

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexmedetomidin EVER Pharma 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält Dexmedetomidinhydrochlorid entsprechend 100 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 2 ml Ampulle enthält 200 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 4 ml Ampulle enthält 400 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 10 ml Ampulle enthält 1.000 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 2 ml Durchstechflasche enthält 200 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 4 ml Durchstechflasche enthält 400 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 1.000 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Zubereitung nach der Verdünnung beträgt entweder 4 Mikrogramm/ml oder 8 Mikrogramm/ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dexmedetomidin EVER Pharma enthält weniger als 1 mmol Natrium (ca. 3,5 mg) pro ml Konzentrat, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Das Konzentrat ist eine klare, farblose Lösung, pH: 4,5 – 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

1. Für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis 3 nach der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)).

2. Für die Sedierung nicht-intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen, z.B. bei ambulanten Eingriffen/Wachsedierung.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Indikation 1. Für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis -3 nach der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)).

Nur zur Anwendung im stationären Bereich. Die Anwendung von Dexmedetomidin EVER Pharma muss durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal erfolgen, die für das Management von intensivmedizinisch behandelten Patienten qualifiziert sind.

Bereits intubierte und sedierte Patienten können auf Dexmedetomidin mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,7 Mikrogramm/kg/h umgestellt werden, die dann schrittweise an Dosierungen von 0,2 bis 1,4 Mikrogramm/kg/h angepasst werden kann, um die gewünschte Sedierungstiefe gemäß dem individuellen Ansprechen zu erreichen. Für gebrechliche Patienten sollte eine niedrigere initiale Infusionsgeschwindigkeit in Betracht gezogen werden. Dexmedetomidin ist hochpotent und die Infusionsgeschwindigkeit wird pro **Stunde** angegeben. Nach Dosisanpassung kann es bis zu einer Stunde dauern, bis der neue Gleichgewichtszustand (Steady state) erreicht worden ist.

Höchstdosis

Die Höchstdosis von 1,4 Mikrogramm/kg/h sollte nicht überschritten werden. Patienten bei denen keine adäquate Sedierungstiefe mit der Höchstdosis Dexmedetomidin EVER Pharma erreicht werden kann, sollten auf ein anderes Sedativum umgestellt werden.

Die Anwendung einer Aufsättigungsdosis von Dexmedetomidin EVER Pharma wird nicht empfohlen und ist mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Nach Bedarf können Propofol oder Midazolam verabreicht werden bis Dexmedetomidin EVER Pharma klinische Wirkung zeigt.

Dauer der Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Dexmedetomidin EVER Pharma über einen Zeitraum von mehr als 14 Tagen vor. Die Anwendung von Dexmedetomidin EVER Valinject über diesen Zeitraum hinaus sollte regelmäßig neu bewertet werden.

Indikation 2. Für die Sedierung nicht-intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen z.B. bei ambulanten Eingriffen/Wachsedierung.

Dexmedetomidin EVER Pharma darf nur von anästhesiologisch ausgebildeten Ärzten/medizinischem Fachpersonal angewendet werden, die für die anästhetische Versorgung von Patienten im Operationssaal oder während diagnostischer Verfahren qualifiziert sind. Wenn Dexmedetomidin für die Wachsedierung verwendet wird, sind die Patienten durch eine Person zu überwachen, die nicht am chirurgischen Eingriff beteiligt ist. Patienten sind kontinuierlich auf frühe Anzeichen von Hypotonie, Hypertonie, Bradykardie, Atemdepression, Apnoe, Dyspnoe und/oder Sauerstoffunterversorgung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Eine zusätzliche Sauerstoffversorgung muss sofort verfügbar sein und bei Bedarf verabreicht werden. Die Sauerstoffsättigung ist kontinuierlich zu überwachen.

Dexmedetomidin EVER Pharma wird als Aufsättigungsinfusion gefolgt von einer Erhaltungsinfusion verabreicht. Abhängig von der Art der Maßnahme kann eine

Begleitmedikation notwendig sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erreichen. Bei schmerzhaften Eingriffen oder wenn eine tiefe Sedierung notwendig ist, werden zusätzliche Analgetika oder Sedativa (z.B. Midazolam, Propofol und Opioide) empfohlen.

Einleitung der Sedierung

- **Bei erwachsenen Patienten:** Eine Aufsättigungsinfusion von 1,0 Mikrogramm/kg über 10 Minuten. Bei weniger invasiven Eingriffen wie z.B. in der Augen Chirurgie ist eine Aufsättigungsinfusion von 0,5 Mikrogramm/kg über 10 Minuten ausreichend.
- **Bei fiberoptischer Wachintubation von erwachsenen Patienten:** Eine Aufsättigungsinfusion von 1 Mikrogramm/kg über 10 Minuten.
- **Bei Patienten über 65 Jahre:** Eine Dosisreduktion ist in Betracht zu ziehen.
- **Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:** Eine Dosisreduktion ist in Betracht zu ziehen.

Aufrechterhaltung der Sedierung:

- **Bei erwachsenen Patienten:** Die Erhaltungsinfusion wird im Allgemeinen mit 0,6 Mikrogramm/kg/Stunde eingeleitet und anschließend über eine Dosistitration auf eine Dosis zwischen 0,2 und 1,0 Mikrogramm/kg/Stunde eingeschlichen. Die Flussrate der Erhaltungsinfusion muss auf den gewünschten Sedierungsgrad abgestimmt werden.
- **Bei fiberoptischer Wachintubation von erwachsenen Patienten:** Eine Erhaltungsinfusion von 0,7 Mikrogramm/kg/Stunde wird empfohlen bis der endotracheale Tubus eingesetzt ist.
- **Bei Patienten über 65 Jahre:** Eine Dosisreduktion ist in Betracht zu ziehen.
- **Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:** Eine Dosisreduktion ist in Betracht zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Dexmedetomidin wird in der Leber metabolisiert und ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden. Eine Reduktion der Erhaltungsdosis kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dexmedetomidin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Dexmedetomidin EVER Pharma darf nur als verdünnte intravenöse Infusion unter Verwendung einer kontrollierten Infusionspumpe gegeben werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dexmedetomidin EVER Pharma darf nicht als Bolusdosis gegeben werden. Siehe auch Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen, Abschnitt 4.4.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Fortgeschrittener AV-Block (Grad 2 oder 3) bei Patienten ohne Herzschrittmacher.

Unkontrollierte Hypotonie.

Akute zerebrovaskuläre Ereignisse.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung

Entsprechend der Anwendungsgebiete ist Dexmedetomidin EVER Pharma für den intensivmedizinischen Einsatz im Operationsaal und bei diagnostischen Eingriffen vorgesehen. Die Anwendung in anderen Situationen wird nicht empfohlen. Bei allen Patienten sollte während der Infusion von Dexmedetomidin EVER Pharma eine kontinuierliche kardiale Überwachung erfolgen.

Die Erholungsphase nach der Verabreichung von Dexmedetomidin beträgt ca. eine Stunde. Wenn Dexmedetomidin bei ambulanten Patienten angewendet wird, muss abhängig von dem individuellen Zustand des Patienten mindestens für diesen Zeitraum eine enge Überwachung sichergestellt sein. Um die Sicherheit des Patienten sicherzustellen, muss eine medizinische Beobachtung mindestens für eine weitere Stunde erfolgen.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Dexmedetomidin EVER Pharma darf nicht als Bolusdosis gegeben werden. Im intensivmedizinischen Bereich wird auch die Aufsättigungsinfusion nicht empfohlen. Die Anwender sollten grundsätzlich ein alternatives Sedativum zur akuten Kontrolle von Agitiertheit; dies gilt insbesondere für intensivmedizinisch behandelte Patienten in den ersten Stunden der Behandlung.

Manche mit Dexmedetomidin behandelten Patienten waren bei Stimulation aufweckbar und orientiert. Dies allein ist bei Fehlen anderer klinischer Anzeichen und Symptome nicht als Zeichen mangelnder Wirksamkeit aufzufassen.

Dexmedetomidin soll nicht als induzierende Substanz für die Intubation oder zur Sedierung von muskelrelaxierten Patienten eingesetzt werden.

Dexmedetomidin besitzt nicht die antikonvulsive Wirkung einiger anderer Sedativa und unterdrückt daher nicht eine zugrunde liegende Krampfaktivität.

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Dexmedetomidin mit anderen, sedativ oder kardiovaskulär wirksamen Substanzen, da sich die Wirkungen addieren können.

Dexmedetomidin EVER Pharma wird nicht für die patientenkontrollierte Sedierung empfohlen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor.

Wenn Dexmedetomidin EVER Pharma bei ambulanten Patienten verwendet wird, muss der Patient abhängig vom Eingriff, der Begleitmedikation, seinem Alter und Zustand über folgendes aufgeklärt werden:

- Das Verlassen der Einrichtung, in der der Eingriff vorgenommen wurde, muss in Begleitung erfolgen
- Den Zeitpunkt, um qualifizierte oder gefährliche Tätigkeiten, wie das Lenken von Fahrzeugen wieder aufzunehmen.
- Die Einnahme von sedierenden Mitteln (z.B. Benzodiazepinen, Opioiden, Alkohol)

Ältere Patienten

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Dexmedetomidin bei älteren Patienten. Ältere Patienten über 65 Jahre sind bei der Anwendung von Dexmedetomidin anfälliger für Hypotonie. Eine Dosisreduktion sollte in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitt 4.2.

Kardiovaskuläre Wirkungen und Vorsichtsmaßnahmen

Dexmedetomidin EVER Pharma senkt die Herzfrequenz und den Blutdruck über eine zentrale Sympatholyse, ruft in höheren Konzentrationen jedoch eine periphere Vasokonstriktion hervor, die zu einer Hypertonie führt (siehe Abschnitt 5.1).

Dexmedetomidin EVER Pharma bewirkt normalerweise keine tiefe Sedierung und die Patienten sind leicht aufweckbar.

Dexmedetomidin EVER Pharma eignet sich daher nicht für die Anwendung bei Patienten, die dieses Wirkprofil nicht vertragen, zum Beispiel Patienten, die eine anhaltende tiefe Sedierung benötigen oder Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Instabilität.

Vorsicht ist bei der Anwendung von Dexmedetomidin bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie geboten. Daten zu den Wirkungen von Dexmedetomidin bei Patienten mit einer Herzfrequenz < 60 sind äußerst begrenzt, daher ist bei solchen Patienten besondere Sorgfalt erforderlich. Eine Bradykardie erfordert normalerweise keine Behandlung, spricht aber gemeinhin im Bedarfsfall auf Anticholinergika oder eine Dosisreduktion an. Patienten in gutem körperlichen Zustand mit niedriger Ruheherzfrequenz können besonders empfindlich auf die bradykarden Wirkungen von Alpha-2-Rezeptoragonisten reagieren und es wurden Fälle eines vorübergehenden Sinusarrests berichtet. Fälle von Herzstillstand, denen häufig eine Bradykardie oder ein atrioventrikulärer Block vorausging, wurden ebenfalls gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Die blutdrucksenkenden Wirkungen von Dexmedetomidin können vor allem für Patienten mit vorbestehender Hypotonie (insbesondere wenn diese nicht auf Vasopressoren anspricht), Hypovolämie, chronischer Hypotonie oder mit reduzierten funktionellen Reserven von Relevanz sein - beispielsweise Patienten mit schwerer ventrikulärer Dysfunktion und ältere Patienten - weshalb in diesen Fällen besondere Sorgfalt geboten ist (siehe Abschnitt 4.3). Ein Hypotonus erfordert normalerweise keine spezielle Behandlung, erforderlichenfalls sollten Anwender von Dexmedetomidin EVER Pharma jedoch darauf vorbereitet sein, mit

Dosisreduktionen, Flüssigkeitsgaben und/oder der Gabe von Vasokonstriktoren zu intervenieren.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter peripherer autonomer Aktivität (z. B. aufgrund einer Wirbelsäulenverletzung), die nach der erstmaligen Gabe von Dexmedetomidin EVER Pharma ausgeprägtere hämodynamische Veränderungen aufweisen können.

Eine vorübergehende Hypertonie wurde vornehmlich unter der Aufsättigungsdosis in Verbindung mit den peripheren vasokonstriktiven Wirkungen von Dexmedetomidin beobachtet; daher wird eine Aufsättigungsdosis nicht empfohlen. Eine Behandlung der Hypertonie war in der Regel nicht erforderlich, aber es kann eine Herabsetzung der kontinuierlichen Infusionsrate ratsam sein.

Eine lokale Vasokonstriktion bei höheren Konzentrationen kann bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder schwerer zerebrovaskulärer Erkrankung von größerer Bedeutung sein, die deshalb engmaschig überwacht werden sollten. Eine Dosisreduktion oder Absetzen der Medikation ist bei Patienten in Betracht zu ziehen, die Zeichen einer myokardialen oder zerebralen Ischämie entwickeln.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vorsicht ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion geboten, da hohe Dosen das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen, Überdosierung oder verlängerter Wirkdauer aufgrund der reduzierten Clearance von Dexmedetomidin begünstigen.

Patienten mit neurologischen Erkrankungen

Die Erfahrungen mit Dexmedetomidin bei schweren neurologischen Erkrankungen wie Kopfverletzungen und neurochirurgischen Eingriffen sind begrenzt. In diesen Fällen ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn eine tiefe Sedierung erforderlich ist. Dexmedetomidin kann die zerebrale Durchblutung und den intrakraniellen Druck herabsetzen. Dies sollte bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden.

Sonstige Erkrankungen

Alpha-2-Agonisten wurden nur selten mit Entzugsreaktionen nach abruptem Absetzen nach längerer Anwendung in Verbindung gebracht. Diese Möglichkeit sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient kurz nach dem Absetzen von Dexmedetomidin Unruhe und eine Hypertonie entwickelt.

Dexmedetomidin kann eine Hyperthermie auslösen, die auf konventionelle Behandlungsmethoden nicht anspricht. Bei anhaltendem Fieber unklarer Ursache sollte die Behandlung mit Dexmedetomidin beendet werden. Die Anwendung bei Personen mit einer Prädisposition für maligne Hyperthermie wird nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (ca. 3,5 mg) Natrium, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Dexmedetomidin mit Anästhetika, Sedativa, Hypnotika und Opioiden führt wahrscheinlich zu einer Verstärkung der Wirkung, einschließlich der sedierenden, anästhetischen und kardiorespiratorischen Effekte. In spezifischen Studien wurde eine Wirkungsverstärkung mit Isofluran, Propofol, Alfentanil und Midazolam bestätigt.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Dexmedetomidin und Isofluran, Propofol, Alfentanil und Midazolam gezeigt. Aufgrund der möglichen pharmakodynamischen Wechselwirkungen kann bei gleichzeitiger Gabe von Dexmedetomidin eine Dosisreduktion von Dexmedetomidin oder des begleitenden Anästhetikums, Sedativums, Hypnotikums oder Opioids erforderlich sein.

Die Hemmung von CYP-Enzymen, einschließlich CYP2B6, durch Dexmedetomidin wurde in Studien mit inkubierten humanen Lebermikrosomen untersucht. *In-vitro*-Studien lassen auf ein Interaktionspotential *in vivo* zwischen Dexmedetomidin und Substraten, die überwiegend über CYP2B6 metabolisiert werden, schließen.

Induktion von Dexmedetomidin *in vitro* wurde für CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 beobachtet. Eine *in-vivo*-Induktion kann nicht ausgeschlossen werden. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

Die Möglichkeit verstärkter blutdrucksenkender und bradykarder Wirkungen sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die andere Arzneimittel erhalten, z. B. Betablocker, die diese Wirkungen hervorrufen, obwohl additive Effekte in einer Interaktionsstudie mit Esmolol nur mäßig ausfielen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dexmedetomidin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dexmedetomidin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden Daten von Ratten zeigten, dass Dexmedetomidin oder seine Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Dexmedetomidin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der therapeutische Nutzen für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In Untersuchungen zur Fertilität bei der Ratte zeigte Dexmedetomidin keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dexmedetomidin EVER Pharma hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Indikation 1: Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Dexmedetomidin bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sind Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie, die jeweils bei etwa 25 %, 15 % und 13 % der intensivmedizinisch behandelten Patienten auftraten.

Hypotonie und Bradykardie waren zudem die häufigsten Dexmedetomidin-bedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei 1,7 % und 0,9 % der randomisierten intensivmedizinisch behandelten Patienten auftraten.

Indikation 2: Sedierung bei ambulanten Eingriffen/ Wachsedierung

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Dexmedetomidin bei ambulanten Eingriffen sind:

- Hypotonie (54 % in der Dexmedetomidin-Gruppe vs. 30 % in der Placebo-Gruppe)
- Atemdepression (37 % in der Dexmedetomidin-Gruppe vs. 32 % in der Placebo-Gruppe)
- Bradykardie (14 % in der Dexmedetomidin-Gruppe vs. 4 % in der Placebo-Gruppe)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aus gepoolten Daten zusammengestellt, die im Rahmen klinischer Studien zur intensivmedizinischen Versorgung mit 3.137 randomisierten Patienten erhoben wurden (1.879 mit Dexmedetomidin behandelte, 864 mit einer Vergleichstherapie behandelte und 394 mit Placebo behandelte Patienten), sowie aus gepoolten Daten aus klinischen Studien zur leichten bis mittleren Sedierung bei leichten Eingriffen mit 431 randomisierten Patienten (381 mit Dexmedetomidin behandelte und 113 mit Placebo behandelte Patienten).

Die Nebenwirkungen werden nach abnehmender Häufigkeit gemäß folgender Konvention angegeben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Tabelle 1: Nebenwirkungen (Indikation 1 und Indikation 2)

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Unbekannt

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Hypoglykämie	Metabolische Azidose, Hypoalbuminämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe	Halluzinationen	
Herzerkrankungen	Bradykardie	Myokardiale Ischämie oder Infarkt, Tachykardie	Atrioventrikulärer Block, vermindertes Herzzeitvolumen, Herzstillstand	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Hypertonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemdepression		Dyspnoe, Apnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit	Blähbauch	
Erkrankungen des Harntrakts				Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Entzugssyndrom, Hyperthermie	Unwirksamkeit des Arzneimittels, Durst	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine klinisch signifikante Hypotonie oder Bradykardie sollte wie in Abschnitt 4.4 beschrieben behandelt werden.

Bei relativ gesunden nicht intensivmedizinisch behandelten Patienten, die Dexmedetomidin erhielten, hat eine Bradykardie gelegentlich zu einem Sinusarrest oder einer Pause geführt. Die Symptome sprachen auf eine Hochlagerung der Beine und Anticholinergika wie Atropin oder Glycopyrrolat an. In einzelnen Fällen ist die Bradykardie bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie in asystolische Phasen übergegangen. Fälle von Herzstillstand, denen häufig eine Bradykardie oder ein atrioventrikulärer Block vorausging, wurden ebenfalls gemeldet.

Eine Hypertonie ist mit der Gabe einer Aufsättigungsdosis assoziiert worden. Diese Reaktion lässt sich reduzieren, indem eine solche Aufsättigungsdosis vermieden wird bzw. indem die Infusionsgeschwindigkeit oder Stärke der Aufsättigungsdosis reduziert wird.

Kinder und Jugendliche

Überwiegend nach einer Operation intensivmedizinisch behandelte Kinder im Alter von mehr als einem Monat nach der Geburt sind über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden beobachtet worden, wobei sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen ergab. Daten für Neugeborene (Schwangerschaftsdauer 28 – 44 Wochen) sind sehr begrenzt und nur für Erhaltungsdosen $\leq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ verfügbar. In der Literatur wurde von einem einzelnen Fall einer hypothermen Bradykardie bei einem Neugeborenen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Symptome

Es wurden verschiedene Fälle einer Überdosierung von Dexmedetomidin sowohl im Rahmen klinischer Prüfungen wie auch von Anwendungsbeobachtungen nach der Marktzulassung berichtet. Die berichteten höchsten Infusionsgeschwindigkeiten für Dexmedetomidin erreichten bis zu $60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ über 36 Minuten bei einem 20 Monate alten Kind und $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ über 15 Minuten bei einem Erwachsenen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in Verbindung mit Überdosierung berichtet wurden, sind Bradykardie, Hypotonie, Hypertonie, Übersiedierung Atemdepression und Asystolie.

Behandlung

In Fällen einer Überdosierung mit klinischen Symptomen sollte die Infusion von Dexmedetomidin reduziert oder gestoppt werden. Die zu erwartenden Auswirkungen einer Überdosis sind vorwiegend kardiovaskulär und sollten nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei hohen Konzentrationen kann sich eine Hypertonie stärker bemerkbar machen als eine Hypotonie. In klinischen Studien waren Fälle eines Sinusarrests spontan reversibel oder sprachen auf eine Behandlung mit Atropin und Glycopyrrolat an. In Einzelfällen einer schweren Überdosierung, unter der es zu einer Asystolie kam, musste reanimiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Hypnotika und Sedativa, ATC-Code: N05CM18

Dexmedetomidin ist ein selektiver Alpha-2-Rezeptor-Agonist mit einem breiten Spektrum pharmakologischer Eigenschaften. Es wirkt sympatholytisch, indem es die Freisetzung von Noradrenalin in den sympathischen Nervenendigungen reduziert. Die sedierenden Wirkungen werden durch eine verminderte Aktivität im Locus coeruleus, dem vorherrschenden noradrenergen Nucleus, der im Hirnstamm liegt, vermittelt.

Dexmedetomidin hat analgetische und Anästhetikum/Analgetikum-sparende Wirkungen. Die kardiovaskulären Wirkungen sind dosisabhängig, wobei bei niedrigeren Infusionsraten die zentralen Wirkungen dominieren, was einen Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks zur Folge hat. Bei höheren Dosen überwiegen die peripheren vasokonstriktiven Wirkungen, was zu einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes und damit des Blutdrucks führt, während die bradykarde Wirkung weiter bestehen bleibt. Als Monotherapie bei gesunden Probanden angewendet ist Dexmedetomidin relativ frei von atemdepressiven Wirkungen.

Physiologische Reaktionen, die durch α_2 -Adrenorezeptoren vermittelt werden, variieren je nach Umgebung. Aus anästhesiologischer Sicht ist die neuronale Hyperpolarisation ein Schlüsselement des Wirkmechanismus von α_2 -Adrenozeptor-Agonisten zentral und peripher. Im Allgemeinen hemmt die präsynaptische Aktivierung des α_2 -Adrenozeptors die Freisetzung von Norepinephrin und beendet die Ausbreitung von Schmerzsignalen.

Die postsynaptische Aktivierung von α_2 -Adrenozeptoren im Zentralnervensystem (ZNS) hemmt die sympathische Aktivität und kann so den Blutdruck und die Herzfrequenz senken. Kombiniert können diese Effekte Analgesie, Sedierung und Anxiolyse erzeugen. Dexmedetomidin kombiniert all diese Effekte und vermeidet so einige Nebenwirkungen einer Therapie mit verschiedenen Wirkstoffen. Mindestens 3 verschiedene α_2 -Isorezeptoren wurden sowohl durch pharmakologische Studien (Affinität für verschiedene α_2 -Antagonisten) als auch durch biologische Proben definiert.

α_2 -Adrenozeptor vermittelt seine Wirkungen durch Aktivierung von Guanosintriphosphat-bindendes Protein (G-Proteine). Aktivierte G-Proteine modulieren die zelluläre Aktivität durch Signalisierung eines zweiten Botenstoffsystems oder durch Modulation der Ionenkanalaktivität. Das zweite Botenstoffsystem führt, wenn es aktiviert wird, zur Hemmung der Adenylatcyclase, was wiederum zu einer verminderten Bildung von 3,5-cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Spezifische cAMP-abhängige Kinasen modifizieren die Aktivität von Zielproteinen durch die Kontrolle ihres Phosphorylierungsstatus.

Die Anpassung der Ionenkanalaktivität führt zur Hyperpolarisation der Zellmembran. Efflux von Kalium durch einen aktivierten Kanal hyperpolarisiert die erregbare Membran und bietet ein wirksames Mittel zur Unterdrückung der neuronalen Feuerungsrate. Die Stimulation des α_2 -Adrenozeptors unterdrückt auch den Calciumeinstrom in die Nervenendigung, die für seine hemmende Wirkung auf die Ausschüttung von Neurotransmittern verantwortlich sein

kann. Aus Sicht des Anästhesisten ist die neuronale Hyperpolarisation ein Schlüsselement des Wirkmechanismus von α_2 -Adrenozeptor-Agonisten.

Im Allgemeinen hemmt die präsynaptische Aktivierung des α_2 -Adrenozeptors die Freisetzung von Norepinephrin und beendet die Ausbreitung von Schmerzsignalen. Die postsynaptische Aktivierung von α_2 -Adrenozeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) hemmt die sympathische Aktivität und kann so den Blutdruck und die Herzfrequenz senken. Kombiniert können diese Effekte Analgesie, Sedierung und Anxiolyse erzeugen. Dexmedetomidin kombiniert all diese Effekte und vermeidet so einige Nebenwirkungen einer Therapie mit verschiedenen Wirkstoffen. Dexmedetomidin ist ein α_2 -Adrenozeptor-Agonist mit dosisabhängiger α_2 -Adrenozeptor-Selektivität.

Indikation 1: Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten

In Placebo-kontrollierten Studien bei einer postoperativ intensivmedizinisch behandelten Patientengruppe, die zuvor intubiert und mit Midazolam oder Propofol sediert worden war, reduzierte Dexmedetomidin signifikant den Bedarf sowohl eines Rescue-Sedativums (Midazolam oder Propofol) als auch von Opioiden während der Sedierung, und zwar bis zu 24 Stunden. Die meisten Dexmedetomidin-Patienten benötigten keine weitere Sedierung. Die Patienten konnten erfolgreich extubiert werden, ohne die Dexmedetomidin-Infusion zu beenden.

Dexmedetomidin verhielt sich bei einer vorwiegend internistischen Population, die eine längere leichte bis moderate Sedierung (RASS 0 bis -3) auf der Intensivstation bis zu 14 Tage lang benötigte, im Hinblick auf die Dauer im angestrebten Sedierungsbereich ähnlich wie Midazolam (Ratio 1,07; 95 % CI 0,971; 1,176) und Propofol (Ratio 1,00; 95 % CI 0,922; 1,075). Unter Dexmedetomidin war die Dauer der maschinellen Beatmung kürzer als unter Midazolam und Patienten konnten schneller extubiert werden als unter Midazolam und Propofol. Im Vergleich sowohl zu Propofol als auch zu Midazolam waren die Patienten unter Dexmedetomidin leichter erweckbar, kooperativer und besser in der Lage zu kommunizieren, unabhängig davon ob sie Schmerzen hatten oder nicht. Mit Dexmedetomidin behandelte Patienten hatten häufiger eine Hypotonie und Bradykardie, aber weniger häufig eine Tachykardie als diejenigen Patienten, die Midazolam erhielten, sowie häufiger eine Tachykardie, aber ähnlich häufig eine Hypotonie wie die mit Propofol behandelten Patienten.

In einer Studie war das nach der CAM-ICU-Skala gemessene Delir im Vergleich zu Midazolam reduziert und die Delir-bedingten unerwünschten Ereignisse waren unter Dexmedetomidin geringer als unter Propofol.

Die Patienten, die aufgrund unzureichender Sedierung ausschieden, wurden entweder auf Propofol oder auf Midazolam umgestellt. Das Risiko unzureichender Sedierung war für die Patienten erhöht, die mit einer Standardtherapie unmittelbar vor Umstellung schwer zu sedieren gewesen waren.

Daten zur Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen liegen aus einer dosiskontrollierten intensivmedizinischen Studie mit einer meist postoperativen Studienpopulation im Alter von 1 Monat bis \leq 17 Jahren vor. Während einer 24 Stunden nicht übersteigenden Behandlungsdauer (Median 20,3 Stunden) benötigten etwa 50 % der mit Dexmedetomidin behandelten Patienten kein Midazolam als Bedarfsmedikation. Daten für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Stunden sind nicht verfügbar.

Daten für Neugeborene (Schwangerschaftsdauer 28 – 44 Wochen) sind sehr begrenzt und nur für niedrige Dosierungen (\leq 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) verfügbar (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Neugeborene sind bei Vorliegen einer Hypothermie und bei Störungen des herzfrequenzabhängigen Herzzeitvolumens möglicherweise für die bradykarden Wirkungen von Dexmedetomidin besonders anfällig.

In doppelblinden, mit einer Vergleichstherapie kontrollierten Studien bei einer intensivmedizinisch behandelten Patientengruppe wiesen 0,5 % der mit Dexmedetomidin behandelten Patienten (n = 778) Anzeichen einer Unterdrückung der Kortisolbildung auf, im Vergleich zu 0 % in der entweder mit Midazolam (n = 338) oder Propofol (n = 275) behandelten Gruppe. Der Schweregrad wurde in einem Fall als leicht und in drei Fällen als moderat eingestuft.

Indikation 2: Sedierung bei ambulanten Eingriffen / Wachsedierung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dexmedetomidin zur Sedierung von nicht-intubierten Patienten vor und/oder während operativen oder anderen medizinischen Eingriffen wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen klinischen Studien untersucht.

- Studie 1 untersuchte die sedierenden Eigenschaften von Dexmedetomidin bei Patienten unter überwachter Anästhesie mit unterschiedlichen operativen oder anderen medizinischen Eingriffen, indem der Anteil der Patienten bestimmt wurde, die keine Notfallmedikation an Midazolam benötigten, um die gewünschte Sedierungstiefe zu erreichen, wobei die standardisierte Bewertungsskala Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale verwendet wurde.
Die Patienten erhielten randomisiert eine Aufsättigungsinfusion mit Dexmedetomidin 1 µg/kg (n=129), Dexmedetomidin 0,5 µg/kg (n=63) oder Placebo (physiologische Kochsalzlösung) (n=63) über 10 Minuten und anschließend eine Erhaltungsinfusion mit anfänglich 0,6 µg/kg/h. Die Erhaltungsinfusion des Studienmedikaments konnte von 0,2 µg/kg/h auf 1 µg/kg/h hochtitriert werden, um den gewünschten Sedierungsgrad zu erreichen (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4). Patienten konnten als Notfallmedikation bei Bedarf Midazolam erhalten, um einen Sedierungsgrad nach Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4 zu erreichen oder zu erhalten. Nach dem Erreichen des gewünschten Sedierungsgrades wurde eine Regionalanästhesie durchgeführt. Die demographischen Charakteristika der Dexmedetomidin- und der Placebogruppe waren vergleichbar.
Die Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigten, dass Dexmedetomidin bei der Sedierung von nicht-intubierten Patienten wirksamer als das Placebo war. 54 % der Patienten, die 1 µg/kg Dexmedetomidin und 40 % der Patienten, die 0,5 µg/kg Dexmedetomidin erhielten, benötigten keine Notfallmedikation mit Midazolam gegenüber 3 % der Patienten, die Placebo erhielten.
- Studie 2 untersuchte die Anwendung von Dexmedetomidin zur fiberoptischen Wachintubation bei Patienten vor chirurgischen oder diagnostischen Maßnahmen. Die sedierenden Eigenschaften von Dexmedetomidin wurden mittels prozentualem Vergleich der Anteile von Patienten, die eine Notfallmedikation mit Midazolam benötigten, um einen spezifizierten Sedierungsgrad gemäß Ramsay Sedation Scale von ≥ 2 zu erreichen oder aufrechtzuerhalten, untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder eine Aufsättigungsinfusion mit Dexmedetomidin 1 µg/kg (n=55) oder Placebo (physiologische Kochsalzlösung (n=50)) über 50 Minuten, gefolgt von einer festgelegten Erhaltungsinfusion von 0,7 µg/kg/h. Nach dem Erreichen des gewünschten Sedierungsgrades erfolgte die Lokalanästhesie der Atemwege. Die

Patienten erhielten nach Bedarf Notfallmedikation mit Midazolam, um einen Sedierungsgrad nach Ramsay Sedation Scale ≥ 2 zu erreichen und/oder zu erhalten.

Die demographischen Charakteristika zwischen der Dexmedetomidin- und der Placebogruppe waren vergleichbar.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigten, dass Dexmedetomidin wirksamer als das Placebo bei der Sedierung von nicht-intubierten Patienten war. 53 % der Patienten, die $1\mu\text{g}/\text{kg}$ Dexmedetomidin erhielten benötigten keine Notfallmedikation mit Midazolam versus 14 % der Patienten, die Placebo erhielten.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Dexmedetomidin wurde nach einer kurzfristigen intravenösen Gabe bei gesunden Probanden und nach einer langfristigen Infusion bei intensivmedizinisch behandelten Patienten bewertet.

Verteilung

Dexmedetomidin zeigt ein Zwei-Kompartiment-Modell für die Disposition. Bei gesunden Probanden zeigt es eine rasche Distributionsphase mit einer zentralen Schätzung der Distributionshalbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von etwa 6 Minuten. Die Schätzung der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 1,9 bis 2,5 h (min. 1,35 h, max. 3,68 h) und die Schätzung des mittleren Steady-state-Distributionsvolumens (V_{ss}) beträgt etwa 1,16 bis 2,16 l/kg (90 bis 151 Liter). Die Plasma-Clearance (Cl) beläuft sich auf einen geschätzten Mittelwert von 0,46 bis 0,73 l/h/kg (35,7 bis 51,1 l/h). Das mittlere, mit diesen V_{ss} - und Cl-Schätzwerten assoziierte Körpergewicht betrug 69 kg. Die Plasma-Pharmakokinetik von Dexmedetomidin ist in der intensivmedizinisch behandelten Patientengruppe nach einer Infusion > 24 h ähnlich. Die geschätzten pharmakokinetischen Parameter sind: $t_{1/2}$ etwa 1,5 Stunden, V_{ss} etwa 93 Liter und Cl etwa 43 l/h. Die Pharmakokinetik von Dexmedetomidin verläuft linear im Dosierbereich von 0,2 bis $1,4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und es erfolgt keine Akkumulation bei Behandlungen über bis zu 14 Tage. Dexmedetomidin bindet zu 94 % an Plasmaproteine. Die Plasmaproteinbindung erfolgt konstant über den Konzentrationsbereich von 0,85 bis 85 ng/ml. Dexmedetomidin bindet sowohl an humanes Serumalbumin als auch an Alpha-1-saures Glykoprotein, wobei das Serumalbumin das Hauptbindungsprotein von Dexmedetomidin im Plasma darstellt.

Biotransformation und Elimination

Dexmedetomidin wird durch eine weitgehende Metabolisierung in der Leber eliminiert. Es gibt drei Arten der initialen metabolischen Reaktionen: die direkte N-Glucuronidierung, die direkte N-Methylierung und die Cytochrom-P450-katalysierte Oxidation. Die Hauptmetaboliten von Dexmedetomidin im Kreislauf sind zwei isomere N-Glucuronide. Der Metabolit H-1, N-Methyl-3-hydroxymethyldexmedetomidin-O-glucuronid ist zudem ein wichtiges zirkulierendes Produkt der Dexmedetomidin-Biotransformation. Cytochrom P450 katalysiert die Bildung von zwei weiteren Metaboliten im Kreislauf, 3-Hydroxymethyldexmedetomidin, das durch eine Hydroxylierung an der 3-Methylgruppe von Dexmedetomidin entsteht und H-3, welches bei der Oxidierung im Imidazolring anfällt. Verfügbare Daten lassen vermuten, dass die Bildung der oxidierten Metaboliten durch

verschiedene CYP-Formen vermittelt wird (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 und CYP2C19).

Diese Metaboliten haben eine vernachlässigbare pharmakologische Aktivität.

Nach der intravenösen Gabe von radioaktiv markiertem Dexmedetomidin fanden sich nach neun Tagen im Durchschnitt 95 % der Radioaktivität im Urin und 4 % im Stuhl wieder. Die wichtigsten Metaboliten im Urin sind die beiden isomeren N-Glucuronide, die zusammen etwa 34 % der Dosis ausmachten, und das N-Methyl-3-hydroxymethyldexmedetomidin-O-glucuronid, das 14,51 % der Dosis ausmacht. Die Metaboliten Dexmedetomidincarboxylsäure, 3-Hydroxymethyldexmedetomidin und dessen O-Glucuronid umfassten im Einzelnen 1,11 bis 7,66 % der Dosis. Weniger als 1 % der unveränderten Ausgangssubstanz fanden sich im Urin wieder. Etwa 28 % der Metaboliten im Urin sind nicht identifizierte, sekundäre Metaboliten.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine wesentlichen pharmakokinetischen Unterschiede im Hinblick auf Geschlecht oder Alter festgestellt.

Die Plasmaproteinbindung von Dexmedetomidin ist bei Probanden mit eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden vermindert. Der mittlere Prozentsatz von ungebundenem Dexmedetomidin im Plasma lag im Bereich von 8,5 % bei gesunden Probanden bis 17,9 % bei Probanden mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Probanden mit unterschiedlich stark ausgeprägter Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse A, B oder C) zeigten eine verminderte Leber-Clearance für Dexmedetomidin und eine verlängerte Plasmaelimination $t_{1/2}$. Die mittleren Clearance-Werte für ungebundenes Dexmedetomidin bei Probanden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionseinschränkung lagen bei 59 %, 51 % und 32 % der Werte, die für normale gesunde Probanden beobachtet wurden. Die mittlere Halbwertszeit $t_{1/2}$ für die Probanden mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionseinschränkung war auf 3,9 Stunden, 5,4 Stunden und 7,4 Stunden verlängert. Obwohl Dexmedetomidin nach Wirkung dosiert wird, kann es bei Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich sein, je nach Grad der Funktionseinschränkung und dem Ansprechen des Patienten eine Reduktion der Start-/Erhaltungsdosis in Betracht zu ziehen.

Die Pharmakokinetik von Dexmedetomidin bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) verändert sich im Vergleich zu gesunden Probanden nicht.

Daten mit Neugeborenen (Schwangerschaftsdauer 28 – 44 Wochen) sowie Kindern und Jugendlichen im Alter bis 17 Jahre sind begrenzt. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 17 Jahren scheint die Halbwertszeit für Dexmedetomidin vergleichbar mit der bei Erwachsenen beobachteten zu sein; bei Neugeborenen (unter 1 Monat) scheint sie jedoch verlängert zu sein. In der Altersgruppe 1 Monat bis 6 Jahre schien die körperlsgewichtsbezogene Plasma-Clearance erhöht, aber reduzierte sich bei älteren Kindern und Jugendlichen. Bei Neugeborenen (unter 1 Monat) erschien die körperlsgewichtsbezogene Plasma-Clearance aufgrund der Unreife gegenüber Gruppen höheren Alters erniedrigt (0,9 l/h/kg). Die verfügbaren Daten sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Alter	N	Mittelwert (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	t _{1/2} (h)
Unter 1 Monat	28	0.93 (0.76, 1.14)	4.47 (3.81, 5.25)
1 bis < 6 Monate	14	1.21 (0.99, 1.48)	2.05 (1.59, 2.65)
6 bis < 12 Monate	15	1.11 (0.94, 1.31)	2.01 (1.81, 2.22)
12 bis < 24 Monate	13	1.06 (0.87, 1.29)	1.97 (1.62, 2.39)
2 bis < 6 Jahre	26	1.11 (1.00, 1.23)	1.75 (1.57, 1.96)
6 bis < 17 Jahre	28	0.80 (0.69, 0.92)	2.03 (1.78, 2.31)

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe sowie Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In den Studien zur Reproduktionstoxizität hatte Dexmedetomidin keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten und es wurden keine teratogenen Wirkungen bei Ratten oder Kaninchen beobachtet. In einer Studie an Kaninchen war die intravenöse Gabe der Höchstdosis von 96 µg/kg/Tag mit einer vergleichbaren Exposition wie im humantherapeutischen Bereich verbunden. In einer Studie an Ratten bewirkte die subkutane Gabe der Höchstdosis von 200 µg/kg/Tag eine Zunahme der embryofetalen Todesrate sowie einen Rückgang des fetalen Körpergewichts. Diese Wirkungen waren mit einer klaren Toxizität beim Muttertier assoziiert. Ein vermindertes fetales Körpergewicht war zudem in der Rattenfertilitätsstudie bei einer Dosis von 18 µg/kg/Tag festzustellen und ging bei einer Dosis von 54 µg/kg/Tag mit einer verzögerten Ossifikation einher. Die bei Ratten erreichten Expositionsniveaus liegen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2. Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Kompatibilitätsstudien haben ein Potential für die Adsorption von Dexmedetomidin an manche Arten von natürlichem Gummi ergeben. Obwohl Dexmedetomidin nach Wirkung dosiert wird, empfiehlt es sich, nur Komponenten mit Dichtungen aus synthetischem Gummi oder beschichtetem natürlichem Gummi zu benutzen.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach der Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25 °C und bei Kühlschranktemperatur (2 °C – 8 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Ampullen / Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml, 5 ml oder 10 ml Ampullen (mit Füllvolumina von 2, 4 oder 10 ml) aus farblosem Glas Typ I

2 ml, 5 ml oder 10 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas Typ I (mit Füllvolumina von 2, 4 oder 10 ml) aus farblosem Glas, mit Brombutyl-Gummistopfen mit Fluorpolymer-Beschichtung.

Packungsgrößen

5 x 2 ml Ampullen

25 x 2 ml Ampullen

4 x 4 ml Ampullen

5 x 4 ml Ampullen
 4 x 10 ml Ampullen
 5 x 10 ml Ampullen
 5 x 2 ml Durchstechflaschen
 4 x 4 ml Durchstechflaschen
 5 x 4 ml Durchstechflaschen
 4 x 10 ml Durchstechflaschen
 5 x 10 ml Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Ampullen und Durchstechflaschen sind jeweils nur für die Anwendung bei einem Patienten vorgesehen.

Zubereitung der Lösung

Dexmedetomidin EVER Pharma kann vor der Anwendung mit Glukoselösung 50 mg/ml (5 %), Ringerlösung, Mannitollösung oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt werden, um die erforderliche Konzentration von entweder 4 Mikrogramm/ml oder 8 Mikrogramm/ml zu erreichen. Aus untenstehenden Tabellen sind die Volumina zu entnehmen, die für die Zubereitung der Infusionslösung erforderlich sind.

Wenn die erforderliche Konzentration 4 Mikrogramm/ml beträgt:

Volumen von Dexmedetomidin EVER Pharma 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Volumen des Verdünnungsmittels	Infusionsvolumen gesamt
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Wenn die erforderliche Konzentration 8 Mikrogramm/ml beträgt:

Volumen von Dexmedetomidin EVER Pharma 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Volumen des Verdünnungsmittels	Infusionsvolumen gesamt
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Die Lösung vorsichtig schütteln, um eine gute Durchmischung zu erreichen.
Dexmedetomidin EVER Pharma muss vor der Anwendung visuell auf feste Bestandteile und Verfärbungen kontrolliert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass *Dexmedetomidin EVER Pharma* mit den folgenden Infusionslösungen und Arzneimitteln kompatibel ist:

Ringer-Lactat-Lösung, Glukoselösung 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, Mannitol 200 mg/ml (20 %) Injektionslösung, Thiopental-Natrium, Etomidat, Vecuroniumbromid, Pancuroniumbromid, Succinylcholin, Atracuriumbesylat, Mivacuriumchlorid, Rocuroniumbromid, Glycopyrrolatbromid, Phenylephrin-HCl, Atropinsulfat, Dopamin, Noradrenalin, Dobutamin, Midazolam, Morphinsulfat, Fentanylcitrat und Plasmaersatz.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: **138005**

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.11.2017

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.