

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дексмететомидин, 100 мкг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дексмететомидина гидрохлорид.

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

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 200 мкг дексмететомидина (в виде дексмететомидина гидрохлорида).

Каждый флакон объемом 4 мл содержит 400 мкг дексмететомидина (в виде дексмететомидина гидрохлорида).

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 1000 мкг дексмететомидина (в виде дексмететомидина гидрохлорида).

Вспомогательные 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.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дексмететомидин показан к применению по следующим показаниям:

- 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 от 18 лет до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, т.е. седация при проведении анестезиологического пособия / седация в сознании.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

1. 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 RASS)

Препарат предназначен для применения только в условиях стационара.

Препарат Дексмедетомидин 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/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. Препарат Дексмедетомидин является мощным средством, поэтому скорость его введения приводится в расчете на часы. После коррекции дозы достижение целевой глубины седации может достигать одного часа. Не следует превышать максимальную дозировку препарата в 1,4 мкг/кг/час. Пациенты, не достигающие должного уровня седации при максимальной дозировке препарата Дексмедетомидин, должны быть переведены на альтернативный седативный препарат.

Введение насыщающей дозы препарата в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) не рекомендуется, так как при этом повышается частота нежелательных лекарственных реакций. При необходимости могут применяться пропофол или мидазолам до достижения клинического эффекта препарата Дексмедетомидин.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы обычно не требуется (см. раздел 5.2). Пациенты пожилого и старшего возрастов могут иметь повышенный риск артериальной 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 нарушением функции почек

Коррекция дозы обычно не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Дети в возрасте от 0 до 12 лет

Безопасность и эффективность дексмедетомидина недостаточно изучена у детей в возрасте от 0 до 12 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, но рекомендаций по режиму дозирования не может быть дано.

Дети в возрасте от 12 до 18 лет

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых.

2. Седация при проведении анестезиологического пособия / седация в сознании

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

При применении препарата Дексмедетомидин 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 развития артериальной гипотензии или 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 её применения. Сатурацию кислорода необходимо отслеживать методом пульсовой оксиметрии.

Введение препарата Дексмедетомидин 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. Рекомендуется применять дополнительную аналгезию или седативные средства (например, опиоиды, мидазолам, пропофол) в случае болезненных вмешательств или при необходимости более глубокого уровня седации. Фармакокинетический период полураспределения дексмедетомидина оценивают примерно в 6 мин. Его следует учитывать вместе с эффектами других применяемых препаратов для оценки времени, необходимого для титрования и для достижения желаемого клинического эффекта препарата Дексмедетомидин.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы обычно не требуется (см. раздел 5.2). Пациенты пожилого и старшего возрастов могут иметь повышенный риск артериальной 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 нарушением функции почек

Коррекция 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 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность дексмететомидина недостаточно изучена у детей в возрасте 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

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

Каждый флакон препарата предназначен только для одного пациента.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дексмететомидину или любому из вспомогательных веществ, 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 (детский возраст до 18 лет — для показания «седация при проведении анестезиологического пособия / седация в сознании»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Дексмететомидин 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 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 Дексмететомидин 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 дексмететомидин, 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 Дексмедетомидин 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 Дексмедетомидин не рекомендуется применять для контролируемой пациентами седации. Соответствующие данные отсутствуют.

При применении препарата Дексмедетомидин в амбулаторных условиях выписки пациентов возможна под наблюдение третьими лицами. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления автомобилем или занятий 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 дексмедетомидина у пациентов пожилого возраста. При применении дексмедетомидина 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.

Дексмедетомидин снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление (центральное симпатолитическое действие), но в более высоких концентрациях вызывает периферическую вазоконстрикцию, приводящую к повышению артериального давления (см. раздел 5.1). Вследствие этого препарат Дексмедетомидин не подходит пациентам с серьезной нестабильностью гемодинамики.

При введении дексмедетомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии применения дексмедетомидина на пациентов с частотой сердечных сокращений <60 ударов в минуту 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 α_2 -адренорецепторов; были описаны случаи остановки 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 то пациенты с тяжелой желудочковой дисфункцией и пожилые пациенты, гипотензивный эффект дексмедетомидина 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 дексмететомидина 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 дексмететомидина, 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 дексмететомидин 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 дексмететомидина при избыточном введении препарата у таких пациентов может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, чрезмерной седации и пролонгации эффектов.

Опыт применения дексмететомидина 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.

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 ≤ 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 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 дексмететомидином. При возникновении полиурии рекомендуется прекратить применение дексмететомидина, проверить уровень натрия в сыворотке крови и осмоляльность мочи.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 изоферментов системы цитохрома (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 АД 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 дексмедетомидина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

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

Лактация

Дексмедетомидин выделяется в грудное молоко человека, однако его концентрации находятся ниже предела обнаружения через 24 часа после прекращения введения дексмедетомидина. Риск для младенца не может быть исключен. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии дексмедетомидином должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы терапии дексмедетомидином для матери.

Фертильность

В исследовании фертильности на крысах дексмедетомидин не оказал влияния на репродуктивную функцию самцов и самок крыс. 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 Дексмедетомидин 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 (соответствует диапазону от 0 до –3 баллов по RASS)

Наиболее частыми сообщаемыми нежелательными лекарственными реакциями в ответ на введение дексмедетомидина 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 дексмедетомидином серьезными нежелательными реакциями, возникавшими соответственно у 1,7 % и 0,9 % рандомизированных пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

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 дексмедетомидина 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):

- артериальная 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 ниже, получены по результатам объединенных данных из клинических исследований у пациентов ОИТ.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте возникновения с использованием следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Резюме нежелательных реакций у пациентов ОИТ

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Несахарный диабет
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Часто	Гипергликемия, гипогликемия
	Нечасто	Метаболический ацидоз, гипоальбуминемия
Психические нарушения	Часто	Ажитация
	Нечасто	Галлюцинации
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Брадикардия ^{1,2}
	Часто	Ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия
	Нечасто	Атриовентрикулярная блокада ¹ , снижение сердечного выброса, остановка сердца ¹
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Снижение ^{1,2} или повышение ^{1,2} АД
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки или средостения	Очень часто	Угнетение дыхания ^{2,3}
	Нечасто	Одышка, апноэ
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота ² , рвота, сухость слизистой оболочки полости рта ²
	Нечасто	Вздутие живота
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Полиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Синдром «отмены», гипертермия
	Нечасто	Неэффективность лекарственного средства, жажда

Примечания:

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 значимые снижение артериального давления и брадикардия должны быть купированы, как указано в разделе 4.4.

У относительно здоровых лиц, не находившихся в ОИТ, введение дексмедетомидина иногда приводило к остановке 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 предотвратить, избегая введения нагрузочной дозы или уменьшая скорость инфузии или нагрузочную дозу.

Дети

Профиль безопасности применения дексмедетомидина 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 с профилем у взрослых. Данные в отношении новорожденных (24–44 недели гестации) очень ограничены, дозы ограничены поддерживающими дозами $\leq 0,2$ мкг/кг/ч. В литературных источниках сообщалось о единственном случае гипотермической брадикардии у новорожденного.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 Российской Федерации

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

Телефон: + 7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

В случае передозировки, проявляющейся клинической симптоматикой, введение препарата Дексмедетомидин 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 бромидом. 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. Благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов обладает симпатолитическим эффектом. 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 применении 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 применении в качестве монотерапии у здоровых добровольцев.

Фармакодинамические эффекты

Седация взрослых пациентов в условиях ОАРИТ

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в послеоперационном ОИТ, 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

дексмететомидин, не нуждались в дополнительной седации. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии дексмететомидина. Исследования, проведенные вне ОИТ, 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 % доверительный интервал (ДИ) 0,971, 1,176) и пропофол (отношение рисков 1,00; 95 % ДИ 0,922, 1,075) по времени пребывания в целевом диапазоне седации у преимущественно терапевтических пациентов ОИТ, 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 пропофол 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, чаще развивались артериальная гипотензия и брадикардия, но реже тахикардия; и чаще развивалась тахикардия, но частота развития артериальной гипотензии была сходна по сравнению с пациентами, получавшими пропофол, частота развития артериальной гипотензии была сходна, однако чаще развивалась тахикардия. Частота развития делирия, оцениваемая с помощью шкалы CAM-ICU (метод оценки спутанности сознания в ОИТ), в исследовании была ниже по сравнению с мидазоламом, а нежелательные явления, связанные с делирием, развивались реже в группе дексмететомидина по сравнению с пропофол. 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 ОАРИТ

Эффективность и безопасность дексмететомидина для седации в 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/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.

Клиническая эффективность и безопасность

В двойных слепых контролируемых сравнительных исследованиях дексмететомидина 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 легкой степени тяжести в 1 случае и средней степени тяжести в 3 случаях.

Седация при проведении анестезиологического пособия у взрослых пациентов / 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 исследование 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/ч. Скорость поддерживающей инфузии дексмететомидином титрировали от 0,2 мкг/кг/ч до 1 мкг/кг/ч.

Количество пациентов, которые достигли целевого уровня седации (шкала оценки бодрствования и седации, ОАА/S ≤ 4), без необходимости введения резервного седативного препарата мидазолама, составляло 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. Различие рисков 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, составляло 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 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 составляло 114 минут в группе дексмететомидина 1 мкг/кг, 40 минут в группе дексмететомидина 0,5 мкг/кг и 20 минут в группе плацебо.

В исследование 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, составило 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.

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 дексмететомидин, не требовалось дополнительной седации с помощью мидазолама на протяжении лечебного периода в 20,3 часов, но не превышающем 24 часа. Нет данных по применению дексмететомидина свыше 24 часов у возрастной группы до 12 лет. Информация по применению дексмететомидина у новорожденных (28–44 недели беременности) очень ограничена и описывает только применение низких доз ($\leq 0,2$ мкг/кг/час). Новорожденные могут быть особенно

чувствительными к брадикардическому эффекту дексмедетомидина при наличии гипотермии и при состояниях, когда сердечный выброс зависит от частоты сердечных сокращений.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика дексмедетомидина изучалась у здоровых добровольцев при краткосрочном внутривенном введении и у пациентов ОИТ при длительном инфузионном введении дексмедетомидина.

Распределение

Дексмедетомидин подчиняется двухкамерной модели распределения.

У здоровых добровольцев он подвергается быстрой фазе распределения с периодом полураспределения ($T_{1/2\alpha}$) равным 6 минутам. Среднее значение терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равно 1,9–2,5 часа (мин. 1,35, макс. 3,68 часов) 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 ОИТ после его введения >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 дексмедетомидина с белками плазмы крови 94 %. Степень связывания с белками плазмы крови постоянна в диапазоне концентраций от 0,85 до 85 нг/мл. Дексмедетомидин связывается как с сывороточным альбумином человека, так и с α_1 -кислым гликопротеином, сывороточный альбумин является основным белком, с которым дексмедетомидин связывается в плазме крови.

Биотрансформация

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 дексмедетомидина 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 дексмедетомидина через 9 дней приблизительно 95 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 4 % в кале. Основными метаболитами в моче являются два изомерных N-глюкуронида, составляющие 34 % введенной дозы, и N-метил-3-гидроксиметил-дексмедетомидина О-глюкуронид, составляющий 14,51 % дозы. Второстепенные метаболиты: дексмедетомидин-карбоновая кислота, 3-гидроксиметил-дексмедетомидин и его О-глюкуронид составляют 1,11–7,66 % дозы.

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с печеночной недостаточностью снижается степень связывания дексмететомидина с белками плазмы крови. Средняя доля несвязанной фракции дексмететомидина колебалась от 8,5 % у здоровых добровольцев до 17,9 % у лиц с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности. У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (класс А, В и С по шкале Чайлда — Пью) снижался печеночный клиренс дексмететомидина и удлинялся период полувыведения ($T_{1/2}$). Средние значения плазменного клиренса несвязанного дексмететомидина у лиц с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности составляли соответственно 59 %, 51 % и 32 % от наблюдаемых у здоровых добровольцев. Средний $T_{1/2}$ у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности удлинялся до 3,9, 5,4 и 7,4 часа, 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 дексмететомидина.

Дети

Данные по детям, от новорожденных (рожденных на 28–44 неделе беременности) до детей в возрасте 17 лет, ограничены. $T_{1/2}$ дексмететомидина у детей (от 1 месяца до 17 лет) соответствует наблюдаемому у взрослых, у новорожденных (до 1 месяца) наблюдается более длинный $T_{1/2}$. 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 2.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры дексмететомидина у детей

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)
От 1 до 6 мес.	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
От 6 до 12 мес.	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
От 12 до 24 мес.	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
От 2 до 6 лет	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
От 6 до 17 лет	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

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 указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл, 4 мл или 10 мл препарата в прозрачные флаконы из бесцветного стекла первого гидролитического класса, герметично укупоренные пробками из резины и колпачками алюминиево-пластиковыми.

По 1, или 5, или 10, или 25 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

С целью достижения рекомендуемой концентрации (4 мкг/мл или 8 мкг/мл) препарат Дексмедетомидин 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:

Таблица 3. Приготовление раствора препарата в случае, если требуемая концентрация составляет 4 мкг/мл

Объем препарата Дексмедетомидин, 100 мкг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий	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:

Таблица 4. Приготовление раствора препарата в случае, если требуемая концентрация составляет 8 мкг/мл

Объем препарата Дексмететомидин, 100 мкг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий	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 смешения его компонентов.

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

Совместимость препарата с другими лекарственными препаратами

Дексмететомидин фармацевтически совместим со следующими лекарственными препаратами: раствор Рингера лактата, 5 % раствор декстрозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % раствор маннитола, тиопентал натрия, этомидат, векурония бромид, панкурония бромид, суксаметоний, атракурия безилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиррония бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, допамин, норэпинефрин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат и плазмозамещающие средства.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»

109316, г. Москва, вн. тер. г муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д.

42, к. 24, этаж 2, ком. 193

Тел.: (495) 233-01-38

E-mail: info@oncotarget.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»,

109316, г. Москва, вн. тер. г муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 193

Тел.: (495) 233-01-38

E-mail: info@oncotarget.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дексмедетомидин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaunion.org/>