

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält Dexmedetomidinhydrochlorid entsprechend 100 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 2 ml-Ampulle enthält 200 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 2 ml-Durchstechflasche enthält 200 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 4 ml-Durchstechflasche enthält 400 Mikrogramm Dexmedetomidin.

Jede 10 ml-Durchstechflasche enthält 1.000 Mikrogramm Dexmedetomidin.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Höchstdosis

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

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

Dauer der Anwendung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Regel sind für ältere Patienten keine Dosisanpassungen erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Unkontrollierte Hypotonie.

Akute zerebrovaskuläre Ereignisse.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung

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

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Da Dexdor nicht als Aufsättigungs- oder Bolusdosis gegeben werden soll, ist durch den Anwender ein alternatives Sedativum zur akuten Kontrolle von Agitiertheit oder zur Verabreichung während medizinischer Maßnahmen bereit zu halten; dies gilt insbesondere in den ersten Stunden der Behandlung.

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

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

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

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

Kardiovaskuläre Wirkungen und Vorsichtsmaßnahmen

Dexmedetomidin senkt die Herzfrequenz und den Blutdruck über eine zentrale Sympatholyse, ruft in höheren Konzentrationen jedoch eine periphere Vasokonstriktion hervor, die zu einer Hypertonie führt (siehe Abschnitt 5.1). Dexmedetomidin bewirkt normalerweise keine tiefe Sedierung und die Patienten sind leicht aufweckbar. Dexmedetomidin eignet sich daher nicht für die Anwendung bei Patienten, die dieses Wirkprofil nicht vertragen, zum Beispiel Patienten, die eine anhaltende tiefe Sedierung benötigen oder Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Instabilität.

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

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

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

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

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit neurologischen Erkrankungen

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

Sonstige Erkrankungen

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

Es ist nicht bekannt, ob Dexmedetomidin in der Anwendung bei Personen mit einer Prädisposition zur malignen Hyperthermie sicher ist. Daher wird bei dieser Patientengruppe eine Anwendung nicht empfohlen. Bei anhaltendem Fieber unklarer Ursache sollte die Behandlung mit Dexdor beendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen werden nach abnehmender Häufigkeit gemäß folgender Konvention angegeben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie, Hypoglykämie.

Gelegentlich: metabolische Azidose, Hypoalbuminämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Unruhe.

Gelegentlich: Halluzinationen.

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Bradykardie*.

Häufig: myokardiale Ischämie oder Infarkt, Tachykardie.
Gelegentlich: atrioventrikulärer Block ersten Grades, vermindertes Herzzeitvolumen.

Gefäßkrankungen:

Sehr häufig: Hypotonie*, Hypertonie*.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Atemdepression.
Gelegentlich: Dyspnoe, Apnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit.
Gelegentlich: Blähbauch.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt Polyurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Entzugssyndrom, Hyperthermie.
Gelegentlich: Unwirksamkeit des Arzneimittels, Durst.

* siehe Abschnitt zur Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Bei relativ gesunden nicht intensivmedizinisch behandelten Patienten, die Dexmedetomidin erhielten, hat eine Bradykardie gelegentlich zu einem Sinusarrest oder einer Pause geführt. Die Symptome sprachen auf eine Hochlagerung der Beine und Anticholinergika wie Atropin oder Glycopyrrolat an. In einzelnen Fällen ist die Bradykardie bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie in asystolische Phasen übergegangen.

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es wurden verschiedene Fälle einer Überdosierung von Dexmedetomidin sowohl im Rahmen klinischer Prüfungen wie auch von Anwendungsbeobachtungen nach der Marktzulassung berichtet. Die berichteten höchsten Infusionsgeschwindigkeiten für Dexmedetomidin erreichten bis zu 60 µg/kg/h über 36 Minuten bei einem 20 Monate alten Kind und 30 µg/kg/h über 15 Minuten bei einem Erwachsenen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in Verbindung mit der Überdosierung in diesen Fällen berichtet wurden, beinhalteten eine Bradykardie, Hypotonie, Übersedierung, Somnolenz und Asystolie.

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Dexmedetomidin ist ein selektiver Alpha-2-Rezeptor-Agonist mit einem breiten Spektrum pharmakologischer Eigenschaften. Es wirkt sympatholytisch, indem es die Freisetzung von Noradrenalin in den sympathischen Nervenendigungen reduziert. Die sedierenden Wirkungen werden durch eine verminderte Aktivität im Locus coeruleus, dem vorherrschenden noradrenergen Nucleus, der im Hirnstamm liegt, vermittelt. Dexmedetomidin hat analgetische und Anästhetikum/Analgetikum-sparende Wirkungen. Die kardiovaskulären Wirkungen sind dosisabhängig, wobei bei niedrigeren Infusionsraten die zentralen Wirkungen dominieren, was einen Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks zur Folge hat. Bei höheren Dosen überwiegen die peripheren vasokonstriktiven Wirkungen, was zu einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes und damit des Blutdrucks führt, während die bradykarde Wirkung weiter bestehen bleibt. Als Monotherapie bei gesunden Probanden angewendet ist Dexmedetomidin relativ frei von atemdepressiven Wirkungen.

In Placebo-kontrollierten Studien bei einer postoperativ intensivmedizinisch behandelten Patientengruppe, die zuvor intubiert und mit Midazolam oder Propofol sediert worden war, reduzierte Dexdor signifikant den Bedarf sowohl eines Rescue-Sedativums (Midazolam oder Propofol) als auch von Opioiden während der Sedierung, und zwar bis zu 24 Stunden. Die meisten Dexmedetomidin-Patienten benötigten keine weitere Sedierung. Die Patienten konnten erfolgreich extubiert werden, ohne die Dexdor-Infusion zu beenden. Studien, die nicht im intensivmedizinischen Bereich durchgeführt wurden, haben bestätigt, dass die Anwendung von Dexdor bei Patienten ohne endotracheale Intubation unter der Voraussetzung einer adäquaten Überwachung sicher ist. Dexmedetomidin verhielt sich bei einer vorwiegend internistischen Population, die eine längere leichte bis moderate Sedierung (RASS 0 bis -3) auf der Intensivstation bis zu 14 Tage lang benötigte, im Hinblick auf die Dauer im angestrebten Sedierungsbereich ähnlich wie Midazolam (Ratio 1,07; 95 % CI 0,971; 1,176) und Propofol (Ratio 1,00; 95 % CI 0,922; 1,075). Unter Dexmedetomidin war die Dauer der maschinellen Beatmung kürzer als unter Midazolam und Patienten konnten schneller extubiert werden als unter Midazolam und Propofol. Im Vergleich sowohl zu Propofol als auch zu Midazolam waren die Patienten unter Dexmedetomidin leichter erweckbar, kooperativer und besser in

der Lage zu kommunizieren, unabhängig davon ob sie Schmerzen hatten oder nicht. Mit Dexmedetomidin behandelte Patienten hatten häufiger eine Hypotonie und Bradykardie, aber weniger häufig eine Tachykardie als diejenigen Patienten, die Midazolam erhielten, sowie häufiger eine Tachykardie, aber ähnlich häufig eine Hypotonie wie die mit Propofol behandelten Patienten. In einer Studie war das nach der CAM-ICU-Skala gemessene Delir im Vergleich zu Midazolam reduziert und die Delir-bedingten unerwünschten Ereignisse waren unter Dexmedetomidin geringer als unter Propofol.

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

Daten zur Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen liegen aus einer dosiskontrollierten intensivmedizinischen Studie mit einer meist postoperativen Studienpopulation im Alter von 1 Monat bis ≤ 17 Jahren vor. Während einer 24 Stunden nicht übersteigenden Behandlungsdauer (Median 20,3 Stunden) benötigten etwa 50 % der mit Dexmedetomidin behandelten Patienten kein Midazolam als Bedarfsmedikation. Daten für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Stunden sind nicht verfügbar. Daten für Neugeborene (Schwangerschaftsdauer 28 – 44 Wochen) sind sehr begrenzt und nur für niedrige Dosierungen ($\leq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) verfügbar (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4). Neugeborene sind bei Vorliegen einer Hypothermie und bei Störungen des herzfrequenzabhängigen Herzzeitvolumens möglicherweise für die bradykarden Wirkungen von Dexdor besonders anfällig.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

Dexmedetomidin wird durch eine weitgehende Metabolisierung in der Leber eliminiert. Es gibt drei Arten der initialen metabolischen Reaktionen: die direkte N-Glucuronidierung, die direkte N-Methylierung und die Cytochrom P450-katalysierte Oxidation. Die Hauptmetaboliten von

Dexmedetomidin im Kreislauf sind zwei isomere N-Glucuronide. Der Metabolit H-1, N-Methyl-3-hydroxymethyl-dexmedetomidin-O-glucuronid ist zudem ein wichtiges zirkulierendes Produkt der Dexmedetomidin-Biotransformation. Cytochrom P-450 katalysiert die Bildung von zwei weiteren Metaboliten im Kreislauf, 3-Hydroxymethyl-dexmedetomidin, das durch eine Hydroxylierung an der 3-Methylgruppe von Dexmedetomidin entsteht und H-3, welches bei der Oxidierung im Imidazolring anfällt. Verfügbare Daten lassen vermuten, dass die Bildung der oxidierten Metaboliten durch verschiedene CYP-Formen vermittelt wird (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 und CYP2C19). Diese Metaboliten haben eine vernachlässigbare pharmakologische Aktivität.

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

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

Alter	N	Mittelwert (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Unter 1 Monat	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 bis < 6 Monate	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)

6 bis < 12 Monate	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 bis < 24 Monate	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 bis < 6 Jahre	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 bis < 17 Jahre	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen

Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Ampullen oder die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml-Ampullen aus Glas Typ I.

2 ml-, 5 ml- bzw. 10 ml-Durchstechflaschen aus Glas Typ I (mit Füllvolumina von 2 ml, 4 ml und 10 ml), grauer Bromobutylgummiverschluss mit Fluorpolymerbeschichtung.

Packungsgrößen

5 x 2 ml-Ampullen

25 x 2 ml-Ampullen

5 x 2 ml-Durchstechflaschen

4 x 4 ml-Durchstechflaschen

4 x 10 ml-Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung der Lösung

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

Falls die erforderliche Konzentration 4 Mikrogramm/ml beträgt:

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

Falls die erforderliche Konzentration 8 Mikrogramm/ml beträgt:

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

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

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

Es konnte gezeigt werden, dass Dexdor mit den folgenden Infusionslösungen und Arzneimitteln kompatibel ist:

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/718/001-002, EU/1/11/718/004, EU/1/11/718/006-007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. September 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt).

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dexmedetomidin

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Konzentrat enthält Dexmedetomidinhydrochlorid entsprechend 100 Mikrogramm
Dexmedetomidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

200 Mikrogramm/2 ml
400 Mikrogramm/4 ml
1000 Mikrogramm/10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.
Dexdor sollte unmittelbar nach der Verdünnung verwendet werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/718/001
EU/1/11/718/002
EU/1/11/718/004
EU/1/11/718/006
EU/1/11/718/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

AMPULLE BZW. DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dexdor 100 Mikrogramm/ml steriles Konzentrat
Dexmedetomidin
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 µg/ 2 ml
400 µg/ 4 ml
1000 Mikrogramm/ 10 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dexmedetomidin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dexdor und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dexdor beachten?
3. Wie ist Dexdor anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dexdor aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dexdor und wofür wird es angewendet?

Dexdor enthält einen Wirkstoff namens Dexmedetomidin, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Sedativa bezeichnet werden. Es wird zur Sedierung (d. h. zur Beruhigung, zum Erreichen eines Dämmerzustandes oder zur Schlafförderung) bei erwachsenen Patienten angewendet, die stationär intensivmedizinisch behandelt werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dexdor beachten?

Dexdor darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Dexmedetomidin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie Herzrhythmusstörungen haben (Herzblock 2. oder 3. Grades);
- wenn Sie einen sehr niedrigen Blutdruck haben, der auf eine Behandlung nicht anspricht;
- wenn Sie vor kurzem einen Schlaganfall oder eine andere ernsthafte Erkrankung hatten, die die Blutversorgung des Gehirns beeinträchtigt hat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vor der Behandlung müssen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen, ob einer oder mehrere der untenstehenden Punkte auf Sie zutreffen, da die Anwendung von Dexdor dann mit Vorsicht erfolgen muss:

- wenn Sie einen auffällig langsamen Herzschlag haben (entweder aufgrund einer Erkrankung oder weil Sie körperlich gut trainiert sind);
- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck haben;
- wenn Sie ein geringes Blutvolumen haben, z. B. nach einer Blutung;
- wenn Sie bestimmte Herzerkrankungen haben;
- wenn Sie schon älter sind;
- wenn Sie eine neurologische Erkrankung haben (beispielsweise eine Kopf- oder Wirbelsäulenverletzung oder einen Schlaganfall);
- wenn Sie schwere Probleme mit der Leber haben;

- wenn Sie schon einmal nach der Anwendung bestimmter Arzneimittel, insbesondere von Anästhetika, hohes Fieber entwickelt haben.

Anwendung von Dexdor zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Dexdor verstärken:

- Schlaf- oder Beruhigungsmittel (z. B. Midazolam, Propofol).
- Starke Schmerzmittel (z. B. Opioide wie Morphin, Codein).
- Narkosemittel (z. B. Sevofluran, Isofluran).

Wenn Sie Blutdruck- und Herzfrequenz-senkende Mittel einnehmen, kann die gleichzeitige Anwendung von Dexdor deren Wirkung verstärken. Dexdor darf nicht mit Arzneimitteln angewendet werden, die eine vorübergehende Lähmung hervorrufen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dexdor darf während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Dexdor aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

3. Wie ist Dexdor anzuwenden?

Dexdor wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal stationär auf der Intensivstation verabreicht.

Ihr Arzt wird entscheiden, welche Dosis für Sie geeignet ist. Welche Menge Dexdor Sie erhalten, hängt von Ihrem Alter, Ihrer Größe, Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand, der gewünschten Sedierungstiefe und auch davon ab, wie Sie auf das Arzneimittel ansprechen. Ihr Arzt kann die Dosis erforderlichenfalls anpassen und wird Ihre Herzrhythmus und Ihren Blutdruck während der Behandlung überwachen.

Dexdor wird verdünnt und Ihnen als Infusion („Tropf“) in eine Vene gegeben.

Wenn Sie eine größere Menge von Dexdor erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Dexdor erhalten, kann Ihr Blutdruck abfallen, Ihr Herzschlag langsamer werden und Sie werden möglicherweise übermäßig schläfrig. Ihr Arzt wird dann entsprechende Gegenmaßnahmen ergreifen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (*mehr als 1 von 10 Behandelten sind betroffen*):

- Verlangsamter Herzschlag;
- Blutdruckabfall oder -anstieg.

Häufig (*1 bis 10 von 100 Behandelten sind betroffen*):

- Schmerzen in der Brust, Herzanfall;

- beschleunigter Herzschlag;
- erniedrigter oder erhöhter Blutzucker;
- veränderte Atmung, Aussetzen der Atmung;
- Übelkeit, Erbrechen oder Mundtrockenheit;
- Unruhe;
- Überwärmung des Körpers;
- Beschwerden nach Absetzen des Arzneimittels.

Gelegentlich (*1 bis 10 von 1.000 Behandelten sind betroffen*):

- Herzschwäche;
- Blähbauch;
- Durst;
- Übersäuerung des Organismus;
- niedriger Albuminspiegel im Blut;
- Kurzatmigkeit;
- Halluzinationen;
- mangelnde Wirksamkeit des Arzneimittels.

Nicht bekannt (*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*)

- vermehrte Harnausscheidung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dexdor aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Ampullen oder die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dexdor enthält

- Der Wirkstoff ist Dexmedetomidin.
1 ml Konzentrat enthält Dexmedetomidinhydrochlorid entsprechend 100 Mikrogramm Dexmedetomidin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Jede 2 ml-Ampulle enthält 200 Mikrogramm Dexmedetomidin (als Hydrochlorid).

Jede 2 ml-Durchstechflasche enthält 200 Mikrogramm Dexmedetomidin (als Hydrochlorid).

Jede 4 ml-Durchstechflasche enthält 400 Mikrogramm Dexmedetomidin (als Hydrochlorid).

Jede 10 ml-Durchstechflasche enthält 1.000 Mikrogramm Dexmedetomidin (als Hydrochlorid).

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Zubereitung nach der Verdünnung beträgt entweder

4 Mikrogramm/ml oder 8 Mikrogramm/ml.

Wie Dexdor aussieht und Inhalt der Packung

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Das Konzentrat ist eine klare, farblose Lösung.

Behältnisse

2 ml-Glasampullen

2 ml-, 5 ml- oder 10 ml-Durchstechflaschen aus Glas

Packungsgrößen

5 x 2 ml-Ampullen

25 x 2 ml-Ampullen

5 x 2 ml-Durchstechflaschen

4 x 4 ml-Durchstechflaschen

4 x 10 ml-Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finnland

Hersteller

Orion Corporation

Orion Pharma

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finnland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Nederland

Orion Pharma BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

България

Farmak Bulgaria

Тел.: +359 2 936 7048

Česká republika

Orion Pharma s.r.o.

Tel: +420 227 027 263

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: +45 8614 00 00

Deutschland

Österreich

Orion Pharma GmbH

Tel: + 49 40 899 6890

Eesti

Orion Pharma Eesti Oü

Tel: +372 6 644 550

Ελλάδα

Orion Pharma Hellas M.E.Π.E
Τηλ: + 30 210 980 3355

France

Baxter S.A.S
Tél: +33 (0) 1 34 61 50 50

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Κύπρος

Lifepharm (ZAM) Ltd
Τηλ.: +357 22347440

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 4000 4210

Portugal

Orionfin Unipessoal Lda
Tel: + 351 21 154 68 20

Slovenská republika

Orion Pharma s.r.o.
Tel: +421 250 221 215

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 6440

España

Orion Pharma S.L.
Tel: + 34 91 599 86 01

Ireland

Orion Pharma (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 1 428 7777

Italia

Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

Latvija

Orion Corporation in Latvia
Tel: + 371 6745 5569

Magyarország

Orion Pharma Kft.
Tel.: +36 1 239 9095

Polska

Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 8 333 177

Slovenija

Orion Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 600 8015

Suomi/Finland**Hrvatska****Malta****România**

Orion Oyj
Puh/ Tel: + 358 104261

United Kingdom

Orion Pharma (UK) Ltd.
Tel: + 44 1635 520 300

Diese Packungsbeilagewurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Art der Anwendung

Die Anwendung von Dexdor muss durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal erfolgen, die für das Management von intensivmedizinisch behandelten Patienten qualifiziert sind. Dexdor darf nur als verdünnte intravenöse Infusion unter Verwendung einer kontrollierten Infusionspumpe gegeben werden.

Herstellung der Infusionslösung

Dexdor kann mit Glukoselösung 50 mg/ml (5 %), Ringerlösung, Mannitollösung oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt werden, um die erforderliche Konzentration von 4 Mikrogramm/ml oder 8 Mikrogramm/ml vor der Anwendung zu erreichen. Untenstehenden Tabellen sind die für die Herstellung der Infusion benötigten Volumina zu entnehmen.

Falls die erforderliche Konzentration 4 Mikrogramm/ml beträgt:

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

Falls die erforderliche Konzentration 8 Mikrogramm/ml beträgt:

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

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

Dexdor muss vor der Gabe visuell auf feste Bestandteile und Verfärbungen kontrolliert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Dexdor mit den folgenden Infusionslösungen und Arzneimitteln kompatibel ist:

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

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

Haltbarkeit

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

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

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Dexmedetomidin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Der Zulassungsinhaber hat eine vollständige zusammenfassende Auswertung von Einzelfallberichten zu Polyurie, identifiziert mit den Suchbegriffen Polyurie und verwandten bevorzugten Bezeichnungen, unter Berücksichtigung von zeitlicher Beziehung, Dosierung, Alter und Anwendung, durchgeführt.

Basierend auf dem Zusammenhang von Polyurie mit der Einleitung der Dexmedetomidin-Infusion sowie Berichten über Besserung nach Absetzen von Dexmedetomidin, was einem positiven Expositionstest (Dechallenge) entspricht, unterstützen die Daten einen Kausalzusammenhang.

In Hinblick auf die in dem geprüften PSUR präsentierten Daten empfahl das PRAC, dass die Produktinformation von Dexmedetomidin-enthaltenden Arzneimitteln aktualisiert werden sollte.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Dexmedetomidin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, das Dexmedetomidin enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.