

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДЕКСМЕДЕТОМИДИН

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дексмедетомидин

Международное непатентованное наименование: дексмедетомидин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 мл:

Действующее вещество:

Дексмедетомидина гидрохлорид 118,00 мкг

эквивалентный дексмедетомидину 100,00 мкг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид 9,00 мг

Вода для инъекций до 1 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, 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. Дексмедетомидин обладает анальгезирующим действием и способен снижать потребность в анестезирующих и анальгезирующих средствах. Сердечно-сосудистые эффекты носят дозозависимый характер: при низкой скорости инфузии преобладает центральное влияние, приводящее к снижению частоты

сердечных сокращений и артериального давления; при высоких дозах преобладает вазоконстрикторное действие, приводящее к повышению общего сосудистого сопротивления, артериального давления, но к дальнейшему усилению брадикардии.

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

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 часа (min – 1,35 часа; max – 3,68 часа) и среднее значение равновесного объема распределения (V_{ss}) приблизительно равно 1,16-2,15 л/кг (90-151 л). Среднее значение плазменного клиренса (Cl) – 0,46-0,73 л/ч/кг (35,7-51,1 л/ч). Средняя масса тела, характерная для указанных V_{ss} и Cl равнялась 69 кг.

Плазменная фармакокинетика дексмететомидина у пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) после введения препарата > 24 часов сопоставима. Расчетные фармакокинетические параметры: $T_{1/2}$ приблизительно равен 1,5 часа, 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, продолжительностью до 14 дней. Связь с белками плазмы дексмететомидина – 94 %. Степень связывания с белками плазмы постоянна в диапазоне концентраций от 0,85 до 85 нг/мл. Дексмететомидин связывается как с сывороточным альбумином человека, так и с 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 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 происходит с участием ряда изоферментов цитохрома Р450 (СУР2А6, СУР1А2, СУР2Е1, СУР2D6 и СУР2С19). Эти метаболиты не обладают значимой фармакологической активностью.

После внутривенного введения радиоактивно меченного 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 пациентов

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 часа 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 дексметомидина не изменяется.

Данные по детям от новорожденных (рожденных на 28-44 неделе беременности) до детей возраста 17 лет ограничены. Период полувыведения ($T_{1/2}$) дексметомидина у детей (от 1 месяца до 17 лет) соответствует наблюдаемому у взрослых, но у новорожденных (до 1 месяца) наблюдается более длинный период. В возрастных группах от 1 месяца до 6 лет, период плазменного клиренса с поправкой на массу тела был длительнее, но у детей старшего возраста наблюдался более короткий период. У новорожденных (до 1 месяца) период плазменного клиренса с поправкой на массу тела оказался короче (0,9 л/ч/кг), чем в старших группах в связи с незрелостью. Имеющиеся данные представлены в следующей таблице:

Возраст	N	Среднее значение (СИ 95%)	
		Cl (л/ч/кг)	$T_{1/2}$ (часы)
Младше 1 месяца	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 - < 6 месяцев	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 - < 12 месяцев	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 - < 24 месяцев	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 - < 6 лет	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 - < 17 лет	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

Показания к применению

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

Седация у неинтубированных взрослых пациентов до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, т.е. седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании.

Противопоказания

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватные данные о применении дексмететомидина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность. Дексмететомидин не следует применять во время беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения дексмететомидином.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

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

Способ применения и дозы

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

Только для стационара.

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

Пациентов, которым проводится механическая 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 реакции пациента. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть более низкую начальную скорость инфузии. Дексмететомидин является мощным средством, поэтому скорость его введения приводится в расчете на часы. После коррекции дозы достижение целевой глубины седации может занимать до одного часа.

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

Введение насыщающей дозы препарата в ОАРИТ не рекомендуется, так как при этом повышается частота нежелательных лекарственных реакций. При необходимости, могут применяться пропофол или мидазолам, до тех пор, пока не будет установлен клинический эффект препарата Дексмететомидин.

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

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»).

Дети

Возрастная группа от 0 до 11 лет.

Безопасность и эффективность препарата Дексмедетомидин недостаточно изучена у детей от 0 до 11 лет.

Возрастная группа от 12 до 17 лет.

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

Седация при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании:

Дексмедетомидин может применяться специалистами, имеющих опыт проведения анестезиологического пособия пациентам, в операционной или при проведении лечебных или диагностических манипуляций.

При применении препарата для седации в сознании, пациенты должны постоянно находиться под контролем лиц, не участвующих в проведении диагностического или хирургического вмешательства. Необходимо осуществлять постоянное наблюдение за пациентами для выявления ранних признаков гипотензии, гипертензии, брадикардии, угнетения дыхания, обструкции дыхательных путей, апноэ, диспноэ и/или падения сатурации.

Необходимо обеспечить наличие оксигенотерапии, которая должна быть незамедлительно применена, в случае показаний для ее применения. Сатурацию кислорода необходимо отслеживать методом пульсовой оксиметрии.

Введение препарата Дексмедетомидин 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 применять дополнительную аналгезию или седативные средства (например, опиоиды, мидазолам, пропофол) в случае болезненных вмешательств или при необходимости более глубокого уровня седации.

Фармакокинетический период полураспределения препарата Дексмедетомидин оценивают примерно в 6 минут. Его следует учитывать вместе с эффектами других применяемых препаратов для оценки времени, необходимого для титрования, для достижения желаемого клинического эффекта препарата Дексмедетомидин.

Начало седации при проведении анестезиологического пособия:

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

Поддержание седации при проведении анестезиологического пособия:

Поддерживающую инфузию обычно начинают с дозы 0,6-0,7 мкг/кг/ч и титруют до достижения желаемого клинического эффекта в диапазоне доз от 0,2 до 2 мкг/кг/ч.

Скорость поддерживающей инфузии необходимо корректировать до достижения целевого уровня седации.

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

Пожилые пациенты

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

Почечная недостаточность

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»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата не достаточно изучена у детей от 0 до 18 лет, поэтому рекомендаций по режиму не может быть дано.

Способ введения

Дексмететомидин должен вводиться только после разведения в виде внутривенных инфузий с помощью специального оборудования (инфузомат).

Каждый флакон препарата предназначен только для одного пациента.

Приготовление раствора

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

В случае, если требуемая концентрация составляет 4 мкг/мл

Объем препарата Дексмедетомидин, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл	Объем инфузионной среды	Общий объем инфузии
2 мл	48 мл	50 мл
4 мл	96 мл	100 мл
10 мл	240 мл	250 мл
20 мл	480 мл	500 мл

В случае, если требуемая концентрация составляет 8 мкг/мл

Объем препарата Дексмедетомидин, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл	Объем инфузионной среды	Общий объем инфузии
4 мл	46 мл	50 мл
8 мл	92 мл	100 мл
20 мл	230 мл	250 мл
40 мл	460 мл	500 мл

Приготовленный раствор следует осторожно встряхнуть для полного смешения его компонентов.

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

Препарат Дексмедетомидин фармацевтически совместим со следующими лекарственными препаратами: раствор Рингера лактата, 5 % раствор декстрозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % раствор маннитола, тиопентал натрия, этомидат, векурония бромид, панкурония бромид, суксаметоний, атракурия безилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиррония бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, допамин, норэпинефрин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат, плазмозамещающие средства.

Неиспользованный препарат должен уничтожаться в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Резюме по профилю безопасности

При седации у взрослых пациентов и детей старше 12 лет, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию:

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

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

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

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

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

Табличное резюме по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, получены по результатам объединенных данных из клинических исследований дексмететомидина и сгруппированы по частоте с использованием следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

См. таблицу ниже:

	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		гипергликемия, гипогликемия	метаболический ацидоз, гипоальбуминемия			
<i>Психические нарушения</i>		ажитация	галлюцинации			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	брадикардия ^{1,2}	ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия				
<i>Сосудистые нарушения</i>	снижение ^{1,2} или повышение артериального давления ^{1,2}		атриовентрикулярная блокада I степени, снижение сердечного выброса			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		угнетение дыхания ^{2,3}	одышка, апноэ			
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		тошнота ² , рвота, сухость слизистой оболочки полости рта ²	вздутие живота			
<i>Общие нарушения и нарушения в месте введения</i>		синдром «отмены», гипертермия	неэффективность лекарственного средства, жажда			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>						полиурия

¹ См. ниже описание отдельных нежелательных реакций.

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

³ Частота «часто» в исследовании седации в условиях реанимации.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

У относительно здоровых лиц, не находившихся в отделении интенсивной терапии, введение дексметомидина 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

Профиль безопасности применения дексмедетомидина с целью седации до 5 суток у подростков (12- 17 лет) был сходен с профилем взрослых.

Проводилась оценка лечения детей младше 1 месяца, преимущественно после операции, в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии продолжительностью до 24 часов; был продемонстрирован профиль безопасности, сопоставимый профилю у взрослых.

Данные в отношении новорожденных (24-44 недели гестации) очень ограничены, дозы ограничены поддерживающими дозами $\leq 0,2$ мкг/кг/ч. Литературные источники сообщали о единственном случае гипотермической брадикардии у новорожденного.

Передозировка

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 минут и 30 мкг/кг/ч в течение 15 минут у 20-месячного ребенка и взрослого соответственно. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями вследствие передозировки были брадикардия, снижение артериального давления, повышение артериального давления, чрезмерная седация, угнетение дыхания и остановка сердца.

В случае передозировки, проявляющейся клинической симптоматикой, введение дексмедетомидина 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 бромиды. В отдельных случаях тяжелой передозировки, сопровождавшейся остановкой сердца, требовалось проведение реанимационных мероприятий.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследование лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых.

Одновременное применение дексмететомидина со средствами для анестезии, седативными, снотворными средствами и наркотическими анальгетиками приводит к усилению их эффектов, таких как седация, анестезия, анальгезия и кардиореспираторные эффекты. Целевые исследования подтвердили усиление эффектов при применении с изофлураном, пропофолом, алфентанилом и мидазоламом. Фармакокинетических взаимодействий между дексмететомидином и изофлураном, пропофолом, алфентанилом и мидазоламом не выявлено.

Однако вследствие возможных фармакодинамических взаимодействий при их одновременном применении с дексмететомидином может потребоваться снижение дозы дексмететомидина или одновременно применяемых средств для анестезии, седативных, снотворных средств или наркотических анальгетиков.

Ингибирование энзимов CYP, включая CYP2B6, с помощью дексмететомидина было исследовано при инкубировании микросомальных клеток печени человека. Согласно исследованиям *in vitro* существует потенциальная возможность взаимодействия *in vivo* между дексмететомидином и субстратами, преимущественно с CYP2B6.

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

У пациентов, принимающих лекарственные средства, вызывающие снижение артериального давления и брадикардию, например, β -адреноблокаторов, следует учитывать возможность усиления указанных эффектов (однако дополнительное усиление этих эффектов в исследовании с эсмололом было умеренным).

Особые указания

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

Время восстановления после применения препарата Дексмететомидин составляет около одного часа. При применении в амбулаторных условиях необходимо продолжить

тщательный мониторинг в течение не менее одного часа (или в течение более долгого периода в зависимости от состояния пациента), медицинское наблюдение должно продолжаться в течение еще одного часа для того, чтобы убедиться в безопасности для пациента.

Не следует вводить препарат Дексмедетомидин болюсно и не рекомендуется использовать нагрузочную дозу в условиях ОАРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии). Допускается одновременное применение альтернативного седативного средства, особенно в первые часы лечения острого возбуждения ли во время проведения медицинских процедур.

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

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

Обычно дексмедетомидин не вызывает глубокую седации, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого препарат Дексмедетомидин не подходит пациентам, нуждающимся в глубокой седации.

Препарат Дексмедетомидин не должен применяться в качестве общего анестетика при интубации или для обеспечения седации при применении миорелаксантов.

Дексмедетомидин не подавляет судорожную активность, поэтому не должен применяться в монотерапии при эпилептическом статусе.

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

Препарат Дексмедетомидин не рекомендуется применять для контролируемой пациентами седации. Соответствующие данные отсутствуют.

При применении препарата Дексмедетомидин 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, принимаемых лекарственных средств, возраста и состояния пациентов.

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.

Препарат 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 дексмедетомидин 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 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 препарата Дексмедетомидин может быть более выраженным, это требует особого внимания к таким пациентами (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 Дексмедетомидин могут быть более выраженными и требовать особого контроля.

Транзиторная артериальная гипертензия наблюдалась, в первую очередь, во время нагрузочной дозы с одновременным 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 у 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.

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.

Опыт применения препарата Дексмедетомидин 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 препарат Дексмедетомидин 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.

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 содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в мл.

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

Пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или выполнения других опасных задач в течение соответствующего периода времени после

получения препарата Дексмедетомидин для седации при проведении анестезиологического пособия.

Форма выпуска

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

По 2 мл, 4 мл или 10 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла типа I.

4 флакона по 2 мл, 4 мл или 10 мл вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел/факс: (495) 984-28-40

Производитель

ООО «Фармидея», Латвия

LV-2114, Олайнский край, г. Олайне, ул. Рупницу, д. 4

Тел.: +371 67069889; e-mail: pharmidea@pharmidea.lv