



Dexdor

M R EF

Orion Pharma

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mikrog/ml
(klar, färglös lösning.)

Sederande medel

Aktiv substans:

Dexmedetomidin

ATC-kod:

N05CM18

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-07-08.

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.

Kontraindikationer

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

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

Obehandlad hypotension.

Akuta cerebrovasculära tillstånd.

Dosering

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. Dexdor 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 Dexdor 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 Dexdor under längre tid än 14 dygn. Användning av Dexdor 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.

Dexdor ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som har kompetens inom anestesilogiskt omhändertagande av patienter vid kirurgi eller under diagnostiska ingrepp. När Dexdor 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 Biverkningar).

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

Dexdor 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 Dexdor 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 Dexdor.

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 Farmakokinetik). Äldre patienter tycks ha en ökad risk för hypotension (se avsnitt Varningar och försiktighet), men begränsad mängd data från användning av dexmedetomidin vid procedurrelaterad/vaken sedering tyder inte på ett klart samband.

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

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

Pediatrisk population: Säkerhet och effekt för Dexdor för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Dexdor måste administreras enbart som en utspädd intravenös infusion med hjälp av infusionspump eller sprutpump. För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Övervakning

Dexdor 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 Dexdor-infusion. Andningen ska övervakas hos icke-intuberade patienter på grund av risken för andningsdepression och i några fall apné (se avsnitt Biverkningar).

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

Allmänna försiktighetsåtgärder

Dexdor 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 Dexdor 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.

Dexdor 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 innehåller, och kommer inte dämpa underliggande epileptiska kramper.

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

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

Om Dexdor 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 iakttagas 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 Dosering.

Mortalitet hos intensivvårdspatienter ≤ 65 år

Mortalitet hos intensivvårdspatienter ≤ 65 år I den randomiserade kontrollerade SPICE III-studien med 3 904 kritiskt sjuka vuxna intensivvårdspatienter användes dexmedetomidin som primärt sedativt läkemedel och jämfördes med standardbehandling. Det fanns ingen skillnad avseende mortalitet efter 90 dagar mellan dexmedetomidingruppen och gruppen som fick standardbehandling (mortalitet 29,1% i båda grupperna), men heterogenitet avseende effekten på mortalitet baserat på ålder observerades.

Dexmedetomidin var associerat med en ökad mortalitet i åldersgruppen ≤ 65 år (oddskvot 1,26; 95% trovärdighetsintervall 1,02 till 1,56) jämfört med alternativa sedativa läkemedel. Även om mekanismen är okänd, var heterogeniteten avseende effekt på mortalitet baserat på ålder tydligast hos patienter som var inlagda av andra orsaker än postoperativ vård och ökade med ökande APACHE II-poäng och med sjunkande ålder. Dessa fynd bör vägas mot den förväntade kliniska nyttan av dexmedetomidin jämfört med alternativa sedativa läkemedel hos yngre patienter.

Kardiovaskulära effekter och försiktighetsåtgärder

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

instabilitet. Även fall av hjärtstopp, som ofta föregås av bradykardi eller atrioventrikulär block, har rapporterats (se avsnitt Biverkningar).

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

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 Kontraindikationer). Hypotension kräver normalt inte specifik behandling, men vid behov kan man dosreducera, ge volym och/eller vasokonstringerande läkemedel.

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

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

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med neurologiska skador

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

Övriga

Alfa-2-receptoragonister associeras sällan med rebound-effekter vid abrupt 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 urinmolaliteten kontrolleras.

Dexdor innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml.

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

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

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

Graviditet

Graviditet

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

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

Amning

Dexmedetomidin utsöndras i bröstmjolk men är under detektionsnivå 24 timmar efter avslutad behandling. En risk för det nyfödda barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med dexmedetomidin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

Trafik

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

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 dexmedetomidin-gruppen mot 30% i placebo-gruppen som fick tillägg av midazolam och fentanyl vid behov)
- Andningsdepression (38% i dexmedetomidin-gruppen mot 35% i placebo-gruppen som fick tillägg av midazolam och fentanyl vid behov)
- Bradykardi (14% i dexmedetomidin-gruppen mot 4% i placebo-gruppen 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 ($< 1/10\ 000$).
Tabell 1. Biverkningar

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens:

Diabetes insipidus

Metabolism och nutrition

Vanliga:

Hyperglykemi, hypoglykemi

Mindre vanliga:

Metabolisk acidosis, hypoalbuminemi

Psykiska störningar

Vanliga:	Agitation
Mindre vanliga:	Hallucination
Hjärtat	
Mycket vanliga:	Bradykardi ^{1,2*}
Vanliga:	Myokard ischemi eller hjärtinfarkt, takykardi
Mindre vanliga:	AV-Block ⁻¹ , minskad hjärtminutvolym, hjärtstopp ¹
Blodkärl:	
Mycket vanliga:	Hypotension ^{1, 2*} , hypertoni ^{1, 2*}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Andningsdepression ^{2,3}
Mindre vanliga:	Dyspné, apné
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående ² , kräkningar, muntorrhet ²
Mindre vanliga:	Svullen buk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga:	Abstinenssyndrom, hypertermi
Mindre vanliga:	Läkemedlet ineffektivt, törst

^{1*} Se avsnittet Beskrivning av vissa biverkningar.

² Biverkningen observerades också i studier med procedurrelaterad/vaken sedering

³ Frekvens är "vanlig" i intensivvårdstudier

Beskrivning av vissa biverkningar

Kliniskt signifikant hypotension eller bradykardi bör behandlas som beskrivs i avsnitt Varningar och försiktighet.

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

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Överdoser

Symtom

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

Åtgärder

I fall av överdosering med kliniska symtom, bör dexmedetomidin-infusionen reduceras eller stoppas. Förväntade effekter är främst hjärt- och kärlrelaterade och bör behandlas efter kliniskt behov (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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.

Farmakodynamik

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

Sedering av vuxna intensivvårdspatienter:

I placebokontrollerade studier med postoperativa intensivvårdspatienter som redan intuberats och blivit sederade med midazolam eller propofol minskade Dexdor 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 Dexdor-infusionen. Studier utanför intensivvårdsavdelningar har bekräftat att Dexdor 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 propofol-behandlade patienter hade dexmedetomidin-behandlade patienterna oftare takykardi men det var ingen skillnad när det gällde hypotension. Dexmedetomidin gav lägre frekvens av delirium i en jämförande studie med midazolam (mätt

med CAM-ICU). Delirium-relaterade biverkningar var färre efter dexmedetomidin jämfört med propofol. De patienter som exkluderades på grund av otillräcklig sedering fick byta till endera propofol eller midazolam. Risken för otillräcklig sedering var förhöjd hos patienter som var svåra att sedera med standardbehandlingen omedelbart före bytet.

Effekt på barn har visats i en dos-kontrollerad intensivvårdsstudie bland övervägande postoperativa patienter i åldern 1 månad till ≤ 17 år. Ungefär 50 % av patienterna som behandlades med dexmedetomidin behövde inte tilläggsmedicinering med midazolam under en behandlingsperiod på 20,3 timmar (median), dock högst 24 timmar. Data efter behandling under längre tid än 24 timmar är inte tillgängliga. Data bland nyfödda spädbarn (28 till 44 veckors graviditet) är mycket begränsade och gäller enbart låga doser ($\leq 0,2$ mikrogram/kg/tim) (se avsnitt Farmakokinetik och Varningar och försiktighet). Nyfödda barn kan vara särskilt känsliga för bradykardi-effekten av Dexdor 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 anesthesi som får en laddningsinfusion av dexmedetomidin antingen 1 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 129$) eller 0,5 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 134$), eller placebo (normal koksaltlösning, $n = 63$) gett över 10 minuter efterföljt av en underhållsinfusion som startade på 0,6 $\mu\text{g/kg/timme}$. Underhållsinfusionen av studieläkemedlet kunde titreras från 0,2 $\mu\text{g/kg/timme}$ till 1 $\mu\text{g/kg/timme}$. Andelen patienter som uppnådde önskad sederingnivå (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) utan behov av midazolam var 54% av de patienter som fick dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ och 40% av de patienter som fick dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ jämfört med 3% av patienterna som fick placebo. Riskskillnaden i andel patienter randomiserade till dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ -gruppen och 0,5 $\mu\text{g/kg}$ -gruppen som inte krävde tillägg av midazolam var 48% (95% CI: 37 % - 57%) och 40 % (95% CI: 28% - 48%) jämfört med placebo. Mediantdos (intervall) för tillägg av midazolam var 1,5 (0,5-7,0) mg i dexmedetomidin 1,0 $\mu\text{g/kg}$ -gruppen, 2,0 (0,5-8,0) mg i dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ -gruppen och 4,0 (0,5-14,0) mg i placebogruppen. Skillnaden i medeldos midazolam i 1 $\mu\text{g/kg}$ -gruppen och 0,5 $\mu\text{g/kg}$ -gruppen jämfört med placebo var -3,1 mg (95% CI: -3,8 - -2,5) och -2,7 mg (95% CI: -3,3 - -2,1) till dexmedetomidins fördel. Mediantiden till första tilläggsdosen midazolam var 114 minuter i dexmedetomidin 1,0 $\mu\text{g/kg}$ -gruppen, 40 minuter i dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ -gruppen, och 20 minuter i placebogruppen.
- Studie 2 randomiserade patienter som genomgår fiberoptisk vakenintubation under topikal anesthesi till en laddningsinfusion av dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 55$) eller placebo (normal koksaltlösning) ($n = 50$) givet under 10 minuter och följt av en fast underhållsinfusion på 0,7 $\mu\text{g/kg/timme}$. För att upprätthålla en Ramsay Sedation Scale ≥ 2 krävdes inget tillägg av midazolam hos 53% av patienterna som fick dexmedetomidin jämfört med 14% av patienterna som fick placebo. Riskskillnaden i andel patienter randomiserade till dexmedetomidin som inte krävde tillägg av midazolam var 43% (95% CI: 23 % - 57%) jämfört med placebo. Den genomsnittliga dosen midazolam var 1,1 mg i dexmedetomidin-gruppen och 2,8 mg i placebogruppen. Medelskillnaden i dos midazolam var - 1,8 mg (95% CI: -2,7 - -0,86) till dexmedetomidins fördel.

Farmakokinetik

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

Distribution

Dexmedetomidin uppvisar en två-kompartmentsmodell. Bland friska frivilliga uppvisar den en snabb distributionsfas med en beräknad distributionshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på ca 6 minuter. Medelvärde på den slutgiltiga halveringstiden ($t_{1/2}$) uppskattas till cirka 1,9 till 2,5 timmar (min. 1,35, max. 3,68 timmar) och 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 dexmedetomidin-metaboliterna är två isomera N-glukuronider. Metaboliten H-1 (N-Metyl-3-hydroxymetyl- dexmedetomidin-O-glukuronid) är också en vanlig cirkulerande metabolit från dexmedetomidin. Cytokrom P-450 katalyserar bildandet av två mindre vanliga cirkulerande metaboliter, dels genom hydroxylering vid 3-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 modersubstansen 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:

		Medel 95 %	
Ålder	N	CI(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)

Prekliniska uppgifter

Gängse 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 rått-studien orsakade maximaldosen 200 mikrogram/kg/dygn subkutant en ökning av fosterdödoch 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml koncentrat innehåller dexmedetomidinhydroklorid motsvarande 100 mikrogram dexmedetomidin.

En 2 ml ampull innehåller 200 mikrogram dexmedetomidin.
En 2 ml flaska innehåller 200 mikrogram dexmedetomidin.
En 4 ml flaska innehåller 400 mikrogram dexmedetomidin.
En 10 ml flaska innehåller 1000 mikrogram dexmedetomidin.

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

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

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 natur- gummipackningar.

Miljöpåverkan

Dexmedetomidin

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av dexmedetomidin kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att dexmedetomidin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Dexmedetomidin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

PEC (Predicted Environmental Concentration)

The PEC is obtained by using the following formula, and is based on the total sales of API in Sweden (kg/year):

$$PEC (\mu\text{g/L}) = [A \times 10^9 \times (100-R)] / (365 \times P \times V \times D \times 100)$$

Where:

A (kg/year) = total actual API sales (active moiety) in Sweden for the most recent year and/or predicted sales for the 5 years following marketing authorisation

R (%) = removal rate (due to loss by metabolism, adsorption to sludge particles, volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

365 = days/year (default)

P = number of inhabitants in Sweden = 9×10^6 (default)

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default, ref 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default, ref 1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity sold from kg to μg).

When all the default values have been added, the formula is as follows:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \times 10^{-6} \times A \times (100-R)$$

Dexmedetomidine is a potent and highly selective α_2 -adrenoreceptor agonist with a broad range of pharmacological properties (ref 2). It is intended for sedation of adult ICU (Intensive Care Unit) patients (hospital use only) as well as recently also for sedation of non-intubated adult patients prior to and/or during diagnostic or surgical procedures requiring sedation. Dexmedetomidine is administered as a diluted infusion by healthcare professionals skilled in the management of patients requiring intensive care, or in the anaesthetic management of patients in the operating room or during diagnostic procedures. The dose given to each patient is low (a maximum of $1.4 \mu\text{g/kg}\cdot\text{h}$ for a maximum of 14 days, but more frequently for no longer than 4 to 7 days). Both for the use at the ICU as well as prior to and during diagnostic or surgical procedures the number of patients treated/year will also be limited. Therefore the default value of 1% of population clearly overestimates the actual use of dexmedetomidine. (ref 3).

Dexmedetomidine HCl as the product "Dexdor" gained marketing authorisation approval in the EU in September 2011, and was launched on the market in Sweden soon thereafter. The total amount of the API dexmedetomidine sold in Sweden in 2019 was about 33 g (data from Orion Sweden Marketing Department). In order to count for potential increase in use of dexmedetomidine in Sweden, the amount of API sold/year in Sweden has been set to 50 g for the "worst case" calculation of the PEC value.

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \times 10^{-6} \times (50 \times 10^{-3}) \times (100-R) = 75 \times 10^{-9} \times (100-R)$$

Dexmedetomidine has been shown to be extensively metabolised by the liver. The elimination of the parent drug via the urine is minimal, while urinary excretion of the metabolites is the dominant route (refs 4-7). The 4 most abundant circulating metabolites in humans are 2 isomeric glucuronides (G-Dex-1 and G-Dex-2), a product formed by oxidation in the imidazole ring (H-3), and a product of successive N-methylation, methyl group hydroxylation and o-glucuronidation (H-1) (refs 4-7). The metabolites G-Dex-1, G-Dex-2 and H-3 are well established as being pharmacologically inactive (refs 8-11), and it is expected that the conjugated H-1 metabolite (in similarity to G-Dex) will also be pharmacologically inactive. This results in a very small amount of the active parent compound that will be released into the environment. However, as the amount of API used/year is already so low, the parameter R in the above equation has been set to 0 for the sake of simplicity.

Thus, the PEC value for dexmedetomidine has been calculated to $0.0000075 \mu\text{g/L}$.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

The PEC value for dexmedetomidine is far below the EMA action limit of $0.01 \mu\text{g/L}$, above which level studies for environmental risk assessment must be performed. There are therefore almost no ecotoxicity data available for this compound, and only a single study for the determination of microbial growth inhibition has been performed using dexmedetomidine (study G005/3, ref 12).

In this study, the minimum inhibitory concentration (MIC) for the heterotrophic microorganisms *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride*, *Clostridium perfringens* and *Bacillus subtilis* was shown to be $>100 \text{ mg/L}$, while

the autotrophic cyanobacterium *Nostoc* sp. was more sensitive, showing an inhibitory effect on growth down to 56 mg/L. This study had a design similar to that of the current OECD 201 test (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test), although the species of microorganisms to be used according to the current Guidelines are different. This is most probably due to development of the accepted study design after the Study G005/3 was performed in 1996, as the current Guidelines were adopted in 2006.

Thus, as a result of the near complete lack of ecotoxicity data available for dexmedetomidine no PNEC value can be calculated for this compound.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

As no PNEC value is available, the PEC/PNEC ratio cannot be calculated for dexmedetomidine.

The relevant environmental text in English is therefore -

“Environmental risk: Risk of environmental impact of dexmedetomidine cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of dexmedetomidine is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.”

And in Swedish - “Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av dexmedetomidin kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömning av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), bedöms det vara osannolikt att användningen av dexmedetomidin medför en miljörisk då den förväntade koncentrationen i miljön (PEC) är mindre än tröskelvärdet 0,01 µg/L.”

Degradation

No studies to investigate the ready biodegradability (OECD 301) of dexmedetomidine in the environment have been performed, and no other information on biodegradation is available. The chemical stability of the drug substance (dexmedetomidine HCl) has been shown to be at least 5 years (with negligible degradation) when stored at 25°C/60%RH (CTD module 3.2.S.7.3). That of the concentrated drug product (100 µg/mL dexmedetomidine HCl in sterile aqueous solution) has also been shown to be excellent, with negligible degradation of the drug substance when the drug product is stored at 25°C/60%RH over 36 months (CTD module 3.2.P.8.3.1). The stability data also confirm that both drug substance and concentrated drug product show excellent photostability and freeze-thaw stability (CTD modules 3.2.P.8.1.6 and 3.2.P.8.1.7).

The chemical stability of a dilute dexmedetomidine solution (similar to the very low concentrations that may be present in the environment) will probably be lower, but the stability of diluted solutions has not been documented over more than 24 to 48 hours (CTD module 3.2.P.8.1.8). A prepared solution for intravenous infusion should not be used for more than 24 hours due to the risk of microbiological growth, and therefore longer investigation of the diluted drug product is not required. However, no degradation was noted at ambient room temperature over a time period of up to 48 hours.

It can thus be concluded that dexmedetomidine is a very stable molecule in an aqueous solution, and the potential for persistence of this molecule in the environment cannot be excluded. However, it should be kept in mind that the total amount of dexmedetomidine administered to patients each year is, in itself, very small, and that in addition, the main part of each dose given will be excreted as pharmacologically inactive human metabolites. Thus the amount of unchanged API that will be released into the environment each year will be extremely small.

The relevant environmental text in English is therefore -

“Degradation: The potential for persistence of dexmedetomidine cannot be excluded, due to lack of data.”

And in Swedish –

”Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att dexmedetomidin är persistent, då data saknas.”

Bioaccumulation

The most widely accepted measure of bioaccumulation potential is the bioconcentration factor (BCF), e.g., in fish. In the absence of a measured BCF the bioaccumulation potential can instead be evaluated from the log K_{ow} (also called log P) value, which describes partitioning of the neutral form of the molecule between octanol/water. For complex molecules and ionisable compounds it is more relevant to instead use the log Dow value at pH 7. If this value is <4, a compound is considered to have a low potential for bioaccumulation.

There is no measured BCF for dexmedetomidine, and thus the log P/ log Dow value must be used to assess bioaccumulation potential. Measurement in an n-octanol/0.1 M phosphate buffer system at pH 7.4 gave a log P value of 2.89 for dexmedetomidine (CTD module 3.2.S.1.3.11). This log P value is equivalent to a log Dow value as it was measured at a neutral pH, and as this value is <4 the bioaccumulation potential for dexmedetomidine can be classed as low.

The relevant environmental text in English is therefore –

”Bioaccumulation: Dexmedetomidine has low potential for bioaccumulation.”

And in Swedish –

”Bioackumulering: Dexmedetomidin har låg potential att bioackumuleras.”

PBT/vPvB assessment

If a compound is flagged as potentially persistent (P), bioaccumulative (B) and toxic (T) or very persistent and very bioaccumulative (vPvB), then a PBT/vPvB assessment must be performed. All 3 properties (P + B + T) are required in order to classify a compound as “PVT”.

A PBT/vPvB assessment is not relevant for dexmedetomidine.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm

2. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. Current Opinion in Anaesthesiology. 2008;21(4);457-61.

3. Dexdor Produktresumé: 2019-01-18

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20101005000010&docType=3&scrollTop=500>

4. BA-91-04 (1994). Pharmacokinetics and metabolic profiling of 3H-labelled dexmedetomidine in healthy male volunteers, disposition of parent, unlabelled dexmedetomidine. Clinical study report, Pharma Bio-Research International BV, The Netherlands.

5. R&D/97/457 (1997). Drug metabolism report No. 26: Phase I study of the metabolism and excretion of [3H]dexmedetomidine HCl (Abbott 85499.1) in normal male subjects. Clinical study report, Abbot Laboratories, USA.

6. DEX-96-018 (1998). A phase I, single-center, open-label study evaluating the metabolism and excretion of 3H-dexmedetomidine in healthy, adult volunteers. Clinical study report, Abbot Laboratories, USA.

7. R&D/97/389 (1997) Drug metabolism report No. 23: Metabolism of [3H]dexmedetomidine, [3H]levomedetomidine and [3H]medetomidine by precision-cut human liver slices. Nonclinical study report, Abbot Laboratories, USA.
8. 08000072 (2008). Pharmacological characterization of ORM-14305 on adrenergic alpha-2 and alpha-1 receptor subtypes. Nonclinical study report, Orion Pharma, Finland.
9. 08000278 (2008). Agonism of dexmedetomidine, dexmedetomidine N-glucuronide and clonidine on human adrenergic alpha-1 and alpha-2 receptor subtypes. Nonclinical study report, Orion Pharma, Finland.
10. 09000111 (2009). The cardiovascular effects of ORM-14305 in pithed rats. Nonclinical study report, Orion Pharma, Finland.
11. CNS97122100010 (1997). The effects of dexmedetomidine N-glucuronides on alpha-2 adrenoceptors in vitro and in vivo. Nonclinical study report, Orion Pharma, Finland.
12. NIVA study G005/3 (1996). Microbial Growth Inhibition (Reference US FDA TAD 4.02). Nonclinical study report, Norwegian Institute for Water Research, Norw

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 24 timmar vid 25°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.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara ampullerna eller injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ampuller och injektionsflaskor är avsedda för användning för en patient.

Beredning av lösning

Dexdor 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:

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

Ifall den önskade koncentrationen är 8 mikrogram/ml:

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

Lösningen ska skakas försiktigt för att blandas väl.

Dexdor ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

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

Ringer-laktat-lösning, 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 skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

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

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mikrog/ml klar, färglös lösning.

5 x 2 milliliter amp. (fri prissättning), EF

25 x 2 milliliter amp. (fri prissättning), EF

4 x 4 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

4 x 10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF