

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дексмедин®

Регистрационный номер:

Торговое (патентованное) название: Дексмедин®

Международное (непатентованное) название: дексмететомидин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

на 1 мл:

Действующее вещество:

Дексмететомидина гидрохлорид 118,0 мкг,

что эквивалентно дексмететомидину 100,0 мкг;

Вспомогательные вещества:

натрия хлорид 8,83 мг,

вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: седативное средство

Код АТХ: N05CM18

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дексмететомидин является селективным агонистом α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом, благодаря снижению высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями. Седативный эффект обусловлен снижением возбуждения в голубом пятне ствола головного мозга (ядро с преобладанием норадренергических нейронов). Дексмететомидин обладает анальгезирующим действием и при одновременном применении с анестетиками и анальгетиками уменьшает потребность пациента в лекарственных препаратах этих групп. Сердечно-сосудистые эффекты носят дозозависимый характер: при низкой

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-005817-200919

СОГЛАСОВАНО

скорости инфузии преобладает центральный эффект, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления. При применении высоких доз преобладает периферическая вазоконстрикция, приводящая к повышению общего сосудистого сопротивления, а Дексмететомидин практически не обладает способностью угнетать дыхание при приеме в качестве монотерапии здоровыми пациентами.

Седация взрослых пациентов в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ)

В плацебо контролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в послеоперационном отделении интенсивной терапии, ранее интубированных и седированных с помощью мидазолама или пропофола, дексмететомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации (мидазолом, пропофолом) и опиоидах в течение 24 часов. Большинство пациентов, получавших дексмететомидин, не нуждались в дополнительной седации. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии дексмететомидина. Исследования, проведенные вне ОАРИТ подтвердили, что дексмететомидин можно безопасно вводить пациентам без интубации трахеи, при наличии условий для адекватного мониторинга.

Дексмететомидин был сходным с мидазолом (отношение рисков 1,07; 95% ДИ 0,971, 1,176) и пропофолом (отношение рисков 1,00; 95% ДИ 0,922, 1,075) по времени пребывания в целевом диапазоне седации у преимущественно терапевтических пациентов отделения интенсивной терапии, нуждающихся в длительной от легкой до умеренной седации (RASS от 0 до -3) в течение 14 дней; сокращал длительность искусственной вентиляции легких по сравнению с мидазолом и время до экстубации трахеи по сравнению с пропофолом и мидазолом. Пациенты, получавшие дексмететомидин, легче просыпались, лучше сотрудничали с персоналом и лучше сообщали об интенсивности боли, по сравнению с пациентами получавшими мидазол или пропофол. Частота развития делирия, оцениваемая с помощью шкалы CAM-ICU (метод оценки спитанности сознания в отделении интенсивной терапии), в исследовании была ниже по сравнению с мидазолом, а нежелательные явления, связанные с делирием, развивались реже в группе дексмететомидина по сравнению с пропофолом. Пациенты, которым прекратили седацию в связи с недостаточным уровнем седации, были переведены на пропофол или мидазол. Риск недостаточного уровня седации, был выше у пациентов, которых трудно было седировать стандартными методами незамедлительно, по сравнению с пациентами, которых переключали на другой седативный метод.

Доказательства эффективности у детей было выявлено в дозо-контролируемом исследовании в ОАРИТ на большой послеоперационной популяции в возрасте от 1 месяца до ≤ 17 лет.

Приблизительно 50% пациентов, получавших дексметомидин, не требовали дополнительной седации с помощью мидазолама, на протяжении лечебного периода в 20,3 часов, но не превышающем 24 часа.

Данные по лечению препаратом свыше 24 часов отсутствуют.

Информация по применению препарата у новорожденных (28-44 недели беременности) очень ограничена и описывает только использование низких доз ($\leq 0,2$ мкг/кг/час). Новорожденные могут быть особенно чувствительны к брадикардическому эффекту дексметомидина, при наличии гипотермии и при состояниях, когда сердечный выброс определяется частотой сердечных сокращений.

В двойных слепых контролируемых исследованиях препарата сравнения в ОАРИТ, частота возникновения угнетения коры надпочечников у пациентов, получающих дексметомидин ($n=778$) составляла 0,5% в сравнении с 0% у пациентов, получающих либо мидазолам ($n=338$), либо пропофол ($n=275$). Это нежелательное явление было отмечено как легкое в 1 случае, средней тяжести в 3 случаях.

Седация детей в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ)

Эффективность и безопасность дексметомидина для седации в ОАРИТ была изучена в группе детей 12-17 лет ($n=57$). Седация дексметомидином проводилась до 5 суток в виде внутривенной инфузии без насыщающей дозы, начальная доза составила 0,7 мкг/кг/ч с возможностью титрования в диапазоне 0,2-1,4 мкг/кг/ч для достижения целевого значения седации. 92% пациентов (95% ДИ: 86,04-95,80%) находились в целевом уровне седации, 98,2% пациентам (95% ДИ: 87,76-99,77%) не требовалась дополнительная терапия седативными препаратами.

Данные по применению дексметомидина свыше 24 часов в возрастной группе до 12 лет отсутствуют.

Седация при проведении анестезиологического пособия во время диагностических и Хирургических манипуляций/седация в сознании

Безопасность и эффективность дексметомидина для седации неинтубированных пациентов

до и/или во время хирургических и диагностических вмешательств оценивали в рамках двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях.

В Исследовании I рандомизировали пациентов, которым выполняли определенные процедуры/операции под контролируемой анестезией и местной/региональной анестезией, которые получали нагрузочную дозу дексметомидина 1 мкг/кг (n=129), или 0,5 мкг/кг (n=134), или плацебо (физиологический раствор: n=63) в течение более 10 минут, а после поддерживающую инфузию со скоростью 0,6 мкг/кг/ч. Скорость, поддерживающей инфузии исследуемым препаратом, титровали от 0,2 мкг/кг/ч до 1 мкг/кг/ч. Количество пациентов, которые достигли целевого уровня седации (шкала оценки: OAA/S $\leq$ 4), без необходимости введения резервного седативного препарата мидазолама, составляла 54% пациентов в группе получавшей 1 мкг/кг дексметомидина и 40% в группе, получавшей 0,5 мкг/кг дексметомидина, в сравнении с 3% пациентов в группе плацебо. Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексметомидина 1 мкг/кг и группу дексметомидина 0,5 мкг/кг и не требующих введения резервного седативного препарата мидазолама, составила 48 % (95% ДИ: 37-57%) и 40% (95% ДИ: 28-48%), соответственно, в сравнении с плацебо. Средняя доза резервного седативного препарата мидазолама составляла 1,5 (0,5-0,7) мг в группе дексметомидина 1,0 мкг/кг, 2 (0,5-8,0) мг в группе дексметомидина 0,5 мкг/кг и 4,0 (0,5-14,0) мг в группе плацебо. Разница средних значений резервной дозы мидазолама в группе дексметомидина 1 мкг/кг и группе дексметомидина 0,5 мкг/кг в сравнении с плацебо составляла -3,1 мг (95% ДИ: -3,8- -2,5) и -2,7 мг (95% ДИ: -3,3—2,1) соответственно, в пользу дексметомидина. Среднее время до введения первой дозы резервного мидазолама составляла 114 минут в группе дексметомидина 1,0 мкг/кг, 40 минут в группе дексметомидина 0,5 мкг/кг и 20 минут в группе плацебо.

В Исследовании II рандомизировали пациентов, которым проводили фиброоптическую интубацию трахеи, при сохраненном сознании под местной анестезией, для получения нагрузочной инфузии дексметомидина в дозе 1 мкг/кг (n=55) или плацебо (физиологический раствор) (n=50) свыше 10 минут, с последующей постоянной поддерживающей инфузией со скоростью 0,7 мкг/кг/ч. Количество пациентов, у которых удалось достичь и удерживать целевое значение уровня седации >2 по шкале RSS без введения резервного седативного препарата мидазолама, составила 53% в группе дексметомидина по сравнению с 14% в группе плацебо. Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексметомидина, не нуждающихся в

резервной терапии мидазоламом, составила 43% (95% ДИ: 23-57%) в сравнении с плацебо. Разница в средних значениях дозы мидазолама составила -1,8 мг (95% ДИ: -2,7—0,86) в пользу дексмететомидина.

Фармакокинетика

Фармакокинетика дексмететомидина изучалась у здоровых добровольцев при краткосрочном внутривенном введении и у пациентов отделения интенсивной терапии при длительном инфузионном введении препарата.

Распределение

Дексмететомидин подчиняется двухкамерной модели распределения.

У здоровых добровольцев он подвергается быстрой фазе распределения с периодом полураспределения ($T_{1/2\alpha}$) равным 6 минутам.

Среднее значение терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равно 1,9-2,5 часа (min-1,35, max-3,68 часа) и среднее значение равновесного объема распределения (V_{ss}) приблизительно равно 1,16-2,15 л/кг (90-151 л). Среднее значение плазменного клиренса (Cl) - 0,46-0,73 л/ч/кг (35,7-51,1 л/ч). Средняя масса тела, характерная для указанных V_{ss} и Cl равнялась 69 кг. Плазменная фармакокинетика дексмететомидина, у пациентов отделения интенсивной терапии после введения препарата >24 часа, сопоставима. Расчетные фармакокинетические параметры: $T_{1/2}$ приблизительно равен 1,5 часа, V_{ss} - приблизительно 93 л и Cl - приблизительно 43 л/кг. В диапазоне доз от 0,2 до 1,4; мкг/кг/ч фармакокинетика дексмететомидина линейна, кумуляция при терапии длительностью до 14 дней отсутствует.

Связь дексмететомидина с белками плазмы приблизительно 94 %. Степень связывания с белками плазмы постоянна, в диапазоне концентраций от 0,85 до 85 нг/мл. Дексмететомидин связывается как с сывороточным альбумином человека, так и с α_1 -кислым гликопротеином, сывороточный альбумин является основным белком, с которым дексмететомидин связывается в плазме крови.

Метаболизм и выведение

Дексмететомидин полностью метаболизируется в печени. Начальный метаболизм протекает по трем метаболическим путям: прямое N-глюкуронирование, прямое N-метилирование и опосредованное цитохром P450 окисление. Преобладающими метаболитами дексмететомидина в кровотоке являются два изомерных N-глюкуронида. Метаболит H-1 (N-метил-3-гидроксиметилдексмететомидина O-глюкуронид) также является основным циркулирующим продуктом биотрансформации дексмететомидина. Цитохром P450 катализирует образование двух второстепенных циркулирующих

метаболизмов: 3-гидроксиметилдексмететомидин образуетсх путем гидроксильирования по 3-метильной группе дексмететомидина и Н-3 образуетсх за счет окисления имидазольного кольца. Согласно доступной информации образование окисленных метаболитов опосредуетсх рядом изоферментов цитохрома Р450 (СУР2А6, СУР1А2, СУР2Е1, СУР2Д6 и СУР2С19). Эти метаболиты не обладают значимой фармакологической активностью.

После внутривенного введения радиоактивно меченого дексмететомидина через 9 дней приблизительно 95 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 4 % в фекалиях. Основными метаболитами в моче являются два изомерных N-глюкуронида, составляющие 34 % введенной дозы, и N-метил-3-гидроксиметил-дексмететомидина О-глюкуронид, составляющий 14,51% дозы.

Второстепенные метаболиты: дексмететомидин-карбоновая кислота, 3-гидроксиметил-дексмететомидин и его О-глюкуронид составляют 1,11- 7,66 % дозы. Менее 1 % неизмененного дексмететомидина обнаруживается в моче. Около 28 % метаболитов в моче являются неустановленными второстепенными.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Значительные различия в фармакокинетике в зависимости от возраста и пола отсутствуют. По сравнению со здоровыми добровольцами у лиц с печеночной недостаточностью снижается степень связывания дексмететомидина с белками плазмы. Средняя доля несвязанной фракции дексмететомидина колебалась от 8,5 % у здоровых добровольцев до 17,9 % у лиц с тяжелой печеночной недостаточностью. У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью) снижался печеночный клиренс дексмететомидина и удлинялся $T_{1/2}$ из плазмы. Средние значения плазменного клиренса несвязанного дексмететомидина у лиц с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью составляли соответственно 59%, 51% и 32 % от наблюдаемых у здоровых добровольцев. Средний $T_{1/2}$ у лиц с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью удлинялся до 3,9, 5,4 и 7,4 часов, соответственно. Несмотря на то, что подбор дозы дексмететомидина осуществляется по степени седативного эффекта, у пациентов с печеночной недостаточностью, в зависимости от степени нарушения или клинического ответа, следует рассмотреть возможность снижения начальной или поддерживающей дозы препарата.

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) фармакокинетика дексмететомидина не изменяется.

Данные по детям, от новорожденных до детей возраста 17 лет ограничены. Период полувыведения ($T_{1/2}$) дексмедетомидина у детей (возраст от 1 месяца до 17 лет) соответствует наблюдаемому у взрослых, но у новорожденных (до 1 месяца) наблюдается более длительный период. В возрастных группах от 1 месяца до 6 лет, период плазменного клиренса с поправкой на массу тела был длительнее, но у детей старшего возраста наблюдался более короткий период. У новорожденных (до 1 месяца) период плазменного клиренса, с поправкой на массу тела, оказался короче (0,9 л/ч/кг), чем в старших группах в связи с незрелостью физиологических процессов. Имеющиеся данные представлены в таблице:

возраст	N	Среднее значение (95 % CI)	
		Cl (л/ч/кг)	T _{1/2} (ч)
До 1 месяца	28	0.93 (0.76, 1.14)	4.47 (3.81, 5.25)
От 1 до 6 месяцев	14	1.21 (0.99, 1.48)	2.05 (1.59, 2.65)
От 6 до 12 месяцев	15	1.11 (0.94, 1.31)	2.01 (1.81, 2.22)
От 12 до 24 месяцев	13	1.06 (0.87, 1.29)	1.97 (1.62, 2.39)
От 2 до 6 лет	26	1.11 (1.00, 1.23)	1.75 (1.57, 1.96)
От 6 до 17 лет	28	0.80 (0.69, 0.92)	2.03 (1.78, 2.31)

Показания к применению

- Седация у взрослых пациентов, детей старше 12 лет находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале агитации-седации Ричмонда (RASS)).
- Седация у не интубированных взрослых пациентов до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, т.е. седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- атриовентрикулярная блокада II-III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма);
- неконтролируемая артериальная гипотензия;
- острая цереброваскулярная патология;

- детский возраст до 12 лет (для показания «седация при проведении анестезиологического пособия /седация в сознании» - детский возраст до 18 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении дексметомидина у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность дексметомидина. Поэтому, препарат не следует применять в период беременности, за исключением случаев, когда польза от применения препарата для матери превышает риск для плода.

Период грудного вскармливания

Дексметомидин проникает в грудное молоко. Однако, его уровни находятся ниже предела обнаружения через 24 часа после прекращения применения дексметомидина. Риск для младенца не может быть исключен. Решение, о прекращении грудного вскармливания или прекращения терапии дексметомидином, должно быть принято с учетом риска грудного вскармливания для младенца и пользы терапии для матери.

Фертильность

В исследовании фертильности на крысах дексметомидин не оказывал влияния на репродуктивную функцию самцов и самок.

Данные о влиянии дексметомидина на репродуктивную функцию человека отсутствуют.

Способ применения и дозы

► *Седация у взрослых пациентов, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале агитации-седации Ричмонда (RASS)):*

Применяют только в условиях стационара.

Препарат дексметомидина должен применяться специалистами, имеющими опыт лечения пациентов в условиях интенсивной терапии.

Пациентов, которым проводится искусственно вентиляция и седация можно переводить на дексметомидин с начальной скоростью инфузии 0,7 мкг/кг/ч, с последующей коррекцией дозы в пределах диапазона доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/ч для достижения необходимого уровня седации, в зависимости от реакции пациента. Для ослабленных пациентов начальная скорость инфузии может быть снижена.

Дексмететомидин является мощным средством, поэтому скорость его введения приводится в расчете на часы. После коррекции дозы достижение целевого уровня седации может занимать до одного часа.

Не следует превышать максимальную дозировку препарата в 1.4 мкг/кг/ч. Пациенты, не достигшие должного уровня седации при максимальной дозе препарата, должны быть переведены на альтернативный седативный препарат.

Введение насыщающей дозы препарата в ОАРИТ не рекомендуется, так как при этом повышается частота нежелательных лекарственных реакций. При необходимости, могут применяться профол или мидазолам, до достижения клинического эффекта.

Опыт применения дексмететомидина в течение более чем 14 дней отсутствует. При применении дексмететомидина более 14 дней необходимо регулярно оценивать состояние пациента.

► ***Седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании:***

Дексмететомидин может применяться специалистами, имеющими опыт проведения анестезиологического пособия пациентам, в операционной или при проведении лечебных или диагностических манипуляций.

При применении Дексмедина® для седации в сознании, пациенты должны постоянно находиться под контролем специалистов, не участвующих в проведении диагностического или хирургического вмешательства. Необходимо осуществлять постоянное наблюдение за пациентами для выявления ранних признаков гипотензии, гипертензии, брадикардии, угнетения дыхания, обструкции дыхательных путей, апноэ, диспноэ или падения сатурации.

Необходимо обеспечить наличие оксигенотерапии, которая должна быть незамедлительно применена в случаях для ее показаний. Сатурацию кислорода необходимо отслеживать методом пульсовой оксиметрии.

Введение препарата начинают с нагрузочной дозы, после которой следует поддерживающая инфузия. В зависимости от типа вмешательства может потребоваться соответствующая анестезия или аналгезия для достижения желаемого клинического эффекта. Рекомендуется применять дополнительную аналгезию или седативные средства (например опиоиды, мидазолам, пропофол) в случае болезненных вмешательств или при необходимости более сильного уровня седации. Для достижения желаемого клинического эффекта при совместном приеме с другими препаратами, при титровании дозы дексмететомидина следует учитывать, что период полураспада дексмететомидина около 6 минут.

Начало седации при проведении анестезиологического пособия:

Нагрузочная доза в виде инфузии 1,0мкг/кг в течение 10 минут. В отношении менее инвазивных вмешательств, например, таких как офтальмологические операции, может применяться нагрузочная доза 0,5 мкг/кг в течение 10 минут.

Поддержание седации при проведении анестезиологического пособия:

Поддерживающую инфузию обычно начинают с дозы 0,6-0,7 мкг/кг/ч и титруют до достижения желаемого клинического эффекта, в диапазоне доз от 0,2 до 1 мкг/кг/ч. Скорость поддерживающей инфузии необходимо корректировать до достижения целевого уровня седации.

Особые группы пациентов при седации у взрослых пациентов и детей старше 12 лет, находящиеся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии

Пожилые пациенты

Коррекции дозы обычно не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты данной группы могут иметь повышенный риск развития гипотензии (см. раздел «Особые указания»), но ограниченные данные, имеющиеся в отношении седации при проведении анестезиологического пособия, не предполагают наличия дозозависимости риска.

Почечная недостаточность: Коррекции дозы обычно не требуется.

Печеночная недостаточность: дексметомидин метаболизируется в печени, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью он должен применяться с осторожностью. Таким пациентам показано снижение поддерживающей дозы (См. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Дети

Возрастная группа от 0 до 11 лет.

Безопасность и эффективность применения дексметидина достаточно изучена у детей от 0 до 11 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», но рекомендаций по режиму не может быть дано.

Дети

Возрастная группа от 12 до 17 лет.

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых, см. выше.

Дети

Безопасность и эффективность дексметомидина не достаточно изучена у детей от 0 до 18 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах «Побочное действие»,

«Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», но рекомендаций по режиму не может быть дано.

Способ введения

Дексмедин® должен вводиться только после разведения, в виде внутривенных инфузий с помощью специального оборудования (инфузомат).

Каждая ампула препарата предназначена только для одного пациента.

Приготовление раствора

С целью достижения рекомендуемой концентрации (4 мкг/мл или 8 мкг/мл) препарат допустимо разводить в 5 %-ном растворе декстрозы, растворе Рингера, маннитоле или 0,9 %-ном растворе натрия хлорида.

Ниже в таблице приведены объемы концентрата, необходимые для приготовления инфузии:

Для концентрации 4 мкг/мл		
Объем препарата Дексмедин®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл	Объем инфузионной среды	Общий объем инфузии
2 мл	48 мл	50 мл
4 мл	96 мл	100 мл
10 мл	240 мл	250 мл
20 мл	480 мл	500 мл

Для концентрации 8 мкг/мл		
Объем препарата Дексмедин®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл	Объем инфузионной среды	Общий объем инфузии
4 мл	46 мл	50 мл
8 мл	92 мл	100 мл
20 мл	230 мл	250 мл
40 мл	460 мл	500 мл

- Приготовленный раствор необходимо встряхнуть для полного смешивания компонентов.

- Перед применением раствор для инфузии следует визуально проверить на отсутствие механических включений и изменения цвета.
- Дексмедин® фармацевтически совместим со следующими лекарственными препаратами: раствор Рингера лактата, 5 % раствор декстрозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % раствор маннитола, тиопентал натрия, этомидат, векурония бромид, панкурония бромид, суксаметоний, атракурия безилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиррония бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, допамин, норэпинефрин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат, плазмозамещающие средства.
- Неиспользованный препарат необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Резюме по профилю безопасности

▪ *При седации у взрослых пациентов, находящихся в ОАРИТ, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию:*

Наиболее частыми сообщаемыми нежелательными лекарственными реакциями, в ответ на введение дексмедетомидина в условиях ОАРИТ, являются понижение или повышение артериального давления и брадикардия, возникающие соответственно приблизительно у 25, 15 и 13 % пациентов.

Снижение артериального давления и брадикардия также являлись серьезными нежелательными реакциями, (возникавшими соответственно у 1,7 и 0,9 % рандомизированных пациентов отделения интенсивной терапии).

Профиль безопасности применения дексмедетомидина с целью седации до 5 суток у подростков (12-17 лет) был сходным с профилем взрослых.

▪ *При седации у не интубированных взрослых пациентов до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, т.е. седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании:*

Наиболее часто сообщаемые нежелательные реакции при применении дексмедетомидина во время седации при проведении анестезиологического пособия перечислены ниже (протоколы исследований III фазы содержали заранее определенные пределы изменений артериального давления, частоте дыхания и сердечных сокращений, которые относятся к нежелательным явлениям):

- гипотензия (55% в группе дексмететомидина по сравнению с 30% в группе плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом);
- угнетение дыхания (38% в группе дексмететомидина по сравнению с 35% в группе плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом);
- брадикардия (14% в группе дексмететомидина по сравнению с 4% в группе плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом).

Резюме по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции, представленные в таблице ниже, получены по результатам клинических исследований у пациентов отделения интенсивной терапии.

Нежелательные реакции сгруппированы по частоте с использованием следующей классификации:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто (от $1 \geq 100$ до $< 1/10$),

нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$).

	очень часто	часто	нечасто	редко	очень редко	часто- та неизве- стна
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		гиперглике- мия, гипогликемия	метаболичес- кий ацидоз, гипоальбуми- немия			
<i>Психические нарушения</i>		ажитация	галлюцина- ции			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	брадикар- дия*	ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия	атриовентри- кулярная блокада I степени, снижение сердечного			

			выброса			
Сосудистые нарушения	снижение ^{1,2} или повышение артериаль- ного давления ^{1,2}					
Нарушения со стороны дыхательной системы, Органов грудной клетки или средостения	угнетение дыхания ^{2,3}		одышка, апноэ			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		тошнота ² , рвота, сухость слизистой оболочки рта ²	вздутие живота			
Общие нарушения, Местные реакции		синдром «отмены», гипертермия	неэффектив- ность лекарствен- ного средства, жажда			
Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей						полиу- рия
¹ См. ниже описание отдельных нежелательных реакций. ² Нежелательная реакция также наблюдалась в исследованиях седации, при проведении анестезиологического пособия. ³ Частота «часто» в исследовании седации в условиях реанимации.						

Описание отдельных нежелательных реакций

Клинически значимое снижение артериального давления и брадикардия должны быть купированы, как указано в разделе «Особые указания».

У относительно здоровых добровольцев, не находившихся в отделении интенсивной терапии, введение дексмедетомидина иногда приводило к остановке синусового узла. Симптомы купировались при подъеме ног (выше уровня головы) и введением холиноблокаторов (атропин, гликопиррония бромид).

В отдельных случаях, у пациентов, с предшествующей брадикардией она прогрессировала до эпизодов асистолии. Повышение артериального давления было связано с введением нагрузочной дозы. Реакцию можно предупредить, избегая введения нагрузочной дозы либо понижая скорость инфузии или нагрузочную дозу.

Дети

Проводилась оценка терапии дексмедетомидином у детей младше 1 месяца, преимущественно после операций в ОАРИТ продолжительностью до 24 часов, был продемонстрирован профиль безопасности, сопоставимый профилю у взрослых пациентов. Данные в отношении новорожденных очень ограничены, дозы ограничены поддерживающими дозами $\leq 0,2$ мкг/кг/ч. Литературные источники сообщали о единственном случае гипотермической брадикардии у новорожденного.

Передозировка

В рамках клинических исследований и пострегистрационного применения сообщалось о нескольких случаях передозировки дексмедетомидином. Однако, согласно имеющимся данным, скорость введения в этих случаях превышала допустимую и достигала 60 мкг/кг/ч в течение 36 мин и 30 мкг/кг/ч в течение 15 мин у 20-месячного ребенка, и взрослого соответственно. Наиболее частыми нежелательными реакциями, в следствие передозировки отмечались брадикардия, снижение артериального давления, чрезмерная седация, сонливость и остановка сердца.

В случае передозировки, проявляющейся клинической симптоматикой, введение дексмедетомидина следует уменьшить или прекратить. Ожидаемые эффекты, преимущественно, сердечно-сосудистые и должны купироваться согласно клиническим показаниям (См. раздел «Особые указания»). При высоких концентрациях повышение артериального давления может быть более выражено, чем его снижение.

В клинических исследованиях остановка синусового узла разрешалась самостоятельно или в ответ на введение атропина или гликопиррония бромида. В отдельных случаях тяжелой передозировки, которая приводила к остановке сердца, требовались реанимационные мероприятия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий проводилось только у взрослых.

Одновременное применение дексмедетомидина со средствами для анестезии, седативными и снотворными средствами, а также опиоидами приводит к усилению их эффектов, таких как седация, анестезия, анальгезия и кардиореспираторные эффекты. Целевые исследования подтвердили усиление эффекта при одновременном применении с пропофолом, изофлураном, алфентанилом и мидазоламом. Фармакокинетических взаимодействий между дексмедетомидином изофлураном, пропофолом, алфентанилом и мидазоламом не выявлено. Однако, вследствие возможных фармакодинамических взаимодействий при их одновременном применении с дексмедетомидином, может потребоваться снижение дозы дексмедетомидина или одновременно применяемых средств для анестезии, седативных, снотворных средств или опиоидов.

Взаимодействие с CYP

В исследованиях на микросомах печени человека изучалась способность дексмедетомидина ингибировать цитохром P450, включая изофермент CYP2B6. Согласно исследованиям *in vitro* существует потенциальная возможность взаимодействия *in vivo* между дексмедетомидином и субстратами, преимущественно с изоферментом CYP2B6.

По результатам исследований *in vitro* дексмедетомидин может индуцировать изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4, такая возможность индукции в *in vivo* не исключается. Клиническая значимость неизвестна.

Взаимодействие с β -адреноблокаторами

У пациентов, принимающих лекарственные средства, вызывающие снижение артериального давления и брадикардию, например, β -адреноблокаторов, следует учитывать возможность усиления указанных эффектов (однако дополнительное усиление этих эффектов в исследовании с эсмололом было умеренным).

Особые указания

Дексмедин® показан для применения в условиях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, а также в операционной и при проведении диагностических манипуляций, применение препарата в других условиях не рекомендуется. Во время инфузии препарата должен осуществляться непрерывный мониторинг сердечной деятельности. У неинтубированных пациентов должен осуществляться мониторинг

дыхания в связи с риском угнетения дыхания и, в некоторых случаях развития апноэ (См. раздел «Побочное действие»).

Время для восстановления пациента, после применения дексмедетомидина, составляет около одного часа. При применении препарата в амбулаторных условиях необходимо продолжать клинический мониторинг пациента как минимум в течение двух часов, чтобы убедиться в клинической безопасности пациента.

В условиях ОАРИТ не следует вводить дексмедетомидин болюсно, также, не рекомендуется вводить нагрузочную дозу. Допускается одновременное применение альтернативного седативного средства, особенно в первые часы лечения острого возбуждения или во время проведения медицинских процедур.

Для быстрого достижения желаемого уровня седации, во время проведения анестезиологического пособия, возможно вводить малые болюсные дозы другого седативного средства.

У некоторых пациентов получавших дексмедетомидин, наблюдалось легкое пробуждение, они быстро приходили в сознание после физической или вербальной стимуляции. При отсутствии других клинических симптомов данный признак не должен рассматриваться как неэффективность препарата.

Обычно дексмедетомидин не вызывает глубокую седацию, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого Дексмедин® не подходит пациентам с непереносимостью такого профиля действия, например, пациенты которым требуется глубокая седация или пациенты с серьезной нестабильностью гемодинамики.

Дексмедин® не должен применяться в качестве общего анестетика при интубации или для обеспечения седации при применении миорелаксантов.

Дексмедетомидин не подавляет судорожную активность, поэтому не должен применяться в монотерапии при эпилептическом статусе.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении дексмедетомидина с лекарственными средствами, обладающими седативным эффектом или влияющими на сердечно-сосудистую систему, вследствие возможного аддитивного эффекта.

Не рекомендуется применять дексмедетомидин для контролируемой пациентами седации. Соответствующие данные отсутствуют.

При применении препарата дексмедетомидина в амбулаторных условиях, выписка пациентов возможна под наблюдение третьими лицами. Пациентам следует воздержаться от управления автомобилем или другими потенциально опасными видами деятельности.

По возможности избегать приема других седативных средств (например, бензодиазепины,

опиоиды, алкоголь) в течение достаточного времени в соответствии с наблюдаемыми эффектами дексмедетомидина, в зависимости от процедуры, применяемых средств, возраста и состояния пациентов. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы.

Необходимо соблюдать осторожность при применении дексмедетомидина у пациентов старше 65 лет. При применении дексмедетомидина в данной группе пациентов, риск возникновения гипотензии наиболее высокий, в частности при использовании нагрузочной дозы и при проведении процедур.

Дексмедетомидин снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление (центральное симпатолитическое действие), но в более 'высоких концентрациях вызывает периферическую вазоконстрикцию, приводящую к повышению артериального давления (См. раздел «Фармакодинамика»).

Необходимо соблюдать осторожность при введении дексмедетомидина пациентам с сопутствующей брадикардией. Данные о влиянии препарата у пациентов с частотой сердечных сокращений <60 ограничены, поэтому такие пациенты нуждаются в особом контроле и наблюдении. Брадикардия, как правило, не требует лечения, но обычно хорошо купируется введением м-холиноблокаторов и при снижении дозы препарата.

Пациенты, с хорошей физической подготовкой и имеющие низкую частоту сердечных сокращений, могут быть особенно чувствительны к отрицательному хронотропному эффекту агонистов α_2 -адренорецепторов; существуют сообщения о временной остановке активности синусового узла.

Необходимо особое внимание к пациентам с сопутствующей артериальной гипотензией (особенно рефрактерной к вазоконстрикторам), в том числе хронической гиповолимией или сниженным функциональным резервом так как у пациентов с тяжелой желудочковой дисфункцией и пациентов старше 65 лет, гипотензивный эффект дексмедетомидина может быть более выраженным. (См.раздел «Противопоказания»). Снижение артериального давления, как правило, не требует особых мер, но необходимо быть готовым к снижению дозы, а также, введению средств для восполнения циркулирующего объема крови и/или вазоконстрикторов.

Необходимо с осторожностью применять препарат дексмедетомидина пациентам с поражением вегетативной системы (например, вследствие травмы спинного мозга) так как после введения дексмедетомидина могут наблюдаться более выраженные гемодинамические эффекты.

Не рекомендуется введение нагрузочной дозы при седации в ОАРИТ, так как транзиторная артериальная гипертензия наблюдалась, преимущественно, во время

введения нагрузочной дозы, что ассоциировалось с периферическими сосудосуживающими эффектами дексметомидина. Лечение повышенного артериального давления, обычно не требуется, однако следует рассмотреть уменьшение скорости непрерывной инфузии.

Очаговая вазоконстрикция при высокой концентрации может иметь большое значение для пациентов с ишемической болезнью сердца или с тяжелыми цереброваскулярными заболеваниями. Необходимо тщательно мониторировать клиническое состояние таких пациентов. У пациентов с клиническими признаками ишемии миокарда или головного мозга следует снизить дозу препарата или прекратить его введение.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении дексметомидина в комбинации со спинальной или эпидуральной анестезией, из-за возможного риска развития гипотензии и брадикардии.

Необходимо соблюдать осторожность при применении дексметомидина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, так как избыточное введение препарата как результат сниженного клиренса дексметомидина, может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, чрезмерной седации и пролонгации эффектов.

Опыт применения дексметомидина при тяжелых неврологических состояниях (черепно-мозговая травма, состояния после нейрохирургических операций) ограничен, поэтому препарат должен применяться с осторожностью, особенно при необходимости глубокой седации.

Необходимо учитывать при выборе терапии, что дексметомидин может снижать церебральный кровоток и внутричерепное давление.

При резкой отмене агонистов α_2 -адренорецепторов после длительного их применения, в редких случаях, возникал «синдром отмены». Следует учитывать возможность развития ажитации и повышения артериального давления, сразу после отмены дексметомидина.

Не рекомендуется применение дексметомидина у пациентов склонных к злокачественной гипертермии, так как безопасность применения препарата при таких состояниях не установлена.

Необходимо прекратить применение препарата при развитии устойчивой необъяснимой лихорадки.

Препарат Дексмедин® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в мл.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и осуществлять другие виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Пациентам рекомендуется в течение соответствующего периода времени, после получения препарата Дексмедин® для седации при анестезиологическом пособии, воздержаться от управления транспортными средствами или выполнения других действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл.

По 2 мл, 4 мл или 10 мл в ампулы из нейтрального бесцветного стекла марки НС – 1 или НС – 3 (Европейская Фармакопея- 8.4.; ТУ У 00480945-005-96 ГФУ 1.1./ISO 9187 или по ТУ 9462-001-83426370-2012 ISO 9187), с насечками, кольцами или точками надлома или без них. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку (поддон).

По 1 контурной ячейковой упаковке по 4 мл и 10 мл (5 ампул) и по 5 контурных ячейковых упаковок (25 ампул) по 2 мл, вместе с инструкцией по применению и ножом ампульным или скарификатором ампульным, помещают в пачку картонную (ГОСТ 33781-2016). При упаковке ампул с насечками, кольцами или точками надлома скарификаторы или ножи ампульные не вкладывают.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Срок годности

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец Регистрационного Удостоверения:

ООО «Аспектус фарма», Россия

Контрактные производственные площадки:

ФКП «Армавирская биофабрика», Россия

352212, Краснодарский край, п. Прогресс,

Ул. Мечникова, д. 11.

ЗАО «ЭкоФармПлюс», Россия

Московская обл.

Серпуховской р-н, п. Оболенск, зд.89

Организация принимающая претензии от потребителей:

ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

121357, г. Москва, ул. Вересаева, д. 8

www.euro-service.ru

Генеральный директор

ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

Кузнецов И.Г.

