



ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма®

Торговое наименование: Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма®

Международное непатентованное наименование: дексмедетомидин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество: дексмедетомидина гидрохлорид 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: Психолептики. Другие снотворные и седативные средства.

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.

Показание 1 (Седация у взрослых пациентов, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS))

В плацебо контролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в послеоперационном отделении интенсивной терапии, ранее интубированных и седированных с помощью мидазолама или пропофола, дексмететомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации (мидазолам или пропофол) и опиоидах в течении 24 ч. Большинство пациентов, получавших дексмететомидин, не нуждались в дополнительной седации. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии дексмететомидина.

Дексмететомидин был сходным с мидазоламом (отношение рисков 1,07; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,971, 1,176) и пропофолом (отношение рисков 1,00; 95 % ДИ 0,922, 1,075) по времени пребывания в целевом диапазоне седации у преимущественно терапевтических пациентов отделения интенсивной терапии, нуждавшихся в длительной от легкой до умеренной седации (RASS от 0 до -3) в течении 14 дней. Дексмететомидин сокращал длительность искусственной вентиляции легких по сравнению с мидазоламом и время до экстубации трахеи по сравнению с пропофолом и мидазоламом. Пациенты, получавшие дексмететомидин, легче просыпались, лучше сотрудничали с персоналом и лучше сообщали об интенсивности боли по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам или пропофол.

У пациентов, получавших дексмететомидин, чаще развивались артериальная гипотензия и брадикардия, но реже тахикардия по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам, 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 нежелательных 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 седировать стандартными методами

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

незамедлительно по сравнению с пациентами, которые переключались на другой седативный метод.

Доказательство эффективности у детей было выявлено в дозо-контролируемом исследовании в отделении интенсивной терапии на большой послеоперационной популяции 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 ч, но не превышающем 24 ч. Данные по лечению препаратом свыше 24 ч недоступны.

Данные для новорожденных (рожденные на 28 – 44 неделе беременности) очень ограничены и охватывают только использование низких доз ($\leq 0,2$ мкг/кг/ч). Новорожденные могут быть особенно чувствительными к брадикардическому эффекту препарата при наличии гипотермии и при состояниях, когда сердечный выброс зависит от частоты сердечных сокращений.

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

Показание 2 (седация у неинтубированных пациентов до и/или во время диагностических или хирургических манипуляций, например, при амбулаторных вмешательствах/седации с сохраненным сознанием)

Безопасность и эффективность дексмететомидина для седации у неинтубированных пациентов до и/или во время хирургических или других медицинских вмешательств оценивали в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях.

- В исследовании 1 изучали седативные свойства дексмететомидина у пациентов под контролируемой анестезией при различных хирургических или других медицинских вмешательствах и определяли долю пациентов, которым для достижения желаемой глубины седации не требовалось дополнительной седации мидазоламом; при этом применялась шкала оценки активности и седации OAA/S.

После рандомизации пациентам проводили нагрузочную инфузию дексмететомидина в дозе 1 мкг/кг (n=129) или 0,5 мкг/кг (n=63) или плацебо

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

(физиологический раствор) (n=63) в течение 10 минут, после чего проводили поддерживающую инфузию с начальной дозой 0,6 мкг/кг/ч. Дозу поддерживающей инфузии исследуемого препарата могли титровать с в диапазоне от 0,2 мкг/кг/ч до 1 мкг/кг/ч для достижения желаемого уровня седации (≤ 4 по шкале оценки активности и седации OAAS). При необходимости пациентам могли вводить мидазолам для достижения или поддержания необходимого уровня седации по шкале оценки активности и седации OAAS. По достижении желаемого уровня седации выполняли местную анестезию. Демографические характеристики группы дексмедетомидина и группы плацебо были сопоставимы.

По результатам оценки эффективности было продемонстрировано, что для седации неинтубированных пациентов дексмедетомидин более эффективен, чем плацебо. 54 % пациентов, получавших дексмедетомидин в дозе 1 мкг/кг, и 40 % пациентов, получавших дексмедетомидин в дозе 0,5 мкг/кг, не нуждались в дополнительной седации мидазоламом, по сравнению с 3 % пациентов, получавших плацебо.

- В исследовании 2 изучали применение дексмедетомидина для оптоволоконной интубации взрослых пациентов в сознании перед хирургическими или диагностическими манипуляциями. Седативные свойства дексмедетомидина исследовали при помощи сравнения долей пациентов, которым для достижения глубины седации ≥ 2 по шкале оценки седации Ramsay не требовалось дополнительной седации мидазоламом. Пациенты были рандомизированы и получали нагрузочную инфузию дексмедетомидина с дозой 1 мкг/кг (n=55) или плацебо (физиологический раствор (n=50)) в течение 50 минут, после чего им проводили поддерживающую инфузию с фиксированной дозой 0,7 мкг/кг/ч. По достижении желаемого уровня седации выполняли местную анестезию дыхательных путей. При необходимости пациенты получали мидазолам для достижения и/или поддержания уровня седации ≥ 2 по шкале оценки седации Ramsay.

Демографические характеристики группы дексмедетомидина и группы плацебо были сопоставимы.

По результатам оценки эффективности было продемонстрировано, что для седации неинтубированных пациентов дексмедетомидин эффективнее, чем плацебо. 53 %

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

пациентов, получавших дексмедетомидин, не нуждались в дополнительной седации мидазоламом, по сравнению с 14 % пациентов, получавших плацебо.

Фармакокинетика

Фармакокинетика дексмедетомидина 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 дексмедетомидин 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 дексмедетомидина 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/кг. В диапазоне доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/ч фармакокинетика дексмедетомидина линейна, он не кумулируется при лечении продолжительностью до 14 дней. Связь с белками плазмы постоянна и диапазоне концентраций от 0,85 до 85 нг/мл и составляет 94 %. Дексмедетомидин связывается как с сывороточным альбумином человека, так и с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином, сывороточный альбумин является основным белком, с которым дексмедетомидин связывается в плазме крови.

Метаболизм и выведение

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

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 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 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 % неизменного 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Данные по детям, от новорожденных (рожденных на 28-44 неделе беременности) 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, 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 манипуляций, например, при амбулаторных вмешательствах/седации с сохраненным сознанием.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- Атриовентрикулярная блокада II-III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма);
- Неконтролируемая артериальная гипотензия;
- Острое нарушение мозгового кровообращения;
- Дети до 18 лет, т.к. имеющиеся данные не позволяют оценить эффективность и безопасность у данной категории пациентов.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Применение при беременности и в период грудного вскармливания*Беременность*

Имеется ограниченный опыт применения дексмететомидина у беременных женщин.

В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность. Применение дексмететомидина во время беременности и у женщин, способных к деторождению и не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Период грудного вскармливания

На основании имеющихся данных дексмететомидин или его метаболиты проникают в грудное молоко крыс. Не исключен риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. Необходимо либо отказаться от грудного вскармливания, либо прекратить применение препарата. При этом следует принимать во внимание как пользу грудного вскармливания для ребенка, так и пользу лечения для матери.

Влияние на фертильность

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

Способ применения и дозы

Для седации у взрослых пациентов, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, которым необходима глубина седации которая 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 назначаться только специалистами, имеющими опыт работы с пациентами отделения интенсивной терапии.

Дозировка для взрослых

Пациентов, которым уже проведена интубация и которые находятся в состоянии седации, 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. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть более низкую начальную скорость инфузии. Дексмететомидин является сильнодействующим средством, поэтому скорость его введения проводится в расчете на один час. После коррекции дозы для достижения нового стабильного уровня седации (равновесное состояние) может потребоваться до одного часа.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Максимальная доза

Максимальная доза препарата 1,4 мкг/кг/ч не должна быть превышена. Пациенты, не достигающие должного уровня седации при максимальной дозировке препарата, должны быть переведены на альтернативный седативный препарат.

Использование нагрузочной дозы дексметомидина при седации в отделениях интенсивной терапии не рекомендуется и связано с увеличением частота нежелательных реакций. При необходимости можно вводить пропофол или мидазолам до тех пор, пока не будет установлен клинический эффект дексметомидина.

Продолжительность

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

Седация у неинтубированных пациентов до и/или во время диагностических или хирургических манипуляций, например, при амбулаторных вмешательствах/седации с сохраненным сознанием.

Если дексметомидин применяется для седации с сохраненным сознанием, за пациентами должен наблюдать медицинский работник, не принимающий участие в проведении хирургического вмешательства. Следует проводить непрерывное наблюдение за пациентами на предмет развития артериальной гипотензии, артериальной гипертензии, брадикардии, угнетения дыхания, обструкции дыхательных путей, апноэ, одышки и/или гипоксии (см. раздел «Побочное действие»).

Необходимо иметь доступ к дополнительной подаче кислорода и при необходимости осуществить ее. Необходимо проводить непрерывный мониторинг уровня насыщения крови кислородом.

Препарат Дексметомидин ЭВЕР Фарма® применяется в виде нагрузочной инфузии и следующей за ней поддерживающей инфузии. В зависимости от вида манипуляции для достижения желаемого клинического эффекта может быть необходимо применение местной анестезии или анальгезии. При болезненных вмешательствах, или если требуется глубокая седация, рекомендуется применение дополнительных анальгетиков или седативных средств (например, опиоиды, мидазолам или пропофол).

Индукция седации:

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- У взрослых пациентов: нагрузочная инфузия дозой 1,0 мкг/кг в течение 10 минут. При менее инвазивных вмешательствах, например, в офтальмологической хирургии, достаточно нагрузочной инфузии дозой 0,5 мкг/кг в течение 10 минут.

Поддержание седации:

- У взрослых пациентов: как правило, поддерживающая инфузия начинается с дозы 0,6 мкг/кг/час, а затем при помощи титрования осуществляется постепенный подбор дозы в пределах от 0,2 до 1,0 мкг/кг/час для достижения желаемого клинического эффекта. Скорость поддерживающей инфузии следует настраивать, исходя из желаемого уровня седации.

Особые группы населения

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы обычно не требуется. Пожилые пациенты имеют повышенный риск развития гипотензии, но ограниченные данные, полученные при седации во время манипуляции, не предполагают четкой зависимости от дозы.

Почечная недостаточность

Для пациентов с почечной недостаточностью 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 применения в педиатрической практике в возрасте от 0 до 18 лет не установлены, поэтому детям не применяют.

Способ применения

Препарат следует применять только в виде разведенной внутривенной инфузии с использованием контролируемого инфузионного оборудования. Ампулы и флаконы предназначены только для индивидуального применения одному пациенту.

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

Приготовление раствора

С целью достижения рекомендуемой концентрации (4 мкг/мл или 8 мкг/мл) препарат разводят 5 % раствором глюкозы, раствором Рингера, раствором маннитола или 0,9 % раствором натрия хлорида согласно следующим рекомендациям:

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Требуемая концентрация 4 мкг/мл

Объем препарата Дексмедетомидин 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 Дексмедетомидин 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.

Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма® совместим со следующими внутривенными жидкостями и препаратами: раствор Рингера лактата, 5 % раствор глюкозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % раствор маннитола, тиопентал натрия, этомидат, векурония бромид, панкурония бромид, сукцинилхолин, атракурия безилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиррония бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, дофамин, норадреналин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат и заменители плазмы.

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие*Резюме профиля безопасности*

Показание 1: Седация у взрослых пациентов, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS)).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Наиболее частыми сообщаемыми нежелательными реакциями при применении дексмететомидина у пациентов, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, являются снижение или повышение артериального давления и брадикардия, возникающие у приблизительно 25, 15 и 13 % пациентов, соответственно.

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

Показание 2: Седация у неинтубированных пациентов до и/или во время диагностических или хирургических манипуляций, например, при амбулаторных вмешательствах/седации с сохраненным сознанием.

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями при применении дексмететомидина при амбулаторных вмешательствах являются перечисленные ниже (протоколы исследований фазы III содержали заранее определенные пороги для сообщений об изменениях артериального давления, частоты дыхания и частоты сердечных сокращений AEs):

- Снижение артериального давления (55 % в группе пациентов, получавших дексмететомидин, и 30 % в группе плацебо, получающих мидазолам и фентанил);
- Угнетение дыхания (38 % в группе пациентов, получавших дексмететомидин, и 35 % в группе плацебо, получающих мидазолам и фентанил);
- Брадикардия (14 % в группе пациентов, получавших дексмететомидин, и 4 % в группе плацебо, получающих мидазолам и фентанил).

Табличное 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 $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Редко:	(от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Очень редко:	($< 1/10000$)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В таблице представлены нежелательные реакции по частоте возникновения, в порядке убывания тяжести.

Классификация по системам органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипергликемия, гипогликемия	Метаболический ацидоз, гипоальбуминемия			
Нарушения со стороны психики		Ажитация	Галлюцинации			
Нарушения со стороны сердца	Брадикардия	Ишемия и инфаркт миокарда, тахикардия	Атриовентрикулярная блокада I степени, снижение сердечного выброса			
Нарушения со стороны сосудов	Снижение или повышение артериального давления					
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Угнетение дыхания		Одышка, апноэ			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, рвота, сухость во рту	Вздутие живота			
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Синдром отмены, гипертермия	Неэффективность лекарственного препарата, жажда			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей						Полиурия

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

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 дексмететомидина иногда приводило к остановке синусового узла. Симптомы купировались при подъеме ног выше уровня головы и введении м-холиноблокаторов, 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

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 (рожденных на 28–44-й неделе беременности) 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 дексмететомидина. 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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Лечение

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

Ожидаемые эффекты являются, главным образом, сердечно-сосудистыми и должны купироваться согласно клиническим 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 бромидом. 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 vitro* -- 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

У пациентов, принимавших 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

Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® предназначен для применения в условиях интенсивной терапии, в операционной или при диагностических вмешательствах, 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»).

Период восстановления после введения дексмететомидина составляет около одного часа. При применении дексмететомидина у амбулаторных пациентов в зависимости от индивидуального состояния пациента следует обеспечить тщательное наблюдение, как минимум, на этот период. Для обеспечения безопасности пациента медицинское наблюдение следует осуществлять, как минимум, еще один час.

Препарат Дексмететомидин ЭВЕР Фарма® не следует вводить болюсно. При лечении в отделении интенсивной терапии также не следует вводить нагрузочную дозу препарата. Необходимо использовать альтернативные методы немедленного контроля ажитации, особенно при лечении в отделении интенсивной терапии в течение первых часов применения препарата.

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

Дексмететомидин не должен применяться в качестве средства индукции интубации или для обеспечения седации при применении миорелаксантов.

В отличие от некоторых других седативных средств, дексмететомидин не обладает противосудорожным действием и, следовательно, не подавляет судорожную активность.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Препарат Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма® не рекомендуется применять для седации, контролируемой пациентом. В настоящее время данных недостаточно.

При применении в амбулаторных условиях, в зависимости от типа вмешательства, сопутствующей лекарственной терапии, возраста и состояния, пациенту следует разъяснить следующее:

- Покидать учреждение, в котором проводилось вмешательство, можно только в сопровождении;
- Сообщить, когда пациент снова сможет заниматься видами деятельности, требующими квалификации или представляющими опасность, например, управлять транспортным средством;
- Применение седативных средств (например, бензодиазепинов, опиоидов, алкоголя).

Пожилые пациенты

При применении дексмедетомидина у пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность. Пациенты старше 65 лет при применении дексмедетомидина более подвержены развитию артериальной гипотензии. Следует 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»). Обычно дексмедетомидин не вызывает глубокую седацию, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого препарат Дексмедетомидин ЭВЕР Фарма® не подходит пациентам, нуждающимся в глубокой седации, а также пациентам с серьезной нестабильностью гемодинамики.

У пациентов с брадикардией в анамнезе дексмедетомидин следует применять с осторожностью. Данные о влиянии препарата у пациентов с частотой сердечных сокращений <60 ограничены, поэтому такие пациенты нуждаются в особом контроле и наблюдении.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказа Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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, например, пациенты с тяжелой желудочковой дисфункцией и пожилые, гипотензивный эффект дексмететомидина может быть более выраженным, поэтому за такими пациентами требуется особый уход (см. раздел «Противопоказания»). Снижение артериального давления, как правило, не требует особых мер, но при необходимости 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 с одновременным периферическим вазоконстрикторным действием дексмететомидина, поэтому введение нагрузочной дозы не рекомендуется. Лечение повышенного артериального давления, как правило, не требуется, однако может быть рекомендовано снижение 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 непрерывный контроль. У пациентов с признаками ишемии миокарда или головного мозга следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата или отмены его введения.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с неврологическими заболеваниями

Опыт применения дексмететомидина при таких тяжелых неврологических состояниях, как травма головы и послеоперационный период после нейрохирургических операций ограничен, поэтому он должен применяться при таких состояниях с осторожностью,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

особенно при необходимости глубокой седации. При выборе терапии следует учитывать, что дексмететомидин снижает 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 дексмететомидина следует учитывать возможность возникновения данного состояния.

Безопасность применения дексмететомидина 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.

Следует соблюдать осторожность при назначении дексмететомидина вместе со спинальной или эпидуральной анестезией из-за возможности повышенного риска развития гипотонии или брадикардии.

Препарат Дексмететомидин 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

Препарат назначается только в условиях стационара.

Форма выпуска

По 2,0 мл в ампулах прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I с кольцом белого цвета.

По 5 ампул в картонных ячейках в картонной коробке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

По 5 ампул в блистерах, по 5 блистеров из ПВХ в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Продемонстрирована физическая и химическая стабильность во время применения в течение 24 часов при температуре 25°C.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

С микробиологической точки зрения препарат следует применять немедленно. Если не применить его немедленно, срок хранения и условия хранения во время применения являются ответственностью пользователя и обычно не превышают 24 часов при температуре от 2 до 8°C, за исключением случаев, когда разведение происходит в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Компания держатель регистрационного удостоверения

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

Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик (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.

Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

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

Наименование и адрес организации, уполномоченной на принятие претензий от потребителей

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»:

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

Тел.: (495) 933-8702

Факс: (495) 933-8715

DrugSafety.ru@everpharma.com

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--