

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма®

Регистрационный номер: ЛП-006250

Торговое наименование: Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма®

Международное непатентованное наименование: дексмедетомидин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл содержит:

действующее вещество: дексмедетомидина гидрохлорид 0,1182 мг (в пересчете на дексмедетомидин основание 0,100 мг);

вспомогательные вещества: натрия хлорид 9,00 мг, вода для инъекций до 1,00 мл.

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: седативное средство.

Код АТХ: N05CM18

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дексмедетомидин является селективным агонистом α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов. Седативный эффект обусловлен снижением возбуждения в голубом пятне ствола головного мозга (ядро с преобладанием норадренергических нейронов).

Дексмедетомидин обладает анальгезирующим и анестетик/анальгетик-сберегающим эффектами. Сердечно-сосудистые эффекты носят дозозависимый характер: при низкой скорости инфузии преобладает центральный эффект, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления. При использовании высоких доз преобладает периферическая вазоконстрикция, приводящая к повышению общего сосудистого сопротивления, артериального давления и к дальнейшему усилению брадикардии. Дексмедетомидин практически не обладает способностью угнетать дыхание при назначении в качестве монотерапии здоровым пациентам.

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

В плацебо контролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в послеоперационном отделении интенсивной терапии, ранее интубированных и седатированных с помощью мидазолама или пропофола, дексмететомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации (мидазолам или пропофол) и опиоидах в течение 24 часов. Большинство пациентов, получавшихся дексмететомидин, не нуждались в дополнительной седации. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии препарата Дексмететомидин ЭВЕР Фарма®. Исследования, проведенные вне отделений интенсивной терапии, подтвердили, что дексмететомидин можно безопасно вводить пациентам без интубации трахеи при наличии условий для адекватного мониторинга.

Дексмететомидин был сходным с мидазоламом (отношение рисков 1,07; 95 % ДИ: 0,971 - 1,176) и пропофолом (отношение рисков 1,00; 95 % ДИ: 0,922 - 1,075) по времени пребывания в целевом диапазоне седации у преимущественно терапевтических пациентов отделения интенсивной терапии, нуждающихся в длительной от лёгкой до умеренной седации (RASS от 0 до -3) в течение 14 дней; сокращал длительность искусственной вентиляции легких по сравнению с мидазоламом и время до экстубации трахеи по сравнению с пропофолом и мидазоламом. Пациенты, получавшие 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 развивалась артериальная гипотензия и брадикардия, но реже тахикардия по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам, и чаще развивалась тахикардия, но частота развития артериальной гипотензии была сходна по сравнению с пациентами, получавшими пропофол. Частота развития делирия, оцениваемая с помощью шкалы CAM-ICU (метод оценки спутанности сознания в отделении интенсивной терапии), в исследовании была ниже по сравнению с мидазоламом, а нежелательные явления, связанные с делирием, развивались реже в группе дексмететомидина по сравнению с пропофолом. Те пациенты, которым прекратили седацию в связи с недостаточным уровнем седации, были переведены на пропофол или мидазолам.

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

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

Эффективность и безопасность дексмететомидина для седации в ОАРИТ была изучена в группе детей 12-17 лет (n=57). Седация дексмететомидином проводилась до 5 суток в виде внутривенной инфузии без нагрузочной 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.

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

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

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

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

В первом исследовании рандомизировали пациентов, которым выполняли определенные операции/процедуры под контролируемой анестезией и местной/региональной анестезией, и 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 исследуемым препаратом титровали от 0,2 мкг/кг/ч до 1 мкг/кг/ч. Количество пациентов, которые достигли целевого уровня седации (шкала оценки бодрствования и седации, OAA/S \leq 4), без необходимости введения резервного седативного препарата мидазолама, составляла 54 % пациентов в группе, получавшей 1 мкг/кг 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, составляла 48 % (95 % ДИ: 37 - 57 %) и 40 % (95 % ДИ: 28 - 48 %), соответственно, в сравнении с плацебо. Средняя доза резервного седативного препарата мидазолама составляла 1,5 (0,5 - 0,7) мг в группе дексмететомидина 1,0 мкг/кг, 2 (0,5-8,0) мг в группе дексмететомидина 0,5 мкг/кг и 4,0 (0,5 - 14,0) мг в группе плацебо. Разница средних значений резервной дозы мидазолама в группе дексмететомидина 1 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.

Во втором исследовании рандомизировали пациентов, которым проводили фиброоптическую интубацию трахеи при сохраненном сознании под местной анестезией, для получения нагрузочной инфузии дексмететомидина в дозе 1 мкг/кг (n=55) или плацебо (физиологический раствор) (n=50) в течение свыше 10 минут с последующей постоянной поддерживающей инфузией со скоростью 0,7 мкг/кг/ч. Количество пациентов, у которых удалось достичь и удерживать целевое значение уровня седации >2 по шкале RSS (шкала седации Рамсея) без введения резервного седативного препарата мидазолама, составила 53 % в группе дексмететомидина по сравнению с 14 % в группе плацебо. Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмететомидина, не нуждающихся в резервной терапии мидазоламом, составила 43 % (95 % ДИ: 23 - 57 %) в сравнении с плацебо. Средняя доза резервного седативного препарата мидазолама составляла 1,1 мг в группе дексмететомидина и 2,8 мг в группе плацебо. Разница в средних значениях дозы мидазолама составляла -1,8 мг (95 % ДИ: -2,7 - -0,86) в пользу дексмететомидина.

Фармакокинетика

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

Распределение

Дексмететомидин подчиняется двухкамерной модели распределения. У здоровых добровольцев дексмететомидин подвергается быстрой фазе распределения с периодом полураспределения ($T_{1/2\alpha}$) равным 6 мин. Среднее значение терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равно 1,9-2,5 ч (min – 1,35 ч, max – 3,68 ч) и среднее значение равновесного объема распределения (V_{ss}) приблизительно равно 1,16-2,16 л/кг (90-151 л). Среднее значение плазменного клиренса (Cl) – 0,46-0,73 л/ч/кг (35,7-51,1 л/ч). Средняя масса тела, характерная для указанных V_{ss} и Cl равнялась 69 кг.

Плазменная фармакокинетика дексмететомидина у пациентов отделения интенсивной терапии после введения препарата > 24 ч сопоставима. Расчетные фармакокинетические параметры: $T_{1/2}$ приблизительно равен 1,5 ч, V_{ss} приблизительно равен 93 л и Cl приблизительно равен 43 л/ч. В диапазоне доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/ч фармакокинетика дексмететомидина линейна, он не кумулирует при лечении продолжительностью до 14 дней. Связь с белками плазмы дексмететомидина – 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 $\alpha 1$ -кислым гликопротеином, сывороточный альбумин является основным белком, с которым дексмететомидин связывается в плазме крови.

Метаболизм и выведение

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

Метаболит Н-1 (N-метил-3-гидроксиметилдексмететомидина O-глюкуронид) также является основным циркулирующим продуктом биотрансформации дексмететомидина. Цитохром P450 катализирует образование двух второстепенных циркулирующих метаболитов: 3-гидроксиметилдексмететомидин образуется путем гидроксирования 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.

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 O-глюкуронид, составляющий 14,51 % дозы. Второстепенные метаболиты: дексмететомидин-карбоновая кислота, 3-гидроксиметилдексмететомидин и его O-глюкуронид составляют 1,11-7,66 % дозы. Менее 1 % неизмененного дексмететомидина обнаруживается в моче. Около 28 % метаболитов в моче являются неустановленными второстепенными.

Особые группы

Значительные различия в фармакокинетике в зависимости от возраста и пола отсутствуют. По сравнению со здоровыми добровольцами у лиц с печеночной недостаточностью снижается степень связывания дексмететомидина с белками плазмы. Средняя доля несвязанной фракции дексмететомидина колебалась от 8,5 % у здоровых добровольцев до 17,9 % у лиц с тяжелой печеночной недостаточностью. У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (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 составили 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 ч, 5,4 ч и 7,4 ч, соответственно.

Несмотря на то, что подбор дозы дексмететомидина осуществляется по степени седативного эффекта, у пациентов с печеночной недостаточностью в зависимости от степени нарушения или клинического ответа следует рассмотреть возможность снижения начальной или поддерживающей дозы препарата.

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

Данные по детям, от новорожденных (рожденных на 28 - 44 неделе гестации) до детей в возрасте 17 лет ограничены. Период полувыведения дексмететомидина у детей (от 1 месяца до 17 лет) соответствует наблюдаемому у взрослых, однако у новорожденных (до 1 месяца) наблюдается его увеличение. В возрастных группах от 1 месяца до 6 лет период плазменного клиренса с поправкой на массу тела продолжительнее, чем у детей более

старшего возраста. У новорожденных (до 1 месяца) период плазменного клиренса с поправкой на массу тела более короткий (0,9 л/ч/кг), по сравнению с детьми более старшего возраста в связи с незрелостью. Имеющиеся данные представлены в таблице ниже.

Возраст	N	Среднее значение (ДИ 95 %)	
		Cl (л/ч/кг)	T _{1/2} (ч)
Младше 1 месяца	28	0,93 (0,76 - 1,14)	4,47 (3,81 - 5,25)
1 - <6 месяцев	14	1,21 (0,99 - 1,48)	2,05 (1,59 - 2,65)
6 - <12 месяцев	15	1,11 (0,94 - 1,31)	2,01 (1,81 - 2,22)
12 - <24 месяцев	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)

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата;
- Атриовентрикулярная блокада II-III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма);
- Неконтролируемая артериальная гипотензия;
- Острая цереброваскулярная патология;
- Детский возраст до 12 лет (для показания «седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании» – детский возраст до 18 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении дексмедетомидина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность. Дексмедетомидин

ЭВЕР Фарма® не следует применять во время беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения дексмететомидином.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Седация у взрослых пациентов и детей старше 12 лет, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS)).

Только для применения в условиях стационара.

Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® должен применяться специалистами, имеющими опыт лечения пациентов в условиях интенсивной терапии.

Пациентов, которым проводится искусственная вентиляция и седация, можно переводить на дексмететомидин с начальной скоростью инфузии 0,7 мкг/кг/ч с последующей коррекцией дозы в пределах диапазона доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/ч, для достижения желаемого уровня седации в зависимости от ответа пациента. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть более низкую начальную скорость инфузии. Дексмететомидин является сильнодействующим средством, поэтому скорость его введения проводится в расчете на часы. После коррекции дозы достижение целевой глубины седации может занимать до одного часа.

Не следует превышать максимальную дозировку препарата в 1,4 мкг/кг/ч. Пациенты, не достигающие должного уровня седации при максимальной дозировке препарата, должны быть переведены на альтернативный седативный препарат.

Введение нагрузочной дозы препарата в ОАРИТ не рекомендуется, так как при этом повышается частота нежелательных реакций. При необходимости могут применяться

пропофол или мидазолам до достижения клинического эффекта дексмедетомидина.

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

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

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

Почечная недостаточность. Коррекция дозы обычно не требуется.

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

Дети

Возрастная группа от 0 до 11 лет.

Безопасность и эффективность дексмедетомидина недостаточно изучена у детей от 0 до 11 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», но рекомендаций по применению и режимам дозирования у данной группы пациентов не может быть дано.

Возрастная группа от 12 до 17 лет.

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

Седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании

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

При применении дексмедетомидина 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 дексметомидина 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 принимать дополнительную аналгезию или седативные средства (например, опиоиды, мидазолам, пропофол) в случае болезненных вмешательств или при необходимости более глубокого уровня седации. Фармакокинетический период полураспределения дексметомидина 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 дексметомидина.

Начало седации при проведении анестезиологического пособия:

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

Поддержание седации при проведении анестезиологического пособия:

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

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

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

Почечная недостаточность. Коррекция дозы обычно не требуется.

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

Дети

Безопасность и эффективность дексмететомидина недостаточно изучена у детей от 0 до 18 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», но рекомендаций по применению и режимам дозирования у данной группы пациентов не может быть дано.

Способ введения

Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® должен вводиться только после разведения в виде внутривенных инфузий с помощью специального оборудования (инфузомат). Каждая ампула/флакон препарата предназначена только для одного пациента.

Препарат не стоит вводить болюсно (см. раздел «Особые указания»).

Приготовление раствора

С целью достижения рекомендуемой концентрации (4 мкг/мл или 8 мкг/мл) препарат допустимо разводить в 5 %-ном растворе декстрозы, растворе Рингера, растворе маннитола или 0,9 %-ном растворе натрия хлорида. Ниже представлена таблица объема концентрата и необходимого объема инфузионной среды:

В случае если требуемая концентрация составляет 4 мкг/мл

Объем препарата Дексмететомидин ЭВЕР Фарма®, 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 Дексмететомидин ЭВЕР Фарма®, 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 компонентов.

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

Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® фармацевтически совместим со следующими лекарственными препаратами: раствор Рингера лактата, 5 %-ный раствор декстрозы, 0,9 %-ный раствор натрия хлорида, 20 %-ный раствор маннитола, тиопентал натрия, этомидат, векурония бромид, панкурония бромид, сукцинилхолин, атракурия безилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиррония бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, дофамин, норэпинефрин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат, плазмозамещающие средства. Неиспользованный препарат уничтожается в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Резюме по профилю 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 шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS)):

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

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

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

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

- гипотензия (55 % в группе дексмететомидина по сравнению с 30 % в группе

плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом);

– угнетение дыхания (38 % в группе дексмететомидина по сравнению с 35 % в группе плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом);

– брадикардия (14 % в группе дексмететомидина по сравнению с 4 % в группе плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом).

Резюме по нежелательным реакциям

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

Нежелательные реакции сгруппированы по частоте с использованием следующей градации:

Очень часто: ($\geq 1/10$)

Часто: (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечасто: (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редко: (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Очень редко: ($< 1/10\ 000$)

Частота неизвестна: (невозможно определить на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частота неизвестна: несахарный диабет

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гипергликемия, гипогликемия

Нечасто: метаболический ацидоз, гипоальбуминемия

Психические нарушения

Часто: агитация

Нечасто: галлюцинации

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: брадикардия^{1,2}

Часто: ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия

Нечасто: атриовентрикулярная блокада¹, снижение сердечного выброса, остановка сердца¹

Нарушения со стороны сосудов

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: угнетение дыхания^{2,3}

Нечасто: одышка, апноэ

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота², рвота, сухость слизистой оболочки полости рта²

Нечасто: вздутие живота

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: синдром «отмены», гипертермия

Нечасто: неэффективность лекарственного средства, жажда

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: полиурия

¹См. ниже описание отдельных нежелательных реакций.

²Нежелательная реакция также наблюдалась в исследованиях седации при проведении анестезиологического пособия.

³Частота «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».

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, как то: 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, поддерживающая доза была $\leq 0,2$ мкг/кг/ч. Литературные источники сообщали о единственном случае гипотермической брадикардии у новорожденного ребенка.

Уведомление в случае подозрения на побочные эффекты

Важно сообщать о побочных эффектах после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения риска и пользы препарата. Медицинских работников просят сообщать обо всех случаях побочных эффектов, наблюдаемых при использовании препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и/или по адресу компании, указанному ниже.

Передозировка

Симптомы

В рамках клинических исследований и пострегистрационного применения сообщалось о нескольких случаях передозировки дексметомидина. Согласно имеющимся данным скорость введения в таких случаях достигала 60 мкг/кг/ч в течение 36 мин и 30 мкг/кг/ч в течение 15 мин у 20-месячного ребенка и взрослого, соответственно. Наиболее частыми нежелательными реакциями вследствие передозировки в таких случаях были брадикардия, снижение артериального давления, повышение артериального давления, чрезмерная седация, угнетение дыхания и остановка сердца.

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследование лекарственных взаимодействий проводилось только у взрослых. Одновременное применение дексметомидина 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, принимавших лекарственные средства, вызывающие снижение артериального давления и брадикардию, например, β -адреноблокаторы, следует учитывать возможность усиления указанных эффектов (однако дополнительное усиление этих эффектов в исследовании с эсмололом было умеренным).

Особые указания

Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® предназначен для применения в условиях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, а также в операционной и при проведении диагностических вмешательств, его применение в других условиях не рекомендуется. Во время инфузии препарата должен осуществляться непрерывный мониторинг сердечной деятельности. У неинтубированных пациентов должен осуществляться мониторинг дыхания в связи с риском угнетения дыхания и, в некоторых случаях, развития апноэ (см. раздел «Побочное действие»).

Время для восстановления после применения дексмететомидина составляет около одного часа. При применении в амбулаторных условиях необходимо продолжить тщательный мониторинг в течение не менее одного часа (или в течение более долгого периода в зависимости от состояния пациента), медицинское наблюдение должно продолжаться в течение еще одного часа для того, чтобы убедиться в безопасности для пациента.

Не следует вводить препарат Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® 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 ЭВЕР Фарма® не рекомендуется применять для контролируемой пациентами седации. Соответствующие данные отсутствуют.

При применении препарата в амбулаторных условиях выписка 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 дексмететомидина, в зависимости от процедуры, применяемых лекарственных средств, возраста и состояния пациентов.

Пожилые пациенты

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.

Влияние на сердечно-сосудистую систему и меры предосторожности

Дексмететомидин снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление

(центральное симпатолитическое действие), но в более высоких концентрациях вызывает периферическую вазоконстрикцию, приводящую к повышению артериального давления (см. раздел «*Фармакодинамика*»). Вследствие этого препарат Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® не подходит пациентам с серьезной нестабильностью гемодинамики.

При введении дексмететомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии применения препарата на пациентов с частотой сердечных сокращений <60 уд./мин. 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 блокады синусового узла.

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

У пациентов с сопутствующей артериальной гипотензией (особенно рефрактерной к вазоконстрикторам), в том числе хронической, гиповолемией или сниженным функциональным резервом, как то: пациенты с тяжелой желудочковой дисфункцией и пожилые, гипотензивный эффект дексмететомидина может быть более выраженным, это требует особого внимания к таким пациентам (см. раздел «*Противопоказания*»). Снижение артериального давления, как правило, не требует особых мер, но при необходимости нужно быть готовым к снижению дозы, введению средств для восполнения объема циркулирующей крови и (или) вазоконстрикторов.

У пациентов с поражением вегетативной системы (например, вследствие травмы спинного мозга) гемодинамические эффекты после введения препарата 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 большее 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Пациенты с неврологическими заболеваниями

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 выявлено 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 % ДИ: 1,02 - 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 возможное повышение риска смерти 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.

Пациенты с прочими заболеваниями

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 дексметомидина следует учитывать возможность возникновения данного состояния.

Дексметомидин может вызывать гипертермию, которая может быть устойчивой к традиционным методам охлаждения. Лечение дексметомидином 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 дексметомидином. При возникновении полиурии рекомендуется прекратить применение дексметомидина, проверить уровень натрия в сыворотке крови и осмолярность мочи.

Дексметомидин ЭВЕР Фарма® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в мл.

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

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

Форма выпуска

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

По 2,0 мл, 4,0 мл или 10,0 мл в стеклянные флаконы прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренные пробкой из бромбутиловой резины с фторполимерным покрытием под алюминиевой предохранительной обкаткой, снабженной пластиковой крышкой типа «флип-офф».

По 5 флаконов по 2,0 мл вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 4 или 5 флаконов по 4,0 мл или 10,0 мл вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 2,0 мл в ампулы прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I с кольцом белого цвета. По 5 ампул вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

По 2,0 мл в ампулы прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I с кольцом белого цвета. По 5 ампул в блистер из ПВХ.

По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 4,0 мл в ампулы прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I с кольцом белого цвета. По 4 или 5 ампул вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

По 10,0 мл в ампулы прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I с кольцом белого цвета. По 4 или 5 ампул в блистер из ПВХ или картона.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения

ЭВЕР Валинджект ГмбХ, Обербургау 3, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрия.

Производитель

Производство готовой лекарственной формы, фасовка (первичная упаковка)

ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ, Германия

1. Отто-Шотт-Штрассе 15, 07745 Йена, Германия

2. Брюсселер Штрассе 18, 07747 Йена, Германия

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ, Германия

Брюсселер Штрассе 18, 07747 Йена, Германия.

Выпускающий контроль качества

ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ, Германия

1. Отто-Шотт-Штрассе 15, 07745 Йена, Германия

2. Брюсселер Штрассе 18, 07747 Йена, Германия

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»:

107061, Россия, г. Москва, Преображенская площадь, д.8

Тел.: (495) 933-8702

DrugSafety.ru@everpharma.com

Менеджер по регистрации лекарственных средств

Ю.Ю. Денисенко