

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexmedetomidine Kalceks 100 microgram/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 100 microgram dexmedetomidine.

Elke ampul van 2 ml bevat 200 microgram dexmedetomidine.

Elke injectieflacon (4 ml vulvolume) bevat 400 microgram dexmedetomidine.

Elke injectieflacon (10 ml vulvolume) bevat 1000 microgram dexmedetomidine.

De concentratie van de uiteindelijke oplossing na verdunning is hetzij 4 microgram/ml of 8 microgram/ml.

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 of gelige oplossing, pH 4,5 - 7,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor sedatie van volwassen IZ-patiënten (Intensieve Zorgpatiënten) 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 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. Dit middel mag alleen door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden toegediend die geschoold zijn in de behandeling van patiënten die intensieve zorg nodig hebben.

Dosering

Patiënten die al geïntubeerd en gesedeerd zijn, kunnen op dexmedetomidine overschakelen met een initiële infusiesnelheid van 0,7 microgram/kg/uur, wat 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 tengere patiënten moet een lagere startdosis worden overwogen. Dexmedetomidine is zeer krachtig en de infusiesnelheid is per **uur** gegeven. 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 niet het gewenste sedatieniveau bereiken met de maximale dosis dexmedetomidine moeten worden overgeschakeld op een alternatief sedativum.

Het gebruik van een laaddosis dexmedetomidine wordt bij IZ-sedatie niet aanbevolen en gaat gepaard 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 gedurende langer dan 14 dagen. Het gebruik van dit middel 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 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 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 laadinfuus van 1,0 microgram/kg toegediend gedurende 10 minuten. Voor minder invasieve procedures zoals oftalmologische chirurgie, kan een laadinfuus van 0,5 microgram/kg toegediend gedurende 10 minuten geschikt zijn.

Behoud van de procedurele sedatie:

- Het onderhoudsinfuus 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 onderhoudsinfuus 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 door de lever gemetaboliseerd en bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet de benodigde voorzichtigheid worden betracht. 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 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 het werkzame bestanddeel 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

Dit middel is bedoeld voor gebruik binnen een afdeling Intensieve Zorg, 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 wakker en alert waren. Dit mag in afwezigheid van andere klinische aanwijzingen en symptomen niet worden beschouwd als bewijs voor het ontbreken van werkzaamheid.

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

De anticonvulsieve werking van sommige andere sedativa ontbreekt bij dexmedetomidine en dus zal het de onderliggende epileptische activiteit niet onderdrukken.

Zorgvuldigheid moet worden betracht wanneer dexmedetomidine wordt gecombineerd met andere stoffen met een 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.

Cardiovasculaire effecten en voorzorgsmaatregelen

Door gebruik van dexmedetomidine dalen hartslag en bloeddruk via centrale sympatholyse, maar bij hogere concentraties veroorzaakt het perifere vasoconstrictie die leidt tot hypertensie (zie rubriek 5.1). Dexmedetomidine is daarom niet geschikt voor patiënten met een ernstige cardiovasculaire instabiliteit.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van dexmedetomidine 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 bij dergelijke patiënten moet dan ook de benodigde voorzichtigheid worden betracht. Bradycardia hoeft gewoonlijk niet te worden behandeld, maar heeft waar nodig doorgaans gereageerd op anticholinergica of dosisreductie. Patiënten met een zeer goede lichamelijke conditie en een langzame hartslag in rust kunnen bijzonder gevoelig zijn voor de bradycardische effecten 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 effecten van dexmedetomidine kunnen 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 een 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, moeten de gebruikers klaar zijn voor interventie met dosisreductie, toediening van vocht en/of van vasoconstrictoren.

Patiënten met een disfunctie van het perifere autonome zenuwstelsel (bv. 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 laaddosis waargenomen in relatie met de perifere vasoconstrictieve effecten van dexmedetomidine en een laaddosis wordt dan ook niet aanbevolen bij IZ sedatie. Behandeling van hypertensie is over het algemeen niet noodzakelijk gebleken, 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 een ernstige cerebrovasculaire ziekte problematischer zijn, en deze patiënten moeten dan ook zorgvuldig worden bewaakt. Bij een patiënt die aanwijzingen ontwikkelt voor myocardinfarct of voor cerebrale ischemie 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 leverfunctiestoornissen

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

Patiënten met neurologische aandoeningen

De opgedane ervaring met dexmedetomidine bij ernstige neurologische aandoeningen zoals hoofdletsel en na neurochirurgie is beperkt en in deze gevallen moet het middel met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt, met name wanneer diepe sedatie noodzakelijk is. Dexmedetomidine kan de cerebrale bloedstroom en de intracraniale druk verminderen, en dit moet in overweging worden genomen bij het selecteren van een therapie.

Overige

Alfa-2-agonisten zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met onthoudingsverschijnselen wanneer na langdurig gebruik abrupt werd gestopt. Deze mogelijkheid moet worden overwogen 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.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per elk ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 effecten, waaronder sedatieve, anesthetische en cardiorespiratoire effecten. Met specifiek onderzoek zijn 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, wanneer 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 door dexmedetomidine is onderzocht door middel van incubaties met preparaten van menselijke levermicrosomen. Een in-vitrostudie suggereert dat er potentieel in-vivo-interactie bestaat tussen dexmedetomidine en voornamelijk door CYP2B6 gemetaboliseerde substraten.

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 effecten moet worden overwogen bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen die deze effecten veroorzaken, bijvoorbeeld bètablokkers, hoewel de aanvullende effecten in een interactieonderzoek met esmolol bescheiden waren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid 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 of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met dexmedetomidine moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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 afdeling intensieve zorg optraden.

Procedurele/bewuste sedatie

De vaakst gemelde bijwerkingen bij gebruik van dexmedetomidine tijdens procedurele sedatie worden hieronder vermeld:

- Hypotensie (55% in de dexmedetomidinegroep versus 30% in de placebogroep)
- Ademdepressie (38% in de dexmedetomidinegroep versus 35% in de placebogroep)
- Bradycardie (14% in de dexmedetomidinegroep versus 4% in de placebogroep).

Tabellarische lijst van bijwerkingen

De hierna in tabel 1 vermelde bijwerkingen werden samengesteld uit gepoolde gegevens uit klinisch onderzoek binnen de intensieve zorg.

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van de volgende conventie: 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: Hallucinaties

Hartaandoeningen

Zeer vaak: Bradycardie^{1,2}
Vaak: Myocardiale ischemie/myocardinfarct, tachycardie
Soms: Atrioventriculair blok¹, lagere cardiale output, hartstilstand¹

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Hypotensie^{1,2}, hypertensie^{1,2}

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: Ademdepressie^{2,3}
Soms: Dyspneu, apneu

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid², braken, droge mond²
Soms: Opgezette buik

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Onthoudingsyndroom, hyperthermie
Soms: Geneesmiddel niet effectief, dorst

¹ Zie rubriek over Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

² Bijwerking die ook werd geobserveerd in procedurele sedatie studies

³ Incidentie 'vaak' in IZ sedatie studies

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Klinisch significante hypotensie of bradycardia moet worden behandeld op de wijze die in rubriek 4.4 wordt beschreven.

Bij relatief gezonde proefpersonen die niet op de intensieve zorg verblijven en die met dexmedetomidine werden behandeld, heeft bradycardie soms geleid tot sinusarrest of sinuspaauze. De symptomen reageerden op het optillen van een been en op anticholinergica als atropine of glycopyrrolaat. In geïsoleerde gevallen heeft bradycardie zich bij patiënten met reeds bestaande bradycardie ontwikkeld tot perioden met asystolie. Er zijn ook gevallen van hartstilstand, vaak voorafgegaan door bradycardie of atrioventriculair blok, gemeld.

Hypertensie is in verband gebracht met het gebruik van een laaddosis en deze reactie kan worden verminderd door het vermijden van het gebruik van zo'n laaddosis of door het reduceren van de infusiesnelheid of de omvang van de laaddosis.

Pediatrische patiënten

De behandeling werd gedurende maximaal 24 uur bij kinderen > 1 maand postnataal, voornamelijk postoperatief, op de IZ-afdeling beoordeeld en vertoonde een gelijkaardig veiligheidsprofiel als bij volwassenen. Gegevens over het gebruik bij pasgeborenen (28 - 44 weken zwangerschapsduur) zijn schaars en beperkt tot onderhoudsdoses $\leq 0,2$ mcg/kg/u. In de literatuur wordt een enkel geval van hypothermische bradycardie bij een neonat gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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.

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 was in deze gevallen maximaal 60 mcg/kg/uur gedurende 36 minuten en 30 mcg/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 een overdosis met klinische symptomen moet de infusie met dexmedetomidine worden verminderd of gestopt. De verwachte 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 klinisch onderzoek trad bij gevallen van sinusarrest spontane reversie of een reactie op behandeling met atropine en glycopyrrolaat op. In geïsoleerde gevallen met een ernstige overdosis die tot een hartstilstand leidde, was reanimatie noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Dexmedetomidine is een selectieve alfa-2-receptoragonist met een breed bereik aan farmacologische eigenschappen. Het heeft een sympatholytisch effect via een daling van het vrijkomen van noradrenaline in sympathische zenuwuiteinden. De sedatieve effecten worden gemedieerd via een 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 een lagere infusiesnelheid domineren de centrale effecten wat leidt tot een daling van de hartslagfrequentie en bloeddruk. Bij hogere doses hebben de perifere vasoconstrictieve effecten de overhand, wat leidt tot een stijging van de systemische vasculaire weerstand en bloeddruk, terwijl het bradycardische effect verder wordt versterkt. Dexmedetomidine geeft relatief weinig ademdepressie bij toediening als monotherapie bij gezonde personen.

Sedatie van volwassen IZ-patiënten (Intensieve Zorg)

In placebogecontroleerd onderzoek bij een postoperatieve intensieve-zorgpopulatie, 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. Onderzoek buiten de afdeling intensieve zorg heeft bevestigd dat dexmedetomidine veilig kan worden toegediend aan patiënten zonder endotracheale intubatie mits adequate monitoring plaatsvindt.

Binnen de afdeling intensieve zorg bij een medische populatie bij wie gedurende maximaal 14 dagen overwegend een langdurige lichte tot matige sedatie noodzakelijk was (RASS 0 tot -3), 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, 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. Bij met dexmedetomidine behandelde patiënten kwam vaker hypotensie en bradycardie voor, maar minder vaak tachycardie dan bij patiënten die midazolam kregen; vergeleken met patiënten die met propofol werden behandeld, kwam tachycardie vaker voor, maar hypotensie even vaak. Uit een onderzoek waarin dexmedetomidine werd vergeleken met midazolam bleek dat delirium gemeten met behulp van de CAM-ICU-schaal afnam en uit een onderzoek waarin dexmedetomidine werd vergeleken met propofol bleek dat bij gebruik van dexmedetomidine deliriumgerelateerde bijwerkingen lager waren. 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.

Bewijzen van werkzaamheid bij pediatrie patiënten werden waargenomen in een dosisgecontroleerde studie op de IZ-afdeling bij een grotendeels postoperatieve populatie van 1 maand tot ≤ 17 jaar. Bij ongeveer 50% van de patiënten die werden behandeld met dexmedetomidine was toevoeging van midazolam als rescuemedicatie tijdens een gemiddelde behandelingsperiode van 20,3 uur, en niet meer dan 24 uur, niet vereist. 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 ($\leq 0,2$ mcg/kg/uur) (zie rubrieken 5.2 en 4.4). Met name pasgeborenen kunnen bij hyperthermie en in situaties van hartslagafhankelijke cardiale output bijzonder gevoelig zijn voor de bradycardische effecten van dexmedetomidine.

In dubbelblinde gecontroleerde vergelijkende IZ-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 als mild gerapporteerd in 1 geval 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 laadinfusie van dexmedetomidine van ofwel 1 mcg/kg (n=129) of 0,5 mcg/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 mcg/kg/uur. De onderhoudsinfusie van het studiegeneesmiddel kon getitreerd worden van 0,2 mcg/kg/uur tot 1 mcg/kg/uur. 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 mcg/kg dexmedetomidine ontvingen en 40% voor de patiënten die 0,5 mcg/kg dexmedetomidine ontvingen tegenover 3% van de patiënten die placebo ontvingen. Het risicoverschil in het aantal patiënten, die werden gerandomiseerd naar de dexmedetomidine 1 mcg/kg-groep en dexmedetomidine 0,5 mcg/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 mcg/kg-groep, 2,0 (0,5-8,0) mg in de dexmedetomidine 0,5 mcg/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 mcg/kg-groep en dexmedetomidine 0,5 mcg/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 mcg/kg-groep, 40 minuten in de dexmedetomidine 0,5 mcg/kg-groep en 20 minuten in de placebogroep.
- Studie 2 randomiseerde patiënten die wakkere fiberoptische intubatie ondergingen onder topische anesthesie om een laadinfusie van dexmedetomidine 1 mcg/kg (n=55) of placebo (fysiologische zoutoplossing) (n=50) te ontvangen gedurende 10 minuten, gevolgd door een constant onderhoudsinfusie van 0,7 mcg/kg/uur. De patiënten mochten een rescue behandeling met midazolam ontvangen indien nodig om een score ≥ 2 op de Ramsay Sedatieschaal te bereiken en/of te behouden. De werkzaamheidsresultaten toonden aan dat dexmedetomidine effectiever was dan de placebogroep wanneer het werd gebruikt om niet-geïntubeerde patiënten te sederen. 53% van de patiënten die dexmedetomidine kregen, had geen rescue midazolam nodig versus 14% van de patiënten die placebo kregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dexmedetomidine is beoordeeld na kortdurende intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers en langdurige infusie bij IZ-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 dat samenhangt met deze berekeningen van V_{ss} en Cl was 69 kg. De plasmafarmacokinetiek van dexmedetomidine is in de IZ-populatie na infusie > 24 uur gelijk. 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 mcg/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 een 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 isomerische 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. De beschikbare gegevens duiden erop 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 belangrijke urinemetabolieten zijn de twee isomerische 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 de O-glucuronide ervan omvatten elk 1,11 tot 7,66% van de dosis. Minder dan 1% van 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 sekse of leeftijd.

De plasma-eiwitbinding van dexmedetomidine neemt af bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis ten opzichte van die bij gezonde proefpersonen. Het gemiddelde percentage ongebonden dexmedetomidine in plasma varieerde van 8,5% bij gezonde proefpersoon tot 17,9% bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis. Proefpersonen met een verschillende mate van de leverfunctiestoornis (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 proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis waren respectievelijk 59%, 51% en 32% van de waarden die bij normale gezonde proefpersoon werden waargenomen. De gemiddelde $t_{1/2}$ voor de proefpersonen met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis 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 om de eerste/onderhoudsdosis te verlagen bij patiënten met een leverfunctiestoornis afhankelijk van de mate van de stoornis en de respons.

De farmacokinetiek van dexmedetomidine bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) is ten opzichte van die van gezonde proefpersonen 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 voor lichaamsgewicht gecorrigeerde plasmaklaring hoger, maar minder hoog bij oudere kinderen. De voor 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)
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 het onderzoek naar de reproductietoxiciteit bleek dat dexmedetomidine geen effect had op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit bij de rat, en dat er geen teratogene effecten werden waargenomen bij ratten of konijnen. In het onderzoek bij konijnen liet intraveneuze toediening van de maximale dosis, 96 mcg/kg/dag, een blootstelling zien die overeenkomt met het klinische blootstellingsbereik. Bij de rat veroorzaakte subcutane toediening van de maximale dosis, 200 mcg/kg/dag, een stijging van het embryofetale overlijdenspercentage en verminderde het foetale lichaamsgewicht. Deze effecten werden in verband gebracht met een duidelijke maternale toxiciteit. Het lagere foetale lichaamsgewicht werd bij een dosis van 18 mcg/kg/dag ook opgemerkt in het onderzoek naar fertiliteit bij ratten en ging bij een dosis van 54 mcg/kg/dag gepaard met een vertraagde ossificatie. De waargenomen blootstellingsniveaus bij de rat liggen lager dan 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.

Er is de potentie voor adsorptie van dexmedetomidine voor sommige typen natuurlijk rubber aangetoond. Hoewel dexmedetomidine wordt toegediend tot er voldoende effect is bereikt, is het raadzaam om componenten te gebruiken met pakkingen van synthetisch rubber of natuurlijk rubber met een coating.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend ampullen: 5 jaar.
Ongeopend injectieflacons: 2 jaar.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van de verdunde infusievloeistof werd aangetoond gedurende 36 uur bij 25°C en bij bewaring in de koelkast (2°C – 8°C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product echter direct worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en de bewaarcondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen van 2 ml, type I met One Point Cut (OPC).

Type I kleurloze glazen injectieflacons (4 ml of 10 ml vulvolume) afgesloten met broombutylrubberen stoppen en verzegeld met aluminium flip-off zegels.

Verpakkingsgrootten:

5 of 25 ampullen van 2 ml

1 of 4 injectieflacons van 4 ml

1 of 4 injectieflacons van 10 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ampullen en injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Bereiding van de oplossing

Dit middel kan worden opgelost in glucose 50 mg/ml (5%), Ringers, Ringer-lactaatoplossing, mannitol of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor het bereiken van de vereiste concentratie van hetzij 4 microgram/ml of 8 microgram/ml voorafgaand aan toediening. Zie hieronder in tabelvorm de benodigde volumes voor het bereiden van de infusie.

Indien de gewenste concentratie 4 microgram/ml is:

Volume Dexmedetomidine 100 microgram/ml concentraat voor oplossing voor infusie	Volume oplosmiddel	Volume oplosmiddel
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 gewenste concentratie 8 microgram/ml is:

Volume Dexmedetomidine Kalceks 100 microgram/ml concentraat voor oplossing voor infusie	Volume oplosmiddel	Volume oplosmiddel
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 geschud om goed te worden vermengd.

Dit middel moet voorafgaand aan toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd.

Van dit middel is aangetoond dat het compatibel is bij toediening met de volgende intraveneuze vloeistoffen en geneesmiddelen:

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Riga, LV-1057
Letland
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 125305

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 oktober 2019

Datum van laatste verlenging: 17 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 6 september 2024