

## 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.

Die Maximaldosis von 1,4 Mikrogramm/kg/h sollte nicht überschritten werden. Patienten bei denen keine adäquate Sedierungstiefe mit der Höchstdosis Dexdor 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 Dexdor klinische Wirkung zeigt.

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Dexdor über einen Zeitraum von 14 Tagen hinaus 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:** Dexdor 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:** 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

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).

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

Dexdor 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). Dexdor bewirkt normalerweise keine tiefe Sedierung und die Patienten sind leicht auf-

weckbar. Dexdor 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.

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.

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 Ruher Herzfrequenz können besonders empfindlich auf die bradykarden Wirkungen von Alpha-2-Rezeptoragonisten reagieren und es wurden Fälle eines vorübergehenden Sinusarrests berichtet.

Die blutdrucksenkenden Wirkungen von Dexdor 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 Dexdor 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.

# Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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

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

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.

Dexdor scheint keine antikonvulsive Wirkung zu besitzen und darf bei Status epilepticus nicht als alleinige Behandlung angewendet werden.

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

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. Beta-blocker, 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 hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Dexmedetomidin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Dexdor darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung eindeutig erforderlich ist.

### 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 von 3.137 randomisierten Patienten erhoben wurden (1.879 wurden mit Dexmedetomidin behandelt, 864 mit vergleichbaren Wirkstoffen und 394 mit Placebo).

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.

#### Gefäßerkrankungen:

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.

#### 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 Auf-sättigungsdosis assoziiert worden. Diese Reaktion lässt sich reduzieren, indem eine solche Auf-sättigungsdosis 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  $\leq 0,2 \mu\text{g/kg/h}$  verfügbar. In der Literatur wurde von einem einzelnen Fall einer hypothermen Bradykardie bei einem Neugeborenen berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es wurden verschiedene Fälle einer Überdosierung von Dexmedetomidin sowohl im Rahmen klinischer Prüfungen wie auch von Anwendungsbeobachtungen nach der Marktzulassung berichtet. Die berichteten höchsten Infusionsgeschwindigkeiten für Dexmedetomidin erreichten bis zu  $60 \mu\text{g/kg/h}$  über 36 Minuten bei einem 20 Monate alten Kind und  $30 \mu\text{g/kg/h}$  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.

In Fällen einer Überdosierung mit klinischen Symptomen sollte die Infusion von Dexmedetomidin reduziert oder gestoppt werden. Die zu erwartenden Auswirkungen einer Überdosierung 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 umge-

stellt. Das Risiko unzureichender Sedierung war für die Patienten erhöht, die mit einer Standardtherapie unmittelbar vor Umstellung schwer zu sedieren gewesen waren.

Daten zur Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen liegen aus einer dosiskontrollierten intensivmedizinischen Studie mit einer meist postoperativen Studienpopulation im Alter von 1 Monat bis  $\leq 17$  Jahren vor. Während einer 24 Stunden nicht übersteigenden Behandlungsdauer (Median 20,3 Stunden) benötigten etwa 50 % der mit Dexmedetomidin behandelten Patienten kein Midazolam als Bedarfsmedikation. Daten für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Stunden sind nicht verfügbar. Daten für Neugeborene (Schwangerschaftsdauer 28–44 Wochen) sind sehr begrenzt und nur für niedrige Dosierungen ( $\leq 0,2 \mu\text{g/kg/h}$ ) 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-Schätzungen 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 Dosierungsbereich von 0,2 bis  $1,4 \mu\text{g/kg/h}$  und es erfolgt keine Akkumulation bei Behandlungen über bis zu 14 Tage. Dexmedetomidin bindet zu 94 % an Plasmaproteine. Die Plasmaproteinbindung erfolgt konstant über den Konzentrationsbereich von 0,85 bis 85 ng/



# Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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-hydroxymethyldexmedetomidin-O-glucuronid ist zudem ein wichtiges zirkulierendes Produkt der Dexmedetomidin-Biotransformation. Cytochrom P-450 katalysiert die Bildung von zwei weiteren Metaboliten im Kreislauf, 3-Hydroxymethyldexmedetomidin, 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-hydroxymethyldexmedetomidin-O-glucuronid, das 14,51 % der Dosis ausmacht. Die Metaboliten Dexmedetomidincarboxylsäure, 3-Hydroxymethyldexmedetomidin 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 körpertgewichtsbezogene Plasma-Clearance erhöht, aber reduzierte sich bei älteren Kindern und Jugendlichen. Bei Neugeborenen (unter 1 Monat) erschien die körpertgewichtsbezogene Plasma-Clearance aufgrund der Unreife gegenüber Gruppen höheren Alters erniedrigt (0,9 l/h/kg). Die verfügbaren Daten sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst:

## 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 Lagerungs-

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)

bedingungen 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 Bromobutylgummi-verschluss mit Fluorpolymerbeschichtung.

#### Packungsgrößen

5 × 2 ml-Ampullen  
25 × 2 ml-Ampullen  
5 × 2 ml-Durchstechflaschen  
4 × 4 ml-Durchstechflaschen  
4 × 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, Mannitolösung 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/1/11/718/001-007

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung  
16. September 2011

### 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

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

### 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

### 12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

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

### 13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Orion Pharma GmbH  
Notkestraße 9  
22607 Hamburg  
Telefon: (040) 899 689-0  
Telefax: (040) 899 689-96

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt