupperna.

- Studie 2 randomiserade patienter som genomgår fiberoptisk vakenintubation under topikal anestesi till en laddningsinfusion av dexmedetomidin 1 µg/kg (n = 55) eller placebo (normal koksaltlösning) (n = 50) givet under 10 minuter och följt av en fast underhållsinfusion på 0,7 µg/kg/timme. För att upprätthålla en Ramsay Sedation Scale  $\geq 2$  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 % KI: 23 %-57 %) jämfört med placebo. Den genomsnittliga dosen midazolam var 1,1 mg i dexmedetomidin-gruppen och 2,8 mg i placebogrupperna. Medelskillnaden i dos midazolam var -1,8 mg (95 % KI: -2,7-0,86) 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 ca 6 minuter. Medelvärdet på den slutgiltiga halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) uppskattas till cirka 1,9 till 2,5 timmar (min. 1,35, max. 3,68 timmar) och medelvärdet på distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{ss}$ ) uppskattas till cirka 1,16 till 2,16 liter/kg (90 till 151 liter). Medelvärde av plasmaclearance (Cl) uppskattas till cirka 0,46 till 0,73 l/timme/kg (35,7 till 51,1 liter/timme). Genomsnittlig kroppsvikt i samband med dessa  $V_{ss}$  och Cl uppskattningar var 69 kg. Farmakokinetiken för dexmedetomidin i plasma bland intensivvårdspatienter efter infusion  $>24$  timmar är snarlika. De beräknade farmakokinetiska parametrarna är då  $t_{1/2}$  cirka 1,5 timmar,  $V_{ss}$  cirka 93 liter och Cl cirka 43 l/timme. Farmakokinetiken för dexmedetomidin är linjär i doseringsintervallet 0,2-1,4 mikrogram/kg/ timme och det ackumuleras inte under behandlingar upp till 14 dygn. Dexmedetomidin är till 94 % bundet till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen är konstant inom koncentrationsintervallet 0,85-85 ng/ml. Dexmedetomidin binder till både humant serumalbumin och alfa-1-glykoprotein, och serumalbumin är det huvudsakliga plasmabindande proteinet för dexmedetomidin.

### Biotransformering och eliminering

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

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

## Speciella populationer

Ålder och kön ser inte ut att påverka farmakokinetiken nämnvärt.

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

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

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

Ålder	N	Medel (95 % KI)	
		Cl (l/timme/kg)	$t_{1/2}$ (timmar)
Under 1 månad	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 till <6 månader	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 till <12 månader	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 till <24 månader	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 till <6 år	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 till <17 år	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

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

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

## 6.3 Hållbarhet

2 år.

### *Efter spädning*

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 72 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C.

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

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter spädning av produkt, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

2, 6 eller 10 ml injektionsflaskor av typ I-glas (med fyllnadsvolymer på 2, 4 och 10 ml), gummipropp och vit flip-off-försegling av aluminium (för 2 ml och 4 ml) och röd tätning (för 10 ml).

### *Förpackningsstorlekar*

1 x 2 ml injektionsflaska  
4 x 2 ml injektionsflaskor  
5 x 2 ml injektionsflaskor  
25 x 2 ml injektionsflaskor  
1 x 4 ml injektionsflaska  
4 x 4 ml injektionsflaskor  
5 x 4 ml injektionsflaskor  
1 x 10 ml injektionsflaska  
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

Injektionsflaskor är avsedda för användning för en patient.

### *Beredning av lösning*

Dexmedetomidine Accord kan spädas i glukoslösning 50 mg/ml (5 %), Ringer, mannitol eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (injektionsvätska, lösning) för att uppnå önskad koncentration på endera 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml före administrering. Vänligen se nedan i tabellen de volymer som behövs för att förbereda infusion.

**Ifall den önskade koncentrationen är 4 mikrogram/ml:**

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

**Ifall den önskade koncentrationen är 8 mikrogram/ml:**

<b>Volym Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning</b>	<b>Volym spädningsvätska</b>	<b>Total volym på infusionen</b>
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 Accord ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

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

Ringer-laktatlösning, glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (injektionsvätska, lösning), mannitol 200 mg/ml (20 %), tiopentalnatrium, etomidat, vekuroniumbromid, pankuroniumbromid, succinylkolin, atrakuriumbesylat, mivakuriumklorid, rokuroniumbromid, glykopyrrolatbromid, fenylefrinklorid, 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**

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

08039 Barcelona, Spanien

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

1 000 mikrogram/10 ml  
EU/1/19/1418/008-010

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13 februari 2020

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Storbritannien

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  
Nederländerna

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
dexmedetomidin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 100,0 mikrogram dexmedetomidin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 x 2 ml injektionsflaska  
4 x 2 ml injektionsflaskor  
5 x 2 ml injektionsflaskor  
25 x 2 ml injektionsflaskor  
1 x 4 ml injektionsflaska  
4 x 4 ml injektionsflaskor  
5 x 4 ml injektionsflaskor  
1 x 10 ml injektionsflaska  
4 x 10 ml injektionsflaskor  
5 x 10 ml injektionsflaskor

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

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning efter spädning.

Använd omedelbart efter spädning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvarainjektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
AMPULLER ELLER FLASKOR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Dexmedetomidine Accord 100 mikrog/ml, sterilt koncentrat  
dexmedetomidin  
Intravenös användning (i.v.)

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

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

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till användaren

### Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning dexmedetomidin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar få detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjukvårdspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Dexmedetomidine Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Dexmedetomidine Accord
3. Hur du använder Dexmedetomidine Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dexmedetomidine Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Dexmedetomidine Accord är och vad det används för**

Dexmedetomidine Accord innehåller en aktiv substans som kallas dexmedetomidin som hör till en grupp läkemedel som kallas sederande medel. Det används för att ge sedering (ett tillstånd av lugn, dåsighet eller sömn) hos vuxna patienter på intensivvårdsavdelningar på sjukhus eller vaken sedering under diagnostiska eller kirurgiska ingrepp.

#### **2. Vad du behöver veta innan du ges Dexmedetomidine Accord**

**Du ska inte få Dexmedetomidine Accord**

- om du är allergisk mot dexmedetomidin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har några rubbningar i hjärtats rytm (atrioventrikulärt block grad II eller III, såvida du inte är pacemakerbehandlad)
- om du har mycket lågt blodtryck som inte svarar på behandling
- om du nyligen har haft en stroke eller något annat allvarligt tillstånd som påverkar blodflödet till hjärnan.

#### **Varningar och försiktighet**

Innan du får detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska om något av följande gäller eftersom Dexmedetomidine Accord bör användas med försiktighet:

- om du har en ovanligt låg puls (endera på grund av sjukdom eller på grund av god fysisk kondition) eftersom det kan öka risken för hjärtstopp
- om du har lågt blodtryck
- om du har låg blodvolym, till exempel efter blödning
- om du har vissa hjärtproblem
- om du är äldre
- om du har en neurologisk skada (till exempel huvudskada, ryggmärgsskada eller stroke)
- om du har svår leversjukdom
- om du någon gång har fått kraftig feber efter intag av något läkemedel, särskilt i samband med sövning (anestesi).

Detta läkemedel kan orsaka kraftig törst och stora urinmängder, kontakta läkare om dessa biverkningar uppstår. Se avsnitt 4 för ytterligare information.

### **Andra läkemedel och Dexmedetomidine Accord**

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

#### Följande läkemedel kan öka effekten av Dexmedetomidine Accord:

- läkemedel som hjälper dig att sova eller leder till sedering (t.ex. midazolam, propofol)
- starka smärtstillande läkemedel (t.ex. opioider såsom morfin, kodein)
- anestesi-läkemedel (t.ex. sevofluran, isofluran).

Om du använder läkemedel som sänker ditt blodtryck och din puls, så kan samtidig användning av Dexmedetomidine Accord förstärka dessa effekter. Dexmedetomidine Accord bör inte användas tillsammans med läkemedel som i samband med sövning (anestesi) ger tillfällig muskelavslappning (muskelrelaxerande läkemedel).

### **Graviditet och amning**

Dexmedetomidine Accord ska inte användas under graviditet eller amning, såvida det inte är absolut nödvändigt.

Rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Dexmedetomidine Accord har stor inverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner. När du har fått Dexmedetomidine Accord får du inte framföra fordon, använda maskiner eller arbeta i farliga situationer förrän effekten är helt borta. Fråga din läkare när du kan börja med dessa aktiviteter igen.

### **Dexmedetomidine Accord innehåller natrium**

Dexmedetomidine Accord innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml d.v.s. är i näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Dexmedetomidine Accord**

### **Intensivvård på sjukhus**

Dexmedetomidine Accord ges till dig av läkare eller sjuksköterska på en intensivvårdsavdelning på sjukhus.

### **Vaken sedering**

Dexmedetomidine Accord administreras till dig av en läkare eller sjuksköterska före och/eller under diagnostiska eller kirurgiska ingrepp som kräver sedering, d.v.s. vaken sedering.

Din läkare kommer att bestämma en lämplig dos för dig. Mängden Dexmedetomidine Accord beror på din ålder, kroppsvikt, allmänna hälsa, behövd sederingsnivå och hur du svarar på behandlingen. Din läkare kan ändra din dos om det behövs och kommer att övervaka hjärta och blodtryck under behandlingen.

Dexmedetomidine Accord späds ut och det ges till dig som en infusion (dropp) i ett blodkärl.

### **Efter sedering/uppvaknande**

- Läkaren kommer att hålla dig under medicinsk övervakning några timmar efter sederingen för att se till att du mår bra.
- Du ska inte gå hem ensam.

- Läkemedel som hjälper dig att sova, verkar lugnande eller starka smärtstillande läkemedel kan vara olämpliga en tid efter att du har fått Dexmedetomidine Accord. Tala med din läkare om användningen av dessa läkemedel och om användningen av alkohol.

### **Om du har fått för stor mängd av Dexmedetomidine Accord**

Om du har fått för mycket Dexmedetomidine Accord, kan ditt blodtryck öka eller sjunka, din puls kan sjunka, du kan komma att andas långsammare och du kan känna dig mer dåsig. Din läkare kommer att veta hur man ska behandla dig baserat på ditt tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (*kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare*)

- låg puls
- lågt eller högt blodtryck
- förändring i andningsmönster eller andningsuppehåll.

Vanliga (*kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare*)

- smärta i bröstet eller hjärtinfarkt
- hög puls
- lågt eller högt blodsocker
- illamående, kräkningar eller muntorrhet
- rastlöshet
- hög kroppstemperatur
- symptom efter att ha slutat med läkemedlet.

Mindre vanliga (*kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare*)

- nedsatt hjärtfunktion, hjärtstopp
- svullen buk
- törst
- ett tillstånd då det finns för mycket syra i kroppen (s.k. metabolisk acidosis)
- låg albuminnivå i blodet
- andfåddhet
- hallucinationer
- att läkemedlet inte är tillräckligt effektivt.

Har rapporterats (*förekommer hos ett okänt antal användare*):

- stora urinvolymer och kraftig törst – kan vara symptom på en hormonstörning som kallas diabetes insipidus. Kontakta läkare om detta skulle uppstå.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Dexmedetomidine Accord ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP” och på kartongen efter ” EXP”.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 72 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C.

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

Använd inte detta läkemedel om du noterar missfärgning eller synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är dexmedetomidin. En ml koncentrat innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 100,0 mikrogram dexmedetomidin.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

En 2 ml injektionsflaska innehåller 200 mikrogram dexmedetomidin (som hydroklorid).

En 4 ml injektionsflaska innehåller 400 mikrogram dexmedetomidin (som hydroklorid).

En 10 ml injektionsflaska innehåller 1000 mikrogram dexmedetomidin (som hydroklorid).

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

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar, färglös lösning.

#### Behållare

2, 6 eller 10 ml injektionsflaskor av glas

#### Förpackningsstorlekar

1 x 2 ml injektionsflaska

4 x 2 ml injektionsflaskor

5 x 2 ml injektionsflaskor

25 x 2 ml injektionsflaskor

1 x 4 ml injektionsflaska

4 x 4 ml injektionsflaskor

5 x 4 ml injektionsflaskor

1 x 10 ml injektionsflaska

4 x 10 ml injektionsflaskor

5 x 10 ml injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Storbritannien

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  
Nederländerna

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning**

#### Administreringssätt:

Dexmedetomidine Accord ska administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att vårda intensivvårdspatienter eller inom anestetisk behandling av patienter i operationssalen. Det måste ges enbart som en utspädd intravenös infusion med hjälp av infusionspump eller sprutpump.

#### **Beredning av lösning**

Dexmedetomidine Accord kan spädas i glukoslösning 50 mg/ml (5 %), Ringer, mannitol eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (injektionsvätska, lösning) för att uppnå önskad koncentration på endera 4 mikrogram/ml eller 8 mikrogram/ml före administrering. Vänligen se nedan i tabellen de volymer som behövs för att förbereda infusion.

#### **Ifall den önskade koncentrationen är 4 mikrogram/ml:**

<b>Volym Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning</b>	<b>Volym spädningsvätska</b>	<b>Total volym infusion</b>
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

#### **Ifall den önskade koncentrationen är 8 mikrogram/ml:**

<b>Volym Dexmedetomidine Accord 100 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning</b>	<b>Volym spädningsvätska</b>	<b>Total volym på infusionen</b>
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 Accord ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

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

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

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

Kompatibilitetsstudier med dexmedetomidin har visat 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.

### **Hållbarhet**

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 72 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C.

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