

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**Байдексан®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Байдексан®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
дексмететомидин

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий.

**Состав на 1 мл:**

*действующее вещество:* дексмететомидина гидрохлорид 118,0 мкг,

эквивалентно дексмететомидину 100,0 мкг;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид 8,83 мг, вода для инъекций - до 1 мл.

**Описание:** прозрачная бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** Психолептики; снотворные и седативные средства; другие снотворные и седативные средства.

**Код АТХ:** N05CM18.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Дексмететомидин является селективным агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов. Седативный эффект обусловлен снижением возбуждения в голубом пятне ствола головного мозга (ядро с преобладанием норадренергических нейронов). Дексмететомидин обладает анальгезирующим и анестетик/анальгетик-сберегающим эффектами. Сердечно-сосудистые эффекты носят дозозависимый характер: при низкой скорости инфузии преобладает центральный эффект, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления. При использовании высоких доз преобладает периферическая вазоконстрикция, приводящая к повышению общего

сосудистого сопротивления, артериального давления и к дальнейшему усилению брадикардии.

Дексмедетомидин 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, дексмедетомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации (мидазолам или пропофол) и опиоидах в течение 24 часов. Большинство пациентов, получавших дексмедетомидин, не нуждались в дополнительной седации. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии дексмедетомидина. Исследования, проведенные вне отделения интенсивной терапии, подтвердили, что дексмедетомидин можно безопасно вводить пациентам без интубации трахеи при наличии условий для адекватного мониторинга.

Дексмедетомидин был сходным с мидазоламом (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 мидазоламом и время до экстубации трахеи по сравнению с пропофолом и мидазоламом. Пациенты, получавшие дексмедетомидин, легче просыпались, лучше сотрудничали с персоналом и лучше сообщали об интенсивности боли по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам и пропофол.

У пациентов, получавших дексмедетомидин, чаще развивались артериальная гипотензия и брадикардия, но реже тахикардия по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам и чаще развивалась тахикардия, но частота развития артериальной гипотензии была сходна по сравнению с пациентами,

получавшими пропофол. Частота развития делирия, оцениваемая с помощью шкалы CAM-ICU (метод оценки спутанности сознания в отделении интенсивной терапии), в исследовании была ниже по сравнению с мидазоламом, а нежелательные явления, связанные с делирием, развивались реже в группе дексмететомидина по сравнению с пропофолом. Те пациенты, которым прекратили седацию в связи с недостаточным уровнем седации, были переведены на пропофол или мидазолам.

Риск недостаточного уровня седации был выше у пациентов, которых трудно было седировать стандартными методами незамедлительно по сравнению с пациентами, которые переключались на другой седативный метод.

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

Эффективность и безопасность дексмететомидина для седации ОАРИТ была изучена в группе детей 12-17 лет ( $n=57$ ). Седация дексмететомидином проводилась до 5 суток в виде внутривенной инфузии без насыщающей дозы, начальная доза составила 0,7 мкг/кг/час с возможностью титрования в диапазоне 0,2-1,4 мкг/кг/час 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.

Доказательство эффективности у детей было выявлено ранее в дозоконтролируемом исследовании в ОАРИТ на большой послеоперационной популяции в возрасте от 1 месяца до  $\leq 17$  лет. Приблизительно 50 % пациентов, получавших дексмететомидин, не требовали дополнительной седации с помощью мидазолама на протяжении лечебного периода в 20,3 часов, но не превышающем 24 часа. Нет данных по применению препарата свыше 24 часов у возрастной группы до 12 лет. Информация по применению препарата у новорожденных (28 – 44 недели гестации) очень ограничена и описывает только использование низких доз ( $\leq 0,2$  мкг/кг/час). Новорожденные могут быть особенно чувствительными к брадикардическому эффекту дексмететомидина

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 дексмететомидин (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 и средней тяжести в 3 случаях.

Седация при проведении анестезиологического пособия у взрослых пациентов во время диагностических и хирургических манипуляций/седация в сознании

Безопасность и эффективность дексмететомидина для седации неинтубированных пациентов до и/или во время хирургических и диагностических вмешательств оценивали в рамках двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований.

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

В исследовании 2 рандомизировали пациентов, которым проводили фиброоптическую интубацию трахеи при сохраненном сознании под местной анестезией, для получения нагрузочной инфузии дексмететомидина в дозе 1 мкг/кг (n=55) или плацебо (физиологический раствор) (n=50) в течение 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 (шкала седации Рамсея) без введения резервного седативного препарата мидазолама, составила 53 % в группе дексмететомидина по сравнению с 14 % в группе плацебо.

Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмететомидина, не нуждающихся в резервной терапии мидазоламом, составило 43 % (95 % ДИ: 23-57 %) в сравнении с плацебо. Средняя доза резервного седативного препарата мидазолама составляла 1,1 мг в группе дексмететомидина и 2,8 мг в группе плацебо. Разница в средних значениях дозы мидазолама составляла -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**

Дексмедетомидин подчиняется двухкамерной модели распределения.

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

Среднее значение терминального периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) приблизительно равно 1,9-2,5 ч (min - 1,35, max - 3,68 ч) 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 дексмедетомидина у пациентов отделения интенсивной терапии после введения препарата >24 ч сопоставима. Расчетные фармакокинетические параметры:  $T_{1/2}$  приблизительно равен 1,5 ч,  $V_{ss}$  - приблизительно 93 л и Cl - приблизительно 43 л/кг. В диапазоне доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/ч, фармакокинетика дексмедетомидина линейна, он не кумулирует при лечении продолжительностью до 14 дней. Связь с белками плазмы дексмедетомидина - 94%. Степень связывания с белками плазмы постоянна в диапазоне концентраций от 0,85 до 85 нг/мл. Дексмедетомидин связывается как с сывороточным альбумином человека, так и с  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином, сывороточный альбумин является основным белком, с которым дексмедетомидин связывается в плазме крови.

#### *Метаболизм и выведение*

Дексмедетомидин полностью метаболизируется в печени. Начальный метаболизм протекает по трем метаболическим путям: прямое N-глюкуронирование, прямое N-метилирование и опосредованное цитохромом P450 окисление. Преобладающими метаболитами дексмедетомидина в кровотоке являются два изомерных N-глюкуронида.

Метаболит Н-1 (N-метил-3-гидроксиметилдексмедетомидина О-глюкуронид) также является основным циркулирующим продуктом биотрансформации дексмедетомидина.

Цитохром P450 катализирует образование двух второстепенных циркулирующих метаболитов: 3-гидроксиметилдексмедетомидин образуется

путем гидроксилирования по 3-метильной группе дексмететомидина и Н-3 образуется за счет окисления имидазольного кольца. Согласно доступной информации образование окисленных метаболитов происходит с участием ряда изоферментов цитохрома Р450 (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 и CYP2C19). 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 O-глюкуронид, составляющий 14,51% дозы. Второстепенные метаболиты: дексмететомидин-карбоновая кислота, 3-гидроксиметил-дексмететомидин и его O-глюкуронид составляют 1,11-7,66% дозы.

Менее 1% неизмененного дексмететомидина обнаруживается в моче. Около 28% метаболитов в моче являются неустановленными второстепенными.

#### *Особые группы*

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 (класс 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 пациентов с



легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью удлинится до 3,9; 5,4 и 7,4 ч, 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 (рожденных на 28-44 неделе беременности) до детей возраста 17 лет, ограничены. Период полувыведения дексмететомидина у детей (от 1 месяца до 17 лет) соответствует наблюдаемому у взрослых, но у новорожденных (до 1 месяца) наблюдается более длинный 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. Имеющиеся данные представлены в следующей таблице:

| Возраст          | N  | Среднее значение (СИ 95%) |                      |
|------------------|----|---------------------------|----------------------|
|                  |    | Cl (л/ч/кг)               | T <sub>1/2</sub> (ч) |
| Младше 1 мес.    | 28 | 0,93<br>(0,76; 1,14)      | 4,47<br>(3,81; 5,25) |
| 1 - <6 мес.      | 14 | 1,21<br>(0,99; 1,48)      | 2,05<br>(1,59; 2,65) |
| 6 мес.- <12 мес. | 15 | 1,11<br>(0,94; 1,31)      | 2,01<br>(1,81; 2,22) |
| 12 - <24 мес.    | 13 | 1,06<br>(0,87; 1,29)      | 1,97<br>(1,62; 2,39) |
| 2 - <6 лет       | 26 | 1,11<br>(1,00; 1,23)      | 1,75<br>(1,57; 1,96) |
| 6 - <17 лет      | 28 | 0,80<br>(0,69; 0,92)      | 2,03<br>(1,78; 2,31) |



## Показания к применению

- Седация у взрослых пациентов и 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 возбуждения-седации Ричмонда (RASS)).
- Седация у неинтубированных 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 дексмететомидина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность. Байдексан® не следует применять во время беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения дексмететомидином.

### *Период грудного вскармливания*

Дексмететомидин выделяется в грудное молоко человека, однако его уровни находятся ниже предела обнаружения через 24 часа после прекращения введения

препарата. Риск для младенца не может быть исключен. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращения терапии дексмететомидином должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы терапии дексмететомидином для матери.

### *Фертильность*

В исследовании фертильности на крысах дексмететомидин не оказывал влияния на репродуктивную функцию самцов или самок. Нет данных в отношении влияния на репродуктивную функцию у человека.

### **Способ применения и дозы**

Седация у взрослых пациентов и 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 возбуждения-седации Ричмонда (RASS)):

Только для стационара.

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

Пациентов, которым проводится искусственная вентиляция и седация, можно переводить на дексмететомидин с начальной скоростью инфузии 0,7 мкг/кг/час, с последующей коррекцией дозы в пределах диапазона доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/час, для достижения желаемого уровня седации, в зависимости от реакции пациента. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть более низкую начальную скорость инфузии. Дексмететомидин является мощным средством, поэтому скорость его введения приводится в расчете на часы.

После коррекции дозы достижение целевой глубины седации может занимать до одного часа.

Не следует превышать максимальную дозировку препарата в 1,4 мкг/кг/час. Пациенты, не достигающие должного уровня седации при максимальной дозировке препарата Байдексан®, 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 пропופол или мидазолам до достижения клинического эффекта препарата Байдексан®.

Опыт применения препарата Байдексан® в течение более 14 дней отсутствует. При применении препарата более 14 дней необходимо регулярно оценивать состояние пациента.

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

#### *Пожилые пациенты*

Коррекции дозы обычно не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Пожилые пациенты могут иметь повышенный риск гипотензии (см. раздел «Особые указания»), но ограниченные данные, имеющиеся в отношении седации при проведении анестезиологического пособия, не предполагают наличия четкой дозозависимости данного риска.

#### *Почечная недостаточность*

Коррекции дозы обычно не требуется.

#### *Печеночная недостаточность*

Дексмедетомидин 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 препарата Байдексан® не 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.

##### Возрастная группа от 12 до 17 лет.

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

Седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании

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

При применении препарата Байдексан® для седации в сознании пациенты должны постоянно находиться под контролем лиц, 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 и/или падения сатурации.

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

Введение препарата Байдексан® начинают с нагрузочной дозы, после которой следует поддерживающая инфузия. В зависимости от типа вмешательства может потребоваться соответствующая местная/регионарная анестезия или аналгезия для достижения желаемого клинического эффекта. Рекомендуются применять дополнительную аналгезию или седативные средства (например, опиоиды, мидазолам, пропофол) в случае болезненных вмешательств или при необходимости более глубокого уровня седации. Фармакокинетический период полураспределения препарата Байдексан® оценивают примерно в 6 мин. Его следует учитывать вместе с эффектами других применяемых препаратов для оценки времени, необходимого для титрования, для достижения желаемого клинического эффекта препарата Байдексан®.

*Начало седации при проведении анестезиологического пособия:*

Нагрузочная доза в виде инфузии 1,0 мкг/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/час и титрируют до достижения желаемого клинического эффекта в диапазоне доз от 0,2 до 1 мкг/кг/час. Скорость поддерживающей инфузии необходимо корректировать до достижения целевого уровня седации.

*Особые группы пациентов при седации при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании*

*Пожилые пациенты*

Коррекции дозы обычно не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Пожилые пациенты могут иметь повышенный риск гипотензии (см. раздел «Особые указания»), но ограниченные данные, имеющиеся в отношении седации при проведении анестезиологического пособия, не предполагают наличия четкой дозозависимости данного риска.

*Почечная недостаточность*

Коррекции дозы обычно не требуется.

*Печеночная недостаточность*

Дексмедетомидин 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*

Безопасность и эффективность препарата Байдексан® 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*

Препарат Байдексан® 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 Байдексан® допустимо разводить в 5 % растворе декстрозы, растворе Рингера, маннитоле или 0,9 % растворе натрия хлорида.

Ниже представлена таблица объема концентрата и необходимого объема инфузионной среды:

В случае, если требуемая концентрация составляет 4 мкг/мл

| <b>Объем препарата Байдексан®, концентрат для приготовления раствора для инфузий<br/>100 мкг/мл</b> | <b>Объем инфузионной среды</b> | <b>Общий объем инфузии</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 2 мл                                                                                                | 48 мл                          | 50 мл                      |
| 4 мл                                                                                                | 96 мл                          | 100 мл                     |
| 10 мл                                                                                               | 240 мл                         | 250 мл                     |
| 20 мл                                                                                               | 480 мл                         | 500 мл                     |

В случае, если требуемая концентрация составляет 8 мкг/мл

| <b>Объем препарата Байдексан®, концентрат для приготовления раствора для инфузий<br/>100 мкг/мл</b> | <b>Объем инфузионной среды</b> | <b>Общий объем инфузии</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 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 следует осторожно встряхнуть для полного смешения его компонентов.

До введения раствор необходимо визуально проверить на наличие механических включений или изменение цвета.

Препарат Байдексан® фармацевтически совместим со следующими лекарственными препаратами: раствор Рингера лактата, 5 % раствор декстрозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % раствор маннитола, тиопентал натрия, этomidат, 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 и плазмозамещающие средства.

Неиспользованный препарат должен уничтожаться в соответствии с местными требованиями.

## **Побочное действие**

### Резюме профиля безопасности

*При седации у взрослых пациентов и детей старше 12 лет, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию:*

Наиболее частыми сообщаемыми нежелательными лекарственными реакциями в ответ на введение дексмететомидина в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии являются снижение или повышение артериального давления и брадикардия, возникающие соответственно приблизительно у 25, 15 и 13 % пациентов.

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

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

Наиболее часто сообщаемые нежелательные реакции при применении дексмететомидина во время седации при проведении анестезиологического пособия перечислены ниже (протоколы исследований фазы III содержали заранее определенные пределы изменений артериального давления, частоты 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).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, перечисленные в таблице ниже, получены по результатам объединенных данных из клинических исследований у пациентов отделения интенсивной терапии. Нежелательные реакции сгруппированы по частоте с использованием следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $1 \geq 100$  до  $< 10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно определить на основе имеющихся данных).

См. таблицу ниже:

|                                                        | Очень<br>часто | Часто                                  | Нечасто                                               | Ред<br>ко | Оче<br>нь<br>ред<br>ко | Частота<br>неизвес<br>тна |
|--------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------|------------------------|---------------------------|
| Нарушени<br>я со<br>стороны<br>эндокринн<br>ой системы |                |                                        |                                                       |           |                        | Несаха<br>рный<br>диабет  |
| Нарушени<br>я метаболиз<br>ма и<br>питания             |                | гиперглике<br>мия,<br>гипоглике<br>мия | метаболи<br>ческий<br>ацидоз,<br>гипоальб<br>уминемия |           |                        |                           |

|                                                           |                                                                             |                                         |                                                                                                       |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| Психическое<br>нарушения                                  |                                                                             | ажитация                                | галлюцинации                                                                                          |  |  |  |
| Нарушения со стороны сердца                               | брадикардия <sup>1,2</sup>                                                  | Ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия | Атриовентрикулярная блокада <sup>1</sup> , снижение сердечного выброса, остановка сердца <sup>1</sup> |  |  |  |
| Нарушения со стороны сосудов                              | снижение <sup>1,2</sup> или повышение артериального давления <sup>1,2</sup> |                                         |                                                                                                       |  |  |  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной | угнетение дыхания <sup>2,3</sup>                                            |                                         | одышка, апноэ                                                                                         |  |  |  |

|                                                  |  |                                                                                                     |                                                |  |  |          |
|--------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--|--|----------|
| клетки и<br>средостени<br>я                      |  |                                                                                                     |                                                |  |  |          |
| Желудочно-кишечные нарушения                     |  | тошнота <sup>2</sup> ,<br>рвота,<br>сухость<br>слизистой<br>оболочки<br>полости<br>рта <sup>2</sup> | вздутие<br>живота                              |  |  |          |
| Общие нарушения и нарушения в месте введения     |  | синдром «отмены»,<br>гипертермия                                                                    | Неэффективность лекарственного средства, жажда |  |  |          |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей |  |                                                                                                     |                                                |  |  | полиурия |

<sup>1</sup> См. ниже описание отдельных нежелательных реакций.

<sup>2</sup> Нежелательная реакция также наблюдалась в исследованиях седации при проведении анестезиологического пособия.

<sup>3</sup> Частота «часто» в исследовании седации в условиях реанимации.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

Клинически значимые снижение артериального давления и брадикардия должны

быть купированы, как указано в разделе «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении».

У относительно здоровых лиц, не находившихся в отделении интенсивной терапии, введение дексмететомидина иногда приводило к блокаде синусового узла. Симптомы купировались при подъеме ног (выше уровня головы) и введении м-холиноблокаторов, таких как атропин и гликопиррония бромид.

В отдельных случаях у пациентов с предшествующей брадикардией она прогрессировала до эпизодов асистолии. Также сообщалось о случаях остановки сердца, часто с предшествующей брадикардией или атриовентрикулярной блокадой.

Повышение артериального давления было связано с введением нагрузочной дозы, поэтому его можно избежать, избегая введения нагрузочной дозы или уменьшая скорость инфузии или нагрузочную дозу.

### Дети

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

Проводилась оценка лечения детей старше 1 месяца, преимущественно после операции, в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии продолжительностью до 24 часов; был продемонстрирован профиль безопасности, сопоставимый профилю у взрослых. Данные в отношении новорожденных (24–44 недели гестации) очень ограничены, дозы ограничены поддерживающими дозами  $\leq 0,2$  мкг/кг/час. Литературные источники сообщали о единственном случае гипотермической брадикардии у новорожденного.

*Если любые из указанных нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные, сообщите об этом лечащему врачу.*

### **Передозировка**

В рамках клинических исследований и пострегистрационного применения сообщалось о нескольких случаях передозировки дексмететомидина.

Согласно имеющимся данным скорость введения в таких случаях достигала 60 мкг/кг/час в течение 36 мин и 30 мкг/кг/час в течение 15 мин у 20-месячного ребенка и у взрослого соответственно. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями вследствие передозировки были брадикардия, снижение артериального давления, повышение артериального давления, чрезмерная седация, угнетение дыхания и остановка сердца.

В случае передозировки, проявляющейся клинической симптоматикой, введение дексмететомидина следует уменьшить или прекратить.

Ожидаемые эффекты являются, главным образом, сердечно-сосудистыми и должны купироваться согласно клиническим показаниям (см. раздел «Особые указания»). При высоких концентрациях повышение артериального давления может преобладать над его снижением. В клинических исследованиях остановка синусового узла разрешалась самостоятельно или в ответ на введение атропина или гликопиррония бромида. В отдельных случаях тяжелой передозировки, сопровождавшейся остановкой сердца, требовалось проведение реанимационных мероприятий.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследование лекарственных взаимодействий проводилось только у взрослых. Одновременное применение дексмететомидина со средствами для анестезии, седативными, снотворными средствами и наркотическими анальгетиками приводит к усилению их эффектов, таких как седация, анестезия, анальгезия и кардиореспираторные эффекты. Целевые исследования подтвердили усиление эффектов при применении с изофлураном, пропофолом, алфентанилом и мидазоламом. Фармакокинетических взаимодействий между дексмететомидином и изофлураном, пропофолом, алфентанилом и мидазоламом не выявлено.

Однако вследствие возможных фармакодинамических взаимодействий при их одновременном применении с дексмететомидином может потребоваться снижение дозы дексмететомидина или одновременно применяемых средств для анестезии, седативных, снотворных средств или наркотических анальгетиков.

Ингибирование энзимов CYP, включая CYP2B6, с помощью дексмететомидина было исследовано при инкубировании микросомальных клеток печени человека. Согласно исследованиям *in vitro* существует потенциальная возможность взаимодействия *in vivo* между дексмететомидином и субстратами, преимущественно с CYP2B6.

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

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

### **Особые указания**

Препарат Байдексан® предназначен для применения в условиях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, а также в операционной и при проведении диагностических вмешательств, его применение 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 после применения дексмететомидина составляет около одного часа. При применении в амбулаторных условиях необходимо продолжить тщательный мониторинг в течение не менее одного часа (или в течение более долгого периода, в зависимости от состояния пациента), медицинское наблюдение должно продолжаться в течение еще одного часа для того, чтобы убедиться в безопасности для пациента.

Не следует вводить препарат Байдексан® болюсно и не рекомендуется использовать нагрузочную дозу в условиях ОАРИТ. Допускается одновременное

применение альтернативного седативного средства, особенно в первые часы лечения острого возбуждения или во время проведения медицинских процедур. Во время седации при проведении анестезиологического пособия можно применять малые дозы болюсных инъекций другого седативного средства для быстрого достижения желаемого уровня седации. Некоторые пациенты, получающие Байдексан<sup>®</sup>, легко пробуждались, и быстро шли на контакт после физической или вербальной стимуляции. При отсутствии других клинических симптомов данный признак изолированно не должен рассматриваться как неэффективность препарата. Обычно дексмедетомидин не вызывает глубокую седацию, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого дексмедетомидин не подходит пациентам, нуждающимся в глубокой седации. Препарат Байдексан<sup>®</sup> 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. Препарат Байдексан<sup>®</sup> не рекомендуется применять для контролируемой пациентами седации. Соответствующие данные отсутствуют. При применении препарата Байдексан<sup>®</sup> в амбулаторных условиях, выписка пациентов возможна под наблюдение третьими лицами. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности и, если возможно, избегать применения других средств, которые могут оказывать седативный эффект (например, бензодиазепины, опиоиды, алкоголь) в течение достаточного времени в соответствии с наблюдаемыми эффектами дексмедетомидина, в



зависимости от процедуры, принимаемых лекарственных средств, возраста и состояния пациентов.

Необходимо соблюдать осторожность при применении дексмететомидина у пациентов пожилого возраста. При применении дексмететомидина пациенты старше 65 лет могут быть более склонны к гипотензии, в частности при использовании нагрузочной дозы и при проведении процедур. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы.

Препарат Байдексан® 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»). Вследствие этого препарат Байдексан® не подходит пациентам с серьезной нестабильностью гемодинамики.

При введении дексмететомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии применения препарата на пациентов с частотой сердечных сокращений <60 ограничены, поэтому такие пациенты нуждаются в особом контроле и наблюдении. Брадикардия, как правило, не требует лечения, при необходимости хорошо купируется введением м-холиноблокаторов или снижением дозы препарата.

Пациенты, занимающиеся спортом и имеющие низкую частоту сердечных сокращений, могут быть особенно чувствительны к отрицательному хронотропному эффекту агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов; были описаны случаи блокады синусового узла.

Также сообщалось о случаях остановки сердца, часто с предшествующей брадикардией или атриовентрикулярной блокадой (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с сопутствующей артериальной гипотензией (особенно рефрактерной к вазоконстрикторам), в том числе хронической, гиповолемией или сниженным функциональным резервом, как то пациенты с тяжелой желудочковой дисфункцией и пожилые, гипотензивный эффект препарата

Байдексан® может быть более выраженным, это требует особого внимания к таким пациентам (см. раздел «Противопоказания»).

Снижение артериального давления, как правило, не требует особых мер, но при необходимости нужно быть готовым к снижению дозы, введению средств для восполнения объема циркулирующей крови и/или вазоконстрикторов.

У пациентов с поражением вегетативной системы (например, вследствие травмы спинного мозга) гемодинамические эффекты после введения препарата Байдексан® могут быть более выраженными и требовать особого контроля.

Транзиторная артериальная гипертензия наблюдалась, в первую очередь, во время введения нагрузочной дозы в связи с периферическим вазоконстрикторным эффектом дексметомидина, поэтому введение нагрузочной дозы при седации в ОАРИТ не рекомендуется. Лечение повышенного артериального давления, как правило, не требуется, однако следует рассмотреть возможность снижения скорости введения препарата. Местная вазоконстрикция при высокой концентрации может иметь большое значение для пациентов с ишемической болезнью сердца или тяжелыми цереброваскулярными заболеваниями. Состояние таких пациентов должно тщательно мониторироваться. При появлении признаков ишемии миокарда или головного мозга следует снизить дозу препарата или прекратить его введение.

Рекомендуется применять дексметомидин с осторожностью в комбинации со спинальной или эпидуральной анестезией из-за возможного повышения риска гипотензии и брадикардии.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует соблюдать осторожность, так как снижение клиренса дексметомидина при избыточном введении препарата у таких пациентов может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, чрезмерной седации и пролонгации эффектов. Опыт применения препарата Байдексан® при тяжелых неврологических состояниях (черепно-мозговая травма, состояния после нейрохирургических операций) ограничен, поэтому препарат должен применяться с осторожностью, особенно при необходимости глубокой седации.

При выборе терапии следует учитывать, что препарат Байдексан® может снижать церебральный кровоток и внутричерепное давление.

В прагматическом рандомизированном контролируемом исследовании SPICE III с участием 3 904 взрослых пациентов ОАРИТ не было общей разницы в 90-дневной летальности между группой, получавшей дексмететомидин, и группой, получавшей стандартную терапию (летальность 29,1 % в обеих группах). Однако, наблюдалась неоднородность влияния возраста на этот показатель. Применение дексмететомидина ассоциировано с повышенной летальностью в возрастной группе  $\leq 65$  лет (отношение шансов 1,26; 95 % доверительный интервал от 1,02 до 1,56) по сравнению с группой применения других седативных средств. Хотя механизм неясен, эта гетерогенность влияния возраста на летальность была наиболее заметной в случаях раннего применения высоких доз дексмететомидина для достижения глубокой седации у пациентов, поступавших в ОАРИТ по другим причинам, кроме перенесенного оперативного вмешательства, и повышалась с увеличением баллов по шкале APACHE II. На основании вышеизложенного необходимо учитывать возможный повышенный риск смертности у пациентов в возрасте до 65 лет, находящихся в отделениях интенсивной терапии. При применении дексмететомидина для легкой седации влияния на летальность не было. Ожидаемую клиническую пользу применения дексмететомидина следует оценивать по сравнению с применением альтернативных седативных средств у более молодых пациентов.

При резкой отмене агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов после длительного их применения в редких случаях возникал синдром «отмены». При развитии ажитации и повышения артериального давления сразу после отмены дексмететомидина следует учитывать возможность возникновения данного состояния.

Дексмететомидин может вызывать гипертермию, которая может быть устойчивой к традиционным методам охлаждения. Лечение дексмететомидином следует прекратить в случае длительной необъяснимой лихорадки и не

рекомендуется применять пациентам, ~~предрасположенным к злокачественной~~ гипертермии.

Сообщалось о развитии несахарного диабета в связи с лечением дексмететомидином. При возникновении полиурии рекомендуется прекратить применение дексмететомидина, проверить уровень натрия в сыворотке крови и осмоляльность мочи.

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

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или выполнения других опасных задач в течение соответствующего периода времени после получения препарата Байдексан® для седации при проведении анестезиологического пособия.

### **Форма выпуска**

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

При упаковке на АО «Брынцалов-А», Россия

По 2 мл, 4 мл препарата в ампулы нейтрального стекла с кольцом или точкой разлома.

На ампулу наносят этикетку из бумаги самоклеящейся.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары или картона хром-эрзац макулатурного.

При упаковке на ООО «Б-ФАРМ», Россия

По 2 мл, 4 мл препарата в ампулы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса с кольцом или точкой разлома.

На каждую ампулу наносится этикетка из бумаги этикеточной или писчей, или этикетка из бумаги самоклеящейся или другого аналогичного качества.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПЭТФ или другого аналогичного качества.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары или другого аналогичного качества.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

После разведения раствор хранят при температуре от 2 до 8 °С в течение 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Б-ФАРМ», Россия

*Юридический адрес:* 143026, Россия, Московская область, г.о. Одинцовский, р.п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, стр. 2А, ком.2.

*Почтовый адрес:* 143026, Россия, Московская область, г.о. Одинцовский, р.п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, д. 2, а/я 80/1039.

Тел.: +7 (499) 145-59-99, тел. Горячей линии: +7 (926) 601-20-45.

e-mail: [inbox@b-pharm.ru](mailto:inbox@b-pharm.ru)

### **Производитель**

АО «Брынцалов-А», Россия

**Юридический адрес:** 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д.1

**Адрес места производства лекарственного препарата:** Московская обл., г. Электрогорск, проезд Мечникова, д.1, стр. 4, стр. 34, стр. 6.

или

ООО «Б-ФАРМ», Россия

**Юридический адрес:** 143026, Московская обл., г.о. Одинцовский, р.п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, стр. 2А, ком. 2.

**Адрес места производства лекарственного препарата:**

Калужская обл., Боровский муниципальный район, сельское поселение с. Ворсино, дер. Добрино, 1-й Восточный проезд, зд. 4, стр. 1.