ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСМЕДЕТОМІДИН ЕВЕР ФАРМА
(DEXMEDETOMIDINE EVER PHARMA)

–

Склад:

діюча речовина: дексмедетомідин;

1 мл розчину містить 118,2 мкг дексмедетомідину гідрохлориду, що еквівалентно 100 мкг дексмедетомідину;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Снодійні та седативні препарати. Інші снодійні та седативні засоби. Код АТХ N05C M18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дексмедетомідин є селективним агоністом α_2-адренорецепторів зі широким спектром фармакологічних властивостей. Він виявляє симпатолітичний ефект завдяки зниженню вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нервів. Седативні ефекти зумовлені зниженням збудження у блакитній плямі, ядрі з переважанням норадренергічних нейронів, яке знаходиться у стовбурі головного мозку.

Дексмедетомідин чинить аналгетичну дію і дає можливість знижувати дози анестетиків та аналгетиків, які застосовуються. Серцево-судинні ефекти мають дозозалежний характер. При низькій швидкості інфузії переважають центральні ефекти, що призводить до зниження частоти серцевих скорочень та артеріального тиску. При застосуванні вищих доз переважають периферичні судинозвужувальні ефекти, що призводить до підвищення системного судинного опору та артеріального тиску, а також подальшого посилення брадикардії. Дексмедетомідин практично не пригнічує дихання при застосуванні як монотерапії здоровим добровольцям.

Фізіологічні реакції, опосередковані α_2-адренорецепторами, змінюються залежно від локалізації. З точки зору анестезіології, гіперполяризація нейронів є основним елементом механізму дії агоністів α_2-адренорецепторів на центральному та периферичному рівнях. Загалом пресинаптична активація α_2-адренорецепторів пригнічує вивільнення норадреналіну, припиняючи поширення больових сигналів.

Постсинаптична активація α_2-адренорецепторів у центральній нервовій системі (ЦНС) пригнічує симпатичну активність і таким чином сприяє зниженню артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. У поєднанні ці ефекти можуть забезпечувати аналгезію, седацію та анксіолітичний ефект. Дексмедетомідин поєднує всі ці ефекти, що дає змогу уникнути деяких побічних реакцій багатокомпонентної терапії. Щонайменше 3 різні ізоформи α_2-адренорецепторів були визначені як у фармакологічних дослідженнях (афінність до різних антагоністів α_2-адренорецепторів), так і за допомогою біологічних зондів.

Ефекти α_2-адренорецепторів опосередковуються шляхом активації регуляторних білків, що зв’язують нуклеотиди гуаніну (G-білки). Активовані G-білки модулюють клітинну активність шляхом передачі сигналів системі вторинного месенджера або модулюючи активність іонних каналів. Активація системи вторинного месенджера призводить до пригнічення аденілатциклази, що, зі свого боку, призводить до зменшення утворення 3,5-циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Специфічні цАМФ-залежні кінази змінюють активність білків-мішеней, контролюючи стан їхнього фосфорилювання.

Модуляція активності іонних каналів призводить до гіперполяризації клітинної мембрани. Потік калію через активований канал збільшує поляризацію збудливої мембрани і є ефективним засобом пригнічення нейрональної активності. Стимуляція α_2-адренорецепторів також пригнічує надходження кальцію в нервове закінчення, що може бути причиною його інгібуючого впливу на секрецію нейромедіаторів.

Дексмедетомідин є агоністом α_2-адренорецепторів із дозозалежною селективністю до α_2-адренорецепторів.

Показання 1. Седація дорослих пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ)

У плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів, які перебували у післяопераційному відділенні інтенсивної терапії, раніше інтубованих і седованих за допомогою мідазоламу або пропофолу, дексмедетомідин значно знижував потребу як у додатковій седації (мідазолам або пропофол), так і в опіоїдах протягом до 24 годин. Більшість пацієнтів, які отримували дексмедетомідин, не потребували додаткової седативної терапії. Пацієнти могли бути успішно екстубовані без припинення інфузії дексмедетомідину.

Дексмедетомідин був подібний до мідазоламу (відношення ризиків 1,07; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,971; 1,176) і пропофолу (відношення ризиків 1,00; 95 % ДІ 0,922; 1,075) за часом перебування у цільовому діапазоні седації у переважно терапевтичних пацієнтів ВІТ, які потребували тривалої седації від легкої до помірної глибини (від 0 до -3 балів за шкалою збудження-седації Річмонда (RASS)) протягом до 14 днів; скорочував тривалість штучної вентиляції легенів порівняно з мідазоламом і зменшував час до екстубації трахеї порівняно з мідазоламом і пропофолом. Пацієнти, які отримували дексмедетомідин, легше прокидалися, краще співпрацювали з персоналом і краще повідомляли про наявність болю порівняно з пацієнтами, які отримували мідазолам або пропофол. У пацієнтів, які отримували дексмедетомідин, частіше розвивалися артеріальна гіпотензія і брадикардія, але рідше – тахікардія порівняно з пацієнтами, які отримували мідазолам. Порівняно з групою, яка застосовувала пропофол, частота розвитку тахікардії у пацієнтів, які отримували дексмедетомідин, була вищою, а частота розвитку артеріальної гіпотензії – приблизно однаковою. Оцінка за шкалою CAM-ICU показала, що частота розвитку делірію у пацієнтів, які отримували дексмедетомідин, була нижчою порівняно з мідазоламом, а побічні реакції, пов'язані з делірієм, розвивалися рідше у групі дексмедетомідину порівняно з пропофолом. Ті пацієнти, яким припинили терапію дексмедетомідином у зв’язку з недостатньою глибиною

седації, були переведені на пропофол або мідазолам. Ризик недостатнього рівня седації був вищим у пацієнтів, яких було тяжко седувати стандартними засобами негайно перед переключенням на інший седативний метод.

Докази ефективності у педіатричній групі були отримані в дозоконтрольованому дослідженні у ВІТ на великій післяопераційній популяції віком від 1 місяця до 17 років. Приблизно 50 % пацієнтів, які отримували дексмедетомідин, не потребували додаткової седації за допомогою мідазоламу протягом лікувального періоду тривалістю в середньому 20,3 години, але не більше 24 годин. Дані щодо лікування препаратом дітей понад 24 години відсутні. Дані для новонароджених (після 28–44 тижнів вагітності) дуже обмежені та стосуються лише низьких доз (≤ 0,2 мкг/кг/год) (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Новонароджені можуть бути особливо чутливими до брадикардичних ефектів дексмедетомідину при наявності гіпотермії і при станах, коли серцевий викид залежить від частоти серцевих скорочень.

У подвійних сліпих контрольованих дослідженнях у ВІТ частота пригнічення вироблення кортизолу у пацієнтів, які отримували дексмедетомідин (n = 778), становила 0,5 % порівняно з 0 % у пацієнтів, які отримували мідазолам (n = 338) або пропофол (n = 275). Цей ефект був відзначений як легкий в 1-му випадку і середньої тяжкості у 3-х випадках.

Показання 2. Процедурна седація зі збереженням свідомості

Два рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані багатоцентрові клінічні дослідження продемонстрували безпечність та ефективність застосування дексмедетомідину для седації неінтубованих дорослих пацієнтів до та/або під час діагностичних або хірургічних процедур.

У дослідженні 1 оцінювали седативні властивості дексмедетомідину при застосуванні пацієнтам, яким проводили різноманітні планові операції/процедури під анестезією з моніторингом, порівнюючи відсоток пацієнтів, які не потребували додаткового введення мідазоламу для досягнення заданого рівня седації, за стандартизованою шкалою оцінки спостерігачем активності/седації.

Пацієнти були рандомізовані для отримання інфузії навантажувальної дози дексмедетомідину 1 мкг/кг (n = 129), дексмедетомідину 0,5 мкг/кг (n = 134) або плацебо (фізіологічний розчин) (n = 63) протягом 10 хвилин з подальшою інфузією підтримувальної дози, починаючи з 0,6 мкг/кг/год. Інфузію підтримувальної дози досліджуваного препарату можна було титрувати від 0,2 мкг/кг/год до 1 мкг/кг/год для досягнення цільового показника седативного ефекту (за шкалою оцінки спостерігачем активності/седації ≤ 4 балів). За необхідності пацієнти мали змогу додатково отримати мідазолам для досягнення та/або підтримання показника за шкалою оцінки спостерігачем активності/седації ≤ 4 балів. Після досягнення бажаного рівня седації виконували місцеву або регіонарну анестезію. Демографічні характеристики в групах дексмедетомідину та плацебо були подібними.

Результати щодо ефективності свідчили, що дексмедетомідин був більш ефективним, ніж плацебо, при застосуванні для седації неінтубованих пацієнтів. 54 % пацієнтів, які отримували дексмедетомідин у дозі 1 мкг/кг, і 40 % пацієнтів, які отримували дексмедетомідин у дозі 0,5 мкг/кг, не потребували додаткової седації мідазоламом порівняно з 3 % пацієнтів у групі плацебо.

У дослідженні 2 оцінювали дексмедетомідин при застосуванні пацієнтам, яким перед хірургічною або діагностичною процедурою проводили волоконно-оптичну інтубацію у стані збереженої свідомості.

Седативні властивості дексмедетомідину оцінювали, порівнюючи відсоток пацієнтів, які потребували додаткового введення мідазоламу для досягнення або підтримання заданого рівня седації за шкалою седації Рамсея ≥ 2 балів. Пацієнти були рандомізовані для отримання інфузії навантажувальної дози дексмедетомідину 1 мкг/кг (n = 55) або плацебо (фізіологічний розчин) (n = 50) протягом 10 хвилин з подальшою інфузією фіксованої підтримувальної дози 0,7 мкг/кг/год. Після досягнення бажаного рівня седації проводили місцеву анестезію дихальних шляхів. За необхідності пацієнти мали змогу додатково отримати мідазолам для досягнення та/або підтримання рівня седації за шкалою седації Рамсея ≥ 2 балів. Демографічні характеристики були подібними між групами дексмедетомідину та плацебо. Результати щодо ефективності свідчили, що дексмедетомідин був більш ефективним, ніж плацебо, при застосуванні для седації неінтубованих пацієнтів. 53 % пацієнтів, які отримували дексмедетомідин у дозі 1 мкг/кг, не потребували додаткової седації мідазоламом порівняно з 14 % пацієнтів у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику дексмедетомідину вивчали у здорових добровольців при короткостроковому внутрішньовенному введенні та у пацієнтів відділення інтенсивної терапії при тривалому інфузійному введенні препарату.

Розподіл. Фармакокінетика дексмедетомідину описується двокамерною моделлю. У здорових добровольців спостерігається швидка фаза розподілу зі середнім періодом напіврозподілу ($t_{1/2\alpha}$) приблизно 6 хвилин. Середній період напіввиведення у термінальній фазі ($t_{1/2}$) становить приблизно 1,9–2,5 години (мінімальне значення становить 1,35 години, максимальне – 3,68 години), а середній рівноважний об’єм розподілу (Vss) – приблизно 1,16–2,16 л/кг (90–151 л). Середній плазмовий кліренс (Cl) становить 0,46–0,73 л/год/кг (35,7–51,1 л/год). Середня маса тіла пацієнтів, з допомогою якої розраховували показники Vss і Cl, становила 69 кг.

Плазмова фармакокінетика дексмедетомідину у пацієнтів ВІТ при введенні препарату шляхом інфузій тривалістю понад 24 години була подібною. Розрахункові фармакокінетичні параметри становили: $t_{1/2}$ – приблизно 1,5 години, Vss – приблизно 93 л і Cl – приблизно 43 л/год. В діапазоні доз від 0,2 до 1,4 мкг/кг/годину фармакокінетика дексмедетомідину є лінійною, він не кумулюється при лікуванні тривалістю до 14 днів. 94 % дексмедетомідину зв’язується з білками плазми крові. Ступінь зв’язування з білками плазми крові постійний у діапазоні концентрацій від 0,85 до 85 нг/мл. Дексмедетомідин зв’язується як зі сироватковим альбуміном людини, так і з α1-кислим глікопротеїном, переважно зі сироватковим альбуміном.

Біотрансформація і виведення. Дексмедетомідин повністю метаболізується у печінці. Існує три типи початкових метаболічних реакцій: безпосередня N-глюкуронізація, безпосереднє N-метилювання і каталізоване цитохромом Р450 окиснення. Головними метаболітами дексмедетомідину у крові є два ізомерних N-глюкуроніди. Метаболіт Н-1 (N-метил-3-гідроксиметилдексмедетомідину О-глюкуронід) також є важливим продуктом біотрансформації дексмедетомідину. Ферменти системи цитохрому Р450 каталізують утворення двох другорядних циркулюючих метаболітів: 3-гідроксиметилдексмедетомідину (утворюється шляхом гідроксилювання 3-метильної групи дексмедетомідину) і Н-3 (утворюється шляхом окиснення імідазольного кільця). Наявні дані свідчать, що утворення окиснених метаболітів відбувається з участю низки ізоферментів цитохрому Р450 (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 і CYP2C19). Ці метаболіти не мають суттєвої фармакологічної активності.

Через 9 днів після внутрішньовенного введення поміченого радіоактивним ізотопом дексмедетомідину приблизно 95 % радіоактивності було виявлено у сечі і 4 % – у фекаліях. Головними метаболітами у сечі є два ізомерних N-глюкуроніди, які разом відповідають

приблизно 34 % введеної дози, і N-метил-3-гідроксиметилдексмедетомідину О-глюкуронід, який відповідає 14,51 % дози. Другорядні метаболіти дексмедетомідин-карбонова кислота, 3-гідроксиметилдексмедетомідин і його О-глюкуронід відповідають 1,11–7,66 % дози кожен. Менше 1 % дексмедетомідину виявляється у сечі у незміненому вигляді. Приблизно 28 % метаболітів у сечі є неідентифікованими другорядними метаболітами.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів

Значні відмінності фармакокінетики дексмедетомідину у пацієнтів різного віку та статі не були зафіксовані.

Зв’язування дексмедетомідину з білками плазми крові є зниженим в осіб із порушеннями функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Середня частка незв’язаного дексмедетомідину у плазмі крові варіювала від 8,5 % у здорових добровольців до 17,9 % у хворих із тяжкими порушеннями функції печінки. У пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки (класів А, В або С за шкалою Чайлда–П’ю) печінковий кліренс дексмедетомідину був знижений, а період напіввиведення з плазми крові ($t_{1/2}$) – триваліший. Середні значення плазмового кліренсу незв’язаного дексмедетомідину у пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції печінки становили відповідно 59 %, 51 % і 32 % від показників у здорових добровольців. Середній $t_{1/2}$ у пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції печінки подовжувався відповідно до 3,9, 5,4 і 7,4 години. Хоча підбір дози дексмедетомідину здійснюється за ступенем седативного ефекту, слід розглянути доцільність зниження початкової або підтримувальної дози препарату для пацієнтів з порушеннями функції печінки залежно від ступеня порушення та клінічної відповіді на терапію.

Фармакокінетика дексмедетомідину у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) не змінюється порівняно зі здоровими добровольцями.

Дані щодо застосування лікарського засобу дітям від новонароджених (після 28–44 тижнів вагітності) до дітей віком 17 років обмежені. Період напіввиведення дексмедетомідину у дітей (віком від 1 місяця до 17 років) порівнянний із відповідним показником у дорослих, але у новонароджених (віком до 1 місяця) він дещо довший. У вікових групах від 1 місяця до 6 років плазмовий кліренс із поправкою на масу тіла був вищим, але у дітей старшого віку знижувався. Внаслідок незрілості у новонароджених дітей (віком до 1 місяця) плазмовий кліренс із поправкою на масу тіла є нижчим (0,9), ніж у старших вікових групах. Наявні дані підсумовані у таблиці 1.

Таблиця 1

Фармакокінетика дексмедетомідину у дітей

		Середнє значення (95 % ДІ)	
Вік	N	Cl (л/год/кг)	$t_{1/2}$ (год)
до 1 місяця	28	0,93 (0,76, 1,14)	4,47 (3,81, 5,25)
від 1 до < 6 місяців	14	1,21 (0,99, 1,48)	2,05 (1,59, 2,65)
від 6 до < 12 місяців	15	1,11 (0,94, 1,31)	2,01 (1,81, 2,22)
від 12 до < 24 місяців	13	1,06 (0,87, 1,29)	1,97 (1,62, 2,39)

від 2 до < 6 років	26	1,11 (1,00, 1,23)	1,75 (1,57, 1,96)
від 6 до < 17 років	28	0,80 (0,69, 0,92)	2,03 (1,78, 2,31)

Клінічні характеристики.

Показання.

Седація дорослих пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації і потребують рівня седації не глибше, ніж пробудження у відповідь на голосову стимуляцію (відповідає діапазону від 0 до -3 балів за шкалою RASS).

Седація неінтубованих дорослих пацієнтів до та/або під час діагностичних або хірургічних процедур, які вимагають седації, тобто процедурна седація зі збереженням свідомості.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до дексмедетомідину або до будь-яких компонентів препарату.

· Атріовентрикулярна блокада II-III ступеня (при відсутності штучного водія ритму).

· Неконтрольована артеріальна гіпотензія.

· Гостра цереброваскулярна патологія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводили тільки у дорослих.

Одночасне застосування дексмедетомідину з анестетиками, седативними, снодійними засобами та опіоїдами може призводити до потенціювання їх ефектів, таких як седація, анестезія, аналгезія та кардіореспіраторні ефекти. Дослідження підтвердили посилення ефектів при застосуванні з ізофлураном, пропофолом, альфентанілом і мідазоламом.

Фармакокінетичні взаємодії між дексмедетомідином та ізофлураном, пропофолом, альфентанілом і мідазоламом не виявлені. Проте через можливі фармакодинамічні взаємодії при застосуванні таких лікарських засобів у комбінації з дексмедетомідином може бути необхідним зниження дози дексмедетомідину або супутнього анестетика, седативного, снодійного засобу або опіоїду.

У дослідженнях з використанням мікросом печінки людини вивчали здатність дексмедетомідину інгібувати ізоферменти CYP, зокрема CYP2B6. Згідно з дослідженнями *in vitro*, існує потенційна можливість взаємодії *in vivo* між дексмедетомідином і субстратами, які метаболізуються переважно з участю CYP2B6.

In vitro спостерігалося індукування дексмедетомідину ізоферментами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і CYP3A4, тому не виключена імовірність такої взаємодії *in vivo*. Клінічна

значущість цього ефекту невідома.

У пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що спричиняють зниження артеріального тиску і брадикардію, наприклад β-адреноблокатори, слід враховувати можливість посилення зазначених ефектів (хоча додаткове посилення цих ефектів у дослідженні взаємодії з есмололом було помірним).

Особливості застосування.

Моніторинг

Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма призначений для застосування в умовах стаціонару, у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації, операційної та під час діагностичних процедур. Його застосування в інших умовах не рекомендується. Під час інфузії дексмедетомідину у всіх пацієнтів слід безперервно контролювати функцію серця.

У пацієнтів, яким не проведена інтубація, слід контролювати дихальну функцію через ризик пригнічення дихання і у деяких випадках – розвитку апное.

Час відновлення нормального стану організму після застосування дексмедетомідину становить приблизно 1 годину. При застосуванні препарату амбулаторним пацієнтам потрібно здійснювати ретельний моніторинг їх стану щонайменше протягом цього часу, а потім пацієнт має перебувати під медичним наглядом принаймні ще 1 годину, щоб гарантувати його безпеку.

Загальні застереження

Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма не слід вводити болюсно. В умовах ВІТ також не рекомендується вводити навантажувальну дозу препарату. Медичний персонал має бути готовий до застосування альтернативних седативних засобів для негайного контролю збудження у пацієнтів ВІТ, особливо протягом перших годин застосування препарату.

У деяких пацієнтів, які отримували дексмедетомідин, спостерігалося легке пробудження і вони швидко приходили до пам’яті після стимуляції. При відсутності інших клінічних симптомів ця ознака окремо не повинна розглядатися як свідчення неефективності препарату.

Зазвичай дексмедетомідин не спричиняє глибокої седації, тому пацієнтів можна легко пробудити. Отже, дексмедетомідин не можна застосовувати пацієнтам, яким потрібна постійна глибока седація.

Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма не слід застосовувати як засіб індукції анестезії при інтубації або для забезпечення седації при застосуванні міорелаксантів.

На відміну від деяких інших седативних засобів, дексмедетомідин не чинить антиконвульсивної дії, не пригнічує наявну судомну активність, тому його не слід застосовувати як монотерапію при епілептичному статусі.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні дексмедетомідину з лікарськими засобами, які виявляють седативний ефект або впливають на серцево-судинну систему, внаслідок можливого адитивного ефекту.

Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма не рекомендується застосовувати для контрольованої пацієнтом

седації. Відповідні дані відсутні.

При застосуванні препарату амбулаторним пацієнтам слід враховувати ефекти дексмедетомідину, процедуру, супутній прийом лікарських засобів, вік та стан пацієнта при наданні кінцевих рекомендацій щодо:

· доцільності супроводження при залишенні пацієнтом стаціонару;

· часу відновлення здатності виконувати складні або небезпечні завдання, такі як керування автотранспортом;

· застосування інших лікарських засобів із седативною дією (наприклад, бензодіазепінів, опіоїдів) або алкоголю.

Пацієнти літнього віку

Необхідна обережність при застосуванні дексмедетомідину пацієнтам літнього віку. Пацієнти віком від 65 років більш схильні до артеріальної гіпотензії при введенні дексмедетомідину, тому в таких випадках слід розглянути доцільність зниження доз препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Смертність серед пацієнтів ВІТ віком ≤ 65 років

У прагматичному рандомізованому контрольованому дослідженні SPICE III за участю 3904 тяжкохворих дорослих пацієнтів ВІТ дексмедетомідин застосовували як основний седативний засіб і порівнювали зі звичайним лікуванням. Загалом не було виявлено відмінностей за 90-денною смертністю між групою дексмедетомідину та групою звичайного лікування (смертність 29,1 % в обох групах), але спостерігалася гетерогенність впливу віку на смертність. Дексмедетомідин асоціювався з підвищеною смертністю у віковій групі ≤ 65 років (співвідношення шансів 1,26; 95 % ДІ 1,02–1,56) порівняно з альтернативними седативними засобами. Хоча механізм не з’ясований, ця неоднорідність впливу на смертність залежно від віку була найбільш помітною у пацієнтів, госпіталізованих із причин, не пов'язаних із післяопераційним лікуванням, і збільшувалася зі збільшенням оцінки за шкалою APACHE II (шкала оцінки гострих функціональних та хронічних змін) та зі зменшенням віку. Ці дані слід зважувати з очікуваною клінічною користю дексмедетомідину порівняно з альтернативними седативними засобами у пацієнтів молодшого віку.

Серцево-судинні ефекти і застереження

Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма знижує частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск завдяки центральній симпатолітичній дії, але у більш високих концентраціях спричиняє периферичні судинозвужувальні ефекти, що призводить до підвищення артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). Зазвичай дексмедетомідин не спричиняє глибоку седацію і пацієнтів можна легко розбудити. Тому лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма не можна застосовувати пацієнтам, для яких непридатний такий профіль дії, наприклад тим, які потребують глибокої седації або хворим із тяжкими серцево-судинними захворюваннями.

При введенні дексмедетомідину пацієнтам із наявною брадикардією необхідна обережність. Дані щодо впливу препарату на пацієнтів із частотою серцевих скорочень < 60 уд/хв дуже обмежені, тому такі хворі потребують особливо пильного нагляду. Брадикардія зазвичай не потребує лікування, але при необхідності можна застосовувати антихолінергічні засоби або знижувати дозу препарату. Пацієнти, які займаються спортом і мають низьку частоту серцевих

скорочень у стані спокою, можуть бути особливо чутливими до брадикардичного ефекту агоністів α_2-адренорецепторів; були описані випадки транзиторної зупинки синусового вузла. Також повідомлялося про випадки зупинки серця, яким часто передувала брадикардія або атріовентрикулярна блокада (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіпотензивний ефект препарату Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма може бути більш вираженим у пацієнтів із наявною артеріальною гіпотензією (особливо рефрактерною до вазопресорних препаратів), гіповолемією, хронічною гіпотензією або зниженими функціональними резервами, наприклад у пацієнтів з тяжкою шлуночковою дисфункцією і хворих літнього віку, що вимагає особливої уваги у таких випадках (див. розділ «Протипоказання»). Артеріальна гіпотензія зазвичай не вимагає специфічного лікування, але при необхідності слід бути готовим зменшувати дозу, вводити розчини для поповнення об’єму циркулюючої крові та/або судинозвужувальні препарати.

У пацієнтів з ураженням периферичної автономної нервової системи (наприклад, внаслідок травми спинного мозку) гемодинамічні ефекти після початку лікування дексмедетомідином можуть бути більш вираженими, тому в таких випадках необхідна обережність.

При введенні навантажувальної дози дексмедетомідину спостерігалася транзиторна артеріальна гіпертензія з одночасною периферичною вазоконстрикцією, тому введення навантажувальної дози при седації в умовах ВІТ не рекомендується. Лікування підвищеного артеріального тиску зазвичай не потрібне, однак може бути доцільним зниження швидкості введення препарату.

Локальна вазоконстрикція при вищих концентраціях дексмедетомідину може бути більш значущою у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або тяжкими цереброваскулярними захворюваннями, в таких випадках необхідний безперервний моніторинг стану пацієнта. При появі у хворого ознак ішемії міокарда або головного мозку слід розглянути доцільність зниження дози або відміни препарату.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

При лікуванні хворих із тяжкою печінковою недостатністю необхідна обережність, оскільки внаслідок зниженого кліренсу дексмедетомідину надлишкове введення препарату може призводити до підвищення ризику побічних реакцій, надмірної седації або тривалого ефекту.

Пацієнти з неврологічними розладами

Досвід застосування препарату Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма при тяжких неврологічних порушеннях, наприклад при травмі голови та у післяопераційний період після нейрохірургічних операцій, обмежений, тому його слід застосовувати при таких станах з обережністю, особливо у разі необхідності глибокої седації. При виборі терапії потрібно враховувати, що дексмедетомідин може знижувати церебральний кровообіг і внутрішньочерепний тиск.

Інші застереження

При раптовій відміні агоністів α_2-адренорецепторів після тривалого їх застосування у поодиноких випадках виникав синдром відміни. Цю можливість слід враховувати при розвитку у пацієнта ажитації та підвищенні артеріального тиску одразу ж після відміни дексмедетомідину.

Дексмедетомідин може спричиняти гіпертермію, яка може бути стійкою до традиційних

методів охолодження. Слід припинити застосування дексмедетомідину при розвитку стійкої гарячки нез’ясованої етіології. Дексмедетомідин не рекомендується застосовувати пацієнтам, схильним до злоякісної гіпертермії.

Повідомлялося про випадки нецукрового діабету у зв’язку з лікуванням дексмедетомідином. У разі виникнення поліурії рекомендується відмінити дексмедетомідин і перевірити рівень натрію в сироватці крові та осмоляльність сечі.

Допоміжні речовини з відомою дією

1 мл концентрату містить менше 1 ммоль (приблизно 3,5 мг) натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватні дані щодо застосування дексмедетомідину вагітним відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність дексмедетомідину. Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма не рекомендується застосовувати вагітним, якщо клінічний стан жінки не вимагає лікування дексмедетомідином.

Період годування груддю

Згідно з наявними даними дексмедетомідин або його метаболіти проникають у грудне молоко щурів. Тому не виключений ризик для дітей на грудному вигодовуванні. Необхідно або відмовитися від годування груддю, або припинити введення препарату, зваживши користь грудного вигодовування для дитини і користь лікування для матері.

Фертильність

Дослідження на щурах не виявили впливу дексмедетомідину на фертильність самців або самок. Дані щодо впливу на фертильність людини відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтам рекомендується утриматися від керування транспортними засобами або виконання інших небезпечних завдань протягом певного часу після введення препарату Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма для процедурної седації.

Спосіб застосування та дози.

Седація дорослих пацієнтів, які перебувають у ВІТ, анестезіології та реанімації і потребують рівня седації не глибше, ніж пробудження у відповідь на голосову стимуляцію (відповідає діапазону від 0 до -3 балів за шкалою RASS).

Тільки для госпітального застосування.

Дозування для дорослих

Пацієнтів, яким вже проведена інтубація та які знаходяться у стані седації, можна переводити на лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма із початковою швидкістю інфузії 0,7 мкг/кг/год, яку можна поступово корегувати в межах дози 0,2–1,4 мкг/кг/год для досягнення бажаного рівня седації. Для ослаблених пацієнтів слід розглянути доцільність застосування найнижчої початкової швидкості інфузії. Дексмедетомідин є дуже сильнодіючим, отже, швидкість інфузії вказується на одну годину. Після корекції дози для встановлення стабільного рівня седації може бути потрібен час до 1 години.

Не можна перевищувати максимальну дозу 1,4 мкг/кг/год. Пацієнтів, які не змогли досягти належного рівня седації при максимальній дозі лікарського засобу Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма, необхідно перевести на альтернативний седативний засіб.

Застосування навантажувальної дози Дексмедетомідину ЕВЕР Фарма для седації не рекомендується, оскільки це пов’язано з підвищеним рівнем побічних реакцій. За необхідності можна застосовувати пропофол або мідазолам до досягнення клінічного ефекту дексмедетомідину.

Тривалість курсу застосування залежить від необхідності перебування пацієнта у стані седації. Немає досвіду застосування лікарського засобу Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма протягом періоду більше 14 днів. При застосуванні препарату більше 14 днів необхідно регулярно оцінювати стан пацієнта.

Седація неінтубованих дорослих пацієнтів до та/або під час діагностичних або хірургічних процедур, які вимагають седації, тобто процедурна седація зі збереженням свідомості.
Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма повинні вводити лише медичні працівники, які володіють необхідною кваліфікацією у проведенні анестезії пацієнтам в операційних або під час діагностичних процедур. Коли вводять лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма для седації зі збереженням свідомості, пацієнти повинні постійно знаходитися під контролем осіб, не задіяних у виконанні діагностичної або хірургічної процедури. Необхідно здійснювати постійний нагляд за пацієнтами для виявлення ранніх ознак артеріальної гіпотензії, артеріальної гіпертензії, брадикардії, пригнічення дихання, обструкції дихальних шляхів, зупинки дихання, задишки і/або кисневої десатурації (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно забезпечити наявність додаткового кисню, який повинен бути негайно застосований за наявності показань. Сатурацію киснем потрібно контролювати за допомогою пульсової оксиметрії.

Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма вводять у вигляді навантажувальної інфузії, за якою слідує підтримуюча інфузія. Залежно від процедури може знадобитися супутня місцева анестезія або аналгезія для досягнення бажаного клінічного ефекту. Рекомендується застосовувати додаткову аналгезію або седативні засоби (наприклад, опіоїди, мідазолам або пропофол) у разі проведення болісних процедур або за необхідності більшої глибини седації. Фармакокінетичний період напіврозподілу лікарського засобу Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма становить приблизно 6 хвилин, що можна взяти до уваги разом з ефектами інших введених

лікарських засобів для оцінки відповідного часу, необхідного для титрування до бажаного клінічного ефекту лікарського засобу Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма.

Ініціювання процедурної седації

Навантажувальна інфузія становить 1,0 мкг/кг впродовж 10 хвилин. У разі менш інвазивних процедур, таких як офтальмологічні хірургічні операції, можна застосовувати навантажувальну інфузію 0,5 мкг/кг впродовж 10 хвилин.

Підтримання процедурної седації

Підтримувальну інфузію загалом розпочинають з 0,6–0,7 мкг/кг/год і титрують для досягнення бажаного клінічного ефекту у діапазоні доз від 0,2 до 1 мкг/кг/год. Швидкість підтримувальної інфузії потрібно коригувати до досягнення цільового рівня седації.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку зазвичай коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). У пацієнтів літнього віку можливий підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»), однак обмежені наявні дані результатів процедурної седації не вказують на чітку залежність від дози.

Порушення функції нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок корегування дози зазвичай не потрібне.

Порушення функції печінки. Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма метаболізується в печінці, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки. Слід розглянути доцільність застосування зниженої підтримуючої дози.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма повинні вводити особи, які мають досвід лікування пацієнтів, що потребують інтенсивної терапії. Препарат слід застосовувати лише у вигляді розведеної внутрішньовенної інфузії зі застосуванням контрольованого інфузійного пристрою.

Ампули та флакони призначені тільки для індивідуального застосування одному пацієнту.

Приготування розчину

Перед застосуванням лікарського засобу Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма можна розбавляти у 5 % розчині глюкози, розчині Рінгера, маніті або 0,9 % розчині натрію хлориду для досягнення бажаної концентрації 4 мкг/мл або 8 мкг/мл. У таблиці 2 наведено об’єми, необхідні для приготування інфузії.

Таблиця 2

Для досягнення концентрації 4 мкг/мл:

Об’єм Дексмедетомідину ЕВЕР Фарма, концентрат для розчину для інфузій, мл	Об’єм розчинника, мл	Загальний об’єм інфузії, мл
2	48	50
4	96	100
10	240	250
20	480	500

Для досягнення концентрації 8 мкг/мл:

Об’єм Дексмедетомідину ЕВЕР Фарма, концентрату для розчину для інфузій, мл	Об’єм розчинника, мл	Загальний об’єм інфузії, мл
4	46	50
8	92	100
20	230	250
40	460	500

Обережно струсити, щоб добре перемішати розчин.

Перед застосуванням препарати для парентерального застосування слід візуально перевірити на наявність сторонніх часток та зміни кольору.

Лікарський засіб Дексмедетомідин ЕВЕР Фарма сумісний з такими внутрішньовенними рідинами та препаратами: лактатний розчин Рінгера, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, 20 % манітол, тіопентал натрію, етомідат, векуронію бромід, панкуронію бромід, сукцинілхолін, атракурію бесилат, мівакурію хлорид, рокуронію бромід, глікопіролату бромід, фенілефрину гідрохлорид, атропіну сульфат, допамін, норадреналін, добутамін, мідазолам, морфіну сульфат, фентанілу цитрат і замінники плазми крові.

Діти.

Безпечність та ефективність лікування Дексмедетомідином ЕВЕР Фарма дітей віком до 18 років не встановлені.

Наявні дані щодо застосування дітям наведені у розділах «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Побічні реакції», однак рекомендації щодо доз для дітей на даний час не можна надати.

Передозування.

Симптоми передозування. Повідомляли про декілька випадків передозування дексмедетомідину під час клінічних досліджень і післяреєстраційного застосування. Найвища швидкість введення в цих випадках досягала 60 мкг/кг/год протягом 36 хвилин і 30 мкг/кг/год протягом 15 хвилин у 20-місячної дитини і дорослого відповідно. При передозуванні найчастіше відзначалися такі побічні реакції як брадикардія, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, надмірна седація, пригнічення дихання та зупинка серця.

Лікування при передозуванні. У разі передозування з клінічними симптомами швидкість інфузії дексмедетомідину слід зменшити або припинити введення. Очікуються переважно серцево-судинні ефекти, які слід лікувати за клінічними показаннями (див. розділ «Особливості застосування»). При високих дозах артеріальна гіпертензія може бути більш вираженою, ніж артеріальна гіпотензія. Під час клінічних досліджень зупинка синусового вузла минала самостійно або піддавалася лікуванню атропіном і глікопіролатом. У поодиноких випадках тяжкого передозування, яке спричиняло зупинку серця, були необхідні реанімаційні заходи.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Седація дорослих пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ)

При застосуванні дексмедетомідину для седації у ВІТ найчастіше спостерігалися такі побічні реакції як артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія і брадикардія, які розвивалися приблизно у 25 %, 15 % та 13 % пацієнтів відповідно. Артеріальна гіпотензія та брадикардія також були найчастішими серйозними побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням дексмедетомідином, які виникали у 1,7 % та 0,9 % рандомізованих пацієнтів ВІТ відповідно.

Процедурна седація зі збереженням свідомості

При застосуванні дексмедетомідину для процедурної седації найчастіше відзначалися такі побічні реакції як артеріальна гіпотензія (54 % у групі дексмедетомідину і 30 % у групі плацебо), пригнічення функції дихання (37 % у групі дексмедетомідину і 32 % у групі плацебо) та брадикардія (14 % у групі дексмедетомідину і 4 % у групі плацебо).

Побічні реакції, перелічені нижче, зібрані на основі об'єднаних даних клінічних досліджень інтенсивної терапії за участю 3137 рандомізованих пацієнтів (1879 отримували дексмедетомідин, 864 – активні препарати порівняння та 394 – плацебо) та на основі об'єднаних даних клінічних досліджень процедурної седації за участю 431 рандомізованого пацієнта (381 пацієнт отримуав дексмедетомідин та 113 – плацебо).

Залежно від частоти побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже поширені (≥ 1/10), поширені (≥ 1/100, < 1/10), непоширені (≥ 1/1000, < 1/100), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними). У межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

З боку метаболізму та харчування

Поширені: гіперглікемія, гіпоглікемія.

Непоширені: метаболічний ацидоз*, гіпоальбумінемія.

З боку психіки

Поширені: ажитація.

Непоширені: галюцинації.

З боку серця

Дуже поширені: брадикардія[1,2].

Поширені: ішемія міокарда або інфаркт міокарда, тахікардія.

Непоширені: атріовентрикулярна блокада, зменшення серцевого викиду, зупинка серця.

З боку судинної системи

Дуже поширені: артеріальна гіпотензія[1,2], артеріальна гіпертензія[1,2].

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Дуже поширені: пригнічення функції дихання[2,3].

Непоширені: задишка, апное.

З боку травної системи

Поширені: нудота[2], блювання, сухість у роті[2].

Непоширені: здуття живота.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Частота невідома: поліурія.

З боку ендокринної системи

Частота невідома: нецукровий діабет.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Поширені: синдром відміни, гіпертермія.

Непоширені: неефективність препарату, спрага.

[1]Опис окремих побічних реакцій.

[2]Побічна реакція спостерігалася також у дослідженнях процедурної седації.

[3]Частота «часто» у дослідженнях в умовах відділення інтенсивної терапії.

Опис окремих побічних реакцій

Клінічно значущу артеріальну гіпотензію або брадикардію необхідно лікувати згідно з рекомендаціями, наведеними у розділі «Особливості застосування».

У відносно здорових осіб, які не перебували у ВІТ, введення дексмедетомідину іноді спричиняло брадикардію і зупинку синусового вузла. Симптоми усувалися шляхом підйому ніг вище рівня голови та застосування антихолінергічних засобів, таких як атропін або глікопіролат. У поодиноких випадках у пацієнтів з наявною брадикардією вона прогресувала до епізодів асистолії. Також повідомлялося про випадки зупинки серця, яким часто передувала брадикардія або атріовентрикулярна блокада.

При введенні навантажувальної дози дексмедетомідину в умовах ВІТ відзначалася артеріальна гіпертензія. Для зниження частоти цієї побічної реакції слід уникати навантажувальної дози, зменшувати швидкість інфузії або знижувати навантажувальну дозу препарату.

Побічні реакції у дітей

Профіль безпеки дексмедетомідину у дітей віком від 1 місяця, переважно післяопераційних, був подібний до профілю безпеки у дорослих при тривалості введення дексмедетомідину до 24 годин у ВІТ. Дані для новонароджених (після 28–44 тижнів вагітності) дуже обмежені і стосуються лише низьких підтримувальних доз (≤ 0,2 мкг/кг/год). У літературних джерелах описаний один випадок розвитку гіпотермічної брадикардії у новонародженого.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

Лікарський засіб в оригінальній упаковці – 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Для цього лікарського засобу не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Дослідження сумісності виявили потенційно можливу адсорбцію дексмедетомідину деякими видами натуральної гуми. Хоча дексмедетомідин вводиться у дозах, необхідних для досягнення бажаного клінічного ефекту, рекомендується використовувати інфузійні системи з компонентами зі синтетичної гуми або натуральної гуми з покриттям.

Упаковка.

По 2 мл в ампулі; по 5 або 25 ампул у картонній коробці.

По 4 мл в ампулі, по 4 або 5 ампул у картонній коробці.

По 10 мл в ампулі, по 4 або 5 ампул у картонній коробці.

По 2 мл у флаконі; по 5 флаконів у картонній коробці.

По 4 мл у флаконі, по 4 або 5 флаконів у картонній коробці.

По 10 мл у флаконі, по 4 або 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕВЕР Фарма Єна ГмбХ, Німеччина /

EVER Pharma Jena GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Отто-Шотт-Штрассе 15, Південь, Єна, Тюрінгія, 07745, Німеччина /

Otto-Schott-Strasse 15, Sued, Jena, Thuringia, 07745, Germany.

Заявник.

ЕВЕР Валінджект ГмбХ, Австрія /

EVER Valinject GmbH, Austria.

Місцезнаходження заявника.

Обербургау 3, 4866 Унтерах-на-Аттерзеє, Австрія /

Oberburgau 3, 4866 Unterach am Attersee, Austria.