

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДЕКСДОР®

(дексмететомидин)

Регистрационный номер**Торговое наименование**

Дексдор®

Международное непатентованное наименование

Дексмететомидин

Химическое наименование

1*H*-имидазол-4-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-(*S*)-гидрохлорид (2) (+)-4-[(*S*)- α ,2,3-триметилбензил]-имидазола гидрохлорид.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Активное вещество: дексмететомидина гидрохлорид — 118 мкг, эквивалентный дексмететомидину — 100 мкг.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид — 8,83 мг, вода для инъекций — до 1 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Седативное средство

Код АТХ

N05CM18

Фармакодинамика

Дексмететомидин является селективным агонистом α 2-адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом, реализующимся за счет снижения высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями. Седативный эффект опосредован снижением возбуждения в голубоватом месте — ядре с преобладанием норадренергических нейронов, расположенном в стволе головного мозга. Дексмететомидин обладает

анальгезирующим действием и способен снижать потребность в анестезирующих и анальгезирующих средствах. Сердечно-сосудистые эффекты носят дозозависимый характер: при низкой скорости инфузии преобладают центральное влияние, приводящее к снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления; при высоких дозах преобладает вазоконстрикторное действие, приводящее к повышению общего сосудистого сопротивления и артериального давления, но дальнейшему усилению брадикардии.

Дексмететомидин практически не обладает способностью угнетать дыхание.

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 он 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, max — 3,68 ч) 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 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 93 л и Cl — приблизительно 43 л/кг. В диапазоне доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/ч фармакокинетика дексмететомидина линейна, он не кумулирует при лечении, длящемся на протяжении 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 α_1 -кислым гликопротеином, сывороточный альбумин является основным белком, с которым дексмететомидин связывается в плазме.

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 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 Р450 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 опосредуется рядом изоферментов цитохрома Р450 (СУР2А6, СУР1А2, СУР2Е1, СУР2D6 и СУР2С19). 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 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.

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 составляли соответственно 59, 51 и 32 % от наблюдаемых у здоровых добровольцев. Средний $T_{1/2}$ у лиц с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью удлинялся до 3,9, 5,4 и 7,4 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 у детей от 2 месяцев до 17 лет ограничены. $T_{1/2}$ дексмететомидина, вероятно, сравним со взрослыми. В возрастных группах 2–20 месяцев и 2–6 лет скорректированный по массе тела плазменный клиренс выше (1,2 и 1 л/ч/кг соответственно), но снижается в более старшем возрасте (0,8 л/ч/кг) и сопоставим со взрослыми (0,5–0,6 л/ч/кг). Вследствие незрелости у детей младше 2 месяцев плазменный клиренс может быть ниже.

Показания к применению

Седация у взрослых пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале агитации-седации Ричмонда).

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Атриовентрикулярная блокада II–III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма).

Неконтролируемая артериальная гипотензия.

Острая цереброваскулярная патология.

Детский возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватные данные о применении дексмететомидина у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека не известен. Дексдор® может применяться во время беременности, если только это крайне необходимо.

Период грудного вскармливания

Согласно имеющимся данным дексмететомидин или его метаболиты проникают в грудное молоко крыс. Не исключен риск для находящихся на грудном вскармливании детей. Принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для матери, необходимо либо отказаться от грудного вскармливания, либо прекратить введение препарата.

Фертильность

В исследованиях фертильности на крысах дексмететомидин не оказывал влияния на мужскую и женскую фертильность.

Способ применения и дозы

Только для стационара.

Дексдор® должен применяться специалистами, имеющих опыт лечения пациентов в условиях интенсивной терапии.

Пациентов, которым проводится искусственно вентиляция легких можно переводить на дексмететомидин с начальной скоростью инфузии 0,7 микрограмм/кг/ч с последующей постепенной коррекцией дозы в пределах 0,2–1,4 микрограмм/кг/ч с целью достижения необходимой глубины седации (в зависимости от реакции пациента). Для ослабленных пациентов начальная скорость инфузии может быть снижена. Дексмететомидин является мощным средством, поэтому скорость его введения приводится в расчете на часы. После коррекции дозы в течение одного часа может не достигаться целевая глубина седации.

Не рекомендуется превышать максимальную дозу 1,4 микрограмм/кг/ч. Пациенты, у которых адекватный седативный эффект не достигнут на максимальной дозе препарата, должны быть переведены на альтернативное седативное средство.

Введение насыщающей дозы препарата не рекомендуется, так как при этом повышается частота нежелательных лекарственных реакций. До наступления клинического эффекта после введения препарата Дексдор® допускается применение пропофола или мидазолама.

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Коррекции дозы обычно не требуется.

Почечная недостаточность. Коррекции 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»).

Детский возраст. Эффективность и безопасность у детей в возрасте до 18 лет не установлена.

Способ введения

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

Приготовление раствора

С целью достижения рекомендуемой концентрации (4 микрограмм/мл) Дексдор® допустимо разводить в 5 %-ном растворе декстрозы, растворе Рингера, маннитоле или 0,9 %-ном растворе натрия хлорида. Ниже

представлена таблица объема концентрата и необходимого объема инфузионной среды

Объем препарата Дексдор [®] , концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 микрограмм/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

Приготовленный раствор следует осторожно встряхнуть для полного смешения его компонентов.

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

Дексдор[®] 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, суксаметоний, атракурия безилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиррония бромид, фенилэфрин, атропин, допамин, норэпинефрин, добутамин, мидазолам, морфин, фентанил, плазмозамещающие средства.

Неиспользованный препарат должен уничтожаться в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Резюме по профилю безопасности

Наиболее частыми сообщаемыми нежелательными лекарственными реакциями в ответ на введение дексмедетомидина являются снижение или повышение артериального давления и брадикардия, возникающие соответственно приблизительно у 25, 15 и 13 % пациентов.

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

Табличное резюме по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, получены по результатам клинических исследований у 3 137 рандомизированных пациентов отделения интенсивной терапии (1 879 вводили дексмедетомидин, 864 — активный контроль и 394 — плацебо).

Нежелательные реакции сгруппированы по частоте с использованием следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $1 \geq 100$ 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 нарушения

Часто: агитация.

Нечасто: галлюцинации.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: брадикардия*.

Часто: ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия.

Нечасто: атриовентрикулярная блокада I степени, снижение сердечного выброса.

Сосудистые нарушения

Очень часто: снижение* или повышение артериального давления*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки или средостения

Нечасто: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Нечасто: вздутие живота.

Общие нарушения и нарушения в месте введения

Часто: синдром «отмены», гипертермия.

Нечасто: неэффективность лекарственного средства, жажда

* См. ниже описание отдельных нежелательных реакций.

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 остановке синусового узла. Симптомы купировались при подъеме ног (выше уровня головы) и введение м-холиноблокаторов, как то 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

Опыт применения у детей ограничен, большинство данных получено по результатам краткосрочных исследований. В литературе описан единичный случай гипотермической брадикардии у новорожденного.

Передозировка

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 лекарственными реакциями вследствие передозировки в таких случаях были брадикардия, снижение артериального давления, чрезмерная седация, сонливость и остановка сердца.

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

Ожидаемые эффекты являются, главным образом, сердечно-сосудистыми и должны купироваться согласно клиническим показаниями (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 бромида. В отдельных случаях тяжелой передозировки, сопровождавшейся остановкой сердца, требовалось проведение реанимационных мероприятий. Ни один из случаев передозировки не закончился летальным исходом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследование лекарственных взаимодействий проводилось только у взрослых.

Одновременное применение дексметомидина со средствами для анестезии, седативными, снотворными средствами и наркотическими анальгетиками, скорее всего, будет приводить к усилению их эффекта. Данное предположение подтверждено исследованиями 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.

В исследованиях на микросомах печени человека изучалась способность дексмететомидина ингибировать цитохром P450, включая изофермент CYP2B6. Согласно исследованиям *in vitro* существует потенциальная возможность взаимодействия между дексмететомидин и субстратами (главным образом изофермента CYP2B6) *in vivo*.

По результатам исследований *in vitro* дексмететомидин индуцировать изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4, такая возможность в исследованиях *in vivo* не исключается.

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).

Особые указания

Дексдор[®] предназначен для применения в условиях интенсивной терапии, его применение в других условиях не рекомендуется. Во время инфузии препарата должен осуществляться непрерывный мониторинг сердечной деятельности. У неинтубированных пациентов должен осуществляться мониторинг дыхания.

Дексдор[®] не должен применяться в качестве средства индукции интубации или для обеспечения седации при применении миорелаксантов.

Дексдор[®] 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»). Обычно Дексдор[®] не вызывают глубокую седацию, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого Дексдор[®] не подходит пациентам с непереносимостью такого профиля действия, например, тем, кому требуется глубокая седация или с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Вследствие того, что не следует вводить насыщающую дозу препарата или вводить его болюсно, необходимо использовать альтернативные методы немедленного контроля ажитации или во время проведения процедур, особенно в течение первых часов применения препарата.

При введении дексмедетомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии препарата у пациентов с частотой сердечных сокращений <60 ограничены, поэтому таким пациентам требуется оказание усиленного ухода. Брадикардия, как правило, не требует лечения, но обычно хорошо купируется введением м-холиноблокаторов и при снижении дозы препарата. Пациенты, занимающиеся спортом и имеющие низкую частоту сердечных сокращений, могут быть особенно чувствительны к отрицательному хронотропному эффекту агонистов α_2 -адренорецепторов; были описаны случаи 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 препарата Дексдор® может быть более выраженным, это требует особого ухода за такими пациентами (см. раздел «Противопоказания»). Снижение артериального давления, как правило, не требует особых мер, но при необходимости необходимо быть готовым к снижению дозы, введению средств для восполнения объема циркулирующей крови и (или) вазоконстрикторов.

У пациентов с поражением периферической автономной нервной системы (например, вследствие травмы спинного мозга) гемодинамические эффекты после введения препарата Дексдор® могут быть более выраженными и требовать особого ухода.

При введении нагрузочной дозы дексмедетомидина наблюдалось транзиторное повышение артериального давления с одновременным периферическим вазоконстрикторным эффектом, поэтому введение нагрузочной дозы не рекомендуется.

Лечение повышенного артериального давления, как правило, не требуется, однако следует рассмотреть возможность снижения скорости введения препарата.

Очаговая вазоконстрикция при повышенной концентрации может иметь большее значение у пациентов с ишемической болезнью сердца или тяжелыми цереброваскулярными заболеваниями, за такими пациентами следует установить пристальное наблюдение. У пациентов с признаками ишемии миокарда или головного мозга следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата или отмены его введения.

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

У некоторых пациентов, получающих Дексдор®, наблюдалось легкое пробуждение и они быстро приходили в сознание после стимуляции. При

отсутствии других клинических симптомов данный признак изолированно не должен рассматриваться как неэффективность препарата.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует соблюдать осторожность, так как избыточное введение препарата как результат сниженного клиренса дексмедетомидина может привести к повышению риска нежелательных реакций и чрезмерной седации.

Дексдор[®], по всей вероятности, не подавляет судорожную активность, и поэтому не должен применяться в монотерапии при эпилептическом статусе.

Опыт применения препарата Дексдор[®] при таких тяжелых неврологических состояниях как травма головы и послеоперационный период после нейрохирургических операций ограничен, поэтому он должен применяться при таких состояниях с осторожностью, особенно при необходимости глубокой седации. При выборе терапии следует учитывать, что Дексдор[®] снижает церебральный кровоток и внутричерепное давление.

При резкой отмене агонистов α_2 -адренорецепторов после длительного их применения в редких случаях возникал синдром «отмены». При развитии ажитации и повышения артериального давления сразу после отмены дексмедетомидина следует учитывать возможность возникновения данного состояния.

Безопасность применения дексмедетомидина у лиц, склонных к злокачественной гипертермии, не установлена, поэтому применение препарата при этом состоянии не рекомендуется. При развитии устойчивой необъяснимой лихорадки следует прекратить применение препарата Дексдор[®].

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

Препарат назначается только в условиях стационара.

Форма выпуска

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

Ампулы из бесцветного стекла типа I по 2 мл.

Флаконы из бесцветного стекла типа I по 4 мл или 10 мл.

По 5 или 25 ампул в картонной пачке.

По 1 флакону 4 мл или 10 мл в картонной пачке.

СРОК годности

3 года – для раствора в ампулах.

2 года – для раствора во флаконах.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

После разведения раствор хранят при температуре от 2 до 8°С в течение 24 ч.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

«Орион Корпорейшн Орион Фарма».

02200 Эспоо, Финляндия.

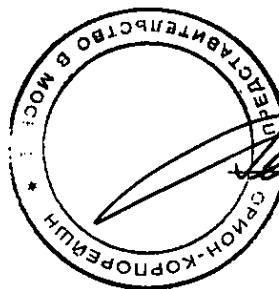
Представительство в Москве

119034, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3

тел.: (495) 363-50-73,

факс: (495) 363-50-74

Орион Корпорейшн
Руководитель регуляторного
отдела



Ракант А.З.