

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexmedetomidine Hikma 100 microgram/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml concentraat bevat dexmedetomidinehydrochloride equivalent aan 100 microgram dexmedetomidine.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 200 microgram dexmedetomidine.

De eindoplossing na verdunning moet een concentratie hebben van ofwel 4 microgram/ml ofwel 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 oplossing, pH 4,5 – 7,0, met osmolaliteit 250-330 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Uitsluitend voor gebruik in het ziekenhuis. Dexmedetomidine Hikma moet toegediend worden door zorgverstrekkers getraind in de behandeling van patiënten die intensive care vereisen.

Dosering

Patiënten die al zijn geïntubeerd en gesedeerd kunnen overschakelen naar dexmedetomidine met een initiële infusiesnelheid van 0,7 microgram/kg/uur. Dit kan dan stapsgewijs worden aangepast binnen een dosisspreiding van 0,2 tot 1,4 microgram/kg/uur tot het gewenste sedatieniveau, afhankelijk van de reactie van de patiënt. Bij tengere patiënten moet overwogen worden om te starten met een lagere infusiesnelheid. Dexmedetomidine is zeer krachtig en de infusiesnelheid is aangeduid per **uur**. Na een

dosisaanpassing is het mogelijk dat een nieuw sedatie-evenwicht pas na één uur bereikt wordt.

Maximale dosis

De maximale dosis van 1,4 microgram/kg/uur mag niet overschreden worden. Patiënten die niet adequaat gesedeerd worden met de maximale dosis van dexmedetomidine moeten overgeschakeld worden naar een ander sedatiemiddel.

Gebruik van een oplaaddosis van Dexmedetomidine Hikma is in IC-sedatie niet aanbevolen en gaat gepaard met meer bijwerkingen. Propofol of midazolam kan zo nodig worden toegediend tot de klinische effecten van dexmedetomidine zijn ingetreden.

Duur

Er is geen ervaring met het gebruik van Dexmedetomidine Hikma voor langer dan 14 dagen. Het gebruik van Dexmedetomidine Hikma voor langer dan deze periode moet regelmatig opnieuw beoordeeld worden.

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

Dexmedetomidine Hikma mag alleen worden toegediend door professionals in de gezondheidszorg die getraind zijn in de anesthesische behandeling van patiënten in de operatiekamer of tijdens diagnostische procedures. Wanneer Dexmedetomidine Hikma wordt toegediend voor wakkere 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 op vroege tekenen van hypotensie, hypertensie, bradycardie, ademhalingsdepressie, luchtwegobstructie, apneu, dyspneu en/of zuurstofdesaturatie (zie rubriek 4.8).

Zuurstofsuppletie moet onmiddellijk beschikbaar zijn en toegediend worden wanneer geïndiceerd. De zuurstofverzadiging moet gemonitord worden door pulsoximetrie.

Dexmedetomidine Hikma wordt toegediend met een oplaadinfusie gevolgd door een onderhoudsinfusie. Afhankelijk van de procedure kan gelijktijdige lokale anesthesie of analgesie vereist zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Aanvullende analgesie of kalmeermiddelen (bv. opiaten, midazolam of propofol) zijn aanbevolen in geval van pijnlijke procedures of als er een diepere sedatie nodig is. De farmacokinetische distributiehelfwaardetijd van Dexmedetomidine Hikma is naar schatting rond 6 min. Hiermee kan rekening gehouden worden, samen met de effecten van andere toegediende medicijnen, bij de evaluatie van de geschikte tijd voor de titratie tot het gewenste klinische effect van Dexmedetomidine Hikma.

Aanvang van procedurele sedatie:

- Een oplaadinfusie van 1,0 microgram/kg over 10 minuten. Voor minder invasieve procedures zoals oftalmische chirurgie kan een oplaadinfusie van 0,5 microgram/kg toegediend over 10 minuten volstaan.

In stand houden van procedurele sedatie:

- De onderhoudsinfusie wordt over het algemeen gestart met 0,6-0,7 microgram/kg/uur en getitreerd om het gewenste klinische effect te bereiken met doses van 0,2 tot 1 microgram/kg/uur. De snelheid van de onderhoudsinfusie moet aangepast worden om het beoogde sedatieniveau te bereiken.

Speciale populaties

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosering normaal gezien niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). Ouderen lijken een hoger risico te hebben op hypotensie (zie rubriek 4.4) maar de beperkte gegevens die beschikbaar zijn uit procedurele sedaties wijzen niet op een duidelijke dosisafhankelijkheid.

Nieraandoeningen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nieraandoeningen.

Leverinsufficiëntie

Dexmedetomidine wordt in de lever gemetaboliseerd en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie. Een lagere onderhoudsdosis kan overwogen worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Dexmedetomidine Hikma bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling geformuleerd worden voor de dosering.

Wijze van toediening

Dexmedetomidine Hikma mag alleen worden toegediend als een verdunde intraveneuze infusie met een gecontroleerd infusiehulpmiddel. Voor instructies over de verdunning van het medicijn vóór de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- gevorderd hartblok (graad 2 of 3) tenzij geïmplanteerde pacemaker.
- ongecontroleerde hypotensie.
- acute cerebrovasculaire aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Opvolging

Dexmedetomidine Hikma is bedoeld voor gebruik in de intensive care, operatiekamer en tijdens diagnostische procedures. Het gebruik in andere situaties is niet aanbevolen. Alle patiënten moeten onder continue hartmonitoring staan tijdens de infusie met Dexmedetomidine Hikma. De ademhaling moet gemonitord worden bij niet-geïntubeerde patiënten vanwege het risico op ademhalingsdepressie en in sommige gevallen apneu (zie rubriek 4.8).

De hersteltijd na het gebruik van dexmedetomidine was volgens meldingen ongeveer één uur. Bij ambulante gebruik moet nauwlettende monitoring nog ten minste één uur (of langer naargelang van de toestand van de patiënt) worden volgehouden, met medisch toezicht gedurende ten minste nog één uur om de veiligheid van de patiënt te garanderen.

Algemene voorzorgsmaatregelen

Dexmedetomidine Hikma mag niet gegeven worden als bolus en in de IC is een oplaaddosis niet aanbevolen. Gebruikers moeten daarom klaarstaan met een alternatief sedativum voor acute controle van rusteloosheid of tijdens chirurgische procedures, vooral tijdens de eerste paar uren van de behandeling. Tijdens procedurele sedatie kan een kleine bolus van een ander sedativum gebruikt worden als een snelle verdieping van het sedatieniveau vereist is. Sommige patiënten die Dexmedetomidine Hikma kregen, bleken wakker en alert bij stimulatie. Dit alleen mag niet beschouwd worden als teken van gebrek aan werkzaamheid in de afwezigheid van andere klinische tekenen en symptomen.

Dexmedetomidine veroorzaakt normaal gezien geen diepe sedatie en de patiënten kunnen makkelijk gewekt worden. Dexmedetomidine is daarom niet geschikt bij patiënten die dit effectenprofiel niet verdragen, bijvoorbeeld als ze continue diepe sedatie vereisen.

Dexmedetomidine Hikma mag niet gebruikt worden als een algemeen inductie-anestheticum voor intubatie of om te sederen tijdens spierrelaxatie.

Dexmedetomidine mist de anticonvulsieve werking van sommige andere kalmeermiddelen en onderdrukt dan ook niet de onderliggende epileptische activiteit.

Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van dexmedetomidine met andere stoffen met een sedatieve of cardiovasculaire werking omdat additieve effecten kunnen optreden.

Dexmedetomidine Hikma is niet aanbevolen voor door de patiënt gecontroleerde sedatie. Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar.

Wanneer Dexmedetomidine Hikma ambulante wordt gebruikt, moeten de patiënten normaal gezien worden vrijgegeven in handen van een geschikte derde partij. De patiënten moeten het advies krijgen om geen voertuig te besturen of andere gevaarlijke taken te verrichten en zo mogelijk het gebruik te vermijden van andere middelen die kunnen sederen (bv. benzodiazepinen, opiaten, alcohol) voor een gepaste tijdsduur op basis van de waargenomen effecten van dexmedetomidine, de procedure, de gelijktijdige medicatie, de leeftijd en de toestand van de patiënt.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dexmedetomidine aan oudere patiënten. Patiënten ouder dan 65 jaar kunnen vatbaarder zijn voor hypotensie bij toediening van dexmedetomidine, ook van een oplaaddosis, voor procedures. Er moet dan een lagere dosis overwogen worden. Zie ook rubriek 4.2.

Mortaliteit bij IC-patiënten ≤ 65 jaar

In SPICE III, een pragmatisch gerandomiseerde gecontroleerde studie met 3.904 kritiek zieke volwassen IC-patiënten, werd dexmedetomidine gebruikt als primair sedativum en vergeleken met de gebruikelijke zorg. Er was geen algemeen verschil in mortaliteit na 90 dagen tussen de groep op dexmedetomidine en de groep onder gebruikelijke zorg (mortaliteit 29,1% in beide groepen), maar er werd een heterogeniteit van effect waargenomen van de leeftijd op de mortaliteit. Dexmedetomidine werd geassocieerd met een verhoogde mortaliteit in de leeftijdsgroep ≤ 65 jaar (kansverhouding (odds ratio) 1,26; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,02 tot 1,56) vergeleken met alternatieve kalmeermiddelen. Hoewel het mechanisme niet duidelijk is, was deze heterogeniteit van effect van de leeftijd op de mortaliteit het sterkst bij patiënten die om andere redenen waren opgenomen dan postoperatieve zorg, en deze steeg evenredig met de scores op APACHE II en omgekeerd evenredig met de leeftijd. Deze bevindingen moeten afgewogen worden tegen het verwachte klinische voordeel van dexmedetomidine ten opzichte van alternatieve kalmeermiddelen bij jongere patiënten.

Cardiovasculaire effecten en voorzorgsmaatregelen

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

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

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dexmedetomidine aan patiënten met bestaande bradycardie. Gegevens over de effecten van Dexmedetomidine Hikma bij patiënten met een hartslag <60 zijn zeer beperkt en bijzondere voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten. Bradycardie vereist normaal gezien geen behandeling, maar heeft vaak gereageerd op anticholinerge medicijnen of dosisverlaging als dit nodig was. Patiënten met hoge fysieke fitness en trage hartslag bij rust kunnen vooral gevoelig zijn voor de bradycardiale effecten van alfa-2-receptoragonisten en gevallen van voorbijgaande sinusstilstand werden gemeld. Ook werden gevallen van hartstilstand gemeld, vaak voorafgegaan door bradycardie of atrioventriculair blok (zie rubriek 4.8).

De hypotensieve effecten van dexmedetomidine kunnen een grotere betekenis hebben bij patiënten die al lijden aan hypotensie (vooral als ze niet reageren op vasopressoren), hypovolemie, chronische hypotensie of verminderde functionele reserve, zoals patiënten met ernstige ventriculaire disfunctie en ouderen, en speciale verzorging is in deze gevallen gerechtvaardigd (zie rubriek 4.3). Hypotensie vereist normaal gezien geen specifieke behandeling, maar indien wel nodig, moeten de gebruikers klaar staan om de dosis te verlagen, of vocht en/of vasoconstrictoren toe te dienen.

Patiënten met een verstoorde perifere autonome activiteit (bv. door een ruggenmergletsel) kunnen meer uitgesproken hemodynamische veranderingen vertonen na de start met dexmedetomidine en voorzichtigheid is dan ook geboden.

Voorbijgaande hypertensie werd waargenomen, vooral tijdens de oplaaddosis, samen met de perifere vasoconstrictieve effecten van dexmedetomidine, en een oplaaddosis is dan ook niet aanbevolen bij sedatie in de IC. Behandeling van hypertensie was over het algemeen niet nodig, maar het kan raadzaam zijn om de continue infusie trager toe te dienen.

Lokale vasoconstrictie bij hogere concentraties kan meer relevantie hebben bij patiënten met een ischemische hartaandoening of ernstige cerebrovasculaire aandoening en zij moeten dan ook nauwlettend gemonitord worden. Dosisverlaging of stopzetting moet overwogen worden bij patiënten die tekenen vertonen van myocardiale of cerebrale ischemie.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dexmedetomidine samen met spinale of epidurale anesthesie vanwege het mogelijke hogere risico op hypotensie of bradycardie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij ernstig leverfalen omdat overdosering het risico kan verhogen op bijwerkingen, oversedatie of een verlengd effect als gevolg van een lagere klaring van dexmedetomidine.

Patiënten met neurologische stoornissen

De ervaring met dexmedetomidine bij ernstige neurologische stoornissen zoals hoofdletsel en na neurochirurgie is beperkt en in deze gevallen is voorzichtigheid geboden, vooral als diepe sedatie vereist is. Dexmedetomidine kan de hersendoorbloeding en intracraniale druk verminderen en hiermee moet rekening gehouden worden met de therapiekeuze.

Andere

Plotse stopzetting na langdurig gebruik van alfa-2-agonisten ging in zeldzame gevallen gepaard met ontwenningsymptomen. Met deze mogelijkheid moet rekening gehouden worden als de patiënt rusteloos wordt en hypertensie krijgt kort na de stopzetting van dexmedetomidine.

Dexmedetomidine kan hyperthermie veroorzaken die resistent kan zijn voor de traditionele

afkoelingsmethoden. De behandeling met dexmedetomidine moet stopgezet worden in geval van een aanhoudende onverklaarbare koorts en is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten gevoelig voor maligne hyperthermie.

Diabetes insipidus werd gemeld in verband met behandeling met dexmedetomidine. Als polyurie optreedt, is het aanbevolen om met dexmedetomidine te stoppen en de plasmatische natriumspiegel en osmolaliteit van de urine te controleren.

Dexmedetomidine Hikma bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, het is dus in essentie "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, kalmeermiddelen, hypnotica en opiaten geeft waarschijnlijk aanleiding tot versterkte effecten, waaronder sedatieve, anesthesische en cardiorespiratoire effecten.

Specifieke onderzoeken hebben versterkte effecten bevestigd met isofluraan, propofol, alfentanil en midazolam.

Er werden geen farmacokinetische interacties aangetoond tussen dexmedetomidine en isofluraan, propofol, alfentanil en midazolam. Vanwege de mogelijke farmacodynamische interacties kan echter bij gelijktijdige toediening met dexmedetomidine een dosisverlaging vereist zijn van dexmedetomidine of het gelijktijdige anestheticum, sedativum, hypnoticum of opioïde.

Inhibitie van CYP-enzymen, waaronder CYP2B6 door dexmedetomidine werd bestudeerd in humane levermicrosoomincubaties. In vitro onderzoek wijst erop dat er een potentieel is van interactie in vivo tussen dexmedetomidine en substraten die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2B6.

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

Met de mogelijkheid van versterkte hypotensieve en bradycardiale effecten moet rekening gehouden worden bij patiënten die andere farmaca krijgen die deze effecten kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld bètablokkers, hoewel aanvullende effecten in een interactiestudie met esmolol bescheiden bleken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Dexmedetomidine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De concentraties zullen echter 24 uur na stopzetting van de behandeling onder de detectiegrens liggen. Een risico voor zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Er moet besloten worden over stopzetting van de borstvoeding of van de behandeling met dexmedetomidine, na afweging van de voordelen van borstvoeding voor het kind.

en van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten had dexmedetomidine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij mensen.

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

De patiënten moeten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of andere gevaarlijke taken te verrichten voor een gepaste tijdsduur na de toediening van Dexmedetomidine Hikma voor procedurele sedatie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sedatie van volwassen patiënten in IC (Intensive Care)

De vaakst gemelde bijwerkingen met dexmedetomidine in de IC zijn hypotensie, hypertensie en bradycardie, die respectievelijk optreden bij ongeveer 25%, 15% en 13% van de patiënten. Hypotensie en bradycardie waren ook de vaakst optredende aan dexmedetomidine gerelateerde ernstige bijwerkingen bij respectievelijk 1,7% en 0,9% van de gerandomiseerde patiënten in intensive care.

Procedurele/wakkere sedatie

De vaakst gemelde bijwerkingen met dexmedetomidine in procedurele sedatie worden hieronder opgesomd (de protocollen van studies in fase III specificerden vooraf drempels voor rapportering van veranderingen in bloeddruk, ademhalingsfrequentie en hartslag als bijwerkingen).

- Hypotensie (55 % in de dexmedetomidinegroep t.o.v. 30 % in de placebogroep die midazolam en fentanyl als noodmedicatie kreeg)
- Ademhalingsdepressie (38 % in de dexmedetomidinegroep t.o.v. 35 % in de placebogroep die midazolam en fentanyl als noodmedicatie kreeg)
- Bradycardie (14 % in de dexmedetomidinegroep t.o.v. 4 % in de placebogroep die midazolam en fentanyl als noodmedicatie kreeg)

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen in Tabel 1 werden verzameld uit de samengevoegde gegevens van klinische onderzoeken in intensive care.

De bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de vaakst voorkomende eerst, naar de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), 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^{1,2}

Vaak: Myocardischemie of infarct, tachycardie

Soms: Atrioventriculair blok¹, verminderd hartminuutvolume, hartstilstand¹

Bloedvataandoeningen:

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: Ademhalingsdepressie^{2,3}

Soms: Dyspneu, apneu

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid², braken, droge mond²

Soms: Abdominale distensie

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Polyurie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: Ontwenningssyndroom, hyperthermie

Soms: Uitblijven van werkzaamheid, dorst

¹ Zie rubriek over de Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

² Bijwerking waargenomen ook in onderzoek naar procedurele sedatie

³ Incidentie 'vaak' in onderzoek naar sedatie in IC

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

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

In vrij gezonde niet-IC-patiënten behandeld met dexmedetomidine heeft bradycardie soms geleid tot sinusstilstand of onderbreking. De symptomen reageerden op het hoog leggen van de benen en anticholinergica zoals atropine of glycopyrrolaat. In geïsoleerde gevallen is bradycardie geprograsseerd naar periodes van asystole bij patiënten met bestaande bradycardie. Ook werden gevallen van hartstilstand gemeld, vaak voorafgegaan door bradycardie of atrioventriculair blok.

Hypertensie werd in verband gebracht met het gebruik van een oplaaddosis en deze reactie kan verminderd worden door een dergelijke oplaaddosis te vermijden of door de infusiesnelheid te verlagen of door een kleinere oplaaddosis te gebruiken.

Pediatrische patiënten

Kinderen > 1 maand, overwegend postoperatief, werden geëvalueerd bij de behandeling tot 24 uur in de IC en vertoonden een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als volwassenen. De gegevens bij pasgeborenen (28 – 44 weken zwangerschap) zijn zeer beperkt en dan nog maar tot onderhoudsdoses ≤ 0,2 mcg/kg/uur. Er werd in de literatuur één enkel geval gemeld van hypothermische bradycardie

bij een neonatum.

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

Verscheidende gevallen van overdosering met dexmedetomidine werden gemeld, zowel in het klinisch onderzoek als na het in de handel brengen. De gemelde hoogste infusiesnelheden van dexmedetomidine gingen in deze gevallen respectievelijk tot 60 µg/kg/uur gedurende 36 minuten en 30 µg/kg/uur gedurende 15 minuten bij een kind van 20 maanden en bij een volwassene. De vaakst voorkomende bijwerkingen gemeld in verband met een overdosis omvatten bradycardie, hypotensie, hypertensie, oversedatie, ademhalingsdepressie en hartstilstand.

Beleid

In gevallen van overdosering met klinische symptomen moet de infusie met dexmedetomidine worden verminderd of stopgezet. De verwachte effecten zijn voornamelijk cardiovasculair en moeten behandeld worden zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4). Bij hoge concentraties kan hypertensie meer voorkomen dan hypotensie. In klinisch onderzoek gingen gevallen van sinusstilstand spontaan over of reageerden ze op de behandeling met atropine en glycopyrrolaat. Resuscitatie was vereist in geïsoleerde gevallen van ernstige overdosering die leidden tot hartstilstand.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Dexmedetomidine is een selectieve alfa-2-receptoragonist met een brede spreiding van farmacologische eigenschappen. Het heeft een sympathicolytisch effect door de verlaging van de vrijgave van noradrenaline in sympathische zenuwuiteinden. De sedatieve effecten worden gemedieerd door verminderd ontladen van de locus coeruleus, de voornaamste noradrenerge kern, gelegen in de hersenstam. Dexmedetomidine heeft analgetische en anesthesische/analgeticumsparende effecten. De cardiovasculaire effecten hangen af van de dosis; bij lagere infusiesnelheden domineren de centrale effecten, wat leidt tot een verlaagde hartslag en bloeddruk. Bij hogere doses domineren de perifere vasoconstrictieve effecten, wat leidt tot een toename in de systemische vaatweerstand en bloeddruk, terwijl het bradycardiale effect verder versterkt. Dexmedetomidine is relatief vrij van respiratoire depressieve effecten wanneer het wordt toegediend als monotherapie aan gezonde patiënten.

Sedatie van volwassen patiënten in IC (Intensive Care)

In placebogecontroleerde onderzoeken in een postoperatieve IC-populatie die vooraf was geïntubeerd en geseedeerd met midazolam of propofol verminderde Dexmedetomidine Hikma significant de behoefte aan zowel sedatieve noodmedicatie (midazolam of propofol) als opiaten tijdens een sedatie voor tot 24 uur. De meeste patiënten op dexmedetomidine vereisten geen aanvullende sedatieve behandeling. Patiënten konden met succes geëxubeerd worden zonder de infusie met

Dexmedetomidine Hikma te hoeven stopzetten. Studies buiten de IC hebben bevestigd dat Dexmedetomidine Hikma veilig kan worden toegediend aan patiënten zonder endotracheale intubatie, op voorwaarde dat er een adequate monitoring wordt opgezet.

Dexmedetomidine was vergelijkbaar met midazolam (ratio 1,07; 95% BI 0,971, 1,176) en propofol (ratio 1,00; 95% BI 0,922, 1,075) voor de duur binnen het nagestreefde sedatiebereik in een voornamelijk medische populatie die langdurig lichte tot matige sedatie (RASS 0 tot -3) vereiste in de IC gedurende tot 14 dagen. Het verkortte de duur van de kunstmatige beademing ten opzichte van midazolam en verkortte de tijd tot extubatie ten opzichte van midazolam en propofol. Vergeleken met zowel propofol als midazolam waren de patiënten makkelijker aanspreekbaar, waren ze coöperatiever en beter in staat om te communiceren, ongeacht of ze wel of geen pijn hadden.

De met dexmedetomidine behandelde patiënten hadden vaker hypotensie en bradycardie maar minder tachycardie dan patiënten die midazolam kregen en vaker tachycardie maar even vaak hypotensie als met propofol behandelde patiënten. Delirium gemeten volgens de schaal CAM-ICU bereikte lagere waarden in een studie vergeleken met midazolam en er waren minder aan delirium gerelateerde ongewenste voorvallen met dexmedetomidine dan met propofol. De patiënten die teruggetrokken werden wegens onvoldoende sedatie werden overgezet naar hetzij propofol, hetzij midazolam. Het risico op onvoldoende sedatie was hoger bij patiënten die moeilijker te sederen waren met standaardzorg onmiddellijk vóór de overschakeling.

Er waren aanwijzingen voor pediatrie werkzaamheid in een dosis-gecontroleerde IC-studie in een grotendeels postoperatieve populatie van 1 maand tot ≤ 17 jaar. Ongeveer 50% van de patiënten behandeld met dexmedetomidine vereisten geen adjuvante noodmedicatie met midazolam tijdens een mediane behandelingsperiode van 20,3 uur en niet langer dan 24 uur. Er zijn geen gegevens beschikbaar over behandelingen > 24 uur. Er zijn beperkte gegevens bij pasgeborenen (28 – 44 wekenzwangerschap) en deze zijn dan nog beperkt tot lage doses ($\leq 0,2$ mcg/kg/uur) (zie rubrieken 5.2 en 4.4). Pasgeborenen kunnen vooral vatbaar zijn voor bradycardiale effecten van Dexmedetomidine Hikma in de aanwezigheid van hypothermie en bij aandoeningen van hartslagafhankelijk hartminuutvolume.

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

Procedurele/wakkere sedatie

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

- Voor onderzoek 1 kregen gerandomiseerde patiënten die electieve chirurgie/procedures ondergingen onder gemonitorde anesthesie en lokale/regionale anesthesie een oplaadinfusie van dexmedetomidine van ofwel 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n=129) ofwel 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n=134), ofwel placebo (normale fysiologische oplossing; n=63) toegediend over 10 minuten en gevolgd door een onderhoudsinfusie die werd gestart met 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uur}$. De onderhoudsinfusie van het onderzoeksmedicijn kon getitreerd worden van 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uur}$ tot 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uur}$. Het beoogde sedatieniveau (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) zonder behoefte aan noodmedicatie met midazolam werd bereikt door 54% van de patiënten die 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine kregen en 40% van de patiënten die 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine kregen, vergeleken met 3% van de patiënten die placebo kregen. Het risicoverschil in de proportie tussen de groepen patiënten gerandomiseerd naar dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en dexmedetomidine 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ die geen noodmedicatie vereisten met midazolam was respectievelijk 48% (95% BI: 37%, 57%) en 40% (95% BI:

28 % - 48%) ten opzichte van placebo. De mediane (spreiding) dosis noodmedicatie met midazolam was 1,5 (0,5-7,0) mg in de groep op 1,0 µg/kg dexmedetomidine, 2,0 (0,5-8,0) mg in de groep op 0,5 µg/kg dexmedetomidine, en 4,0 (0,5-14,0) mg in de placebogroep. Het verschil in gemiddelden in de dosis van noodmedicatie met midazolam in de groep op 1 µg/kg dexmedetomidine en 0,5 µg/kg dexmedetomidine t.o.v. placebo was respectievelijk -3,1 mg (95% BI: -3,8 - -2,5) en -2,7 mg (95% BI: -3,3 - -2,1), ten gunste van dexmedetomidine. De mediane tijd tot de eerste dosis van noodmedicatie was 114 minuten in de groep op 1,0 µg/kg dexmedetomidine, 40 minuten in de groep op 0,5 µg/kg dexmedetomidine, en 20 minuten in de placebogroep.

- De gerandomiseerde patiënten in onderzoek 2 die wakkere optische vezelintubatie ondergingen onder topische anesthesie kregen een oplaadinfusie van 1 µg/kg dexmedetomidine (n=55) of placebo (normale fysiologische oplossing) (n=50), toegediend over 10 minuten en gevolgd door een vaste onderhoudsinfusie van 0,7 µg/kg/uur. Om de score op de Ramsay Sedation Scale ≥ 2 te behouden, vereiste 53% van de patiënten op dexmedetomidine geen noodmedicatie met midazolam t.o.v. 14% van de patiënten die placebo kregen. Het risicoverschil in de proportie van patiënten gerandomiseerd naar dexmedetomidine die geen noodmedicatie vereisten met midazolam bedroeg 43% (95% BI: 23 % - 57%) ten opzichte van placebo. De gemiddelde dosis van noodmedicatie met midazolam was 1,1 mg in de dexmedetomidinegroep, en 2,8 mg in de placebogroep. Het verschil in gemiddelden in de dosis van noodmedicatie met midazolam was -1,8 mg (95% BI: -2,7 - -0,86) ten gunste van dexmedetomidine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dexmedetomidine werd geëvalueerd na kort durende IV-toediening aan gezonde vrijwilligers en langdurige infusie aan de IC-populatie.

Distributie

Dexmedetomidine vertoont een dispositiemodel met twee compartimenten. Bij gezonde vrijwilligers vertoont het een snelle distributiefase met een centraal geschatte 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 het distributievolume bij evenwicht (V_{ss}) is ongeveer 1,16 tot 2,16 l/kg (90 tot 151 liter). De plasmaklaring (Cl) heeft een gemiddelde geschatte waarde van 0,46 tot 0,73 l/uur/kg (35,7 tot 51,1 l/uur). Het gemiddelde lichaamsgewicht geassocieerd met deze schattingen van het V_{ss} en Cl was 69 kg. De plasmafarmacokinetiek van dexmedetomidine is vergelijkbaar 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 in het dosisbereik van 0,2 tot 1,4 µg/kg/uur en er is geen accumulatie bij behandelingen tot 14 dagen. Dexmedetomidine bindt voor 94% aan plasmaproteïnen. De plasma-eiwitbinding is constant over een concentratiebereik van 0,85 tot 85 ng/ml. Dexmedetomidine bindt aan zowel humaan serumalbumine als alfa-1-zuur glycoproteïne en serumalbumine is het voornaamste bindingseiwit voor dexmedetomidine in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Dexmedetomidine wordt geëlimineerd via een verregaand metabolisme in de lever. Er zijn drie typen van initiële metabolische reacties; rechtstreekse N-glucuronidatie, rechtstreekse N-methylatie en oxidatie gekatalyseerd door cytochroom P450. De meest voorkomende circulerende dexmedetomidinemetabolieten zijn twee isomere N-glucuroniden. Metaboliet H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidine O-glucuronide is ook een belangrijk circulerend product van dexmedetomidine na biologische transformatie. Cytochroom P-450 katalyseert de vorming van twee minder belangrijke circulerende metabolieten, 3-hydroxymethyl dexmedetomidine geproduceerd

door hydroxylatie op de 3-methylgroep van dexmedetomidine en H-3 geproduceerd door oxidatie in de imidazolring. De beschikbare gegevens wijzen erop dat de vorming van de geoxideerde metabolieten gemedieerd wordt door verschillende CYP-vormen (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 en CYP2C19). Deze metabolieten hebben een verwaarloosbare farmacologische activiteit.

Na IV-toediening van radioactief gemerkt dexmedetomidine werd gemiddeld 95% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 4% in de feces na negen dagen. De voornaamste metabolieten in de urine zijn de twee isomere N-glucuroniden, die samen instonden voor ongeveer 34% van de dosis en N-methyl 3-hydroxymethyldexmedetomidine O-glucuronide dat instond voor 14,51% van de dosis. De minder voorkomende metabolieten dexmedetomidinecarboxylzuur, 3-hydroxymethyl dexmedetomidine en de O-glucuronide omvatten elke 1,11 tot 7,66% van de dosis. Er werd minder dan 1% van de onveranderde oudermolecule teruggevonden in de urine. Ongeveer 28% van de metabolieten in de urine zijn niet nader geïdentificeerde minder belangrijke metabolieten.

Speciale populaties

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

Dexmedetomidine bindt minder aan plasma-eiwitten bij patiënten met leverinsufficiëntie dan bij gezonde patiënten. Het gemiddelde percentage niet-gebonden dexmedetomidine in het plasma ging van 8,5% bij gezonde proefpersonen tot 17,9% bij patiënten met ernstig leverfalen. Patiënten met variërende graden van leverfalen (Child-Pugh klasse A, B of C) vertoonden een lagere leverklaring van dexmedetomidine en langere plasma-eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2}$. De gemiddelde plasmaklaringwaarden van niet-gebonden dexmedetomidine voor patiënten met mild, matig en ernstig leverfalen bedroegen respectievelijk 59%, 51% en 32% van de waarden bij normale gezonde patiënten. De gemiddelde $t_{1/2}$ voor de patiënten met mild, matig of ernstig leverfalen was verlengd tot respectievelijk 3,9, 5,4 en 7,4 uur. Hoewel dexmedetomidine wordt toegediend tot een effect wordt bereikt, kan het nodig zijn een lagere start-/onderhoudsdosis te overwegen bij patiënten met leverinsufficiëntie, afhankelijk van de graad van de stoornis en de respons.

De farmacokinetiek van dexmedetomidine bij patiënten met ernstige nieraandoeningen (creatinineklaring < 30 ml/min) is ongewijzigd ten opzichte van gezonde patiënten.

De gegevens bij pasgeborenen (28 - 44 weken zwangerschap) tot kinderen van 17 jaar zijn beperkt. De halfwaardetijd van dexmedetomidine bij kinderen (1 maand tot 17 jaar) lijkt vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen, maar bij pasgeborenen (jonger dan 1 maand) lijkt deze hoger. In de leeftijdscategorieën van 1 maand tot 6 jaar leek de naar lichaamsgewicht aangepaste plasmaklaring hoger, maar deze verminderde bij oudere kinderen. De naar lichaamsgewicht aangepaste plasmaklaring bij pasgeborenen (jonger dan 1 maand) leek lager (0,9 l/uur/kg) dan in de oudere groepen vanwege onvolgroeidheid. De beschikbare gegevens worden samengevat in de volgende tabel.

Leeftijd	N	Gemiddelde (95% BI)	
		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

Uit niet-klinische gegevens blijkt geen speciaal risico voor mensen op basis van conventionele studies naar de farmacologische veiligheid, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde toediening en genotoxiciteit.

In de reproductietoxiciteitstudies had dexmedetomidine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten, en er werden geen teratogene effecten waargenomen bij ratten of konijnen. In het onderzoek met konijnen leverde intraveneuze toediening van de maximale dosis van 96 µg/kg/dag blootstellingen op die vergelijkbaar waren met de waargenomen klinische blootstellingen. Bij ratten veroorzaakte subcutane toediening in de maximale dosis van 200 µg/kg/dag een toename in embryo-foetale dood en afname in foetaal lichaamsgewicht. Deze effecten gingen gepaard met een duidelijke toxiciteit voor de moeder. Een verminderd foetaal lichaamsgewicht werd ook opgemerkt in het vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten in de dosis 18 µg/kg/dag en dit ging gepaard met een vertraagde ossificatie bij een dosis van 54 µg/kg/dag. De waargenomen blootstellingsconcentraties bij ratten waren 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.

Compatibiliteitsonderzoek heeft een potentieel aangetoond voor adsorptie van dexmedetomidine in sommige typen van natuurlijk rubber. Hoewel dexmedetomidine wordt toegediend tot er een effect bereikt wordt, is het raadzaam om componenten te gebruiken met synthetische of gecoatete natuurlijke rubberpakkingen.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide stof zijn aangetoond voor 24 uur bij 25°C.

Uit microbiologische overwegingen moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagperiode en -omstandigheden. Dit mag normaal niet langer duren dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden is gebeurd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na verdunning van het medicijn, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml type I heldere en kleurloze glazen injectieflacons, met teflon gecoate chlorobutylrubbersluiting met flip-off dop.

Verpakkingsgrootten

5 x injectieflacons van 2 ml

25 x injectieflacons van 2 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacons zijn alleen bedoeld voor gebruik bij één enkele patiënt.

Bereiding van de oplossing

Dexmedetomidine Hikma kan verdund worden in 50 mg/ml (5%) glucose, Ringer-lactaat, 200 mg/ml mannitol (20%) of 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie om te komen tot de vereiste concentratie van ofwel 4 microgram/ml ofwel 8 microgram/ml vóór toediening. Zie verder in tabelvorm uitgedrukt de vereiste volumes om de infusie te bereiden.

Voor de concentratie van 4 microgram/ml:

Volume Dexmedetomidine Hikma microgram/ml	van 100	Volume van verdunner	Totaal volume van infusie
2 ml		48 ml	50 ml

Voor de concentratie van 8 microgram/ml:

Volume Dexmedetomidine Hikma microgram/ml	van 100	Volume van verdunner	Totaal volume van infusie
4 ml		46 ml	50 ml

De oplossing moet zachtjes geschud worden om goed te mengen.

Dexmedetomidine Hikma moet visueel gecontroleerd worden op neerslag en verkleuring vóór de toediening.

Dexmedetomidine Hikma is verenigbaar gebleken voor toediening met de volgende intraveneuze vochten en medicijnen:

Ringer-lactaat, 5% glucoseoplossing, 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, 200 mg/ml mannitol (20%), thiopentalnatrium, etomidaat, vecuroniumbromide, pancuroniumbromide,

succinylcholine, atracuriumbesyfaat, mivacuriumchloride, rocuroniumbromide, glycopyrrolaatbromide, fenylefrine.HCl, atropinesulfaat, dopamine, noradrenaline, dobutamine, midazolam, morfinesulfaat, fentanylcitraat en een plasmasubstituut.

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

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

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, n°8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

RVG 127160

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST