

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dexmedetomidine Teva 100 microgram/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 1 ml concentraat bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 100 microgram dexmedetomidine.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 200 microgram dexmedetomidine (in de vorm van hydrochloride).

Elke injectieflacon van 4 ml bevat 400 microgram dexmedetomidine (in de vorm van hydrochloride).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 1000 microgram dexmedetomidine (in de vorm van hydrochloride).

De concentratie van de uiteindelijke oplossing na verdunning dient hetzij 4 microgram/ml hetzij 8 microgram/ml te zijn.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldere, kleurloze oplossing,

pH: 4,5 - 7,0.

Osmolaliteit: 275 – 305 mOsmol/kg

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Voor sedatie van volwassen patiënten op de Intensive Care-afdeling bij wie het noodzakelijk is dat de diepte van het sedatieniveau het nog mogelijk maakt de patiënt met een verbale prikkel te wekken (overeenkomend met Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 tot -3).

Voor sedatie van niet-geïntubeerde volwassen patiënten voor en/of tijdens diagnostische of chirurgische procedures die sedatie vereisen, d.w.z. procedurele/bewuste sedatie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

**Voor sedatie van volwassen IZ-patiënten (Intensieve Zorgpatiënten) bij wie het noodzakelijk is**

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

**dat de diepte van het sedatieniveau het nog mogelijk maakt de patiënt met een verbale prikkel te wekken (overeenkomend met Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 tot -3).**

Uitsluitend voor gebruik in een ziekenhuis.

Dexmedetomidine Teva mag alleen worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die geoefend zijn in de behandeling van patiënten die intensieve zorg nodig hebben.

### **Dosering**

Patiënten die al geïntubeerd en gesedeerd zijn, kunnen op dexmedetomidine met een initiële infusiesnelheid van 0,7 microgram/kg/uur overschakelen, hetgeen daarna stapsgewijs kan worden aangepast binnen het dosisbereik van 0,2 tot 1,4 microgram/kg/uur om het gewenste sedatieniveau te bereiken, afhankelijk van de respons van de patiënt. Voor broze patiënten moet een lagere startdosis worden overwogen. Dexmedetomidine is zeer krachtig en de infusiesnelheid wordt per **uur** uitgedrukt. Na een aanpassing van de dosis, kan het tot één uur duren vooraleer een nieuw stabiel sedatieniveau wordt bereikt.

#### *Maximale dosis*

De maximale dosis van 1,4 microgram/kg/uur mag niet worden overschreden. Patiënten die het gewenste sedatieniveau niet bereiken met de maximale dosis dexmedetomidine dienen te worden overgeschakeld op een alternatief sedativum.

Het gebruik van een oplaaddosis dexmedetomidine wordt bij IZ-sedatie niet aanbevolen en wordt geassocieerd met een toename van de bijwerkingen. Propofol of midazolam kunnen zo nodig worden toegediend totdat de klinische effecten van dexmedetomidine zijn vastgesteld.

#### *Duur*

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van dexmedetomidine voor langer dan 14 dagen. Het gebruik van dexmedetomidine gedurende een langere periode moet regelmatig opnieuw worden beoordeeld.

### **Voor sedatie van niet-geïntubeerde volwassen patiënten voor en/of tijdens diagnostische of chirurgische procedures die sedatie vereisen, d.w.z. procedurele/bewuste sedatie.**

Dexmedetomidine Teva mag alleen toegediend worden door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die geschoold zijn in de anesthesie van patiënten in de operatiekamer of tijdens diagnostische procedures. Wanneer dexmedetomidine wordt toegediend voor bewuste sedatie, moeten de patiënten continu gemonitord worden door personen die niet betrokken zijn bij de uitvoering van de diagnostische of chirurgische procedure. De patiënten moeten continu gemonitord worden voor vroegtijdige tekenen van hypotensie, hypertensie, bradycardie, ademdepressie, luchtwegobstructie, apneu, dyspneu en/of zuurstofdesaturatie (zie rubriek 4.8).

Zuurstofsuppletie moet onmiddellijk beschikbaar zijn en toegediend worden indien aangewezen. De zuurstofsaturatie moet gecontroleerd worden door pulsoxymetrie.

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

Dexmedetomidine wordt toegediend als een laadinfusie gevolgd door een onderhoudsinfusie. Afhankelijk van de procedure kunnen gelijktijdig lokale anesthetica of analgetica nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Het wordt aanbevolen om aanvullende analgetica of sedativa (bijv. opioïden, midazolam of propofol) toe te dienen in geval van pijnlijke procedures of als diepe sedatie vereist is. De farmacokinetische distributiehelfwaardetijd van dexmedetomidine wordt geschat ongeveer 6 minuten te zijn. Dit kan, samen met de effecten van andere toegediende medicatie, in overweging worden genomen wanneer wordt vastgesteld wat de gepaste tijd is die nodig is voor de titratie om het gewenste klinische effect van dexmedetomidine te bereiken.

*Initiatie van de procedurele sedatie:*

- Een laadinfusie van 1,0 microgram/kg toegediend gedurende 10 minuten. Voor minder invasieve procedures zoals oftalmologische chirurgie, kan een laadinfusie van 0,5 microgram/kg toegediend gedurende 10 minuten geschikt zijn.

*Behoud van de procedurele sedatie:*

- Het onderhoudsinfusie wordt gewoonlijk ingesteld op 0,6-0,7 microgram/kg/uur en stapsgewijs aangepast om het gewenste klinische effect te verkrijgen binnen een dosisbereik van 0,2 tot 1 microgram/kg/uur. De snelheid van het onderhoudsinfusie moet aangepast worden om het gewenste niveau van sedatie te bereiken.

*Speciale populaties*

*Ouderen*

Bij oudere patiënten is gewoonlijk geen aanpassing van de dosis noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Ouderen blijken een verhoogd risico op hypotensie te vertonen (zie rubriek 4.4), maar de beperkte gegevens die beschikbaar zijn van procedurele sedatie wijzen niet op een duidelijke dosisafhankelijkheid.

*Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

*Leverfunctiestoornis*

Dexmedetomidine wordt in de lever gemetaboliseerd en dient bij patiënten met een leverfunctiestoornis met voorzichtigheid te worden gebruikt. Een lagere onderhoudsdosis kan worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van dexmedetomidine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

**Wijze van toediening**

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

Dexmedetomidine Teva mag alleen als verdunde intraveneuze infusie en met behulp van een reguleerbaar infuussysteem worden toegediend.  
Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gevorderd AV-blok (graad 2 of 3) tenzij gepaced.

Ongecontroleerde hypotensie.

Acute cerebrovasculaire aandoeningen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Monitoring

Dexmedetomidine is bedoeld voor gebruik op een 'Intensive Care'-afdeling, in de operatiekamer en tijdens diagnostische procedures. Het gebruik in een andere omgeving wordt niet geadviseerd. Bij alle patiënten moet tijdens infusie met dexmedetomidine continue hartbewaking plaatsvinden. Bij niet-geïntubeerde patiënten moet de ademhaling worden bewaakt vanwege het risico op ademdepressie en in sommige gevallen apneu (zie rubriek 4.8).

De tijd tot herstel na het gebruik van dexmedetomidine bleek ongeveer één uur te zijn. In geval van gebruik bij ambulante patiënten is strikte monitoring noodzakelijk gedurende minstens één uur (of langer afhankelijk van de toestand van de patiënt) en het medisch toezicht moet voortgezet worden gedurende minstens nog eens een uur om de veiligheid van de patiënt te verzekeren.

#### Algemene voorzorgen

Dexmedetomidine mag niet als bolusdosis worden toegediend en op de afdeling IZ is het ook niet aanbevolen om een laaddosis te geven. Daarom moeten gebruikers voor acute controle van agitatie of tijdens procedures, met name tijdens de eerste paar uur van de behandeling, onmiddellijk over andere sedativa kunnen beschikken. Tijdens procedurele sedatie kan een kleine bolus van een ander sedativum worden gebruikt als een snelle toename in sedatieniveau vereist is.

Bij sommige patiënten die dexmedetomidine krijgen, is waargenomen dat ze na een prikkel wekbaar en alert waren. Dit mag niet worden beschouwd als bewijs voor het ontbreken van werkzaamheid zonder andere klinische aanwijzingen en symptomen.'

Dexmedetomidine veroorzaakt gewoonlijk geen diepe sedatie en patiënten kunnen makkelijk gewekt worden. Dexmedetomidine is daarom niet geschikt voor patiënten die dit profiel van effecten niet zullen verdragen, bijvoorbeeld patiënten waarbij een continue diepe sedatie vereist is.

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

Dexmedetomidine mag niet worden gebruikt als algemeen anesthetisch inductiemiddel bij intubatie of voor het bieden van sedatie tijdens gebruik van spierontspanners.

In tegenstelling tot sommige andere sedativa ontbreekt bij dexmedetomidine de anticonvulsieve werking en zal het dus de onderliggende epileptische activiteit niet onderdrukken.

Zorgvuldigheid moet worden betracht indien dexmedetomidine wordt gecombineerd met andere stoffen met sedatieve of cardiovasculaire werking omdat er additieve effecten kunnen optreden.

Dexmedetomidine wordt niet aanbevolen voor patiënt-gecontroleerde sedatie. Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar.

Wanneer dexmedetomidine wordt gebruikt bij ambulante patiënten moeten deze patiënten gewoonlijk uit het ziekenhuis worden ontslagen in de zorg van een geschikte derde partij. Patiënten moeten geadviseerd worden om zich te onthouden van autorijden of andere gevaarlijke taken en waar mogelijk het gebruik van andere middelen die kunnen leiden tot sedatie (bijv. benzodiazepines, opioïden, alcohol) te vermijden gedurende een geschikte tijdsperiode. Deze tijdsperiode wordt gebaseerd op de geobserveerde effecten van dexmedetomidine, de procedure, gelijktijdig toegediende medicatie en de leeftijd en de toestand van de patiënt.

Voorzichtigheid is geboden wanneer dexmedetomidine wordt toegediend aan oudere patiënten. Patiënten ouder dan 65 jaar kunnen gevoeliger zijn voor hypotensie wanneer dexmedetomidine, laaddosis inbegrepen, wordt toegediend voor procedures. Dosisverlaging moet in overweging worden genomen. Zie rubriek 4.2.

#### Mortaliteit bij ICU-patiënten van $\leq$ 65 jaar

In de pragmatisch gerandomiseerde, gecontroleerde SPICE III-studie met 3 904 kritiek zieke, volwassen ICU-patiënten, werd dexmedetomidine als primair sedativum gebruikt en met gebruikelijke zorg vergeleken. Globaal gezien was er geen verschil in de 90-dagen mortaliteit tussen de dexmedetomidine-groep en de gebruikelijke zorggroep (mortaliteit 29,1% in beide groepen), maar werd heterogeniteit van het effect van leeftijd op de mortaliteit waargenomen. Dexmedetomidine werd geassocieerd met een verhoogde mortaliteit in de leeftijdsgroep van  $\leq$  65 jaar (waarschijnlijkheidsratio 1,26; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,02 tot 1,56) in vergelijking met alternatieve sedativa. Hoewel het mechanisme onduidelijk is, was deze heterogeniteit van het effect van leeftijd op de mortaliteit het meest prominent bij patiënten die om andere redenen dan postoperatieve zorg waren opgenomen, en nam toe met stijgende APACHE II-scores en met afnemende leeftijd. Deze bevindingen moeten worden afgewogen tegen het verwachte klinische voordeel van dexmedetomidine in vergelijking met alternatieve sedativa bij jongere patiënten.

#### Cardiovasculaire effecten en voorzorgsmaatregelen

Dexmedetomidine reduceert hartslag en bloeddruk door centrale sympatholyse, maar veroorzaakt bij hogere concentraties perifere vasoconstrictie die leidt tot hypertensie (zie rubriek 5.1).

Dexmedetomidine is daarom niet geschikt voor patiënten met een ernstige cardiovasculaire instabiliteit.

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

Voorzichtigheid is geboden indien dexmedetomidine wordt toegediend aan patiënten met reeds bestaande bradycardie. Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van dexmedetomidine bij patiënten met een hartslag van < 60 en aan dergelijke patiënten moet speciale zorg worden besteed. Bradycardie vereist gewoonlijk geen behandeling, maar heeft doorgaans gereageerd op anticholinergica of op dosisverlaging indien nodig. Patiënten met een zeer goede lichamelijke conditie en een langzame hartslag in rust, kunnen bijzonder gevoelig zijn voor effecten van bradycardie als gevolg van alfa-2-receptoragonisten en er zijn gevallen van een tijdelijke sinusstilstand gemeld. Er zijn ook gevallen van hartstilstand, vaak voorafgegaan door bradycardie of atrioventriculair blok, gemeld (zie rubriek 4.8).

De hypotensieve werking van dexmedetomidine kan van groter belang zijn bij patiënten met een reeds bestaande hypotensie (met name wanneer deze niet reageert op vasopressoren), hypovolemie, chronische hypotensie of verminderde functionele reserve, zoals patiënten met ernstige ventriculaire disfunctie en ouderen, en in deze gevallen is extra zorg aangewezen (zie rubriek 4.3). Voor hypotensie is gewoonlijk geen specifieke behandeling noodzakelijk, maar, indien nodig, dienen de gebruikers klaar te zijn voor interventie met dosisreductie, toediening van vocht en/of van vasoconstrictoren.

Patiënten met een disfunctie van het perifere autonome zenuwstelsel (bijv. als gevolg van ruggenmergletsel) kunnen duidelijkere hemodynamische veranderingen doormaken na het starten met dexmedetomidine en moeten dus met zorg worden behandeld.

Tijdelijke hypertensie is voornamelijk tijdens de oplaaddosis in relatie met de perifere vasoconstrictieve effecten van dexmedetomidine waargenomen en een laaddosis wordt dan ook niet aanbevolen bij IZ sedatie. Behandeling van hypertensie was over het algemeen niet noodzakelijk, maar het verlagen van de continue infusiesnelheid kan raadzaam zijn.

Het optreden van lokale vasoconstrictie bij gebruik van een hogere concentratie kan bij patiënten met een ischemische hartziekte of met een ernstige cerebrovasculaire ziekte problematischer zijn. Deze patiënten moeten dan ook zorgvuldig worden bewaakt. Bij een patiënt die symptomen van myocardinfarct of cerebrale ischemie ontwikkelt, moet dosisreductie of staken van de behandeling worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer dexmedetomidine samen met spinale of epidurale anesthesie wordt toegediend door een mogelijk toegenomen risico op hypotensie of bradycardie.

#### Patiënten met leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige leverinsufficiëntie aangezien hoge doseringen het risico kunnen verhogen op bijwerkingen, oversedatie of een verlengde werking als gevolg van een verminderde klaring van dexmedetomidine.

#### Patiënten met neurologische aandoeningen

Ervaring met dexmedetomidine bij ernstige neurologische aandoeningen zoals hoofdletsel en na neurochirurgie is beperkt en in deze gevallen moet het met voorzichtigheid worden gebruikt, met name

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

wanneer diepe sedatie noodzakelijk is.

Dexmedetomidine kan de cerebrale doorbloeding en de intracraniale druk verminderen hetgeen in overweging moet worden genomen bij het selecteren van een therapie.

#### Overige

Alfa-2-agonisten zijn in zeldzame gevallen geassocieerd met ontwenningsverschijnselen wanneer na langdurig gebruik abrupt werd gestopt. Deze mogelijkheid moet in overweging worden genomen als de patiënt kort na het stoppen met dexmedetomidine agitatie en hypertensie ontwikkelt.

Dexmedetomidine kan hyperthermie induceren die resistent kan zijn voor traditionele afkoelingsmethoden. De behandeling met dexmedetomidine moet worden gestaakt in geval van een aanhoudende onverklaarde koorts en het gebruik ervan wordt niet aangeraden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie.

Diabetes insipidus werd gerapporteerd in combinatie met behandeling met dexmedetomidine. Als polyurie optreedt, wordt aanbevolen de behandeling met dexmedetomidine stop te zetten en de bloednatriumspiegel en de urine-osmolaliteit te controleren.

#### Hulpstof

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml concentraat, d.w.z. is in wezen "natriumvrij".

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van dexmedetomidine met anesthetica, sedativa, hypnotica en opioïden leidt waarschijnlijk tot een versterking van de werking, met inbegrip van sedatieve, anesthesische en cardiorespiratoire effecten.

Specifieke studies hebben de versterkte effecten bij gebruik van isofluraan, propofol, alfentanil en midazolam bevestigd.

Er zijn geen farmacokinetische interacties aangetoond tussen dexmedetomidine en isofluraan, propofol, alfentanil en midazolam. Als gevolg van mogelijke farmacodynamische interacties, indien gelijktijdig toegediend met dexmedetomidine, kan echter een verlaging van de dosering van dexmedetomidine of het gelijktijdig toegediende anestheticum, sedativum, hypnoticum of opioïd vereist zijn.

Inhibitie van CYP-enzymen, waaronder CYP2B6, is onderzocht door humane levermicrosomen met dexmedetomidine te incuberen. *In-vitro* studie suggereert dat er *in vivo* interactiepotentieel bestaat tussen dexmedetomidine en overwegend door CYP2B6 gemetaboliseerde substraten.

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

Inductie van dexmedetomidine werd *in vitro* waargenomen op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4 en kan *in vivo* niet worden uitgesloten. De klinische significantie is onbekend.

De mogelijkheid van versterkte hypotensieve en bradycardische werking moet worden overwogen bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen die deze effecten veroorzaken, bijvoorbeeld bètablokkers, hoewel de aanvullende effecten in een interactiestudie met esmolol bescheiden waren.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van dexmedetomidine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Dexmedetomidine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met dexmedetomidine noodzakelijk maakt.

##### **Borstvoeding**

Dexmedetomidine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar de concentratie zal binnen 24 uur na het stopzetten van de behandeling onder de detectielimiet liggen. Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten om ofwel de borstvoeding, ofwel de behandeling met dexmedetomidine te staken rekeninghoudend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met dexmedetomidine voor de vrouw.

##### **Vruchtbaarheid**

Tijdens het fertiliteitsonderzoek bij ratten had dexmedetomidine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten geadviseerd worden om niet te rijden of andere gevaarlijke taken uit te voeren gedurende een geschikte tijdsperiode nadat ze dexmedetomidine hebben ontvangen voor procedurele sedatie.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

##### Sedatie van volwassen IZ-patiënten (Intensieve Zorgpatiënten)

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij gebruik van dexmedetomidine in de IZ-omgeving zijn hypotensie, hypertensie en bradycardie, die optreden bij respectievelijk ongeveer 25%, 15% en 13% van de patiënten. Hypotensie en bradycardie waren ook de meest frequent voorkomende, aan het gebruik van dexmedetomidine gerelateerde, ernstige bijwerkingen die bij respectievelijk 1,7% en 0,9% van de gerandomiseerde patiënten op de 'Intensive Care'-afdeling optraden.



**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

Procedurele/bewuste sedatie

De vaakst gemelde bijwerkingen bij gebruik van dexmedetomidine tijdens procedurele sedatie worden hieronder vermeld (de protocollen van fase III-studies bevatten pre-gedefinieerde drempelwaarden voor het rapporteren van veranderingen in bloeddruk, ademhalingsfrequentie en hartslag als bijwerkingen).

- Hypotensie (55% in de dexmedetomidinegroep versus 30% in de placebogroep die rescuamidazolam en fentanyl toegediend kregen)
- Ademdepressie (38% in de dexmedetomidinegroep versus 35% in de placebogroep die rescuamidazolam en fentanyl toegediend kregen)
- Bradycardie (14% in de dexmedetomidinegroep versus 4% in de placebogroep die rescuamidazolam en fentanyl toegediend kregen)

Tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen vermeld in Tabel 1 zijn samengesteld uit gepoolde gegevens uit klinisch onderzoek binnen de 'intensive care'.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )*

*Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

**Tabel 1. Bijwerkingen**

**Endocriene aandoeningen**

Niet bekend    Diabetes insipidus

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Vaak            Hyperglykemie, hypoglykemie

Soms            Metabole acidose, hypoalbuminemie

**Psychische stoornissen**

Vaak            Agitatie

Soms            Hallucinatie

**Hartaandoeningen**

Zeer vaak      Bradycardie<sup>1,2</sup>

Vaak            Myocardiale ischemie/myocardinfarct, tachycardie

Soms            Atrioventriculair blok<sup>1</sup>, lagere cardiale output, hartstilstand<sup>1</sup>

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

**Bloedvataandoeningen**

Zeer vaak      Hypotensie<sup>1,2</sup>, hypertensie<sup>1,2</sup>

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zeer vaak      Ademdepressie<sup>2,3</sup>

Soms            Dyspneu, apneu

**Maagdarmsstelselaandoeningen**

Vaak            Misselijkheid<sup>2</sup>, braken, droge mond<sup>2</sup>

Soms            Opgezette buik

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak            Ontwenningssyndroom, hyperthermie

Soms            Geneesmiddel niet effectief, dorst

<sup>1</sup> Zie de rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

<sup>2</sup> Bijwerking die ook werd geobserveerd in procedurele sedatie studies

<sup>3</sup> Incidentie 'vaak' in IZ sedatie studies

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Klinisch significante hypotensie of bradycardie moet worden behandeld zoals beschreven in rubriek 4.4.

Bij relatief gezonde, met dexmedetomidine behandelde personen, die niet op de 'Intensive Care'-afdeling verbleven, heeft bradycardie soms geleid tot sinusarrest of sinuspauze. De symptomen verbeterden door het omhoogleggen van de benen en op anticholinergica zoals atropine of glycopyrrolaat. In geïsoleerde gevallen heeft bradycardie bij patiënten met reeds bestaande bradycardie zich ontwikkeld tot perioden van asystolie. Er zijn ook gevallen van hartstilstand, vaak voorafgegaan door bradycardie of atrioventriculair blok, gemeld.

Hypertensie is geassocieerd met het gebruik van een oplaaddosis en deze reactie kan worden verminderd door zo'n oplaaddosis te vermijden of de infusiesnelheid of de omvang van de oplaaddosis te reduceren.

Pediatrische patiënten

De behandeling van kinderen > 1 maand postnataal, voornamelijk postoperatief, werd tot 24 uur op de IC-afdeling beoordeeld en vertoonde een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als bij volwassenen. Gegevens over het gebruik bij pasgeborenen (28 - 44 weken zwangerschapsduur) zijn zeer beperkt en beperkt tot onderhoudsdoses ≤ 0,2 microgram/kg/u. In de literatuur is een enkel geval van hypothermische bradycardie bij een neonaat gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Zowel in het klinisch onderzoek als in de postmarketinggegevens zijn verscheidene gevallen van een overdosis dexmedetomidine gemeld. De gemelde hoogste infusiesnelheid van dexmedetomidine in deze gevallen was maximaal 60 µg/kg/uur gedurende 36 minuten en 30 µg/kg/uur gedurende 15 minuten bij respectievelijk een 20 maanden oud kind en een volwassene. Tot de meest frequent gemelde bijwerkingen in combinatie met een overdosis behoren onder meer bradycardie, hypotensie, hypertensie, oversedatie, onderdrukte ademhaling en hartstilstand.

### Behandeling

In gevallen van overdosering met klinische symptomen moet de infusie met dexmedetomidine worden verminderd of gestopt.

Te verwachten bijwerkingen zijn voornamelijk cardiovasculair van aard en moeten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.4). Bij een hoge concentratie kan hypertensie prominenter aanwezig zijn dan hypotensie. In klinische studies zijn er gevallen van sinusarrest met spontane reversie bekend of gevallen die reageerden op behandeling met atropine en glycopyrrolaat. In geïsoleerde gevallen van ernstige overdosering die tot een hartstilstand leidden, was reanimatie noodzakelijk.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, andere hypnotica en sedativa, ATC-code: N05CM18.

### Werkingsmechanisme

Dexmedetomidine is een selectieve alfa-2-receptoragonist met een breed spectrum aan farmacologische eigenschappen. Het heeft een sympatholytisch effect door daling van het vrijkomen van noradrenaline in sympathische zenuwuiteinden. De sedatieve werking wordt gemedieerd door verminderd vuren van de locus coeruleus, de overwegend noradrenerge nucleus, die zich in de hersenstam bevindt. Dexmedetomidine heeft analgeticum- en anestheticum/analgeticumsparende effecten. De cardiovasculaire effecten zijn dosisafhankelijk: bij lagere infusiesnelheden domineren de centrale effecten die leiden tot daling van de hartslagfrequentie en bloeddruk. Bij hogere doses overheersen de perifeer vasoconstrictieve effecten die leiden tot een stijging van de systemische

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

vasculaire weerstand en bloeddruk, terwijl het bradycardische effect verder wordt versterkt. Dexmedetomidine geeft relatief weinig ademdepressie bij toediening als monotherapie aan gezonde personen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Sedatie van volwassen IZ-patiënten (Intensieve Zorg)

In placebogecontroleerde onderzoeken bij een postoperatieve intensive-care-populatie, eerder geïntubeerd en gesedeerd met midazolam en propofol, verminderde dexmedetomidine de behoefte aan zowel rescuemedicatie (de sedativa midazolam of propofol) als opioïden tijdens sedatie aanzienlijk, tot wel 24 uur. De meeste patiënten die dexmedetomidine gebruikten, hadden geen aanvullende sederende behandeling nodig. Patiënten konden succesvol worden geëxtubeerd zonder dat infusie met dexmedetomidine moest worden gestaakt. Studies van buiten de intensive-care-afdeling bevestigden dat dexmedetomidine veilig kan worden toegediend aan patiënten zonder endotracheale intubatie mits adequate monitoring plaatsvindt.

Binnen de intensive-care-afdeling was dexmedetomidine gelijk aan midazolam (ratio 1,07; 95% BI 0,971; 1,176) en propofol (ratio 1,00; 95% BI 0,922; 1,075) voor wat betreft de tijd tot aan het beoogde sedatiebereik, bij een medische populatie bij wie gedurende maximaal 14 dagen overwegend een langdurige lichte tot matige sedatie noodzakelijk was (RASS 0 tot -3), het verminderde de duur van mechanische beademing in vergelijking met midazolam en het verminderde de tijd tot aan extubatie in vergelijking met midazolam en propofol. In vergelijking met zowel propofol als midazolam werden patiënten makkelijker gewekt, waren ze coöperatiever en beter in staat om aan te geven of ze wel of geen pijn hadden.

Met dexmedetomidine behandelde patiënten hadden vaker hypotensie en bradycardie, maar minder vaak tachycardie dan patiënten die midazolam kregen. Vergeleken met patiënten die met propofol werden behandeld, kwam vaker tachycardie voor, maar net zo vaak hypotensie.

In een studie waarin dexmedetomidine werd vergeleken met midazolam bleek dat delirium gemeten met behulp van de CAM-ICU-schaal afnam en dexmedetomidine deliriumgerelateerde bijwerkingen lager waren vergeleken met propofol.

Patiënten teruggetrokken vanwege onvoldoende sedatie werden overgeschakeld op propofol of midazolam. Het risico van onvoldoende sedatie was verhoogd bij patiënten die moeilijk te verdoven waren met standaardmiddelen onmiddellijk voorafgaand aan de omschakeling.

Pediatrische patiënten

Bewijs van werkzaamheid bij pediatrische patiënten werd waargenomen in een dosisgecontroleerde studie op de IC-afdeling bij een grotendeels postoperatieve populatie van 1 maand tot ≤ 17 jaar. Ongeveer 50% van de patiënten behandeld met dexmedetomidine had geen toevoeging van midazolam als rescuemedicatie nodig tijdens een gemiddelde behandelingsperiode van 20,3 uur, en niet meer dan 24 uur. Gegevens over behandeling van > 24 uur zijn niet beschikbaar. Gegevens over het gebruik bij pasgeborenen (28 - 44 weken zwangerschapsduur) zijn bijzonder schaars en beperkt tot lage doses (≤ 0,2 microgram/kg/u) (zie rubrieken 5.2 en 4.4). Pasgeborenen kunnen bijzonder gevoelig zijn voor de

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

bradycardische effecten van dexmedetomidine in de aanwezigheid van hypothermie en bij aandoeningen van hartslagafhankelijke cardiale output.

In dubbelblinde gecontroleerde vergelijkende IC-studies was de incidentie van cortisolonderdrukking bij patiënten behandeld met dexmedetomidine (n = 778) 0,5% vergeleken met 0% bij patiënten behandeld met ofwel midazolam (n = 338) ofwel propofol (n = 275). De bijwerking werd in 1 geval als mild gerapporteerd en als matig in 3 gevallen.

Procedurele/bewuste sedatie

De veiligheid en werkzaamheid van dexmedetomidine voor de sedatie van niet-geïntubeerde patiënten voor en/of tijdens chirurgische en diagnostische procedures werden geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische klinische studies.

- Studie 1 randomiseerde patiënten die electieve ingrepen/procedures ondergingen onder gemonitorde anesthesie en lokale/regionale anesthesie om een laadinfuus van dexmedetomidine van ofwel 1 µg/kg (n=129) of 0,5 µg/kg (n=134), of placebo (fysiologische zoutoplossing; n=63) te ontvangen gedurende 10 minuten en gevolgd door een onderhoudsinfusie die werd ingesteld op 0,6 µg/kg/u. De onderhoudsinfusie van het studiegeneesmiddel kon getitreerd worden van 0,2 µg/kg/u tot 1 µg/kg/u. Het percentage patiënten dat de gewenste sedatiescore bereikte (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤4) zonder de noodzaak voor rescue-midazolam was 54% voor de patiënten die 1 µg/kg dexmedetomidine ontvingen en 40% voor de patiënten die 0,5 µg/kg dexmedetomidine ontvingen tegenover 3% van de patiënten die placebo ontvingen. Het risicoverschil in het aantal patiënten, die werden gerandomiseerd naar de dexmedetomidine 1 µg/kg-groep en dexmedetomidine 0,5 µg/kg-groep, die geen rescuemidazolam vereisten was respectievelijk 48% (95% BI: 37% - 57%) en 40 (95% BI: 28% - 48%), vergeleken met placebo. De mediane (range) midazolam rescue-dosis was 1,5 (0,5-7,0) mg in de dexmedetomidine 1,0 µg/kg-groep, 2,0 (0,5-8,0) mg in de dexmedetomidine 0,5 µg/kg-groep en 4,0 (0,5-14,0) mg in de placebogroep. Het verschil in de gemiddelden van de rescue-dosis midazolam in de dexmedetomidine 1 µg/kg-groep en dexmedetomidine 0,5 µg/kg-groep vergeleken met placebo was respectievelijk -3,1 mg (95% BI: -3,8 - -2,5) en -2,7 mg (95% BI: -3,3 - -2,1), in het voordeel van dexmedetomidine. De mediane tijd tot het ontvangen van de eerste rescue-dosis was 114 minuten in de dexmedetomidine 1,0 µg/kg-groep, 40 minuten in de dexmedetomidine 0,5 µg/kg-groep en 20 minuten in de placebogroep.
- Studie 2 randomiseerde patiënten die wakkere fiberoptische intubatie ondergingen onder topische anesthesie om een laadinfuus van dexmedetomidine 1 µg/kg (n=55) of placebo (fysiologische zoutoplossing) (n=50) te ontvangen gedurende 10 minuten, gevolgd door een constant onderhoudsinfuus van 0,7 µg/kg/u. Om een score van ≥2 op de Ramsay Sedatieschaal te behouden, hadden 53% van de patiënten die dexmedetomidine ontvingen geen rescuemidazolam nodig tegenover 14% van de patiënten die placebo ontvingen. Het risicoverschil in het aantal patiënten, die werden gerandomiseerd naar dexmedetomidine, die geen rescuemidazolam vereisten was 43% (95% BI: 23% - 57%) vergeleken met placebo. De gemiddelde midazolam rescue-dosis was 1,1 mg in de dexmedetomidinegroep en 2,8 mg in de placebogroep. Het verschil in gemiddelden van de rescue-dosis midazolam was -1,8 mg (95%

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

BI: -2,7 - -0,86) in het voordeel van dexmedetomidine.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van dexmedetomidine is beoordeeld na kortdurende, intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers en langdurige infusie bij IC-patiënten.

### ***Distributie***

Dexmedetomidine verdeelt zich volgens een tweecompartimentenmodel. Bij gezonde vrijwilligers vertoont het een snelle distributiefase met een centrale schatting van de distributiehelfwaardetijd ( $t_{1/2\alpha}$ ) van ongeveer 6 minuten. De gemiddelde schatting van de terminale eliminatiehelfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is ongeveer 1,9 tot 2,5 uur (min. 1,35; max. 3,68 uur) en de gemiddelde schatting van de distributie van het steady-state-volume ( $V_{ss}$ ) is ongeveer 1,16 tot 2,16 l/kg (90 tot 151 liter). De plasmaklaring (Cl) heeft een geschatte waarde van ongeveer 0,46 tot 0,73 l/u/kg (35,7 tot 51,1 l/uur). Het gemiddelde lichaamsgewicht geassocieerd met deze berekeningen van  $V_{ss}$  en Cl was 69 kg. De plasmafarmacokinetiek van dexmedetomidine is gelijk in de IC-populatie na infusie > 24 uur. De geschatte farmacokinetische parameters zijn:  $t_{1/2}$  ongeveer 1,5 uur,  $V_{ss}$  ongeveer 93 liter en Cl ongeveer 43 l/uur. De farmacokinetiek van dexmedetomidine is lineair binnen het doseringsbereik van 0,2 tot 1,4 µg/kg/uur en het hoopt zich niet op bij behandelingen die tot wel 14 dagen duren. Dexmedetomidine wordt voor 94% gebonden aan plasma-eiwitten. De plasma-eiwitbinding is constant over het concentratiebereik van 0,85 tot 85 ng/ml. Dexmedetomidine bindt zich zowel aan humaan serumalbumine als aan alfa-1-zuur glycoproteïne met serumalbumine als het belangrijkste bindende eiwit van dexmedetomidine in plasma.

### ***Biotransformatie en Eliminatie***

Dexmedetomidine wordt geëlimineerd door uitgebreide omzetting in de lever. Er zijn drie typen initiële metabole reacties: directe N-glucuronidatie, directe N-methylatie en door cytochroom P450 gekatalyseerde oxidatie. De meest overvloedig circulerende dexmedetomidinemetabolieten zijn twee isomere N-glucuroniden. Metaboliet H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidine O-glucuronide, is ook een belangrijk circulerend product van de biotransformatie van dexmedetomidine.

Cytochroom P-450 katalyseert de vorming van twee kleine circulerende metabolieten, 3-hydroxymethyl dexmedetomidine geproduceerd door hydroxylatie bij de 3-methylgroep van dexmedetomidine en H-3 geproduceerd door oxidatie in de imidazoolring. Beschikbare gegevens suggereren dat de vorming van de geoxideerde metabolieten wordt gemedieerd door verschillende CYP-vormen (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 en CYP2C19). Deze metabolieten hebben een verwaarloosbare farmacologische werking.

Na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld dexmedetomidine was na negen dagen gemiddeld 95% radioactiviteit teruggevonden in de urine en 4% in de feces. De belangrijkste urinemetabolieten zijn de twee isomere N-glucuroniden, die samen verantwoordelijk waren voor ongeveer 34% van de dosis en N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidine O-glucuronide dat verantwoordelijk was voor 14,51% van de dosis. De minder belangrijke metabolieten dexmedetomidine carboxylzuur, 3-hydroxymethyl dexmedetomidine en zijn O-glucuronide omvatten elk 1,11 tot 7,66% van de dosis. Minder dan 1% van

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

de onveranderde moederstof werd in de urine teruggevonden. Ongeveer 28% van de urinemetabolieten zijn niet-geïdentificeerde minder belangrijke metabolieten.

Speciale populaties

Er zijn geen belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen op basis van geslacht of leeftijd.

De plasma-eiwitbinding van dexmedetomidine neemt af bij proefpersonen met leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde proefpersonen. Het gemiddelde percentage ongebonden dexmedetomidine in plasma varieerde van 8,5% bij gezonde personen tot 17,9% bij personen met ernstige leverinsufficiëntie. Personen met verschillende mate van leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A, B, of C) hadden een lagere leverklaring van dexmedetomidine en een langere plasma-eliminatie  $t_{1/2}$ . De gemiddelde waarden voor plasmaklaring van ongebonden dexmedetomidine bij personen met een lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie waren respectievelijk 59%, 51% en 32% van de waarden bij normale gezonde personen waargenomen. De gemiddelde  $t_{1/2}$  voor de personen met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie was verlengd tot respectievelijk 3,9; 5,4 en 7,4 uur. Hoewel dexmedetomidine wordt toegediend totdat effect optreedt, kan het noodzakelijk zijn om te overwegen de initiële-/onderhoudsdosis te verlagen bij patiënten met leverinsufficiëntie afhankelijk van de mate van de insufficiëntie en de respons.

De farmacokinetiek van dexmedetomidine bij proefpersonen met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt ten opzichte van die van gezonde personen niet veranderd.

Gegevens over het gebruik bij pasgeborenen (28 - 44 weken zwangerschapsduur) en kinderen tot 17 jaar zijn beperkt. De halfwaardetijd van dexmedetomidine bij kinderen (1 maand tot 17 jaar) lijkt overeen te komen met die bij volwassenen, maar lijkt bij pasgeboren baby's (jonger dan 1 maand) hoger. In de leeftijdsgroepen van 1 maand tot 6 jaar, bleek de op basis van lichaamsgewicht gecorrigeerde plasmaklaring hoger, maar deze nam af bij oudere kinderen. De lichaamsgewicht-gecorrigeerde plasmaklaring bij pasgeboren baby's (jonger dan 1 maand) bleek lager (0,9 l/uur/kg) dan in de oudere groepen als gevolg van onvolgroeidheid. De beschikbare gegevens zijn samengevat in de volgende tabel:

Leeftijd	N	Gemiddelde (95% CI)	
		Cl (l/uur/kg)	$t_{1/2}$ (uur)
Jonger dan 1 maand	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 tot < 6 maanden	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 tot < 12 maanden	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 tot < 24 maanden	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 tot < 6 jaar	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

6 tot < 17 jaar	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)
-----------------	----	----------------------	----------------------

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit.

In de reproductietoxiciteitsonderzoeken had dexmedetomidine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit van de rat en werden er geen teratogene effecten waargenomen bij ratten of konijnen. In het onderzoek bij konijnen liet intraveneuze toediening van de maximale dosis, 96 µg/kg/dag, een blootstelling zien die overeenkomt met het klinische blootstellingsbereik. Bij de rat veroorzaakte subcutane toediening van de maximale dosis, 200 µg/kg/dag, een stijging van het embryofoetale overlijdenspercentage en verlaging van het foetale lichaamsgewicht. Deze effecten werden in verband gebracht met duidelijke maternale toxiciteit. In het onderzoek naar fertiliteit bij ratten werd bij een dosis van 18 µg/kg/dag ook een lager foetaal lichaamsgewicht opgemerkt wat gepaard ging met een vertraagde ossificatie bij een dosis van 54 µg/kg/dag. De waargenomen blootstellingsniveaus bij de rat liggen onder het klinische blootstellingsbereik.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Compatibiliteitsonderzoek heeft de potentie voor adsorptie van dexmedetomidine aan sommige typen natuurlijk rubber aangetoond. Hoewel dexmedetomidine wordt toegediend tot er voldoende effect is bereikt, is het raadzaam om componenten te gebruiken die voorzien zijn van synthetische- of gecoatete, natuurlijk rubberen, pakkingen.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na verdunning



**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is bij 25 °C gedurende 24 uur aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt, tenzij de methode van openen/verdunding het risico van microbiologisch bederf uitsluit. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en de bewaarcondities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunding, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

2 ml injectieflacon

Transparante, Type-I-glazen, injectieflacon met grijze, chlorobutylrubberen sluiting en groen-blauwe flip-off dop.

4 ml + 10 ml injectieflacon

Transparante, Type-I-glazen, injectieflacon met grijze, chlorobutylrubberen sluiting en witte flip-off dop.

##### Verpakkingsgrootten

1 x 2 ml injectieflacon

5 x 2 ml injectieflacons

25 x 2 ml injectieflacons

4 x 4 ml injectieflacons

4 x 10 ml injectieflacons

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

##### Bereiding van de oplossing

Dexmedetomidine Teva kan worden verdund in glucose 50 mg/ml (5%), Ringers, mannitol of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor het bereiken van de vereiste concentratie van hetzij 4 microgram/ml hetzij 8 microgram/ml voorafgaand aan toediening. Zie in onderstaande tabel de benodigde volumes voor het bereiden van de infusie.

##### Indien de vereiste concentratie 4 microgram/ml is:

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

<b>Volume Dexmedetomidine Teva 100 microgram/ml concentraat voor oplossing voor infusie</b>	<b>Volume oplosmiddel</b>	<b>Totaal volume infusie</b>
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

**Indien de vereiste concentratie 8 microgram/ml is:**

<b>Volume Dexmedetomidine Teva 100 microgram/ml concentraat voor oplossing voor infusie</b>	<b>Volume oplosmiddel</b>	<b>Totaal volume infusie</b>
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

De oplossing moet voorzichtig worden gezwenkt om goed te worden gemengd.

Dexmedetomidine Teva moet voorafgaand aan toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd.

Dexmedetomidine Teva is aangetoond verenigbaar indien het wordt toegediend met de volgende intraveneuze vloeistoffen en geneesmiddelen:

Ringer-lactaatoplossing, 5% glucoseoplossing, natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%), mannitol 200 mg/ml (20%), natriumthiopental, etomidaat, vecuroniumbromide, pancuroniumbromide, succinylcholine, atracuriumbesilaat, mivacuriumchloride, rocuroniumbromide, glycopyrrolaat bromide, fenylefrine HCl, atropinesulfaat, dopamine, noradrenaline, dobutamine, midazolam, morfinesulfaat, fentanylcitraat en een plasmasubstituut.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Nederland B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**DEXMEDETOMIDINE TEVA 100 MICROGRAM/ML**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 juli 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 19**

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 118259

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2017

Datum van laatste verlenging: 19 december 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 16 september 2022.

0722.10v.FN