

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ДЕКСДОР (DEXDOR)

Склад:

діюча речовина: 1 мл містить дексмететомідину гідрохлориду 118 мкг, еквівалентно 100 мкг дексмететомідину
допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Снодійні та седативні засоби. Код АТСN05C M18.

Клінічні характеристики.

Показання.

Седация від легкого до помірного ступеня у відділеннях інтенсивної терапії під час або після інтубації.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до дексмететомідину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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 0,5-1,0 мкг/кг протягом 20 хв, тобто початкову інфузію 1,5-3 мкг/кг/год протягом 20 хв.

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

Пацієнти літнього віку: пацієнтам літнього віку корегування дози зазвичай не потребується.

Порушення функції нирок: пацієнтам з порушенням функції нирок корегування дози зазвичай не потребується.

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 в одного пацієнта.

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. У таблиці нижче наведені об'єми, необхідні для приготування інфузії.

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

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 наступними внутрішньовенними рідинами та препаратами: лактатний розчин Рінгера, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, 20 % манітол, тіопентал натрію, етомідат, векуроній бромід, панкуроній 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 (Наемас[®]).

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 відповідно.

Частота виникнення побічних реакцій має наступну 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 ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

З боку метаболізму та харчування

Часто: гіперглікемія, гіпоглікемія.

Нечасто: метаболічний ацидоз, гіпоальбумінемія.

Психічні розлади

Часто: ажитація.

Нечасто: галюцинації.

З боку серцево-судинної системи.

Дуже часто: брадикардія*, артеріальна гіпотензія*, артеріальна гіпертензія.

Часто: ішемія або інфаркт міокарда, тахікардія.

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

З боку дихальної системи

Нечасто: задишка.

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.

Передозування.

У клінічному та в постмаркетингових дослідженнях повідомлялося про кілька випадків передозування дексметомідину. Найбільша швидкість інфузій дексметомідину, 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 седацию, 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 припинення активності синусового вузла проходили спонтанно або відповідали на лікування атропіном або глікопіролатом. В окремих випадках тяжкого передозування, яке призводило до зупинки серця, потребувалися реанімаційні заходи. Ні один з випадків передозування не призвів до летального кінця.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дексдор не слід застосовувати в період вагітності, за виключенням випадків, коли користь від застосування препарату для матері перевищує ризик для плода/дитини.

Дані про застосування дексметомідину у вагітних жінок обмежені.

Репродуктивна токсичність – потенційний ризик для людей невідомий.

На період лікування припиняють годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність не встановлені, тому дітям не застосовують.

Особливості застосування.

Дексдор призначений тільки для застосування у відділеннях інтенсивної терапії. Під час інфузії Дексдору у всіх пацієнтів слід постійно контролювати функцію серця. У пацієнтів, яким не проведена інтубація, слід контролювати дихальну функцію.

Як і випадку з усіма седативними препаратами, слід дотримуватися обережності при комбінуванні Дексдору з іншими лікарськими засобами, що чинять седативну або серцево-судинну дію, через можливість розвинення адитивних ефектів.

Через фармакодинамічні ефекти Дексдору слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам з тяжкою брадикардією, прогресуючою блокадою серця (AV блокада II-III ступеня, за виключенням випадків, коли застосовується водій ритму), артеріальною гіпотензією або у пацієнтів з тяжкою дисфункцією шлуночків. Дексдор знижує активність симпатичної нервової системи, і у пацієнтів з гіповолемією, хронічною артеріальною гіпертензією та у осіб літнього віку можна очікувати більш виражену артеріальну гіпотензію/брадикардію. Пацієнти з гарною фізичною підготовкою та низькою частотою скорочень серця у стані спокою можуть бути особливо чутливими до брадикардичних ефектів агоністів альфа-2 рецептора; існують повідомлення про тимчасове припинення активності синусового вузла. Артеріальна гіпотензія та брадикардія зазвичай не потребували лікування, проте, якщо це необхідно, артеріальну гіпотензію слід лікувати судинозвужувальними засобами та/або застосуванням рідини, а брадикардія зазвичай дає відповідь на лікування антихолінергічними засобами.

Слід дотримуватися обережності, щоб уникнути значної артеріальної гіпо- або гіпертензії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які отримують Дексдор, оскільки існує теоретична можливість зниження коронарного кровотоку через альфа-2-опосередковане звуження периферичних судин. Слід розглянути доцільність зниження дози або відміни препарату у пацієнтів, на ЕКГ яких існують ознаки ішемії міокарда. У пацієнтів з порушенням периферичної автономної активності (наприклад через ураження спинного мозку) можуть спостерігатися більш виражені гемодинамічні зміни після початку застосування Дексдору, тому слід з обережністю застосовувати цей препарат таким пацієнтам.

Тимчасова артеріальна гіпертензія спостерігалася переважно під час введення навантажувальної дози, що асоціювалося з периферичними судинозвужувальними ефектами Дексдору. Лікування артеріальної гіпертензії зазвичай не потребувалося, проте може бути рекомендоване зниження навантажувальної дози або зменшення швидкості безперервної інфузії.

Порівняно з пропофолом та мідазоламом, пацієнти, які отримують седацію Дексдором, зазвичай легше пробуджуються, краще взаємодіють з лікарями та здатні до кращої комунікації, залишаючись загалом у стані спокою та розслаблення. Проте цей клінічний профіль означає, що Дексдор як самостійний засіб не може бути препаратом вибору, якщо йдеться про необхідність глибокої седації або повної нерухомості. При необхідності розслаблення м'язів (у тому числі при проведенні ендотрахеальної інтубації) пацієнти мають також отримувати терапевтичні дози альтернативного седативного засобу, щоб вони не прийшли до свідомості під час процедури.

Застосування болюсних доз Дексдору для різкого підвищення рівня седації не оцінювалося, тому не рекомендується. У випадку недостатньої седації, особливо протягом кількох перших годин після переходу на Дексдор, можна застосовувати болюсні дози альтернативного седативного засобу.

Дексдор, ймовірно, не пригнічує судомну активність, а тому може бути не придатним для застосування як єдиного засобу лікування при епілептичному статусі. Досвід застосування Дексдору при тяжких неврологічних розладах, таких як травма голови, є обмеженим, тому в таких випадках його слід застосовувати з обережністю, особливо якщо необхідна глибока седація. Як і інші седативні засоби, Дексдор може послаблювати мозковий кровообіг.

Альфа-2-агоністи рідко асоціювалися з реакціями відміни при раптовому припиненні тривалого застосування. Можливість цього слід враховувати, якщо у пацієнта розвивається ажитація та артеріальна гіпертензія невдовзі після припинення застосування Дексдору.

Невідомо, чи є безпечним застосування Дексдору у осіб, чутливих до злоякісної гіпертермії, тому застосовувати його таким пацієнтам не рекомендується. У випадку тривалої нез'ясованої гарячки лікування препаратом слід припинити.

Немає досвіду застосування Дексдору протягом більше 14 днів.

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

Препарат показаний для застосування в умовах стаціонару.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сумісне застосування Дексдору з анестетиками, седативними засобами, снодійними препаратами та опіоїдами може призвести до потенціювання їх ефектів. Специфічні дослідження підтвердили потенціювання ефектів при супутньому застосуванні з севофлураном, ізофлураном, пропофолом, альфентанілом та мідазоламом.

Фармакокінетичної взаємодії між Дексдором та ізофлураном, пропофолом, альфентанілом і мідазоламом не спостерігалася. Проте через можливі фармакодинамічні взаємодії при застосуванні таких засобів у комбінації з Дексдором може бути необхідним зниження дози Дексдору або супутнього анестетика, седативного засобу, снодійного препарату або опіоїду.

Слід враховувати можливість посилення гіпотензивних та брадикардичних ефектів у пацієнтів, які отримують інші лікарські засоби, що спричиняють такі ефекти, хоча додаткові ефекти у дослідженні взаємодії із застосуванням есмололу були помірними.

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 зниженим 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, в той час як брадикардичний ефект стає більш вираженим. Дексмететомідин практично не чинить пригнічувальної дії на дихальну систему.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику дексмететомідину оцінювали після короткотривалого внутрішньовенного застосування у здорових добровольців та 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 плазмовео 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 наступними: $t_{1/2}$ – 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 мг/кг/год, він не акумулюється 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-глюкуронідація, 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 послідовних 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 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.

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 А, В або С за шкалою Child-Pugh) мали знижений печінковий кліренс дексмететомідину та продовжений період напіввиведення з плазми ($t_{1/2}$).

Середні величини кліренсу для осіб з легким, помірним та тяжким порушенням функції печінки становили 74 %, 64 % та 53 % від тих, що спостерігалися у здорових добровольців відповідно. Середній $t_{1/2}$ для суб'єктів 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 зниження початкової/підтримуючої дози у пацієнтів з порушенням функції печінки залежно від ступеня порушення та клінічної відповіді.

Фармакокінетика дексмететомідину в осіб з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл /хв) є незміненою відносно здорових добровольців.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

прозорий, безбарвний розчин.

Несумісність.

Застосовують тільки перелічені в розділі «Спосіб застосування та дози» розчинники.

Термін придатності. 3 роки.

Після розведення

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 години при температурі від 2 до 8 °С, за виключенням випадків, коли розведення відбувається в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 15-25 °С в недоступному для дітей місці.

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.

Оріонінтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland

Виробник.

Оріон Корпорейшн, Оріон Фарма, Завод в Турку/Orion Corporation, Orion Pharma, Turku site.

Місцезнаходження.

Тенгстромінкату 8, 20360 Турку, Фінляндія/Tengströmminkatu 8, 20360 Turku, Finland