

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

Деметодин, 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 дексмететомидина гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия хлорид (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 Деметодин® показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет для:

- седации пациентов, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале возбуждения – седации Ричмонда (RASS)).

Препарат Деметодин® показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для:

- седации у неинтубированных пациентов до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, то есть седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим 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 шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS))

Только для стационара.

Препарат Деметодин 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 Деметодин 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 Деметодин, должны быть переведены на альтернативный седативный препарат.

Введение насыщающей дозы препарата в отделении 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 Деметодин.

Опыт применения препарата Деметодин 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 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

Коррекции 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 5.2 и 4.4).

Дети

Дети в возрасте от 0 до 12 лет

Безопасность и эффективность дексмететомидина 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 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 Деметодин может применяться специалистами, имеющими опыт проведения анестезиологического пособия пациентам, в операционной или при проведении лечебных или диагностических манипуляций.

При применении препарата Деметодин 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 Деметодин 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 дексмететомидина 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 Деметодин.

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

Коррекции дозы обычно не требуется (см. раздел 5.2). Пациенты пожилого и старшего возрастов могут иметь повышенный риск 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

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

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

Дети в возрасте от 0 до 12 лет

Безопасность и эффективность препарата Дексмететомидин недостаточно изучены у детей от 0 до 21 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.

Седация у неинтубированных пациентов до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, то есть седация при проведении анестезиологического пособия / седация в сознании

Способ введения

Препарат Деметодин 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 дексмететомидину или к 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 от 0 до 12 лет;
- детский возраст от 0 до 18 лет (для показания «седация при проведении анестезиологического пособия/седации в сознании»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Деметодин 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 Деметодин 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, получавшие 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 дексмететомидин не вызывает глубокую седацию, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого дексмететомидин не подходит пациентам, нуждающимся в глубокой седации.

Дексмететомидин 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.

Дексмететомидин не рекомендуется применять для контролируемой пациентами седации (соответствующие данные отсутствуют).

При применении препарата Деметодин в амбулаторных условиях выписки 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 дексмететомидина, 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.

Дексмететомидин предназначен для применения в условиях отделения анестезиологии, реанимации и отделениях интенсивной терапии (ОИТ), а также в операционную и при проведении диагностических вмешательств, его применение в других условиях не рекомендуется. Во время инфузии препарата должен осуществляться непрерывный мониторинг сердечной деятельности.

Препарат Деметодин 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 Деметодин не подходит пациентам с серьезной нестабильностью гемодинамики.

При введении дексмедетомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии применения препарата на пациентов с частотой сердечных сокращений <60 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 ЧСС, 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 4.8).

У пациентов с сопутствующей артериальной гипотензией (особенно рефрактерной к вазоконстрикторам), в том числе хронической, гиповолемией или сниженным функциональным резервом, например, пациенты с тяжелой желудочковой дисфункцией и пожилые пациенты, гипотензивный эффект препарата Деметодин 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 препарата Деметодин 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 дексмедетомидина, 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 повышенного риска развития артериальной 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 действия.

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 ОИТ. 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Деметодин 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 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, β -адреноблокаторов, 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 Деметодин не следует применять во время беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения дексмедетомидином.

Лактация

Дексмедетомидин 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 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 или 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 Деметодин 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, отделении реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), 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 фазы III содержали заранее определенные пределы изменений АД, частоты дыхания и ЧСС, которые относятся к нежелательным явлениям):

- артериальная 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).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Эндокринные нарушения				несахарный диабет
Нарушения метаболизма и питания		гипергликемия, гипогликемия	метаболический ацидоз, гипоальбуминемия	

Психические нарушения		ажитация	галлюцинации	
Нарушения со стороны сердца	брадикардия ^{1,2}	ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия	атриовентрикулярная блокада ¹ , снижение сердечного выброса, остановка сердца ¹	
Нарушения со стороны сосудов	снижение ^{1,2} или повышение артериального давления ^{1,2}			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	угнетение дыхания ^{2,3}		одышка, апноэ	
Желудочно-кишечные нарушения		тошнота ² , рвота, сухость слизистой оболочки полости рта ²	вздутие живота	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				полиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения		синдром «отмены», гипертермия	неэффективность лекарственного средства, жажда	

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 «Особые указания» (см. раздел 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 введении м-холиноблокаторов (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 <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 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

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

Телефон: 8 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@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 дексмететомидина.

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 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 дексмететомидина следует уменьшить или прекратить.

Ожидаемые эффекты являются, главным образом, сердечно-сосудистыми и должны купироваться согласно клиническим показаниями (см. раздел 4.4). При высоких концентрациях повышение артериального давления может преобладать над его снижением.

В клинических исследованиях блокада синусового узла разрешалась самостоятельно или в ответ на введение атропина и гликопиррония бромида. В отдельных случаях тяжелой передозировки, сопровождавшейся остановкой сердца, требовалось проведение реанимационных мероприятий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05CM18

Механизм действия

Дексмететомидин является селективным агонистом α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов.

Фармакодинамические эффекты

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 дальнейшему усилению брадикардии.

Дексмететомидин практически не обладает способностью угнетать дыхание при приеме в качестве монотерапии здоровыми пациентами.

Клиническая эффективность и безопасность

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, 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 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 пропофолом (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 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, 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, у пациентов, получавших дексмететомидин, была ниже по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам, а нежелательные явления, связанные с делирием, развивались реже в группе пациентов, получавших дексмететомидина, по сравнению с группой пациентов, получавших пропофолом. Те пациенты, которым прекратили седацию в связи с ее недостаточным уровнем, 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

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.

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 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 зависит от частоты сердечных сокращений.

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 во время диагностических 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 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 титровали 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. Различия 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 дексмедетомидина. Среднее время до введения первой дозы резервного мидазолама составляло 114 минут в группе дексмедетомидина 1 мкг/кг, 40 минут в группе дексмедетомидина 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 дексмедетомидина 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 дексмедетомидина по сравнению с 14 % в группе плацебо. Различия в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмедетомидина, 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 дексмедетомидина 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 дексмедетомидина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика дексмедетомидина 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 минутам. Среднее значение терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равно 1,9–2,5 часа (min – 1,35 часа, 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 дексмедетомидина у пациентов отделения интенсивной терапии после введения препарата > 24 часов сопоставима. Расчетные фармакокинетические параметры: $T_{1/2}$ приблизительно равен 1,5 часам, 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 кумулируется при лечении продолжительностью до 14 дней. Связь дексмететомидина с белками плазмы – 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.

Биотрансформации

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-гидроксиметилдексмететомидина О-глюкуронид, составляющий 14,51 % дозы. Второстепенные метаболиты: дексмететомидин-карбоновая кислота, 3-гидроксиметилдексмететомидин 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.

Печеночная 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 часов, 5,4 часов 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.

Почечная недостаточность

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

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 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)	$T_{1/2}$ (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

Натрия гидроксида раствор 0,1 М

или хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М

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)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 2 мл в ампулы с надрезами (насечками) и точками или кольцами излома из бесцветного стекла первого гидролитического класса, или из бесцветного стекла первого гидролитического класса, разрешенные к применению в РФ.

На ампулы наклеивают этикетки самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению препарата, помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий

Приготовление раствора

С целью достижения рекомендуемой концентрации (4 мкг/мл или 8 мкг/мл) препарат Деметодин 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 Деметодин, 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 Деметодин, 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 смешения его компонентов.

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

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, плазмозамещающие средства.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Эндокринные технологии»

Россия, 119034, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Хамовники, пер. Турчанинов, д. 6, стр. 2, помещ. ½

Тел.: +7 (495) 230-07-20

Адрес электронной почты: info@endotech-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Эндокринные технологии»

119034, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Хамовники, пер. Турчанинов, д. 6, стр. 2, помещ. 1/2

Телефон: +7 (495) 230-07-20

Адрес электронной почты: pv@endotech-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2026 № 7216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Общая характеристика лекарственного препарата Деметодин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.