

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexmedetomidin Accord 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält Dexmedetomidinhydrochlorid entsprechend 100,0 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.

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**

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)).

Für die Sedierung erwachsener nicht intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, d.h. prozedurale Sedierung/Wachsedierung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 Accord muss durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal erfolgen, die für das Management von intensivmedizinisch behandelten Patienten qualifiziert sind.

Dosierung

Bereits intubierte und sedierte Patienten können auf Dexmedetomidin mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,7 Mikrogramm/kg/h um-

gestellt 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 erreicht werden kann, sollten auf ein anderes Sedativum umgestellt werden.

Die Anwendung einer Aufsättigungsdosis von Dexmedetomidin Accord für die Sedierung intensivmedizinisch behandelter Patienten wird nicht empfohlen und ist mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Nach Bedarf können Propofol oder Midazolam verabreicht werden bis Dexmedetomidin klinische Wirkung zeigt.

Dauer der Anwendung

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

Für die Sedierung erwachsener nicht intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, d.h. prozedurale Sedierung/Wachsedierung.

Dexmedetomidin Accord darf nur von Ärzten angewendet werden, die für die anästhesiologische Versorgung von Patienten im Operationssaal oder während diagnostischer Verfahren qualifiziert sind. Wenn Dexmedetomidin Accord für die Wachsedierung angewendet wird, müssen die Patienten durchgängig durch eine Person überwacht werden, die nicht am diagnostischen oder chirurgischen Eingriff beteiligt ist. Patienten müssen kontinuierlich auf frühe Anzeichen von Hypotonie, Hypertonie, Bradykardie, Atemdepression, Atemwegobstruktion, Apnoe, Dyspnoe und/oder Sauerstoffunterversorgung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine ergänzende Sauerstoffversorgung muss sofort verfügbar sein und bei Bedarf verabreicht werden. Die Sauerstoffsättigung muss kontinuierlich durch Pulsoxymetrie überwacht werden.

Dexmedetomidin Accord wird als Aufsättigungsinfusion gefolgt von einer Erhaltungsinfusion verabreicht. Abhängig von der Art der Maßnahme kann eine Begleitmedikation mit Lokal-

anästhetika oder Analgetika erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Bei schmerzhaften Eingriffen oder wenn eine tiefere Sedierung notwendig ist, werden zusätzliche Analgetika oder Sedativa (z. B. Opioide, Midazolam oder Propofol) empfohlen. Die pharmakokinetische Verteilungshalbwertszeit von Dexmedetomidin wird mit ca. 6 Minuten angenommen, woraus unter Berücksichtigung der Wirkungen anderer verabreichter Arzneimittel die nötige Zeit zur Einstellung des gewünschten klinischen Effekts von Dexmedetomidin abgeschätzt werden kann.

Einleitung der prozeduralen Sedierung

Eine Aufsättigungsinfusion von 1,0 Mikrogramm/kg über 10 Minuten. Bei weniger invasiven Eingriffen wie z. B. in der Augen Chirurgie kann eine Aufsättigungsinfusion von 0,5 Mikrogramm/kg über 10 Minuten ausreichen.

Aufrechterhaltung der prozeduralen Sedierung

Die Erhaltungsinfusion wird im Allgemeinen mit 0,6-0,7 Mikrogramm/kg/ Stunde begonnen und anschließend zur Erreichung der gewünschten klinischen Wirkung auf Dosen zwischen 0,2 und 1,0 Mikrogramm/kg/ Stunde eingestellt. Die Flussrate der Erhaltungsinfusion sollte so eingestellt werden, dass der angestrebte Sedierungsgrad erreicht wird.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Eine Dosisanpassung ist für ältere Patienten in der Regel nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei älteren Patienten scheint das Risiko einer Hypotension erhöht zu sein (siehe Abschnitt 4.4), jedoch zeigen die für eine prozedurale Sedierung in begrenztem Umfang verfügbaren Daten keine klare Dosisabhängigkeit.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Dexmedetomidin wird in der Leber metabolisiert und sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewandt werden. 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 Accord 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Fortgeschrittener Herzblock (Grad 2 oder 3) bei Patienten ohne Herzschrittmacher.

Unkontrollierte Hypotonie.

Akute zerebrovaskuläre Ereignisse.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungÜberwachung

Dexmedetomidin Accord ist für den intensivmedizinischen Einsatz, im Operationssaal und bei diagnostischen Maßnahmen vorgesehen. Die Anwendung in anderen Situationen wird nicht empfohlen. Bei allen Patienten sollte während der Infusion von Dexmedetomidin Accord eine kontinuierliche kardiale Überwachung erfolgen. Bei nicht intubierten Patienten muss die Atmung wegen des Risikos einer Atemdepression und in einigen Fällen Apnoe überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Erholungszeit nach der Verabreichung von Dexmedetomidin beträgt ca. eine Stunde. Wenn Dexmedetomidin Accord ambulant angewendet wird, sollte der Patient mindestens eine Stunde (abhängig von seiner individuellen Verfassung auch länger) engmaschig überwacht werden und mindestens für eine weitere Stunde unter medizinischer Beobachtung stehen, um seine Sicherheit zu gewährleisten.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Dexmedetomidin Accord soll nicht als Bolusdosis gegeben werden. Im intensivmedizinischen Bereich wird auch eine Aufsättigungsdosis nicht empfohlen. Daher ist durch den Anwender ein alternatives Sedativum zur akuten Kontrolle von Agitiertheit oder zur Verabreichung während medizinischer Maßnahmen bereit zu halten; dies gilt insbesondere in den ersten Stunden der Behandlung. Während der prozeduralen Sedierung kann im Bedarfsfall eine kleine Bolusdosis eines anderen Sedativums angewendet werden, um rasch eine tiefere Sedierungsstufe zu erreichen.

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

Dexmedetomidin bewirkt normalerweise keine tiefe Sedierung und die Patienten sind leicht aufweckbar. Dexmedetomidin eignet sich daher nicht für die Anwendung bei Patienten, die dieses Wirkprofil nicht tolerieren, zum Beispiel Patienten, die eine anhaltende tiefe Sedierung benötigen.

Dexmedetomidin Accord soll nicht zur Narkoseeinleitung 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 wirkenden Substanzen, da sich die Wirkungen addieren können.

Dexmedetomidin Accord wird nicht für die patientenkontrollierte Sedierung empfohlen. Hierzu liegen keine ausreichenden Daten vor.

Wenn Dexmedetomidin Accord im ambulanten Bereich eingesetzt wird, sollten die Patienten in der Regel in die Obhut einer geeigneten Begleitperson entlassen werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden für einen angemessenen Zeitraum, der nach der beobachteten Wirkung von Dexmedetomidin, der Art der durchgeführten Behandlung, den Begleitmedikationen sowie Alter und Zustand des Patienten festzulegen ist, nicht Auto zu fahren oder andere gefährliche Tätigkeiten auszuüben sowie nach Möglichkeit die Anwendung anderer sedierender Substanzen (z. B. Benzodiazepine, Opioide, Alkohol) zu vermeiden.

Bei der Anwendung von Dexmedetomidin bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten. Ältere Patienten über 65 Jahren können bei der Anwendung einer Aufsättigungsdosis für die prozedurale Sedierung anfälliger für Hypotonie sein. Eine Dosisreduktion sollte in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitt 4.2.

Mortalität bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ≤ 65 Jahren

In der pragmatischen, randomisierten, kontrollierten Studie SPICE III mit 3 904 kritisch kranken erwachsenen Patienten auf der Intensivstation wurde Dexmedetomidin als primäres Sedativum eingesetzt und mit der Standardtherapie verglichen. Es ergab sich kein Unterschied bei der 90-Tages-Mortalität zwischen der Dexmedetomidin- und der Standardtherapie-Gruppe (Mortalität von 29,1 % in beiden Gruppen), jedoch wurde eine Heterogenität beim Effekt des Alters auf die Mortalität beobachtet. Dexmedetomidin war in der Altersgruppe ≤ 65 Jahren mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert als andere Sedativa (Odds Ratio 1,26; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall 1,02 bis 1,56). Der zugrunde liegende Mechanismus ist zwar noch

unklar, am stärksten ausgeprägt war die Heterogenität des Effekts auf die Mortalität in Abhängigkeit vom Alter jedoch bei Patienten, die aus anderen Gründen als zur postoperativen Versorgung aufgenommen wurden. Mit zunehmendem APACHE-II Score und abnehmendem Alter stieg sie an. Diese Ergebnisse sollten bei jüngeren Patienten gegenüber dem erwarteten klinischen Nutzen von Dexmedetomidin im Vergleich zu anderen Sedativa abgewogen werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen und Vorsichtsmaßnahmen

Dexmedetomidin 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 eignet sich daher nicht für die Anwendung bei 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 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 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 im intensivmedizinischen Bereich 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.

Wegen des erhöhten Risikos einer Hypotonie oder Bradykardie ist bei einer Anwendung von Dexmedetomidin zusammen mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie Vorsicht geboten.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Dexmedetomidin wurde über Diabetes insipidus berichtet. Wenn Polyurie auftritt, wird empfohlen, Dexme-

detomidin abzusetzen sowie den Serumnatriumspiegel und die Harnosmolalität zu überprüfen.

Dexmedetomidin Accord enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

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). Dexmedetomidin Accord sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Dexmedetomidin ist aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich.

Stillzeit

Dexmedetomidin geht in die Muttermilch über, jedoch liegen die Spiegel 24 Stunden nach Beendigung der Behandlung unter der Nachweisgrenze. 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. Es sind keine am Menschen erhobenen Daten zur Fertilität verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten sollten angewiesen werden, nicht Auto zu fahren oder andere gefährliche Tätigkeiten auszuüben, nachdem Dexmedetomidin Accord bei ihnen zur prozeduralen Sedierung angewendet worden ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Dexmedetomidin im intensivmedizinischen Bereich sind Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie, die bei etwa 25 %, 15 % und 13 % der Patienten auftreten. Hypotonie und Bradykardie waren zudem die häufigsten Dexmedetomidin-bedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei 1,7 % und 0,9 % der randomisierten intensivmedizinisch behandelten Patienten auftraten.

Sedierung bei diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen/Wachsedierung

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Dexmedetomidin bei Wachsedierung sind nachstehend aufgelistet (in den Protokollen der Phase III-Studien waren vorab definierte Grenzwerte für die Meldung von Veränderungen des Blutdrucks sowie der Atem- bzw. Herzfrequenz als unerwünschte Ereignisse festgelegt).

- Hypotonie (55 % in der Dexmedetomidin-Gruppe vs. 30 % in der Placebogruppe mit Midazolam und Fentanyl als Notfallmedikation).
- Atemdepression (38 % in der Dexmedetomidin-Gruppe vs. 35 % in der Placebogruppe mit Midazolam und Fentanyl als Notfallmedikation).
- Bradykardie (14 % in der Dexmedetomidin-Gruppe vs. 4 % in der Placebogruppe mit Midazolam und Fentanyl als Notfallmedikation).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aus gepoolten Daten zusammengestellt, die im Rahmen klinischer Studien zur intensivmedizinischen Versorgung erhoben wurden.

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 $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen**Endokrine Erkrankungen**

Nicht bekannt: Diabetes insipidus.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie, Hypoglykämie.

Gelegentlich: metabolische Azidose, Hypoalbuminämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Unruhe.

Gelegentlich: Halluzinationen.

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Bradykardie^{1,2}.

Häufig: myokardiale Ischämie oder Infarkt, Tachykardie.

Gelegentlich: atrioventrikulärer Block¹, vermindertes Herzzeitvolumen, Herzstillstand¹.

Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Hypotonie^{1,2}, Hypertonie^{1,2}.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Atemdepression^{2,3}.

Gelegentlich: Dyspnoe, Apnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit², Erbrechen, Mundtrockenheit².

Gelegentlich: Blähbauch.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Entzugssyndrom, Hyperthermie.

Gelegentlich: Unwirksamkeit des Arzneimittels, Durst.

¹ siehe Abschnitt zur Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

² Auch in Studien zur prozeduralen Sedierung beobachtete Nebenwirkung

³ In Studien aus dem intensivmedizinischen Bereich: Frequenz „häufig“

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 Glycopyrolat 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungSymptome

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, Übersiedlung, 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 Glycopyrolat 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.

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. Studien, die nicht im intensivmedizinischen Bereich durchgeführt wurden, haben bestätigt, dass die Anwendung von Dexmedetomidin bei Patienten ohne endotracheale Intubation unter der Voraussetzung einer adäquaten Überwachung sicher ist.

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 Delirbedingungen 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 Herzfrequenz-abhängigen Herzzeitvolumens möglicherweise für die bradykarden Wirkungen von Dexmedetomidin Accord 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.

Sedierung bei diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen/Wachsedierung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dexmedetomidin zur Sedierung nicht-intubierter Patienten vor und/oder während chirurgischen und diagnostischen Eingriffen wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen klinischen Studien untersucht:

- Studie 1: Patienten unter anästhesiologischer Überwachung bzw. lokaler/regionaler Anästhesie, die sich unterschiedlichen chirurgischen oder anderen medizinische Eingriffen unterzogen, erhielten randomisiert eine Aufsättigungsinfusion mit entweder Dexmedetomidin 1 Mikrogramm/kg ($n=129$) oder Dexmedetomidin 0,5 Mikrogramm/kg ($n=134$) oder Placebo (physiologische Kochsalzlösung, $n=63$) über 10 Minuten und anschließend eine Erhaltungsinfusion mit anfänglich 0,6 Mikrogramm/kg/ Stunde. Die Erhaltungsinfusion des Studienarzneimittels konnte von 0,2 Mikrogramm/kg/ Stunde bis 1 Mikrogramm/kg/ Stunde eingestellt werden. Der Anteil der Patienten, die den gewünschten Sedierungsgrad (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) ohne Einsatz von Midazolam als Rescue-Medikation erreichten, betrug 54 % in der Gruppe mit Dexmedetomidin 1 Mikrogramm/kg, 40 % in der Gruppe mit Dexmedetomidin 0,5 Mikrogramm/kg, verglichen mit 3 % in der Placebo-Gruppe. Der Risikounterschied bezüglich des Anteils, der kein Midazolam als Rescue-Medikation benötigte, betrug für die auf Dexmedetomidin 1 Mikrogramm/kg randomisierten Patienten 48 % (95 % CI: 37 % - 57 %) sowie für die auf Dexmedetomidin 0,5 Mikrogramm/kg randomisierten Patienten 40 % (95 % CI: 28 % - 48 %), jeweils verglichen mit Placebo. Bei der Anwendung von Midazolam als Rescue-Medikation betrug der Median (Bereich) der Dosen 1,5 (0,5-7,0) mg in der Gruppe mit Dexmedetomidin 1 Mikrogramm/kg, 2,0 (0,5-8,0) mg in der Gruppe mit Dexmedetomidin 0,5 Mikrogramm/kg und 4,0 (0,5-14,0) mg in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der Mittelwerte der benötigten Dosis der Rescue-Medikation Midazolam betrug, verglichen mit Placebo, -3,1 mg (95 % CI: -3,8 - -2,5) in der Gruppe mit Dexmedetomidin 1 Mikrogramm/kg sowie -2,7 mg (95 % CI: -3,3 - -2,1) in der Gruppe mit Dex-

medetomidin 0,5 Mikrogramm/kg und fiel jeweils zugunsten von Dexmedetomidin aus. Der Median der Zeit bis zur ersten Rescuedosis betrug 114 Minuten in der Gruppe mit Dexmedetomidin 1 Mikrogramm/kg, 40 Minuten in der Gruppe mit Dexmedetomidin 0,5 Mikrogramm/kg und 20 Minuten in der Placebo-Gruppe.

- Studie 2: Patienten, die sich unter Lokalanästhesie einer fiberoptischen Wachintubation vor chirurgischen oder diagnostischen Maßnahmen unterzogen, wurden randomisiert und erhielten entweder eine Aufsättigungsinfusion mit Dexmedetomidin 1 Mikrogramm/kg ($n=55$) oder Placebo (physiologische Kochsalzlösung, $n=50$) über 10 Minuten, gefolgt von einer festgelegten Erhaltungsinfusion von 0,7 Mikrogramm/kg/ Stunde. Um einen Sedierungsgrad nach Ramsay Sedation Scale ≥ 2 zu erhalten, benötigten 53 % der Patienten, die 1 Mikrogramm/kg Dexmedetomidin erhielten keine Rescue-Medikation mit Midazolam, versus 14 % der Patienten, die Placebo erhielten. Der Risikounterschied bezüglich des Anteils, der kein Midazolam als Rescue-Medikation benötigte, betrug für die auf Dexmedetomidin randomisierten Patienten 43 % (95 % CI: 23 % - 57 %), verglichen mit Placebo. Die mittlere Dosis der benötigten Rescue-Medikation Midazolam betrug 1,1 mg in der Dexmedetomidin-Gruppe und 2,8 mg in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der Mittelwerte der benötigten Dosis der Rescue-Medikation Midazolam betrug, verglichen mit Placebo, -1,8 mg (95 % CI: -2,7 - -0,86) in der Gruppe mit Dexmedetomidin und fiel zugunsten von Dexmedetomidin aus.

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 µg/kg/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-hydroxymethyl-dexmedetomidin-O-glucuronid ist zudem ein wichtiges zirkulierendes Produkt der Dexmedetomidin-Biotransformation. Cytochrom P-450 katalysiert die Bildung von zwei weiteren Metaboliten im Kreislauf, 3-Hydroxymethyl-dexmedetomidin, 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 ausmachen, und das N-Methyl-3-hydroxymethyl-dexmedetomidin-O-glucuronid, das 14,51 % der Dosis ausmacht. Die Metaboliten Dexmedetomidincarboxylsäure, 3-Hydroxymethyl-dexmedetomidin 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 ver-

mindert. 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 körperlgegewichtsbezogene Plasma-Clearance erhöht, aber reduzierte sich bei älteren Kindern und Jugendlichen. Bei Neugeborenen (unter 1 Monat) erschien die körperlgegewichtsbezogene Plasma-Clearance aufgrund der Unreife gegenüber Gruppen höheren Alters erniedrigt (0,9 l/h/kg). Die verfügbaren Daten sind in der nachstehenden Tabelle 2 zusammengefasst:

Siehe Tabelle 2.

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 den 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.

Tabelle 2

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)

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 25 °C und bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. 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 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-, 6 ml- oder 10 ml-Durchstechflaschen aus Glas Typ I (mit Füllvolumina von 2 ml, 4 ml und 10 ml), Gummistopfen und weißer Flip-off-Versiegelung aus Aluminium.

Packungsgrößen

1 x 2 ml-Durchstechflasche
4 x 2 ml-Durchstechflaschen
5 x 2 ml-Durchstechflaschen
25 x 2 ml-Durchstechflaschen
1 x 4 ml-Durchstechflasche
4 x 4 ml-Durchstechflaschen
5 x 4 ml-Durchstechflaschen
1 x 10 ml-Durchstechflasche
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 Durchstechflaschen sind jeweils nur für die Anwendung bei einem Patienten vorgesehen.

Zubereitung der Lösung

Dexmedetomidin Accord kann 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 vor der Anwendung zu erreichen. Aus untenstehenden Tabellen sind die Volumina zu entnehmen, die für die Zubereitung der Infusionslösung erforderlich sind.

Falls die erforderliche Konzentration 4 Mikrogramm/ml beträgt:

Siehe Tabelle 3.

Falls die erforderliche Konzentration 8 Mikrogramm/ml beträgt:

Siehe Tabelle 4.

Die Lösung vorsichtig schütteln, um eine gute Durchmischung zu erreichen.

Dexmedetomidin Accord muss vor der Anwendung visuell auf feste Bestandteile und Verfärbungen kontrolliert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Dexmedetomidin Accord 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

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Februar 2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Tabelle 3: Volumina für die Zubereitung der Infusionslösung bei einer erforderlichen Konzentration von 4 Mikrogramm/ml

Volumen von Dexmedetomidin Accord 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

Tabelle 4: Volumina für die Zubereitung der Infusionslösung bei einer erforderlichen Konzentration von 8 Mikrogramm/ml

Volumen von Dexmedetomidin Accord 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