ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСДОР

(DEXDOR)

Склад:

діюча речовина: дексмедетомідину гідрохлорид;

1 мл містить дексмедетомідину гідрохлориду 118 мкг, 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. Психолептики. Інші снодійні та седативні засоби.
Код АТХ N05C M18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дексмедетомідин є високоселективним агоністом альфа-2-рецептора з широким спектром фармакологічних властивостей. Він має сильний симпатолітичний ефект завдяки зниженню вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нервів. Седативні ефекти зумовлені зниженим збудженням блакитної плями, основного норадренергічного ядра, що знаходиться у стовбурі мозку. Завдяки дії на цю ділянку дексмедетомідин виявляє седативний ефект (подібний до природного сну без швидкого руху очей), набуваючи здатності чинити седативну дію і одночасно дозволяючи пацієнту знаходитися у пробудженому та активному стані. Дексмедетомідин чинить анестезуючу і помірну знеболювальну дію; знеболювальна дія була продемонстрована у пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини. Вплив на серцево-судинну систему залежить від дози; при більш низьких швидкостях інфузії домінує центральна дія, що призводить до зниження частоти серцебиття та артеріального тиску. При більш високих дозах переважають периферичні судинозвужувальні ефекти, що призводить до підвищення системного судинного опору та артеріального тиску, тоді як брадикардичний ефект стає більш вираженим. Дексмедетомідин практично не чинить пригнічувальної дії на дихальну систему.

Седація в госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації)

Докази ефективності у педіатричній групі були отримані у плацебо-контрольованому ICU

дослідженні у великій післяопераційній популяції у віці від 1 місяця до ≤ 17 років. Приблизно 50 % пацієнтів, які отримували дексмедетомідин, не потребують додавання мідазоламу під час періоду лікування, яке триває в середньому 20,3 години та не перевищує 24 годин. Дані щодо лікування тривалістю більше 24 годин недоступні. Дані щодо новонароджених дітей (28–44 тижні вагітності) обмежені та стосуються застосування низьких доз (≤ 0,2 мкг/кг/год). Новонароджені можуть бути особливо чутливі до брадикардичних ефектів Дексдору при гіпотермії і в умовах, коли серцевий ритм залежить від серцевого викиду.

Процедурна седація

Безпеку і ефективність дексмедетомідину для седації пацієнтів, яким не проводилася інтубація, до і/або під час хірургічних і діагностичних процедур оцінювали у двох рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих багатоцентрових клінічних дослідженнях.

У дослідження 1 рандомізували пацієнтів, які проходили планові хірургічні операції/процедури під контрольованою анестезією і локальною/регіонарною анестезією, для отримання навантажувальної інфузії дексмедетомідину 1 мкг/кг (n = 129) або 0,5 мкг/кг (n = 134) або плацебо (фізіологічний розчин; n = 63) впродовж 10 хвилин, після чого проводилася підтримувальна інфузія, яка починалася з дози 0,6 мкг/кг/год.

Дозу підтримуючої інфузії досліджуваного лікарського засобу титрували від 0,2 мкг/кг/год до 1 мкг/кг/год. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня седації (≤ 4 за шкалою оцінки активності і седації) без потреби введення резервної дози мідазоламу, становила 54 % у групі застосування дексмедетомідину у дозі 1 мкг/кг і 40 % у групі застосування дексмедетомідину у дозі 0,5 мкг/кг порівняно з 3 % у групі плацебо. Відмінність ризиків у кількості пацієнтів, рандомізованих до групи застосування дексмедетомідину в дозах 1 мкг/кг і 0,5 мкг/кг, які не потребували рятувальної терапії мідазоламом, становила 48 % (95 % ДІ: 37–57 %) і 40 % (95 % ДІ: 28–48 %) відповідно порівняно з плацебо. Медіана (діапазон) рятувальної дози мідазоламу становила 1,5 (0,5–7,0) мг у групі дексмедетомідину 1,0 мкг/кг, 2,0 (0,5–8,0) мг у групі дексмедетомідину 0,5 мкг/кг і 4,0 (0,5–14,0) мг у групі плацебо. Різниця середніх значень рятувальної дози мідазоламу у групах дексмедетомідину 1 мкг/кг і 0,5 мкг/кг порівняно з плацебо була -3,1 мг (95 % ДІ: -3,8 – -2,5) і -2,7 мг (95 % ДІ: -3,3 – -2,1) відповідно на користь дексмедетомідину. Середній час до введення першої рятувальної дози становив 114 хвилин у групі дексмедетомідину 1,0 мкг/кг, 40 хвилин у групі дексмедетомідину 0,5 мкг/кг і 20 хвилин у групі плацебо.

У дослідження 2 рандомізували пацієнтів, яким проводили фіброоптичну інтубацію трахеї у свідомості при місцевій анестезії для отримування навантажувальної інфузії дексмедетомідину у дозі 1 мкг/кг (n 55) або плацебо (фізіологічний розчин) (n = 50) впродовж 10 хвилин з подальшою фіксованою підтримуючою інфузією у дозі 0,7 мкг/кг/год. Для підтримання рівня > 2 за шкалою седації Рамсея 53 % пацієнтів, які застосовували дексмедетомідин, не була потрібна рятівна терапія мідазоламом у порівнянні з 14 % пацієнтів у групі плацебо. Відмінність ризиків у кількості пацієнтів, рандомізованих до групи дексмедетомідину, які не потребували рятівної терапії мідазоламом, складала 43 % (95 % ДІ: 23–57 %) порівняно з плацебо. Середня рятівна доза мідазоламу становила 1,1 мг у групі дексмедетомідину і 2,8 мг у групі плацебо. Різниця у середніх значеннях рятувальної дози мідазоламу становила -1,8 мг (95 % ДІ: -2,7 – -0,86) на користь дексмедетомідину.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику дексмедетомідину оцінювали після короткотривалого внутрішньовенного застосування здоровим добровольцям та після довготривалої інфузії пацієнтам у відділенні

інтенсивної терапії. Дексмедетомідин демонструє 2-компартментну модель розподілу. У здорових добровольців він демонструє швидку фазу розподілу з центральним оцінюваним періодом напіврозподілу ($t_{1/2\alpha}$) приблизно 6 хв. Оцінюваний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить приблизно 2,1 (±0,43) години, а оцінюваний рівноважний об'єм розподілу (Vss) – приблизно 91 (±25,5) літр. Оцінювана величина плазмового кліренсу (Cl) становить приблизно 39 (±9,9) л/год. Середня маса тіла, що асоціювалася з цими оцінками Vss та Cl, дорівнювала 69 кг. Плазмова фармакокінетика дексмедетомідину є подібною у пацієнтів відділень інтенсивної терапії після інфузії > 24 годин. Оцінювані фармакокінетичні параметри є такими: $t_{1/2}$ – приблизно 1,5 години, Vss –
приблизно 93 літри та Cl – приблизно 43 л/год. Фармакокінетика дексмедетомідину є лінійною в межах доз 0,2–1,4 мкг/кг/год, він не кумулюється при лікуванні, що триває протягом періоду до 14 днів. Дексмедетомідин на 94 % зв'язується з білками плазми. Зв'язування з білками плазми є постійним у межах концентрації
0,85–85 нг/мл. Дексмедетомідин зв'язується з людським сироватковим альбуміном та альфа-1-кислим глікопротеїном, причому сироватковий альбумін є основним білком зв'язування дексмедетомідину в плазмі.

Дексмедетомідин обширно метаболізується печінкою. Існує три типи початкових метаболічних реакцій: пряма N-глюкуронідація, пряме N-метилування та окиснення, каталізовані цитохромом P450. Метаболітами дексмедетомідину, що циркулюють у найбільшій кількості, є два ізомерних N-глюкуроніди, один з яких утворюється шляхом окиснення імідазольного кільця, а інший є продуктом таких послідовних процесів:
N-метилування, гідроксилювання метилової групи та O-глюкуронідації. Наявні дані свідчать, що утворення окиснених метаболітів опосередковується CYP формами (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 і CYP2C19). Ці метаболіти мають незначну фармакологічну активність.

Після внутрішньовенного застосування радіомаркованого дексмедетомідину через дев'ять днів у середньому 95 % радіоактивності виявлялося в сечі та 4 % – у фекаліях. Основними метаболітами в сечі є два ізомерних N-глюкуроніди, які разом становлять приблизно 34 % дози, та N-метильований O-глюкуронід, що дорівнює 14,51 % дози. Другорядні метаболіти карбонової кислоти, 3-гідрокси та O-глюкуронідні метаболіти, окремо становлять
1,11–7,66 % дози. Менше 1 % незміненої вихідної речовини виявлялося в сечі. Приблизно 28 % метаболітів, виявлених у сечі, є неідентифікованими полярними метаболітами.

Не спостерігалося суттєвої фармакокінетичної різниці залежно від статі або віку пацієнта.

Зв'язування дексмедетомідину з білками плазми є зниженим у осіб з порушенням функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Середній відсоток незв'язаного дексмедетомідину у плазмі становив від 8,5 % у здорових добровольців до 17,9 % у хворих з тяжким порушенням функції печінки. Суб'єкти з різним ступенем порушення функції печінки (клас A, B або C за шкалою Child-Pugh) мали знижений печінковий кліренс дексмедетомідину та подовжений період напіввиведення з плазми ($t_{1/2}$). Середня величина кліренсу у пацієнтів з легким, помірним та тяжким порушенням функції печінки становила
74 %, 64 % та 53 % такої у здорових добровольців відповідно. Середній $t_{1/2}$ у пацієнтів з легким, помірним та тяжким порушенням функції печінки був подовженим до 3,9, 5,4 та
7,4 години відповідно. Хоча дексмедетомідин застосовують до настання ефекту, може бути необхідним розглянути доцільність зниження початкової/підтримуючої дози для пацієнтів з порушенням функції печінки залежно від ступеня порушення та клінічної відповіді.

Фармакокінетика дексмедетомідину у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) є незміненою.

Дані щодо застосування дітям – від новонароджених (що народилися у термін від 28 до 44 тижнів вагітності) до 17 років – обмежені. Період напіввиведення дексмедетомідину у дітей (від 1 місяця до 17 років), вірогідно, прирівнюється до такого у дорослих, але у новонароджених (які народилися у термін від 28 до 44 тижнів вагітності) він є вищим, але знижується у старшому віці. У вікових групах від 1 місяця до 6 років скоригований за масою тіла плазмовий кліренс є вищим, але знижується у старшому віці. Внаслідок незрілості у новонароджених (віком до 1 місяця) плазмовий кліренс може бути нижчим (0,9 л/год/кг), ніж у старших вікових групах.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для седації в госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації) пацієнтів, які потребують рівня седації не глибше, ніж пробудження у відповідь на голосову стимуляцію.

Для седації пацієнтів під час діагностичних або хірургічних процедур, для яких потрібна седація/ процедурна седація.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до дексмедетомідину або до будь-якої з допоміжних речовин 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 проводилися тільки у дорослих.

Сумісне застосування дексмедетомідину з анестетиками, седативними, снодійними засобами та опіоїдами може призвести до потенціювання їхніх ефектів, що підтверджено у дослідженнях з ізофлураном, пропофолом, альфентанілом та мідазоламом.

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

У дослідженнях на мікросомах печінки людини вивчалася здатність дексмедетомідину інгібувати цитохром P450, включно з ізоферментом CYP2B6. Згідно з дослідженнями *in vitro* існує потенційна можливість взаємодії між дексмедетомідином і субстратами (головним чином ізоферменту CYP2B6) *in vivo*.

Індукування дексмедетомідину ізоферментами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і CYP3A4

спостерігалося *in vitro*, тому не виключена ймовірність такої взаємодії *in vivo*.

Слід враховувати можливість посилення гіпотензивних та брадикардичних ефектів у пацієнтів, які отримують інші лікарські засоби, що спричинюють такі ефекти, наприклад β-адреноблокатори (хоча додаткові ефекти у дослідженні взаємодії із застосуванням есмололу були помірними).

Особливості застосування.

Дексдор призначений для застосування в госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації), операційних та під час проведення діагностичних процедур, його застосування в інших умовах не рекомендується.

Під час інфузії Дексдору у всіх пацієнтів слід постійно 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 після застосування дексмедетомідину становить приблизно одну годину. При застосуванні в амбулаторних умовах ретельний контроль потрібно продовжувати протягом не менше однієї години (або довше залежно від стану пацієнта), медичний нагляд повинен продовжуватися впродовж ще однієї додаткової години для забезпечення безпеки пацієнта.

Загальні застереження

Дексдор не слід вводити болюсно, а у відділеннях інтенсивної терапії застосування навантажувальної дози не рекомендується. Тому користувачі повинні бути готові використовувати альтернативний седативний засіб для негайного контролю збудження або під час процедур, особливо впродовж перших кількох годин лікування. Під час процедурної седації можна застосовувати невелику болюсну дозу іншого седативного засобу, якщо потрібно швидко підвищити рівень седації.

У деяких пацієнтів, які отримують Дексдор, спостерігалося легке пробудження і вони швидко приходили до пам’яті після стимуляції. При відсутності інших клінічних симптомів дана ознака окремо не повинна розглядатися як неефективність препарату.

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

Дексдор не повинен застосовуватися як загальний анестетичний засіб індукції інтубації або для забезпечення седації при застосуванні міорелаксантів.

Дексдор, цілком ймовірно, не пригнічує судомну активність і тому не повинен застосовуватися в монотерапії при епілептичному статусі.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні дексмедетомідину з лікарськими засобами, що мають седативний ефект або впливають на серцево-судинну систему, у зв’язку з можливим адитивним ефектом.

Дексдор не рекомендується застосовувати для контрольованої пацієнтом седації. Якщо Дексдор застосовують в амбулаторних умовах, виписка пацієнта можлива під нагляд третьої сторони.

Пацієнтам слід порадити утримуватися від керування автотранспортом та виконання інших небезпечних завдань і, якщо це можливо, уникати застосування інших засобів із седативним ефектом (наприклад бензодіазепінів, опіоїдів, алкоголю) впродовж певного періоду часу, залежно від ефектів дексмедетомідину, що спостерігаються, процедури, супутніх лікарських засобів, віку та стану пацієнта.

Слід бути обережним при застосуванні дексмедетомідину літнім пацієнтам. Пацієнти віком понад 65 років можуть бути більш схильні до розвитку гіпотензії при застосуванні дексмедетомідину, у тому числі при введенні навантажувальної дози і при проведенні процедур. Слід розглянути можливість зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив на серце і судини; застереження

Дексдор знижує частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск (центральну симпатолітичну дію), але в більш високих концентраціях викликає периферичну вазоконстрикцію, що призводить до підвищення артеріального тиску. Тому Дексдор не підходить пацієнтам із тяжкими серцево-судинними захворюваннями.

При введенні дексмедетомідину пацієнтам із супутньою брадикардією слід дотримуватися обережності. Дані щодо впливу препарату на пацієнтів з частотою серцевих скорочень < 60 обмежені, тому таким пацієнтам потрібний посилений нагляд. Брадикардія, як правило, не потребує лікування, але зазвичай добре купірується введенням м-холіноблокаторів і зниженням дози препарату. Пацієнти, які займаються спортом і мають низьку частоту серцевих скорочень, можуть бути особливо чутливі до негативного хронотропного ефекту агоністів альфа-2-рецепторів; були описані випадки зупинки синусового вузла. Також повідомлялося про випадки зупинки серця, яким часто передували брадикардія або атріовентрикулярна блокада.

У пацієнтів із супутньою артеріальною гіпотензією (особливо рефрактерною до вазоконстрикторів), у тому числі хронічною, гіповолемією або зниженим функціональним резервом, як-то пацієнти з тяжкою шлуночкової дисфункцією і пацієнти літнього віку, гіпотензивний ефект препарату Дексдор може бути більш вираженим, це вимагає особливого догляду за такими пацієнтами. Зниження артеріального тиску, як правило, не вимагає особливих заходів, але при необхідності слід бути готовим до зниження дози, введенню засобів для заповнення об’єму циркулюючої крові та/або вазоконстрикторів.

У пацієнтів з ураженням периферичної автономної нервової системи (наприклад, внаслідок травми спинного мозку) гемодинамічні ефекти після введення препарату Дексдор можуть бути більш вираженими і вимагати особливого догляду за пацієнтом.

При введенні навантажувальної дози дексмедетомідину спостерігалося транзиторне підвищення артеріального тиску з одночасним периферичним вазоконстрикторним ефектом, тому введення навантажувальної дози для седації в госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації) не рекомендується. Лікування підвищеного артеріального тиску, як правило, не потрібне, однак слід розглянути можливість зниження швидкості введення препарату.

Осередкова вазоконстрикція при підвищеній концентрації може бути більш значущою у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або тяжкими цереброваскулярними захворюваннями, за станом таких пацієнтів слід ретельно наглядати. У пацієнтів з ознаками ішемії міокарда або головного мозку слід розглянути можливість зниження дози препарату або його відміни.

Слід бути обережним при введенні дексмедетомідину разом зі спінальною і епідуральною анестезією через можливий підвищений ризик гіпотензії і брадикардії.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю слід дотримуватися обережності, оскільки в результаті зниженого кліренсу дексмедетомідину надлишкове введення препарату може призвести до підвищення ризику побічних реакцій і надмірної седації.

Пацієнти з неврологічними розладами

Досвід застосування препарату Дексдор при таких важких неврологічних станах, як травма голови і післяопераційний період після нейрохірургічних операцій, обмежений, тому він повинен застосовуватися при таких станах з обережністю, особливо у разі необхідності глибокої седації. При виборі терапії слід враховувати, що Дексдор знижує церебральний кровообіг і внутрішньочерепний тиск.

Інші застереження

При різкій відміні агоністів альфа-2-рецепторів після тривалого їх застосування в рідкісних випадках виникав синдром відміни. При розвитку ажитації та підвищенні артеріального тиску відразу після скасування дексмедетомідину слід враховувати можливість виникнення такого стану.

Дексмедетомідин може викликати гіпертермію, яка може бути стійкою до традиційних методів охолодження. Слід припинити застосування дексмедетомідину при розвитку стійкої лихоманки нез'ясованої етіології. Дексмедетомідин не рекомендується застосовувати пацієнтам, схильним до злоякісної гіпертермії.

Дексдор містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 мл.

Повідомлялося про розвиток нецукрового діабету у зв'язку із застосуванням дексмедетомідину. При виникненні поліурії рекомендується припинити прийом дексмедетомідину та перевірити рівень натрію в сироватці крові та осмоляльність сечі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані про застосування дексмедетомідину вагітним жінкам відсутні або обмежені. У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. Дексдор не слід застосовувати під час вагітності, якщо клінічний стан жінки не вимагає лікування дексмедетомідином.

Період годування груддю. Дексмедетомідин виділяється в грудне молоко людини, проте його рівні знаходяться нижче межі виявлення через 24 години після припинення введення препарату. Ризик для немовляти не може бути виключений. Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії дексмедетомідином має бути прийнято з урахуванням користі грудного вигодовування для немовляти і користі терапії дексмедетомідином для матері.

Фертильність. Дослідження фертильності 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 Дексдор для процедурної седації.

Спосіб застосування та дози.

Для седації в госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації) пацієнтів, які потребують рівня седації, не глибшого, ніж пробудження у відповідь на голосову стимуляцію.

Тільки для госпітального застосування.

Дозування для дорослих

Пацієнтів, яким вже проведена інтубація та які знаходяться в стані седації, можна переводити на Дексдор 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. Слід зазначити, що 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 препарату Дексдор, необхідно перевести на альтернативний седативний засіб.

Використання навантажувальної дози Дексдору для седації не рекомендується, оскільки це пов’язано з підвищеним рівнем побічних ефектів. 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 Дексдору протягом періоду більше 14 днів. При застосуванні препарату більше 14 днів необхідно регулярно оцінювати стан пацієнта.

Для седації пацієнтів під час діагностичних або хірургічних процедур, для яких потрібна седація/ процедурна седація.

Дексдор повинні вводити лише медичні працівники, які володіють необхідною кваліфікацією у проведенні анестезії пацієнтам в операційних або під час діагностичних процедур. Коли вводять Дексдор 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 гіпотензії, 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.

Дексдор 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 Дексдору 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 Дексдору.

Ініціювання процедурної седації.

Навантажувальна інфузія 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.

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

Порушення функції нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок корегування дози зазвичай не потрібне.

Порушення функції печінки. Дексдор метаболізується в печінці, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки. Слід розглянути доцільність застосування зниженої підтримуючої дози.

Спосіб застосування

Дексдор повинні вводити особи, які мають досвід лікування пацієнтів, що потребують інтенсивної терапії. Препарат слід застосовувати лише у вигляді розведеної внутрішньовенної інфузії із застосуванням контрольованого інфузійного пристрою.

Ампули та флакони призначені тільки для індивідуального застосування одному пацієнту.

Приготування розчину

Перед застосуванням Дексдор можна розбавляти у 5 % розчині глюкози, розчині Рінгера, манітолі або 0,9 % розчині натрію хлориду для досягнення бажаної концентрації 4 мкг/мл або 8 мкг/мл. У таблиці нижче наведено об’єми, необхідні для приготування інфузії.

Для досягнення концентрації 4 мкг/мл:

Об’єм Дексдору, концентрату для приготування 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 Дексдору, концентрату для приготування 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.

Дексдор 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 замінник плазми (Haemaccel®).

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Дексдор дітям (віком від 0 до 18 років) не встановлені. Дані щодо застосування дітям наведено у розділах «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції», але рекомендації щодо дозування не можуть бути надані.

Передозування.

У клінічних та в постмаркетингових дослідженнях повідомлялося про кілька випадків передозування дексмедетомідину. Швидкість інфузій дексмедетомідину, про яку повідомлялося в цих випадках, сягала 60 мкг/кг/год протягом 36 хв та 30 мкг/кг/год протягом 15 хв у 20-місячної дитини та у дорослого відповідно. Найчастіші побічні реакції, про які повідомлялося у зв’язку з передозуванням, включають брадикардію, артеріальну гіпотензію, артеріальну гіпертензію, надмірну седацію, пригнічення дихання та зупинку серця.

У разі передозування з клінічними симптомами інфузію Дексдору слід зменшити або припинити. Переважно очікуються серцево-судинні ефекти, які слід лікувати за клінічними

показаннями. При високій концентрації артеріальна гіпертензія може бути більш вираженою, ніж артеріальна гіпотензія. У клінічних дослідженнях випадки зупинки синусового вузла минали самостійно або відповідали на лікування атропіном або глікопіролатом. В окремих випадках тяжкого передозування, яке призводило до зупинки серця, були потрібні реанімаційні заходи.

Побічні реакції.

Седація дорослих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні Дексдору в умовах відділення інтенсивної терапії, є артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія та брадикардія, які виникають приблизно у 25 %, 15 % та 13 % пацієнтів відповідно. Артеріальна гіпотензія та брадикардія також були найчастішими серйозними побічними реакціями, пов'язаними з Дексдором, які виникали відповідно у 1,7 % та 0,9 % рандомізованих пацієнтів відділень інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації.

Процедурна седація.

Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні дексмедетомідину при процедурній седації, перелічено нижче (у протоколах дослідження фази III містились попередньо визначені граничні рівні змін артеріального тиску, частоти дихання і частоти серцевих скорочень, що належать до побічних ефектів):

- гіпотензія (55 % у групі дексмедетомідину у порівнянні з 30 % у групі плацебо, які отримували резервну терапію мідазоламом і фентанілом);

- пригнічення дихання (38 % у групі дексмедетомідину у порівнянні з 35 % у групі плацебо, які отримували резервну терапію мідазоламом і фентанілом);

- брадикардія (14 % у групі дексмедетомідину у порівнянні з 4 % у групі плацебо, які отримували резервну терапію мідазоламом і фентанілом).

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Ендокринні розлади

Частота невідома: нецукровий діабет.

З боку метаболізму та харчування.

Часто: гіперглікемія, гіпоглікемія.

Нечасто: метаболічний ацидоз, гіпоальбумінемія.

Психічні розлади.

Часто: ажитація.

Нечасто: галюцинації.

З боку серця.

Дуже часто: брадикардія[1,2].

Часто: ішемія або інфаркт міокарда, тахікардія.

Нечасто: атріовентрикулярна блокада, зменшення хвилинного об’єму серця, зупинка серця.

З боку судин.

Дуже часто: гіпотензія[1,2], гіпертензія[1,2].

З боку дихальної системи.

Дуже часто: пригнічення дихання[2,3].

Нечасто: диспное, апное.

З боку травної системи.

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

Нечасто: здуття живота.

Загальні порушення і реакції в місці введення.

Часто: синдром відміни, гіпертермія.

Нечасто: 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.

У відносно здорових добровольців, які не знаходилися у відділенні інтенсивної терапії, при застосуванні Дексдору брадикардія іноді призводила до припинення активності синусового вузла або синусової паузи. Симптоми усувалися після підняття нижніх кінцівок та застосування антихолінергічних засобів, таких як атропін або глікопіролат. В окремих випадках брадикардія прогресувала до періодів асистолії у пацієнтів, які раніше страждали на брадикардію.

Також повідомлялося про випадки зупинки серця, яким часто передували брадикардія або атріовентрикулярна блокада.

Артеріальна гіпертензія асоціювалася із застосуванням навантажувальної дози. Цю реакцію можна зменшити, уникаючи навантажувальної дози або знижуючи швидкість інфузії, або зменшуючи навантажувальну дозу.

Педіатрична група. При тривалості введення до 24 годин у пацієнтів віком від 1 місяця, переважно післяопераційних, що знаходилися у відділеннях інтенсивної терапії, препарат

демонструє профіль безпеки, подібний до профілю безпеки у дорослих. Дані стосовно новонароджених (що народилися у термін від 28 до 44 тижня внутрішньоутробного розвитку) обмежені також і межами підтримуючої дози ≤ 0,2 мкг/кг/год. В публікаціях описаний одиничний випадок гіпотермічної брадикардії у новонародженого.

Термін придатності. 3 роки.

Продемонстрована фізична та хімічна стабільність під час застосування впродовж 24 годин при температурі 25 °С.

З мікробіологічної точки зору цей препарат слід застосувати негайно. Якщо не застосувати його негайно, термін зберігання та умови зберігання під час застосування є відповідальністю користувача та зазвичай не перевищують 24 годин при температурі від 2 до 8 °С, за винятком випадків, коли розведення відбувається в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.
Тримати ампули або флакони в зовнішній пачці для захисту від дії світла.

Несумісність.

Застосовувати тільки зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози» розчинники.

Упаковка.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.