

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 применении высоких доз преобладает периферическая вазоконстрикция, приводящая к повышению общего сосудистого сопротивления, артериального давления и к дальнейшему усилению брадикардии. Дексмедетомидин практически не обладает способностью угнетать дыхание при назначении в качестве монотерапии здоровым пациентам.

Фармакокинетика

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

Распределение

Модель распределения двухкамерная. 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 кумулируется при лечении продолжительностью до 14 дней. Связь с белками плазмы постоянна и в диапазоне концентраций от 0,85 до 85 нг/мл составляет 94 %. 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.

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 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,

СУР2D6 и СУР2C19). 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. Среднее значение 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 (22-44 недели гестации) до детей в возрасте 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 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 пациентов до и/или во время диагностических или хирургических вмешательств, то есть 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

Имеется ограниченный опыт применения дексмедетомидина у беременных женщин.

В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность. Применение дексмедетомидина во время беременности и у женщин, способных к деторождению и не

использующих контрацепцию, не рекомендуется.

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.

Влияние на фертильность

В исследованиях 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

Только для применения в условиях стационара.

Дексмететомидин должен применяться специалистами, имеющими опыт работы с пациентами отделения интенсивной терапии и проведения анестезии у пациентов в операционной/ во время диагностических манипуляций.

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)).

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 индивидуального 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 тех пор, пока не будет установлен клинический эффект дексмететомидина.

Опыт применения дексмететомидина 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. Дексмететомидин 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 дексмететомидина не достаточно изучена у детей от 0 до 11 лет. Рекомендаций по режиму не может быть дано.

Возрастная группа от 12 до 17 лет.

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

Седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании

При применении дексмететомидина 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 дексмететомидина 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 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 дексмететомидина.

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.

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/седация в сознании

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

Почечная недостаточность. Коррекция дозы обычно не требуется.

Печеночная недостаточность. Дексмететомидин 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 не достаточно изучена у детей от 0 до 18 лет. Рекомендаций по режиму не может быть дано.

Способ введения

Препарат вводится 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 % растворе декстрозы, растворе Рингера, растворе маннитола или 0,9 % растворе натрия хлорида согласно следующим рекомендациям:

Требуемая концентрация 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

Требуемая концентрация 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 раствор необходимо визуально проверить на наличие механических включений или изменение цвета раствора.

Препарат фармацевтически совместим со следующими лекарственными препаратами: раствор Рингера лактата, 5 % раствор декстрозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % раствор маннитола, тиопентал натрия, этomidат, векурония бромид, панкурония бромид, сукцинилхолин, атракурия безилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиррония

бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, дофамин, норэпинефрин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат, плазмозамещающие средства. После разведения раствор хранят при температуре от 2 до 8 °С в течение 24 ч. Неиспользованный препарат уничтожается в соответствии с требованиями законодательства.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

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

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

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

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

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями при применении дексмедетомидина во время седации при амбулаторных вмешательствах являются:

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

Резюме по нежелательным реакциям

Частота побочных реакций определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения:

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:	($< 1/10\ 000$)

Нарушения метаболизма и питания

Часто:	гипергликемия, гипогликемия
Нечасто:	метаболический ацидоз, гипоальбуминемия

Психические расстройства

Часто:	ажитация
Нечасто:	галлюцинации

Нарушения со стороны сердца

Очень часто:	брадикардия
Часто:	ишемия и инфаркт миокарда, тахикардия
Нечасто:	атриовентрикулярная блокада I степени, снижение сердечного выброса

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: снижение или повышение артериального давления

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: угнетение дыхания*

Нечасто: одышка, апноэ

Желудочно-кишечные нарушения

Часто:	тошнота, рвота, сухость во рту
Нечасто:	вздутие живота

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто:	синдром «отмены», гипертермия
Нечасто:	неэффективность лекарственного препарата, жажда

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: полиурия

* - частота «часто» в исследовании седации в условиях реанимации.

Клинически значимые снижение артериального давления и брадикардия должны быть купированы, как указано в разделе «Особые указания».

У относительно здоровых лиц, не находящихся в отделении интенсивной терапии, введение дексметомидина иногда приводило к остановке синусового узла. Симптомы

купировались при подъеме ног выше уровня головы и введении м-холиноблокаторов, таких как атропин и гликопиррония бромид.

В отдельных случаях у пациентов с предшествующей брадикардией она прогрессировала до эпизодов асистолии.

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 дексмедетомидина с целью седации до 5 суток у подростков (12-17 лет) был сходным с профилем взрослых.

Проводилась оценка лечения детей старше 1 месяца, преимущественно после операции, в отделении интенсивной терапии, продолжительностью до 24 ч; был продемонстрирован профиль безопасности, сопоставимый профилю у взрослых. Данные по применению у новорожденных (22-44 недели гестации) ограничены и доступны только для поддерживающей дозы $\leq 0,2$ мкг/кг/ч. В литературе описан единичный случай гипотермической брадикардии у новорожденного.

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

Лечение

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

Ожидаемые эффекты являются, главным образом, сердечно-сосудистыми и должны купироваться согласно клиническим показаниям (см. раздел «*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 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, 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 или 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 пациента.

Не следует вводить препарат Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® болюсно и не рекомендуется использовать нагрузочную дозу в условиях ОАРИТ. Допускается одновременное использование альтернативного седативного средства, особенно в первые часы лечения острого возбуждения или во время проведения медицинских процедур.

Во время седации при проведении анестезиологического пособия можно применять малые дозы болюсных инъекций другого седативного средства для быстрого достижения желаемого уровня седации.

Некоторые пациенты, получающие дексмететомидин, легко пробуждались и быстро шли на контакт после физической или вербальной стимуляции. При отсутствии других клинических симптомов данный признак изолированно не должен рассматриваться как неэффективность препарата.

Обычно 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.

Препарат Дексмедетомидин 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 занятия другими потенциально опасными видами деятельности и, если возможно, избегать применения других средств, которые могут оказывать седативный эффект (например, бензодиазепины, опиоиды, алкоголь) в течение достаточного времени в соответствии с наблюдаемыми эффектами дексмедетомидина, в зависимости от процедуры, применяемых лекарственных средств, возраста и состояния пациентов.

Пожилые пациенты

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

Влияние на сердечно-сосудистую систему и меры предосторожности

Дексмедетомидин снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление (центральное симпатолитическое действие), но в более высоких концентрациях вызывает периферическую вазоконстрикцию, приводящую к повышению артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). Вследствие этого препарат Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма® 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 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 остановки синусового узла. 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 дексмедетомидина 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 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 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 дексмедетомидин 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 дексмедетомидина 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 дексмедетомидина 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 дексмедетомидин может снижать церебральный кровоток и внутричерепное давление.

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 дексмедетомидина следует учитывать возможность возникновения данного состояния.

Дексмедетомидин может вызывать гипертермию, которая может быть устойчивой к традиционным методам охлаждения. Лечение дексмедетомидином следует прекратить в случае длительной необъяснимой лихорадки и не рекомендуется применять пациентам, предрасположенным к злокачественной гипертермии.

Препарат Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма® содержит менее 1 ммоль (около 3,5 мг) натрия, т. е. он практически не содержит натрия.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

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.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

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, Отто-Шотт штрассе 15, 07745 Йена, Германия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ, Брюсселер штрассе 18, 07747 Йена, Германия.

Выпускающий контроль качества

ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ, Отто-Шотт штрассе 15, 07745 Йена, Германия.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»:

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

Тел.: (495) 933-8702

Факс: (495) 933-8715

DrugSafety.ru@everpharma.com