

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexmedetomidine B. Braun 100 microgram/ ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 100 microgram dexmedetomidine.

Elke ampul van 2 ml bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 200 microgram dexmedetomidine.

Elke ampul van 4 ml bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 400 microgram dexmedetomidine.

Elke ampul van 10 ml bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 1.000 microgram dexmedetomidine.

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ampul van 10 ml bevat 35,4 mg natrium.

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.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Voor sedatie van niet-geïntubeerde volwassen patiënten voor en/of tijdens diagnostische of chirurgische procedures die sedatie vereisen, dat wil zeggen procedurele/bewuste sedatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Uitsluitend voor gebruik in een ziekenhuis. Dexmedetomidine B. Braun mag alleen door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden toegediend die geschoold zijn in de behandeling van patiënten die intensieve zorg nodig hebben.

Dosering

Patiënten die al geïntubeerd en gesedeerd zijn, kunnen op dexmedetomidine worden overgezet met een initiële infusiesnelheid van 0,7 microgram/kg/uur, die daarna stapsgewijs kan worden aangepast

binnen het dosisbereik van 0,2 tot 1,4 microgram/kg/uur om het gewenste sedatieniveau te bereiken, afhankelijk van de respons van de patiënt. Voor tengere patiënten moet een lagere startdosis worden overwogen. Dexmedetomidine is zeer krachtig en de infusiesnelheid wordt per uur gegeven. Na aanpassing van de dosis kan het tot een uur duren voordat er een nieuw stabiel sedatieniveau wordt bereikt.

Maximale dosis

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

Het gebruik van een startdosis Dexmedetomidine B. Braun bij sedatie op de afdeling intensieve zorg wordt niet aanbevolen en gaat gepaard met een toename van de bijwerkingen. Propofol of midazolam kunnen zo nodig worden toegediend totdat de klinische effecten van dexmedetomidine zijn vastgesteld.

Duur

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

Voor sedatie van niet-geïntubeerde volwassen patiënten voor en/of tijdens diagnostische of chirurgische procedures die sedatie vereisen, dat wil zeggen procedurele/bewuste sedatie.

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

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

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

Start van de procedurele sedatie

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

Behoud van de procedurele sedatie

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Dexmedetomidine B. Braun bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gevorderd AV-blok (tweede- of derdegraads) tenzij gepaced.
- Ongecontroleerde hypotensie.
- Acute cerebrovasculaire aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring

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

De tijd tot herstel na het gebruik van dexmedetomidine bleek ongeveer één uur te zijn. In geval van gebruik bij ambulante patiënten is strikte monitoring gedurende minstens één uur noodzakelijk (of langer afhankelijk van de toestand van de patiënt) waarna de patiënt voor zijn/haar veiligheid minstens nog een uur onder medisch toezicht moet blijven.

Algemene voorzorgen

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

Bij sommige patiënten die Dexmedetomidine B. Braun krijgen, is waargenomen dat ze na een prikkel wakker en alert waren. Dit mag in afwezigheid van andere klinische tekenen en symptomen niet worden beschouwd als bewijs voor het ontbreken van werkzaamheid.

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

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

Dexmedetomidine heeft niet de anticonvulsieve werking van sommige andere sedativa en zal onderliggende epileptische activiteit dus niet onderdrukken.

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

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

Wanneer Dexmedetomidine B. Braun wordt gebruikt bij ambulante patiënten, moet de zorg van deze patiënten aan een geschikte derde partij worden overgedragen. Patiënten moet geadviseerd worden om zich te onthouden van autorijden of andere gevaarlijke taken en waar mogelijk het gebruik van andere middelen die kunnen leiden tot sedatie (bijv. benzodiazepines, opioïden, alcohol) te vermijden gedurende een passende periode. Deze periode wordt bepaald op basis van de waargenomen effecten van dexmedetomidine, de procedure, gelijktijdig toegediende medicatie en de leeftijd en de toestand van de patiënt.

Voorzichtigheid is geboden wanneer dexmedetomidine wordt toegediend aan oudere patiënten. Patiënten ouder dan 65 jaar kunnen gevoeliger zijn voor hypotensie wanneer dexmedetomidine, inclusief een startdosis, wordt toegediend voor procedures. Een dosisverlaging dient te worden overwogen. Zie rubriek 4.2.

Cardiovasculaire effecten en voorzorgsmaatregelen

Dexmedetomidine verlaagt de hartslag en bloeddruk via centrale sympatholyse, maar bij hogere concentraties veroorzaakt dexmedetomidine perifere vasoconstrictie wat leidt tot hypertensie (zie rubriek 5.1). Dexmedetomidine is daarom niet geschikt voor patiënten met ernstige cardiovasculaire instabiliteit.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van dexmedetomidine aan patiënten met reeds bestaande bradycardie. Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van Dexmedetomidine B. Braun bij patiënten met een hartslag van <60 en bij dergelijke patiënten moet dan ook de nodige voorzichtigheid worden betracht. Bradycardie hoeft gewoonlijk niet te worden behandeld, maar reageert indien nodig doorgaans goed op anticholinergica of dosisreductie. Patiënten met een zeer goede lichamelijke conditie en een langzame hartslag in rust kunnen bijzonder gevoelig zijn voor de bradycardische effecten van alfa-2-receptoragonisten en gevallen van een tijdelijke sinusstilstand zijn gemeld. Ook gevallen van hartstilstand, vaak voorafgegaan door bradycardie of atrioventriculair blok, zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

De hypotensieve effecten van dexmedetomidine kunnen van grotere betekenis zijn bij patiënten met een reeds bestaande hypotensie (met name wanneer deze niet reageert op vasopressoren), hypovolemie, chronische hypotensie of verminderde functionele reserve zoals patiënten met een ernstige ventriculaire disfunctie en ouderen, en in deze gevallen is dan ook extra voorzichtigheid vereist (zie rubriek 4.3). Voor hypotensie is gewoonlijk geen specifieke behandeling noodzakelijk, maar, indien nodig, moeten gebruikers kunnen interveniëren met dosisreductie, toediening van vocht en/of vasoconstrictoren.

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

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

Het optreden van lokale vasoconstrictie bij gebruik van een hogere concentratie kan bij patiënten met een ischemische hartziekte of een ernstige cardiovasculaire ziekte van grotere betekenis zijn, en deze patiënten dienen dan ook zorgvuldig te worden bewaakt. Dosisreductie of het staken van de behandeling dienen te worden overwogen bij patiënten die tekenen van een myocardinfarct of cerebrale ischemie ontwikkelen.

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige leverfunctiestoornissen aangezien hoge doseringen een verhoogd risico met zich meebrengen op bijwerkingen, oversedatie of een langdurig effect als gevolg van een verminderde klaring van dexmedetomidine.

Patiënten met neurologische aandoeningen

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

Overige

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

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

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

Bijzondere waarschuwingen/voorzorgen met betrekking tot hulpstoffen

Dexmedetomidine B. Braun bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul van 2 ml en 4 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 35,4 mg natrium per ampul van 10 ml, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

cardiorespiratoire effecten. Specifieke onderzoeken hebben versterkte effecten bij gebruik van isofluraan, propofol, alfentanil en midazolam bevestigd.

Er zijn geen farmacokinetische interacties aangetoond tussen dexmedetomidine en isofluraan, propofol, alfentanil en midazolam. Vanwege mogelijke farmacodynamische interacties bij gelijktijdige toediening met dexmedetomidine, kan een verlaging van de dosering van dexmedetomidine of het gelijktijdig toegediende anestheticum, sedativum, hypnoticum of opioïd echter nodig zijn.

Inhibitie van CYP-enzymen, waaronder CYP2B6 door dexmedetomidine, is onderzocht door middel van incubaties met preparaten van menselijke levermicrosomen. Een in-vitrostudie suggereert dat er potentieel in-vivo-interactie bestaat tussen dexmedetomidine en voornamelijk door CYP2B6 gemetaboliseerde substraten.

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

De mogelijkheid van versterkte hypotensieve en bradycardische effecten dienen in aanmerking te worden genomen bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen die deze effecten veroorzaken, bijvoorbeeld bètablokkers, hoewel de aanvullende effecten in een interactieonderzoek met esmolol bescheiden waren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Dexmedetomidine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar de concentratie ligt binnen 24 uur na het stopzetten van de behandeling onder de detectielimiet. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met dexmedetomidine moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

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

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

Dexmedetomidine B. Braun heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aan patiënten moet geadviseerd worden om zich te onthouden van autorijden of andere gevaarlijke taken gedurende een passende periode na het ontvangen van dexmedetomidine voor procedurele sedatie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sedatie van volwassen IZ-patiënten (intensieve-zorgpatiënten)

De vaakst gemelde bijwerkingen bij gebruik van dexmedetomidine in de intensieve-zorgomgeving zijn hypotensie, hypertensie en bradycardie, die optreden bij respectievelijk ongeveer 25%, 15% en 13% van de patiënten.

Hypotensie en bradycardie waren ook de meest frequent voorkomende, aan het gebruik van dexmedetomidine gerelateerde ernstige bijwerkingen die bij respectievelijk 1,7% en 0,9% van de gerandomiseerde patiënten op de afdeling intensieve zorg optraden.

Procedurele/bewuste sedatie

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

- Hypotensie (55% in de dexmedetomidinegroep versus 30% in de placebogroep die rescue-midazolam en fentanyl toegediend kreeg)

- Onderdrukte ademhaling (38% in de dexmedetomidinegroep versus 35% in placebogroep die rescue-midazolam en fentanyl toegediend kregen)

- Bradycardie (14% in de dexmedetomidinegroep versus 4% in placebogroep die rescue-midazolam en fentanyl toegediend kreeg)

Overzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen die staan vermeld in tabel 1 zijn samengesteld uit gepoolde gegevens uit klinische onderzoeken op de afdeling intensieve zorg.

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, waarbij de meest frequente eerst worden vermeld, gebruikmakend van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Diabetes insipidus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperglykemie, hypoglykemie
	Soms	Metabole acidose, hypoalbuminemie
Psychische stoornissen	Vaak	Agitatie
	Soms	Hallucinatie
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Bradycardie ^{1,2}
	Vaak	Myocardischemie of -infarct, tachycardie
	Soms	Atrioventriculair blok ¹ , hartminuutvolume verlaagd, hartstilstand ¹
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie ^{1,2} , hypertensie ^{1,2}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumstoornissen	Zeer vaak	Onderdrukte ademhaling ^{2,3}
	Soms	Dyspneu, apneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea ² , braken, droge mond ²
	Soms	Abdominale distensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Onttrekkingssyndroom, hyperthermie
	Soms	Geneesmiddel ineffectief, dorst

¹. Zie rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

². Bijwerking die ook werd waargenomen in procedurele-sedatiestudies

³. Incidentie 'vaak' in IZ-sedatiestudies

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

Hypertensie is in verband gebracht met het gebruik van een startdosis en deze reactie kan worden verminderd door een dergelijke startdosis te vermijden of door de infusiesnelheid of de omvang van de startdosis te verlagen.

Pediatrische patiënten

Behandeling gedurende maximaal 24 uur op de afdeling intensieve zorg is beoordeeld bij kinderen van >1 maand postnataal, voornamelijk post-operatief en hieruit bleek dat deze kinderen een vergelijkbaar veiligheidsprofiel vertoonden als volwassenen. Gegevens over het gebruik bij pasgeborenen (28-44 weken zwangerschapsduur) zijn schaars en beperkt tot onderhoudsdoses van ≤0,2 mcg/kg/u. In de literatuur werd een enkel geval van hypothermische bradycardie bij een neonat gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou - website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er worden verschillende gevallen van overdoseringen met dexmedetomidine gemeld in zowel gegevens uit klinische onderzoeken als in postmarketinggegevens. De gemelde hoogste infusiesnelheden van dexmedetomidine liepen in deze gevallen op tot 60 mcg/kg/u gedurende 36 minuten en 30 mcg/kg/u gedurende 15 minuten bij respectievelijk een kind van 20 maanden en een volwassene. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld in combinatie met overdosering zijn onder andere bradycardie, hypotensie, hypertensie, oversedatie, onderdrukte ademhaling en hartstilstand.

Behandeling

In gevallen van een overdosis met klinische symptomen moet de infusie met dexmedetomidine worden verlaagd of stopgezet. De verwachte bijwerkingen zijn voornamelijk cardiovasculair van aard en moeten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4). Bij een hoge concentratie kan hypertensie vaker voorkomen dan hypotensie. In klinische studies herstelden gevallen van sinusarrest spontaan of werd er goed gereageerd op behandeling met atropine en glycopyrrolaat. Reanimatie was nodig in geïsoleerde gevallen van ernstige overdosering die resulteerden in hartstilstand.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Dexmedetomidine is een selectieve alfa-2-receptoragonist met een breed bereik aan farmacologische eigenschappen. Het heeft een sympatholytisch effect door een afname van de afgifte van noradrenaline in de sympathische zenuwuiteinden. De sedatieve effecten worden gemedieerd door een verminderd vuren van de locus caeruleus, een overwegend noradrenerge nucleus in de hersenstam. Dexmedetomidine heeft analgeticum- en anestheticum/analgeticumsparende effecten. De cardiovasculaire effecten zijn dosisafhankelijk; bij lagere infusiesnelheden domineren de effecten op het centrale zenuwstelsel wat leidt tot een daling van de hartslag en bloeddruk. Bij hogere doses hebben de perifere vasoconstrictieve effecten de overhand, wat leidt tot een stijging van de systemische vasculaire weerstand en bloeddruk, terwijl het bradycardisch effect verder wordt versterkt. Dexmedetomidine heeft relatief weinig ademhalingsonderdrukkende effecten bij toediening als monotherapie aan gezonde personen.

Sedatie van volwassen IZ-patiënten (intensieve-zorgpatiënten)

In placebogecontroleerde onderzoeken bij een postoperatieve IZ-populatie die eerder was geïntubeerd en gesedeerd met midazolam en propofol, verminderde dexmedetomidine de behoefte aan zowel rescuemedicatie (midazolam of propofol) als opioïden tijdens sedatie significant tot wel 24 uur. De meeste patiënten die dexmedetomidine kregen, hadden geen aanvullende sederende behandeling nodig. Patiënten konden succesvol worden geëxtubeerd zonder dat de infusie met dexmedetomidine moest worden stopgezet. Onderzoeken buiten de afdeling intensieve zorg hebben bevestigd dat dexmedetomidine veilig kan worden toegediend aan patiënten zonder endotracheale intubatie mits adequate monitoring plaatsvindt.

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 wat betreft de tijd in het beoogde sedatiebereik in een hoofdzakelijk medische populatie die langdurig lichte tot matige sedatie nodig had (RASS 0 tot -3) op de afdeling intensieve zorg gedurende maximaal 14 dagen, verminderde de duur van de mechanische beademing in vergelijking met midazolam en verminderde de tijd tot extubatie in vergelijking met midazolam en propofol. In vergelijking met zowel propofol als midazolam werden patiënten makkelijker gewekt, waren ze coöperatiever en beter in staat om aan te geven of ze pijn hadden. Bij met dexmedetomidine behandelde patiënten was er vaker sprake van hypotensie en bradycardie, maar minder vaak van tachycardie dan bij patiënten die midazolam kregen, en was er vaker sprake van tachycardie, maar even vaak van hypotensie als bij patiënten die met propofol waren behandeld. Delirium gemeten met behulp van de CAM-ICU-schaal kwam minder vaak voor in een studie waarin dexmedetomidine werd vergeleken met midazolam, en deliriumgerelateerde bijwerkingen kwamen minder voor in vergelijking met propofol. Patiënten bij wie de behandeling werd stopgezet vanwege onvoldoende sedatie, werden overgezet op propofol of midazolam. Het risico op onvoldoende sedatie was hoger bij patiënten die vlak voor het overzetten moeilijk te verdoven waren met standaardmiddelen.

Bewijs van werkzaamheid bij pediatrie patiënten werd waargenomen in een dosisgecontroleerd IZ-onderzoek bij een voornamelijk postoperatieve populatie in de leeftijd van 1 maand tot ≤ 17 jaar. Bij ongeveer 50% van de met dexmedetomidine behandelde patiënten was toevoeging van midazolam als rescuemedicatie niet nodig tijdens een mediane behandelperiode van 20,3 uur, die niet langer duurde dan 24 uur. Gegevens over behandeling gedurende >24 uur zijn niet beschikbaar. Gegevens over het gebruik bij pasgeborenen (28-44 weken zwangerschapsduur) zijn schaars en beperkt tot lage doses ($\leq 0,2$ mcg/kg/u) (zie rubrieken 5.2 en 4.4). Pasgeborenen kunnen extra gevoelig zijn voor de bradycardische effecten van dexmedetomidine wanneer er sprake is van hypothermie en in situaties van een hartslagafhankelijk hartminuutvolume.

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

Procedurale/bewuste sedatie

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

In studie 1 werden patiënten gerandomiseerd die electieve ingrepen/procedures ondergingen onder gemonitorde anesthesie en lokale/regionale anesthesie op grond waarvan zij ofwel een startinfuus dexmedetomidine van 1 mcg/kg (n=129) of 0,5 mcg/kg (n=134), ofwel placebo kregen (normale zoutoplossing; n=63), toegediend gedurende 10 minuten en gevolgd door een onderhoudsinfuus dat startte op 0,6 mcg/kg/u. Het onderhoudsinfuus van het onderzoeksgeneesmiddel kon worden getitreerd van 0,2 mcg/kg/u tot 1 mcg/kg/u. Het aantal patiënten dat de gewenste sedatiescore (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) bereikte zonder rescue-midazolam nodig te hebben, was 54% van de patiënten die dexmedetomidine 1 mcg/kg kregen en 40% van de patiënten die dexmedetomidine 0,5 mcg/kg kregen, versus 3% van de patiënten die placebo kregen. Het risicoverschil in het percentage patiënten dat geen rescue-midazolam nodig had in vergelijking met placebo was 48% (95% BI: 37%-57%) voor de groep die dexmedetomidine 1 mcg/kg kreeg en 40% (95% BI: 28%-48%) voor de groep die dexmedetomidine 0,5 mcg/kg kreeg. De mediane (bereik) midazolam rescue-dosis was 1,5 (0,5-7,0) mg in de groep die dexmedetomidine 1,0 mcg/kg kreeg, 2,0 (0,5-8,0) mg in de groep die dexmedetomidine 0,5 mcg/kg kreeg, en 4,0 (0,5-14,0) mg in de placebogroep. Het verschil in gemiddelden van de rescuedosis midazolam in de groep die dexmedetomidine 1 mcg/kg kreeg en de groep die dexmedetomidine 0,5 mcg/kg kreeg in vergelijking met placebo was respectievelijk -3,1 mg (95% BI: -3,8- -2,5) en -2,7 mg (95% BI: -3,3- -2,1) in het voordeel van dexmedetomidine. De mediane tijd tot toediening van de eerste rescuedosis was 114 minuten in de groep die dexmedetomidine 1,0 mcg/kg kreeg, 40 minuten in de groep die dexmedetomidine 0,5 mcg/kg kreeg en 20 minuten in de placebogroep.

In studie 2 werden patiënten gerandomiseerd die wakkere fiberoptische intubatie ondergingen onder plaatselijke anesthesie op grond waarvan zij ofwel een laadinfuus dexmedetomidine van 1 mcg/kg (n=55) ofwel placebo kregen (normale zoutoplossing) (n=50), toegediend gedurende 10 minuten en gevolgd door een vast onderhoudsinfuus van 0,7 mcg/kg/u. Om een score van ≥ 2 op de Ramsay Sedatieschaal te behouden, had 53% van de patiënten die dexmedetomidine kregen, geen rescue-midazolam nodig versus 14% van de patiënten die placebo kregen. Het risicoverschil in het percentage patiënten dat was gerandomiseerd naar dexmedetomidine en dat geen rescue-midazolam nodig had, was 43% (95% BI: 23%-57%) in vergelijking met placebo. De gemiddelde rescuedosis midazolam was 1,1 mg in de dexmedetomidine-groep en 2,8 mg in de placebogroep. Het verschil in gemiddelden van de rescuedosis midazolam was -1,8 mg (95% BI: -2,7 - -0,86) in het voordeel van dexmedetomidine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Distributie

De farmacokinetiek van dexmedetomidine verloopt volgens een tweecompartimentenmodel. Bij gezonde vrijwilligers is er sprake van een snelle distributiefase met een centrale schatting van de distributiehelfwaardetijd ($t_{1/2\alpha}$) van ongeveer 6 minuten. De gemiddelde schatting van de terminale eliminatiehelfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 1,9 tot 2,5 uur (min 1,35, max 3,68 uur) en de gemiddelde schatting van het distributievolume in steady state (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/u/kg (35,7 tot 51,1 l/u). Het gemiddelde lichaamsgewicht dat geassocieerd werd met deze Vss- en Cl-schattingen was 69 kg. De plasmafarmacokinetiek van dexmedetomidine is vergelijkbaar in de IZ-populatie na infusie van >24 uur. De geschatte farmacokinetische parameters zijn: t_{1/2} ongeveer 1,5 uur, Vss ongeveer 93 liter en Cl ongeveer 43 l/u. De farmacokinetiek van dexmedetomidine is lineair binnen het doseringsbereik van 0,2 tot 1,4 mcg/kg/u en er is geen sprake van accumulatie bij behandelingen tot 14 dagen. Dexmedetomidine wordt voor 94% gebonden aan plasma-eiwitten. De plasma-eiwitbinding is constant over het concentratiebereik van 0,85 tot 85 ng/ml. Dexmedetomidine bindt zich zowel aan humaan serumalbumine als aan alfa-1-zuur glycoproteïne met serumalbumine als het belangrijkste bindingseiwit van dexmedetomidine in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Dexmedetomidine wordt geëlimineerd door uitgebreide omzetting in de lever. Er zijn drie typen initiële metabole reacties; directe N-glucuronidatie, directe N-methylering en door cytochroom P450 gekatalyseerde oxidatie. De meest veelvuldig circulerende metaboliëten van dexmedetomidine zijn twee isomerische N-glucuroniden. Metaboliëten H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidine O-glucuronide, is ook een belangrijk circulerend product van de biotransformatie van dexmedetomidine. Cytochroom P-450 katalyseert de vorming van twee kleinere circulerende metaboliëten, 3-hydroxymethyl dexmedetomidine geproduceerd door hydroxylatie bij de 3-methylgroep van dexmedetomidine en H-3 geproduceerd door oxidatie in de imidazoolring. Beschikbare gegevens duiden erop dat de vorming van de geoxideerde metaboliëten wordt gemedieerd door verschillende CYP-enzymen (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 en CYP2C19). Deze metaboliëten hebben een verwaarloosbare farmacologische activiteit.

Na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld dexmedetomidine werd na negen dagen gemiddeld 95% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 4% in de feces. De belangrijkste urinemetaboliëten zijn de twee isomerische N-glucuroniden, die samen ongeveer 34% van de dosis vertegenwoordigen en N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidine O-glucuronide dat 14,51% van de dosis vertegenwoordigt. De minder belangrijke metaboliëten dexmedetomidine carboxylzuur, 3-hydroxymethyl dexmedetomidine en de O-glucuronide daarvan omvatten elk 1,11 tot 7,66% van de dosis. Minder dan 1% van het onveranderde oorspronkelijke geneesmiddel werd in de urine teruggevonden. Ongeveer 28% van de metaboliëten in de urine zijn niet-geïdentificeerde minder belangrijke metaboliëten.

Speciale populaties

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

De plasma-eiwitbinding van dexmedetomidine is lager bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis dan bij gezonde proefpersonen. Het gemiddelde percentage ongebonden dexmedetomidine in het plasma varieerde van 8,5% bij gezonde proefpersonen tot 17,9% bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis. Proefpersonen met verschillende ernstgraden van leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klasse A, B of C) hadden een lagere leverklaring van dexmedetomidine en een langere plasma-eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde waarden van de plasmaklaring van ongebonden dexmedetomidine bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis bedroegen respectievelijk 59%, 51% en 32% van de waarden die bij normale, gezonde proefpersonen werden waargenomen. De gemiddelde halfwaardetijd was bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis verlengd tot respectievelijk 3,9, 5,4 en 7,4 uur. Hoewel dexmedetomidine wordt toegediend totdat effect optreedt, kan het nodig zijn om te overwegen om de aanvangs-/onderhoudsdosis te verlagen bij patiënten met een leverfunctiestoornis afhankelijk van de ernst van de stoornis en de respons.

De farmacokinetiek van dexmedetomidine bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min) is niet anders dan die bij gezonde proefpersonen.

Gegevens over het gebruik bij pasgeborenen (28-44 weken zwangerschapsduur) en kinderen tot 17 jaar oud zijn zeer beperkt. De halfwaardetijd van dexmedetomidine bij kinderen (1 maand tot 17 jaar) lijkt vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen, maar bij pasgeborenen (jonger dan 1 maand) lijkt er sprake te zijn van een langere halfwaardetijd. In de leeftijdsgroepen 1 maand tot 6 jaar, leek de op basis van het lichaamsgewicht gecorrigeerde plasmaklaring hoger, maar deze nam af bij oudere kinderen. De op basis van het lichaamsgewicht gecorrigeerde plasmaklaring bij pasgeboren zuigelingen (jonger dan 1 maand) bleek lager (0,9 l/u/kg) dan bij de oudere groepen als gevolg van immaturiteit. De beschikbare gegevens staan samengevat in de volgende tabel:

Leeftijd	N	Gemiddelde (95% BI)	
		Cl (l/uur/kg)	t _{1/2} (u)
Jonger dan 1 maand	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 tot <6 maanden	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 tot <12 maanden	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 tot <24 maanden	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 tot <6 jaar	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 tot <17 jaar	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In de reproductietoxiciteitstudies had dexmedetomidine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij de rat en werden er geen teratogene effecten waargenomen bij de rat of het konijn. In de studie met konijnen leidde intraveneuze toediening van de maximale dosis, 96 mcg/kg/dag tot blootstellingen die vergelijkbaar zijn met die van klinische waarnemingen. Bij de rat veroorzaakte subcutane toediening van de maximale dosis, 200 mcg/kg/dag, een stijging van embryofetale sterfte en een lager foetaal lichaamsgewicht. Deze effecten werden in verband gebracht met een duidelijke maternale toxiciteit. Een lager foetaal lichaamsgewicht werd ook geregistreerd in een vruchtbaarheidsstudie bij ratten bij een dosis van 18 mcg/kg/dag en dit verschijnsel ging gepaard met een vertraagde ossificatie bij een dosis van 54 mcg/kg/dag. De waargenomen blootstellingsniveaus bij de rat lagen onder het klinische blootstellingsbereik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Compatibiliteitsonderzoek heeft de potentie voor adsorptie van dexmedetomidine aan sommige typen natuurlijk rubber aangetoond. Hoewel dexmedetomidine wordt toegediend tot er voldoende effect is

bereikt, is het raadzaam om componenten te gebruiken die voorzien zijn van synthetische of van gecoatete natuurlijk rubberen pakkingen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend
3 jaar

Na verdunning

Niet in de koelkast bewaren.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 48 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de openingsmethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en de bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van kleurloos glas met 2, 4 of 10 ml

Verpakkingsgrootten

5, 10 en 25 ampullen van 2 ml

4 en 10 ampullen van 4 ml

4 en 10 ampullen van 10 ml

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De ampullen zijn uitsluitend bedoeld voor gebruik bij één patiënt.

Bereiding van de oplossing

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

Indien de gewenste concentratie 4 microgram/ml is:

Volume Dexmedetomidine B. Braun concentraat voor oplossing voor infusie	Volume oplosmiddel	Totaal volume infusie
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Indien de gewenste concentratie 8 microgram/ml is:

Volume Dexmedetomidine B. Braun concentraat voor oplossing voor infusie	Volume oplosmiddel	Totaal volume infusie
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml

20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

De oplossing dient voorzichtig geschud te worden om goed te worden vermengd.

De oplossing dient voorafgaand aan toediening visueel te worden geïnspecteerd om te controleren of deze helder en kleurloos is. De oplossing mag niet worden gebruikt als er deeltjes zichtbaar zijn.

Van Dexmedetomidine B. Braun is aangetoond dat het compatibel is bij toediening met de volgende intraveneuze vloeistoffen en geneesmiddelen:

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

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

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Duitsland

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

2 ml: BE577111
4 ml: BE577120
10 ml: BE577137

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

Datum van eerste vergunning: 18/12/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 02/2022