

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.09.2016 № 973
Реєстраційне посвідчення
№ UA/11627/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСДОР
(DEXDOR)

Склад:

1 мл містить:

діюча речовина: дексмететомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину;

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. Дексмететомідин 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 зниженням збудженням блакитної плями, основного норадренергічного ядра, що знаходиться у стовбурі мозку. Завдяки дії на цю ділянку дексмететомідин 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. Дексмететомідин 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. Дексмететомідин практично не чинить пригнічувальної дії на дихальну систему.

Докази ефективності в педіатричній групі були отримані в плацебо-контрольованому ІСУ дослідженні у великій післяопераційній популяції у віці від 1 місяця до ≤ 17 років. Приблизно 50 % пацієнтів, які отримували дексмететомідин не потребують додавання мідазоламу під час періоду лікування, яке триває в середньому 20,3 години та не перевищує 24 години. Дані щодо лікування, тривалістю більше 24 годин не доступні. Дані у новонароджених дітей (28-44 тижні вагітності) обмежені та обмежуються низькими дозами ($\leq 0,2$ мкг/кг/год). Новонароджені можуть бути особливо чутливі до брадикардичних ефектів Дексдору при гіпотермії і в умовах, коли серцевий ритм залежить від серцевого викиду.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику дексмететомідину оцінювали після короткотривалого внутрішньовенного застосування здоровим добровольцям та після довготривалої інфузії пацієнтам у відділенні інтенсивної терапії. Дексмететомідин демонструє 2-компаратментну 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 ($\pm 0,43$) години, а оцінюваний рівноважний об'єм розподілу (V_{ss}) – приблизно 91 ($\pm 25,5$) літр. Оцінювана величина плазмовеого кліренсу (Cl) становить приблизно 39 ($\pm 9,9$) л/год. Середня маса тіла, що асоціювалася з цими оцінками V_{ss} та Cl , дорівнювала 69 кг. Плазмова фармакокінетика дексмететомідину є подібною у пацієнтів відділень інтенсивної терапії після інфузії >24 годин. Оцінювані фармакокінетичні параметри є такими: $t_{1/2}$ – приблизно 1,5 години, V_{ss} – приблизно 93 літри та Cl – приблизно 43 л/год. Фармакокінетика дексмететомідину є лінійною в межах доз 0,2 – 1,4 мкг/кг/год, він не кумулюється при лікуванні, що триває протягом періоду до 14 днів. Дексмететомідин на 94 % зв'язується з білками плазми. Зв'язування з білками плазми є постійним у межах концентрації 0,85-85 нг/мл. Дексмететомідин зв'язується з людським сироватковим альбуміном та альфа-1-кислим глікопротеїном, причому сироватковий альбумін є основним білком зв'язування дексмететомідину в плазмі.

Дексмететомідин обширно метаболізується печінкою. Існує три типи початкових метаболічних реакцій: пряма N-глюкуронидація, пряме N-метилування та окиснення, каталізовані цитохромом P450. Метаболітами дексмететомідину, 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-глюкуронидації. 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 дексмететомідину 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 спостерігалось суттєвої фармакокінетичної різниці залежно від статі або віку пацієнта.

Зв'язування дексмететомідину з білками плазми є зниженим у осіб з порушенням функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Середній відсоток незв'язаного дексмететомідину 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 дексмететомідину та продовжений 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 дексмететомідин 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 дексмететомідину 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 дексмететомідину у дітей (від 1 місяця до 17 років), вірогідно, прирівнюється до дорослих, але у новонароджених дітей (що народилися у термін від 28 до 44 тижнів вагітності) він здається вищим але знижується у старшому віці. У вікових групах від 1 місяця до 6 років скоригований по масі тіла плазмований кліренс здається вищим але знижується у старшому віці. Внаслідок незрілості у новонароджених дітей (молодше 1 місяця) плазмований кліренс може бути нижче (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, що потребують рівня седації не глибше, ніж пробудження у відповідь на голосову стимуляцію.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до дексмететомідину 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 дексмететомідину з анестетиками, седативними, снодійними засобами та опіоїдами може призвести до потенціювання їх ефектів. Дане припущення підтвержене у дослідженнях з ізофлураном, пропофолом, альфентанілом та мідазоламом.

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

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

Індукування дексмететомідину ізоферментами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і CYP3A4 спостерігалось *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), 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.

Загальні застереження

Внаслідок того, що не слід вводити навантажувальну дозу препарату або вводити його болюсно, необхідно використовувати альтернативні методи негайного контролю ажитації або під час проведення процедур, особливо протягом перших годин застосування препарату.

У деяких пацієнтів, які отримують Дексдор, спостерігалось 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.

Дексдор не повинен застосовуватися як 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 дексметомідину з лікарськими засобами, що мають седативний ефект або впливають на серцево-судинну систему, внаслідок можливого адитивного ефекту.

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. Зазвичай Дексдор не викликає глибоку седацію, тому пацієнтів можна легко розбудити. Внаслідок цього Дексдор не підходить пацієнтам з непереносимістю такого профілю дії, наприклад тим, кому потрібна глибока седація, або пацієнтам з тяжкими серцево-судинними захворюваннями.

При введенні дексметомідину пацієнтам з 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.

У пацієнтів з супутньою артеріальною гіпотензією (особливо рефрактерною до вазоконстрикторів), у тому числі хронічною, гіповолемією або зниженим функціональним резервом, як то пацієнти з важкою шлуночковою 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 дексметомідину спостерігалось транзиторне підвищення артеріального тиску з одночасним периферичним вазоконстрикторним ефектом, тому введення навантажувальної дози 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 важкими цереброваскулярними захворюваннями, за такими пацієнтами слід ретельно наглядати. У пацієнтів з ознаками ішемії міокарда або головного мозку слід розглянути можливість зниження дози препарату або скасування його введення.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю слід дотримуватися обережності, оскільки в результаті зниженого кліренсу дексметомідину 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 дексметомідину слід враховувати можливість виникнення даного стану.

Безпека застосування дексмететомідину пацієнтам, схильним до злоякісної гіпертермії, не встановлена, тому застосування препарату при цьому стані не рекомендується. При розвитку стійкої лихоманки нез'ясованої етіології слід припинити застосування препарату Дексдор.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дексдор не слід застосовувати в період вагітності, за виключенням випадків, коли користь від застосування препарату для жінки перевищує ризик для плода/дитини. Дані про застосування дексмететомідину вагітним обмежені. Потенційний ризик для людини зодо репродуктивної токсичності невідомий. На період лікування припиняють годування груддю.

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

Враховуючи стан пацієнта, при якому призначають препарат, не можна очікувати, що пацієнт буде спроможним керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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 дексмететомідин є дуже сильнодіючим, отже, швидкість інфузії вказується на одну годину.

Зазвичай ударна доза навантаження не потрібна. Пацієнтам, яким необхідний більш швидкий початок седації, можна спочатку вводити навантажувальну інфузію 0,5-1 мкг/кг протягом 20 хвилин, тобто початкову інфузію 1,5-3 мкг/кг/год протягом 20 хвилин.

Швидкість початкової інфузії після навантажувальної інфузії становить 0,4 мкг/кг/год, яку потім можна корегувати.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку корегування дози зазвичай не потрібне.

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.

Тривалість курсу застосування залежить від необхідності перебування пацієнта у стані седації. Немає досвіду застосування Дексдору протягом періоду більше 14 днів.

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 або 4 мкг/мл або 8 мкг/мл. У таблиці нижче наведені 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 замітник плазми (Наемассел®).

Діти. Безпека та ефективність препарату Дексдор у дітей віком до 18 років не встановлені. Дані щодо застосування дітям наведені 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 дексмететомідину. Швидкість інфузій дексмететомідину, 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 у цих випадках, включали брадикардію, артеріальну гіпотензію, надмірну седацію, сонливість та зупинку серця.

У випадках 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.

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні Дексдору, 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 у 1,7 % та 0,9 % рандомізованих пацієнтів відділень інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації відповідно.

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку метаболізму та харчування.

Часто: гіперглікемія, гіпоглікемія.

Нечасто: метаболічний ацидоз, гіпоальбумінемія.

Психічні розлади.

Часто: ажитація.

Нечасто: галюцинації.

З боку серця.

Дуже часто: брадикардія*.

Часто: ішемія або інфаркт міокарда, тахікардія.

Нечасто: атріовентрикулярна блокада I ступеня, зменшення хвилинного об'єму серця.

З боку судин.

Дуже часто: гіпотензія*, гіпертензія*.

З боку дихальної системи.

Часто: пригнічення дихання.

Нечасто: диспное, апное.

З боку травної системи.

Часто: нудота, блювання, сухість у роті.

Нечасто: здуття живота.

Загальні порушення і реакції в місці введення.

Часто: синдром відміни, гіпертермія.

Нечасто: неефективність препарату, спрага.

* *Опис окремих побічних реакцій.*

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.

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

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 у новонароджених (що народилися у термін від 28 до 44 тижня внутрішньоутробного розвитку) обмежені, також і межами підтримуючої дози $\leq 0,2$ 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 виключенням 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.

Застосовують тільки перелічені 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.

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

Дата останнього перегляду. 21.06.2018.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
15.09.2016 № 973
Регистрационное удостоверение
№ UA/11627/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ДЕКСДОР
(DEXDOR)

Состав:

1 мл содержит:

действующее вещество: дексмедетомидина гидрохлорид 118 мкг, что эквивалентно 100 мкг дексмедетомидина;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Концентрат для раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа. Психолептики. Другие снотворные и седативные средства.
Код АТХ N05C M18.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Дексмедетомидин является высокоселективным агонистом альфа-2-рецептора с широким спектром фармакологических свойств. Он имеет сильный симпатолитический эффект благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов. Седативные эффекты обусловлены сниженным возбуждением голубого пятна, основного норадренергического ядра, которое находится в стволе мозга. Благодаря воздействию на этот участок дексмедетомидин обладает седативным эффектом (подобным природному сну без быстрого движения глаз), приобретая способность оказывать седативное действие и одновременно позволяя пациенту находиться в пробужденном и активном состоянии. Дексмедетомидин оказывает анестезирующее и умеренное обезболивающее действие; обезболивающее действие было продемонстрировано у пациентов с хронической болью в нижней части спины. Влияние на сердечно-сосудистую систему зависит от дозы; при более низких скоростях инфузии доминирует центральное действие, которое приводит к снижению частоты сердцебиения и артериального давления. При более высоких дозах преобладают периферические сосудосуживающие эффекты, что приводит к повышению системного сосудистого сопротивления и артериального давления, в то время как брадикардический эффект становится более выраженным. Дексмедетомидин практически не оказывает угнетающего действия на дыхательную систему.

Доказательства эффективности в педиатрической группе были получены в плацебо-контролируемом ICU исследовании в большой послеоперационной популяции в возрасте от 1 месяца до ≤ 17 лет. Примерно 50 % пациентов, получавших дексмедетомидина не требуют добавление мидазолама во время среднего периода лечения 20,3 часов, не превышающего 24 часа. Данные о лечении в течение больше 24 часов не доступны. Данные у новорожденных детей (28 - 44 недель беременности) очень ограничен и ограничивается низкими дозами ($\leq 0,2$ мкг/кг/час). Новорожденные, могут быть особенно чувствительны к брадикардическим эффектам Дексдора при гипотермии и в условиях, когда сердечный ритм зависит от сердечного выброса.

Фармакокинетика.

Фармакокинетику дексмететомидина оценивали после кратковременного внутривенного применения здоровым добровольцам и после долговременной инфузии пациентам в отделении интенсивной терапии. Дексмететомидин демонстрирует 2-комpartmentную модель распределения. У здоровых добровольцев он демонстрирует быструю фазу распределения с центральным оцениваемым периодом полураспределения ($t_{1/2\alpha}$) приблизительно 6 минут. Оцениваемый терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет приблизительно 2,1 ($\pm 0,43$) часа, а оцениваемый равновесный объем распределения (V_{ss}) – приблизительно 91 ($\pm 25,5$) литр. Оцениваемая величина плазменного клиренса (Cl) составляет приблизительно 39 ($\pm 9,9$) л/час. Средняя масса тела, которая ассоциировалась с этими оценками V_{ss} и Cl, была равна 69 кг. Плазменная фармакокинетика дексмететомидина подобна у пациентов отделений интенсивной терапии после инфузии >24 час. Оцениваемые фармакокинетические параметры следующие: $t_{1/2}$ – приблизительно 1,5 часа, V_{ss} – приблизительно 93 литра и Cl – приблизительно 43 л/час. Фармакокинетика дексмететомидина является линейной в пределах доз 0,2 – 1,4 мкг/кг/час, он не кумулируется при лечении, которое длится на протяжении периода до 14 дней. Дексмететомидин на 94 % связывается с белками плазмы. Связывание с белками плазмы является постоянным в пределах концентрации 0,85-85 нг/мл. Дексмететомидин связывается с человеческим сывороточным альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином, причем сывороточный альбумин является основным белком связывания дексмететомидина в плазме.

Дексмететомидин обширно метаболизируется печенью. Существует три типа начальных метаболических реакций: прямая N-глюкуронидация, прямое N-метилирование и окисление, катализируемые цитохромом P450. Метаболитами дексмететомидина, циркулирующими в наибольшем количестве, есть два изомерных N-глюкуронида, один из которых образовывается путем окисления имидазольного кольца, а другой является продуктом таких последовательных процессов: N-метилирования, гидроксирования метиловой группы и O-глюкуронидации. Имеющиеся данные свидетельствуют, что образование окисленных метаболитов опосредуется CYP формами (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 и CYP2C19). Эти метаболиты имеют незначительную фармакологическую активность.

После внутривенного применения радиомаркированного дексмететомидина через девять дней в среднем 95 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 4 % – в фекалиях. Основными метаболитами в моче являются два изомерных N-глюкуронида, которые вместе составляют приблизительно 34 % дозы, и N-метилированный O-глюкуронид, который равен 14,51 % дозы. Второстепенные метаболиты карбоновой кислоты, 3-гидрокси и O-глюкуронидные метаболиты отдельно составляют 1,11-7,66 % дозы. Менее 1 % неизмененного исходного вещества оказывалось в моче. Приблизительно 28 % метаболитов, обнаруженных в моче, являются неидентифицированными полярными метаболитами.

Не наблюдалось существенного фармакокинетического различия в зависимости от пола или возраста пациента.

Связывание дексмететомидина с белками плазмы является сниженным у лиц с нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Средний процент несвязанного дексмететомидина в плазме составлял от 8,5 % у здоровых добровольцев до 17,9 % у больных с тяжелым нарушением функции печени. Субъекты с разной степенью нарушений функции печени (класс А, В или С по шкале Child-Pugh) имели пониженный печеночный клиренс дексмететомидина и удлиненный период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$). Средняя величина клиренса у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени составляла 74 %, 64 % и 53 % таковой у здоровых добровольцев соответственно. Средний $t_{1/2}$ у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени увеличивался до 3,9, 5,4 и 7,4 часа соответственно. Хотя дексмететомидин применяют до наступления эффекта, может быть необходимым рассмотреть целесообразность снижения начальной/поддерживающей дозы для пациентов с нарушением функции печени в зависимости от степени нарушения и клинического ответа.

Фармакокинетика дексмететомидина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) является неизменной.

Данные о применении у детей – от новорожденных (родившихся в сроки от 28 до 44 недель беременности) до 17 лет, ограничены. Период полувыведения дексмететомидина у детей (от 1 месяца до 17 лет), вероятно, сравним со взрослыми, но у новорожденных детей (родившихся в сроки от 28 до 44 недель беременности) он кажется выше, но снижается в более старшем возрасте. В возрастных группах от 1 месяца до 6 лет скорректированный по массе тела плазменный клиренс кажется выше, но снижается в более старшем возрасте. Вследствие незрелости у новорожденных детей (младше 1 месяца) плазменный клиренс может быть ниже (0,9 л/ч/кг), чем в более старших возрастных группах.

Клинические характеристики.

Показания.

Для седации в госпитальных условиях (в отделениях интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации) пациентов, которым необходим уровень седации не глубже, чем пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к дексмететомидину или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.

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

Неконтролируемая артериальная гипотензия.

Острая цереброваскулярная патология.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых.

Одновременное применение дексмететомидина с анестетиками, седативными, снотворными средствами и опиоидами может привести к усилению их эффекта. Данное предположение подтверждено исследованиями с изофлураном, пропофолом, альфентанилом и мидазоламом.

Фармакокинетических взаимодействий между дексмететомидином и изофлураном, пропофолом, альфентанилом и мидазоламом не выявлено. Однако вследствие возможных фармакодинамических взаимодействий при применении таких средств в комбинации с дексмететомидином может потребоваться снижение дозы дексмететомидина или сопутствующего анестетика, седативного, снотворного средства или опиоида.

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

Индукция дексмететомидина изоферментами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 наблюдалась *in vitro*, поэтому не исключена вероятность такого взаимодействия *in vivo*.

У пациентов, принимающих лекарственные средства, вызывающие снижение артериального давления и брадикардии, например β-адреноблокаторы, следует учитывать возможность усиления указанных эффектов (однако дополнительные эффекты в исследовании взаимодействия с применением эсмолала были умеренными).

Особенности применения.

Дексдор предназначен для применения в госпитальных условиях (в отделениях интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации), 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.

Общие предостережения

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

У некоторых пациентов, получающих Дексдор, наблюдалось легкое пробуждение и они быстро приходили в сознание после стимуляции. При отсутствии других клинических симптомов данный признак отдельно не должен рассматриваться как неэффективность препарата.

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

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

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

Влияние на сердце и сосуды; предостережения

Дексдор снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление (центральное симпатолитическое действие), но в более высоких концентрациях вызывает периферическую вазоконстрикцию, приводящую к повышению артериального давления. Обычно Дексдор не вызывает глубокую седацию, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого Дексдор не подходит пациентам с непереносимостью такого профиля действия, например тем, кому требуется глубокая седация, или пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При введении дексмедетомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии препарата на пациентов с частотой сердечных сокращений < 60 ограничены, поэтому таким пациентам требуется усиленный присмотр. Брадикардия, как правило, не требует лечения, но обычно хорошо купируется введением м-холиноблокаторов и снижением дозы препарата. Пациенты, занимающиеся спортом и имеющие низкую частоту сердечных сокращений, могут быть особенно чувствительны к отрицательному хронотропному эффекту агонистов альфа-2-рецепторов; 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 пациенты пожилого возраста, гипотензивный эффект препарата Дексдор может быть более выраженным, это требует особого ухода за такими пациентами. Снижение артериального давления, как правило, не требует особых мер, но при необходимости следует быть готовым к снижению дозы, введению средств для восполнения объема циркулирующей крови и/или вазоконстрикторов.

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

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

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

Относительно пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует соблюдать осторожность, поскольку в результате сниженного клиренса дексмедетомидина избыточное

введение препарата может привести к повышению риска побочных реакций и чрезмерной седации.

Пациенты с неврологическими расстройствами

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

Другие предостережения

При резкой отмене агонистов альфа-2-рецепторов после длительного их применения в редких случаях возникал синдром отмены. При развитии ажитации и повышении артериального давления сразу после отмены дексмедетомидина следует учитывать возможность возникновения данного состояния.

Безопасность применения дексмедетомидина пациентам, склонным к злокачественной гипертермии, не установлена, поэтому применение препарата при этом состоянии не рекомендуется. При развитии устойчивой лихорадки невыясненной этиологии следует прекратить применение препарата Дексдор.

Применение в период беременности и кормления грудью.

Дексдор не следует применять в период беременности, за исключением случаев, когда польза от применения препарата для женщины превышает риск для плода/ребенка. Данные о применении дексмедетомидина беременным ограничены. Потенциальный риск для человека относительно репродуктивной токсичности неизвестен. На период лечения прекращают кормление грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Учитывая состояние пациента, при котором назначают препарат, нельзя ожидать, что пациент будет способен управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Только для госпитального применения.

Дозировка для взрослых

Пациентов, которым уже проведена интубация и которые находятся в состоянии седации, можно переводить на Дексдор с начальной скоростью инфузий 0,7 мкг/кг/час, которую можно постепенно корректировать в пределах дозы 0,2-1,4 мкг/кг/час для достижения желаемого уровня седации. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть целесообразность применения самой низкой начальной скорости инфузий. Следует отметить, что дексмедетомидин является очень сильнодействующим, следовательно, скорость инфузии указывается на один час.

Обычно ударная доза насыщения не требуется. Пациентам, которым необходимо более быстрое начало седации, можно сначала вводить нагрузочную инфузию 0,5-1 мкг/кг в течение 20 минут, то есть начальную инфузию 1,5-3 мкг/кг/час в течение 20 минут.

Скорость начальной инфузии после нагрузочной инфузии составляет 0,4 мкг/кг/час, которую в последствии можно корректировать.

Пациенты пожилого возраста. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы обычно не требуется.

Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы обычно не требуется.

Нарушение функции печени. Дексдор метаболизируется в печени, поэтому его следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции печени. Следует рассмотреть целесообразность применения сниженной поддерживающей дозы.

Длительность курса применения зависит от необходимости пребывания пациента в состоянии седации. Нет опыта применения Дексдора в течение периода более 14 дней.

Способ применения

Дексдор должны вводить лица, которые имеют опыт лечения пациентов, требующих интенсивной терапии. Препарат следует применять только в виде разведенной внутривенной инфузии с использованием контролируемого инфузионного устройства. Ампулы и флаконы предназначены только для индивидуального применения одному пациенту.

Приготовление раствора

Перед применением Дексдор можно разбавлять в 5 % растворе глюкозы, растворе Рингера, маннитоле или 0,9 % растворе натрия хлорида для достижения желаемой концентрации или 4 мкг/мл или 8 мкг/мл. В таблице ниже приведены объемы, необходимые для приготовления инфузии.

Для достижения концентрации 4 мкг/мл:

Объем Дексдора, концентрата для приготовления раствора для инфузий, мл	Объем растворителя, мл	Общий объем инфузии, мл
2	48	50
4	96	100
10	240	250
20	480	500

Для достижения концентрации 8 мкг/мл:

Объем Дексдора, концентрата для приготовления раствора для инфузий, мл	Объем растворителя, мл	Общий объем инфузии, мл
4	46	50
8	92	100
20	230	250
40	460	500

Осторожно встряхнуть, чтобы хорошо перемешать раствор.

Перед применением препараты для парентерального применения следует визуально проверить на наличие посторонних частиц и изменения цвета.

Дексдор совместим со следующими внутривенными жидкостями и препаратами: лактатный раствор Рингера, 5 % раствор глюкозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % маннитол, тиопентал натрия, этомидат, векурония бромид, панкурония бромид, сукцинилхолин, атракурия бесилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиролата бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, допамин, норадреналин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат и заменитель плазмы (Наемассел®).

Дети. Безопасность и эффективность препарата Дексдор у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные о применении у детей приведены в разделах «Фармакологические свойства» и «Побочные реакции», но рекомендации по дозированию не могут быть даны.

Передозировка.

В рамках клинических и постмаркетинговых исследований сообщалось о нескольких случаях передозировки дексмететомидина. Согласно имеющимся данным скорость введения в таких случаях достигала 60 мкг/кг/час в течение 36 минут и 30 мкг/кг/час – в течение 15 минут у 20-месячного ребенка и у взрослого соответственно. Наиболее частыми побочными реакциями вследствие передозировки в этих случаях были брадикардия, артериальная гипотензия, чрезмерная седация, сонливость и остановка сердца.

В случае передозировки с клиническими симптомами, введение Дексдора следует уменьшить или прекратить. Ожидаемые эффекты являются, главным образом, сердечно-сосудистыми и должны купироваться согласно клиническим показаниям. 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 или гликопирролата. В отдельных случаях тяжелой передозировки, сопровождавшейся остановкой сердца, требовалось проведение реанимационных мероприятий.

Побочные реакции.

Побочными реакциями, о которых чаще всего сообщалось при применении Дексдора, являются артериальная гипотензия, артериальная гипертензия и брадикардия, возникающие приблизительно у 25 %, 15 % и 13 % пациентов соответственно. Артериальная гипотензия и брадикардия также являлись наиболее частыми обусловленными дексмететомидином серьезными побочными реакциями, возникавшими соответственно у 1,7 % и 0,9 % рандомизированных пациентов отделений интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации соответственно.

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Со стороны метаболизма и питания.

Часто: гипергликемия, гипогликемия.

Нечасто: метаболический ацидоз, гипоальбуминемия.

Психические расстройства.

Часто: агитация.

Нечасто: галлюцинации.

Со стороны сердца.

Очень часто: брадикардия*.

Часто: ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия.

Нечасто: атриовентрикулярная блокада I степени, уменьшение минутного объема сердца.

Со стороны сосудов.

Очень часто: гипотензия*, гипертензия*.

Со стороны дыхательной системы.

Часто: угнетение дыхания.

Нечасто: диспноэ, апноэ.

Со стороны пищеварительной системы.

Часто: тошнота, рвота, сухость во рту.

Нечасто: вздутие живота.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

Часто: синдром отмены, гипертермия.

Нечасто: неэффективность препарата, жажда.

** Описание отдельных побочных реакций.*

У относительно здоровых добровольцев, которые не находились в отделении интенсивной терапии, при применении Дексдора брадикардия иногда приводила к прекращению активности синусового узла или к синусовой паузе. Симптомы устранялись после поднятия нижних конечностей и применения антихолинергических средств, таких как атропин или

гликопирролат. В отдельных случаях брадикардия прогрессировала до периодов асистолии у пациентов, которые ранее страдали брадикардией.

Артериальная гипертензия ассоциировалась с применением нагрузочной дозы. Эту реакцию можно уменьшить, избегая нагрузочной дозы или понижая скорость инфузии, или уменьшая размер нагрузочной дозы.

Педиатрическая группа. При длительности введения до 24 часов у пациентов старше 1 месяца, преимущественно послеоперационных, находящихся в отделении интенсивной терапии, препарат демонстрирует профиль безопасности, сходный с профилем безопасности у взрослых. Данные у новорожденных (родившихся в сроки от 28 до 44 недель внутриутробного развития) ограничены, также и пределами поддерживающей дозы $\leq 0,2$ мкг/кг/час. В публикациях описан единичный случай гипотермической брадикардии у новорожденного.

Срок годности. 3 года.

После разведения

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

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

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить ампулы или флаконы во внешней пачке для защиты от действия света.

Несовместимость.

Применяют только перечисленные в разделе «Способ применения и дозы» растворители.

Упаковка.

По 2 мл в ампуле; по 5 или 25 ампул в картонной коробке.

По 4 мл или по 10 мл во флаконе; по 4 флакона в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Орионинтиэ 1, 02200 Эспоо, Финляндия /Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Дата последнего пересмотра. 21.06.2018.