

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ДЕКСМЕДИН, 100 мкг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дексмететомидин.

Каждый мл концентрата содержит 100 мкг дексмететомидина (в виде гидрохлорида).

Каждая ампула объемом 2 мл содержит 200 мкг дексмететомидина (в виде гидрохлорида).

Каждая ампула объемом 4 мл содержит 400 мкг дексмететомидина (в виде гидрохлорида).

Каждая ампула объемом 10 мл содержит 1000 мкг дексмететомидина (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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 возбуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS)).
- Седация у неинтубированных взрослых пациентов от 18 лет до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, т.е. седация при проведении анестезиологического пособия/седации в сознании.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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.

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

Пациентов, которым проводится искусственная вентиляция и седация, можно переводить на дексмедетомидин 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 желаемого уровня седации, в зависимости от реакции пациента. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть более низкую начальную скорость инфузии. Дексмедетомидин 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/ч. Пациенты, не достигшие должного уровня седации при максимальной дозировке препарата ДЕКСМЕДИН, 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 ДЕКСМЕДИН.

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

Особые группы пациентов

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы обычно не требуется (см. раздел 5.2.).

Пожилые пациенты могут иметь повышенный риск развития гипотензии (см. раздел 4.4.), но ограниченные данные, имеющиеся в отношении седации при проведении анестезиологического пособия, не предполагают наличия дозозависимости данного риска.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы обычно не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Дексмететомидин метаболизируется в печени, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью он должен применяться с осторожностью. Таким пациентам показано снижение поддерживающей дозы (см. разделы 5.2. и 4.4.).

Дети

Возрастная группа от 0 до 11 лет.

Безопасность и эффективность дексмететомидина недостаточно изучена у детей от 0 до 11 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах 4.8., 5.1. и 5.2., 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/седации в сознании

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

При применении препарата ДЕКСМЕДИН 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 случаях показаний для ее применения. Сатурацию кислорода необходимо отслеживать методом пульсовой оксиметрии.

Введение препарата ДЕКСМЕДИН начинают с нагрузочной дозы, после которой следует поддерживающая инфузия. В зависимости от типа вмешательства может потребоваться соответствующая местная/региональная 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. Фармакокинетический период полураспределения препарата ДЕКСМЕДИН оценивают примерно в 6 минут. Его следует учитывать вместе с эффектами других применяемых препаратов для оценки времени, необходимого для титрования, для достижения желаемого клинического эффекта препарата ДЕКСМЕДИН.

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/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 при проведении анестезиологического пособия/седации в сознании

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы обычно не требуется (см. раздел 5.2.).

Пожилые пациенты могут иметь повышенный риск развития гипотензии (см. раздел 4.4.), но ограниченные данные, имеющиеся в отношении седации при проведении анестезиологического пособия, не предполагают наличия четкой дозозависимости данного риска.

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекции дозы обычно не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Дексметомидин метаболизируется в печени, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью он должен применяться с осторожностью. Таким пациентам показано снижение поддерживающей дозы (см. разделы 5.2. и 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность дексметомидина недостаточно изучена у детей от 0 до 18 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах 4.8., 5.1. и 5.2., но рекомендаций по режиму не может быть дано.

Способ применения

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

Каждая ампула препарата предназначена только для одного пациента.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дексметомидину или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.;

- 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 /седации в сознании» - детский возраст до 18 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

ДЕКСМЕДИН 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 4.8.).

Время для восстановления после применения дексмедетомидина составляет около одного часа. При применении в амбулаторных условиях необходимо продолжать 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 ДЕКСМЕДИН 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 препарат ДЕКСМЕДИН, 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.

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

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

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

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

При применении препарата ДЕКСМЕДИН в амбулаторных условиях, выписка пациентов возможна под наблюдение третьими лицами. Пациентам следует 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 дексмететомидина, в зависимости от процедуры, применяемых 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 склонны к гипотензии, в частности при использовании нагрузочной дозы и при проведении процедур. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы.

Дексмететомидин 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 5.1.). Вследствие этого ДЕКСМЕДИН 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 и при снижении дозы препарата. Пациенты, занимающиеся спортом и имеющие низкую частоту сердечных сокращений, могут быть особенно чувствительны к отрицательному хронотропному эффекту агонистов α_2 -адренорецепторов; были описаны случаи блокады синусового узла.

Также сообщалось о случаях остановки сердца, часто с предшествующей брадикардией или атриовентрикулярной блокадой (см. раздел 4.8.).

У пациентов с сопутствующей артериальной гипотензией (особенно рефрактерной к вазоконстрикторам), в том числе хронической, гиповолемией или сниженным функциональным резервом, как и пациенты с тяжелой желудочковой дисфункцией и пожилые, гипотензивный эффект дексметомидина может быть более выраженным, это требует особого внимания к таким пациентам (см. раздел 4.3.). 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 дексметомидина 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 с 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 дексметомидина 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 дексмететомидин может снижать церебральный кровоток и внутричерепное давление.

При резкой отмене агонистов α_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 дексмететомидина. При возникновении полиурии рекомендуется прекратить применение дексмететомидина, проверить уровень натрия в сыворотке крови и осмоляльность мочи.

Вспомогательные вещества

Препарат ДЕКСМЕДИН содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования 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 одновременном применении с пропофолом, изофлураном, 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 изофермент 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 изоферментом 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, β -адреноблокаторы, следует учитывать возможность усиления указанных эффектов (однако дополнительное усиление этих эффектов в исследовании с эсмололом было умеренным).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении дексмететомидина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

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

Лактация

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 и самок. Нет данных в отношении влияния на репродуктивную функцию у человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

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 дексметомидина 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 дексметомидином 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 дексметомидина во время седации при проведении анестезиологического пособия перечислены ниже (протоколы исследований III фазы содержали заранее определенные пределы изменений артериального давления, частоты дыхания и сердечных сокращений, которые относятся к нежелательным явлениям):

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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, получены по результатам объединенных данных из клинических исследований у пациентов отделения интенсивной терапии.

Нежелательные реакции сгруппированы с использованием системно-органных классов и в соответствии с классификацией по частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гипергликемия, гипогликемия;

Нечасто: метаболический ацидоз, гипоальбуминемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: ажитация;

Нечасто: галлюцинации.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: брадикардия^{1,2};

Часто: ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия;

Нечасто: атриовентрикулярная блокада¹, снижение сердечного выброса, остановка сердца¹.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: снижение^{1,2} или повышение артериального давления^{1,2}.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: угнетение дыхания^{2,3};

Нечасто: одышка, апноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота², рвота, сухость слизистой оболочки полости рта²;

Нечасто: вздутие живота.

Общие нарушения и нарушения в месте введения

Часто: синдром «отмены», гипертермия;

Нечасто: неэффективность лекарственного средства, жажда.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: полиурия.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частота неизвестна: несахарный диабет.

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 4.4.

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 введением 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 атриовенткулярной 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 препарата ДЕКСМЕДИН 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 операций, 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/ч. Литературные источники сообщали о единственном случае гипотермической брадикардии у новорожденного.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В рамках клинических исследований и пострегистрационного применения сообщалось о нескольких случаях передозировки дексмедетомидином. Согласно имеющимся данным, скорость введения в таких случаях 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 лекарственными реакциями вследствие передозировки были брадикардия, снижение артериального давления, повышение артериального давления, чрезмерная седация, угнетение дыхания и остановка сердца.

Лечение

В случае передозировки, проявляющейся клинической симптоматикой, введение дексмедетомидина следует уменьшить или прекратить. Ожидаемые эффекты являются, главным образом, сердечно-сосудистыми и должны купироваться согласно клиническим показаниям (см. раздел 4.4.). 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 бромид. В отдельных случаях тяжелой передозировки, сопровождавшейся остановкой сердца, требовалось проведение реанимационных мероприятий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05CM18.

Механизм действия

Дексмедетомидин является селективным агонистом α_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). Дексмедетомидин 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. Дексмететомидин практически не обладает способностью угнетать дыхание при приеме в качестве монотерапии здоровыми пациентами.

Фармакодинамические эффекты

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 седатированных с помощью мидазолама или пропофола, дексмететомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации (мидазолам или пропофол) 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 отделения интенсивной терапии, подтвердили, что дексмететомидин можно безопасно вводить пациентам без интубации трахеи при наличии условий для адекватного мониторинга.

Дексмететомидин 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 (по шкале возбуждения-седации Ричмонда (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 дексмететомидин, легче просыпались, лучше сотрудничали с персоналом и лучше сообщали об интенсивности боли, по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам или пропофол.

У пациентов, получавших дексмететомидин, 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, которых переключали на другой седативный метод.

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.

Дети

Доказательство эффективности у детей было выявлено ранее в дозаконтролируемом 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.

Нет данных по применению препарата свыше 24 ч у возрастной группы до 12 лет. 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Безопасность и эффективность дексмедетомидина 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 1 рандомизировали пациентов, которым выполняли определенные процедуры/операции под контролируемой анестезией и местной/региональной анестезией, которые получали нагрузочную дозу дексмедетомидина 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/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 бодрствования и седации: $OAA/S \leq 4$), без необходимости введения резервного седативного препарата мидазолама, составляла 54 % пациентов в группе получавшей 1 мкг/кг дексмедетомидина и 40 % в группе, получавшей 0,5 мкг/кг дексмедетомидина, в сравнении с 3 % пациентов в группе плацебо. Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмедетомидина 1 мкг/кг и группу дексмедетомидина 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 дексмедетомидина 1,0 мкг/кг, 2,0 (0,5 – 8,0) мг в группе дексмедетомидина 0,5 мкг/кг и 4,0 (0,5 – 14,0) мг в группе плацебо. Разница средних значений резервной дозы мидазолама в группе дексмедетомидина 1,0 мкг/кг и группе дексмедетомидина 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 дексмедетомидина. Среднее время до введения первой дозы резервного мидазолама составляла 114 минут в группе дексмедетомидина 1,0 мкг/кг, 40 минут в группе дексмедетомидина 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 дексмедетомидина 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 (шкала

седации Рамсея) без введения резервного седативного препарата мидазолама, составила 53 % в группе дексмететомидин 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 ($T_{1/2a}$) 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 дексмететомидин 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, он не кумулирует при лечении продолжительностью до 14 дней.

Связь с белками плазмы дексмететомидина 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.

Биотрансформация

Дексмететомидин полностью метаболизируется в печени. Начальный метаболизм протекает по трем метаболическим путям: прямое N-глюкуронирование, прямое

N-метилирование и опосредованное цитохромом P450 окисление. Преобладающими метаболитами дексмететомидина в кровотоке являются два изомерных N-глюкуронида. Метаболит Н-1 (N-метил-3-гидроксиметилдексмететомидина О-глюкуронид) также является основным циркулирующим продуктом биотрансформации дексмететомидина. Цитохром P450 катализирует образование двух второстепенных циркулирующих метаболитов: 3-гидроксиметилдексмететомидин 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 P450 (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 и CYP2C19). Эти метаболиты не обладают значимой фармакологической активностью.

Элиминация

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.

Особые группы пациентов

Значительные различия в фармакокинетике в зависимости от возраста и пола отсутствуют.

Почечная недостаточность

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

Печёночная недостаточность

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.

Дети

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 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.

Имеющиеся данные представлены в таблице:

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после растворения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл, 4 мл или 10 мл препарата в ампулы из нейтрального бесцветного стекла марки НС – 3 или стекла 1-го гидролитического класса с насечками, кольцами или точками надлома, или без них.

На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или бумаги для высокохудожественных изданий или самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной ячейковой упаковке (5 ампул) по 2 мл, 4 мл, 10 мл или 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 для потребительской тары.

При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома скарификаторы или ножи ампульные не вкладывают.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Приготовление раствора

С целью достижения рекомендуемой концентрации (4 мкг/мл или 8 мкг/мл) препарат допустимо разводить в 5 % растворе декстрозы, растворе Рингера, 20 % 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

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

В случае, если требуемая концентрация составляет 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 следует осторожно встряхнуть для полного смешивания компонентов.

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

Совместимость с другими лекарственными препаратами

ДЕКСМЕДИН фармацевтически совместим со следующими лекарственными препаратами: раствор Рингера лактата, 5 %-ный раствор декстрозы, 0,9 %-ный раствор натрия хлорида, 20 %-ный 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, плазмозамещающие средства.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

Юр. Адрес: 121357, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Можайский, ул. Вересаева,
д. 8, этаж 1 помещ. I, ком. 20

Телефон: +7 (495) 660-94-76

Адрес электронной почты: compliance@aspectus-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

142717, Московская обл., г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 9.

Тел./факс: +7 (916) 205-06-04

Адрес электронной почты: safety@aspectus-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Отпускают по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ДЕКСМЕДИН доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):
https://www.lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC