

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
**05.12.2018 № 2261**  
Ресстраційне посвідчення  
№ UA/16999/01/01

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
*03.07.2019 № 1546*

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ГІДРОХЛОРИД**  
**(DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE)**

**Склад:**

*діюча речовина:* dexmedetomidine hydrochloride;

1 мл містить дексмедетомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмедетомідину;

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

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Психолептики та інші снодійні та седативні засоби.  
Код АТХ N05C M18.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакокінетика.*

Дексмедетомідин є високоселективним агоністом альфа-2-рецептора з седативними властивостями. Після повільної внутрішньовенної інфузії низьких і середніх доз (від 10 мкг/кг до 300 мкг/кг) у тварин спостерігалася селективність щодо альфа-2-адренорецепторів. Після повільної внутрішньовенної інфузії високих доз ( $\geq 1000$  мкг/кг) або швидкого внутрішньовенного введення спостерігалась активність як щодо альфа-1, так і щодо альфа-2-рецепторів.

У дослідженні за участі здорових добровольців (N = 10) частота дихання та насичення киснем залишалися в межах норми і не спостерігалось ознак дихальної недостатності при застосуванні дексмедетомідину гідрохлориду шляхом внутрішньовенної інфузії в рекомендованому дозуванні (0,2 – 0,7 мкг/кг/год).

*Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного введення дексмедетомідин демонструє такі фармакокінетичні параметри: швидку фазу розподілу з періодом напіврозподілу ( $t_{1/2}$ ) приблизно 6 хв; термінальний період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) становить приблизно 2 години; рівноважний об'єм розподілу ( $V_{ss}$ ) – приблизно 118 літрів. Величина плазмовеого кліренсу (CL) становить приблизно 39 л/год. Середня маса тіла, що асоціювалася з цим розрахунком кліренсу дорівнювала 72 кг.

Фармакокінетика дексмететомідину є лінійною в межах доз 0,2–0,7 мкг/кг/год при введенні шляхом внутрішньовенної інфузії до 24 годин. У таблиці 1 наведені основні фармакокінетичні параметри при інфузії дексмететомідину гідрохлориду (після відповідних навантажувальних доз), зі швидкістю підтримуючої інфузії 0,17 мкг/кг/год (цільова концентрація в плазмі 0,3 нг/мл) протягом 12 і 24 годин, 0,33 мкг/кг/год (цільова концентрація в плазмі 0,6 нг/мл) протягом 24 годин і 0,70 мкг/кг/год (цільова концентрація в плазмі 1,25 нг/мл) протягом 24 годин.

Таблиця 1

	Тривалість навантажувальної інфузії (хв)/загальна тривалість інфузії (год)			
	10 хв/12 год	10 хв/24 год	10 хв/24 год	35 хв/24 год
	Цільова концентрація (нг/мл) дексмететомідину в плазмі та доза (мкг/кг/год)			
Параметр	0,3/0,17	0,3/0,17	0,6/0,33	1,25/0,70
$t_{1/2}^*$ , год	1,78±0,30	2,22±0,59	2,23±0,21	2,50±0,61
CL, л/год	46,3 ± 8,3	43,1 ± 6,5	35,3 ± 6,8	36,5 ± 7,5
$V_{ss}$ , л	88,7 ± 22,9	102,4 ± 20,3	93,6 ± 17,0	99,6 ± 17,8
Сер. $C_{ss}^{\#}$ , нг/мл	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,67 ± 0,10	1,37 ± 0,20

\* Представлено як гармонійне середнє та псевдостандартне відхилення.

<sup>#</sup> Сер.  $C_{ss}$  = середня концентрація дексмететомідину в рівноважному стані. Середня  $C_{ss}$  була розрахована на підставі вибірки, яка складалась зі зразків, отриманих від 2,5 до 9 годин після 12-годинної інфузії, та вибірки, яка складалась зі зразків, отриманих від 2,5 до 18 годин після 24-годинної інфузії.

Навантажувальні дози для кожної з вищезазначених груп становили 0,5 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 1 мкг/кг і 2,2 мкг/кг відповідно.

Фармакокінетичні параметри дексмететомідину після введення підтримуючих доз дексмететомідину гідрохлориду в діапазоні від 0,2 до 1,4 мкг/кг/год протягом > 24 годин були подібні до фармакокінетичних параметрів після введення підтримуючих доз дексмететомідину гідрохлориду протягом < 24 годин в інших дослідженнях. Значення кліренсу (CL), об'єму розподілу (V) та  $t_{1/2}$  становили 39,4 л/год, 152 л та 2,67 години відповідно.

#### Розподіл

Рівноважний об'єм розподілу ( $V_{ss}$ ) дексмететомідину становив приблизно 118 літрів. Зв'язування дексмететомідину з білками оцінювали в плазмі здорових чоловіків і жінок. В середньому зв'язування з білками становило 94 % і зберігалось для всіх випробуваних концентрацій у плазмі. У чоловіків і жінок зв'язування з білками було схожим. Зв'язування дексмететомідину з білками плазми є зниженим у осіб з порушенням функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями.

Потенціал до заміни дексмететомідину у зв'язуванні білків фентанілом, кеторолаком, теофіліном, дигоксином і лідокаїном досліджували *in vitro*, при цьому спостерігалися незначні зміни зв'язування дексмететомідину з білками плазми. Потенціал до заміни фенітоїну, варфарину, ібупрофену, пропранололу, теофіліну та дигоксину у зв'язуванні білків дексмететомідином досліджували *in vitro*, при цьому не було відмічено значущого ступеня заміни цих сполук дексмететомідином.

#### Метаболізм

Дексмететомідин майже повністю метаболізується, при цьому дуже невелика кількість незміненого дексмететомідину екскретується з сечею та калом. Метаболізм передбачає як пряму глюкуронідацію, так і цитохром P450 опосередкований метаболізм. Основними метаболічними шляхами дексмететомідину є: пряма N-глюкуронідація до неактивних метаболітів; аліфатичне гідроксилювання (опосередковане в першу чергу CYP2A6 з незначною участю CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 та CYP2C19) дексмететомідину з



утворенням 3-гідрокси-дексмедетомідину, глюкуроніду 3-гідрокси-дексмедетомідину та 3-карбоксі-дексмедетомідину; та N-метилування дексмедетомідину з утворенням 3-гідрокси-N-метил-дексмедетомідину, 3-карбоксі-N-метил-дексмедетомідину і дексмедетомідин-N-метил О-глюкуроніду.

#### *Виведення*

Кінцевий період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) дексмедетомідину становить приблизно 2 години, а кліренс оцінюється на рівні приблизно 39 л/год. Дослідження балансу мас показало, що через дев'ять днів після внутрішньовенного введення дексмедетомідину, міченого радіоактивним ізотопом, у середньому 95 % радіоактивності виділяється з сечею та 4 % – з калом. У сечі не було виявлено незміненого дексмедетомідину. Приблизно 85 % радіоактивності, виявленої в сечі, екскретувалося через 24 години після інфузії. Фракціонування радіоактивності, що виділяється з сечею, показало, що на продукти N-глюкуронідації припадає приблизно 34 % сумарної сечової екскреції. Окрім того, аліфатичне гідроксилювання вихідного лікарського засобу з утворенням 3-гідроксидексмедетомідину, глюкуроніду 3-гідрокси-дексмедетомідину та 3-карбонової кислоти-дексмедетомідину разом склало приблизно 14 % дози в сечі. На N-метилування дексмедетомідину з утворенням 3-гідрокси-N-метилдексмедетомідину, 3-карбоксі-N-метилдексмедетомідину та N-метил-О-глюкуроніду дексмедетомідину припадає приблизно 18 % дози в сечі. Сам N-метиловий метаболіт являв собою другорядний циркулюючий компонент і не виявлявся в сечі. Було ідентифіковано приблизно 28 % сечових метаболітів.

#### *Стать*

Стать не впливає на фармакокінетику дексмедетомідину.

#### *Пацієнти літнього віку*

Фармакокінетичний профіль дексмедетомідину не залежав від віку. Між особами молодого (18–40 років), середнього (41–65 років) та літнього віку (> 65 років) не було виявлено відмінностей в фармакокінетиці дексмедетомідину.

#### *Порушення функції печінки*

Пацієнти з різним ступенем порушення функції печінки (клас А, В або С за шкалою Чайлда – П'ю) мали знижений печінковий кліренс дексмедетомідину порівняно зі здоровими особами. Середня величина кліренсу у пацієнтів з легким, помірним та тяжким порушенням функції печінки становила 74 %, 64 % та 53 % такої у здорових добровольців відповідно. Середні значення кліренсу для вільного препарату становили відповідно 59 %, 51 % та 32 % від значень, які спостерігались у здорових добровольців.

Хоча дексмедетомідину гідрохлорид вводять до досягнення ефекту, в осіб з порушенням функції печінки слід розглянути можливість зниження дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

#### *Порушення функції нирок*

У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок параметри фармакокінетики дексмедетомідину ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$ , CL та  $V_{ss}$ ) суттєво не відрізнялись (кліренс креатиніну: < 30 мл/хв) від показників у здорових осіб.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Дексмедетомідину гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, призначений для седації неінтубованих пацієнтів до та/або під час проведення хірургічних та інших процедур.

#### ***Протипоказання.***

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



### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Сумісне застосування дексмететомідину з анестетиками, седативними, снодійними засобами та опіоїдами може призвести до потенціювання їх ефектів. Дане припущення підтвержене у дослідженнях із севофлураном, 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.

В одному дослідженні 10 здорових дорослих добровольців введення дексмететомідину гідрохлориду протягом 45 хвилин при концентрації в плазмі 1 нг/мл не призвело до клінічно значущого збільшення нервово-м'язової блокади, пов'язаної із застосуванням рокуронію.

### ***Особливості застосування.***

Дексмететомідину гідрохлорид можуть вводити тільки особи, які мають досвід ведення пацієнтів в операційних умовах. Через відомі фармакологічні ефекти дексмететомідину під час виконання інфузії стан пацієнта необхідно постійно контролювати.

#### Артеріальна гіпотензія, брадикардія та зупинка синусового вузла

Клінічно значущі епізоди брадикардії та зупинки синусового вузла були зареєстровані під час застосування дексмететомідину у молодих здорових дорослих добровольців з високим тонусом блукаючого нерва або при використанні різних шляхів введення, включно зі швидким внутрішньовенним або болусним введенням

Повідомляли про артеріальну гіпотензію та брадикардію, пов'язані з інфузією дексмететомідину. Деякі з цих випадків призвели до летальних наслідків. Якщо потрібне медичне втручання, лікування може включати зменшення або припинення інфузії дексмететомідину гідрохлориду, збільшення швидкості внутрішньовенного введення рідини, підйом нижніх кінцівок і застосування вазопресорів. Оскільки дексмететомідин має потенціал до посилення брадикардії, викликаній стимулюванням блукаючого нерва, медичний персонал повинен бути готовий до здійснення відповідних заходів. Для впливу на тонус блукаючого нерва слід розглянути можливість внутрішньовенного введення антихолінергічних засобів (наприклад, глікопіролату, атропіну). У клінічних випробуваннях глікопіролат або атропін були ефективними в лікуванні більшості епізодів брадикардії, викликаній дексмететомідином. Однак деякі пацієнти з вираженою серцево-судинною дисфункцією потребують більш масштабних реанімаційних заходів.

Слід з особливою обережністю застосовувати дексмететомідин гідрохлорид, у пацієнтів із прогресуючою блокадою серця або тяжкою шлуночковою дисфункцією. Оскільки дексмететомідин знижує активність симпатичної нервової системи, у пацієнтів з гіповолемією, цукровим діабетом або хронічною артеріальною гіпертензією, а також у осіб літнього віку артеріальна гіпотензія та/або брадикардія можуть бути більш вираженими.

У клінічних випробуваннях, в яких інші судинорозширювальні засоби або засоби з негативним хронотропним ефектом використовувались одночасно з дексмететомідином гідрохлоридом, не було відмічено адитивного фармакодинамічного ефекту. Проте слід з особливою обережністю застосовувати такі лікарські засоби одночасно з дексмететомідином гідрохлоридом.

#### Транзиторна гіпертензія

При введенні навантажувальної дози дексмететомідину 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.





### Реакція пробудження

У деяких пацієнтів, які отримували препарат, 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.

### Відміна процедурної седації

У дорослих пацієнтів після припинення короткотривалої інфузії дексмететомідину гідрохлориду (< 6 годин) були відсутні симптоми відміни.

### Толерантність і тахіфілаксія

Використання дексмететомідину протягом 24 годин асоціювалось з розвитком толерантності й тахіфілаксії та дозозалежним збільшенням частоти небажаних реакцій.

### Пацієнти з порушенням функції печінки

Оскільки кліренс дексмететомідину знижується зі збільшенням тяжкості печінкової недостатності, слід розглянути можливість зниження дози у пацієнтів з порушенням функції печінки.

### Застосування у пацієнтів літнього віку

Процедурна седація. У клінічних дослідженнях взяли участь 131 пацієнт віком від 65 років. 47 пацієнтів належали до вікової групи від 75 років. Серед пацієнтів, які отримували дексмететомідин, артеріальна гіпотензія частіше спостерігалась у пацієнтів віком від 65 років (72 %) та від 75 років (74 %), ніж у пацієнтів віком до 65 років (47 %). Рекомендована знижена навантажувальна доза становить 0,5 мкг/кг протягом 10 хвилин, а для пацієнтів віком від 65 років слід розглянути можливість зниження дози підтримуючої інфузії.

### Залежність від лікарського засобу

Потенціал до розвитку залежності від дексмететомідину гідрохлориду у людей не вивчався. Проте, оскільки дослідження на тваринах продемонстрували, що дексмететомідин має фармакологічні ефекти, подібні до дії клонідину, можливо, що різке припинення застосування дексмететомідину гідрохлориду може призвести до стійкого синдрому відміни, характерного для клонідину.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Належні та добре контрольовані дослідження застосування дексмететомідину гідрохлориду у вагітних жінок не проводились. У дослідженні плаценти людини *in vitro* спостерігалось плацентарне проникнення дексмететомідину. В дослідженні, проведеному на вагітних самках щурів, було відзначене плацентарне проникнення дексмететомідину, коли дексмететомідин, мічений радіоактивним ізотопом, вводили підшкірно. Таким чином, можна очікувати вплив на плід у людей, тому дексмететомідину гідрохлорид потрібно застосовувати в період вагітності, лише тоді, коли користь від застосування препарату для жінки перевищує ризик для плода/дитини.

Дослідження безпеки дексмететомідину гідрохлориду під час пологів та розродження не проводились.

Невідомо, чи екскретується дексмететомідин в грудне молоко. Дексмететомідин, мічений радіоактивним ізотопом, який вводили підшкірно лактуючим самкам щурів, потрапляв у молоко. Оскільки багато препаратів екскретуються в грудне молоко, необхідно бути обережним під час введення дексмететомідину гідрохлориду жінкам у період 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.**

Дозу дексмететомідину гідрохлориду необхідно підбирати для кожного окремого пацієнта індивідуально, з подальшим титруванням до досягнення бажаного клінічного ефекту.

Дексмететомідину гідрохлорид, не призначений для інфузій, що тривають довше 24 годин. Препарат слід застосовувати лише з використанням контрольованого інфузійного пристрою.

#### Дозування

<b>Показання</b>	<b>Спосіб застосування та дози</b>
<b>Ініціювання процедурної седатії</b>	<p><u>Для дорослих пацієнтів:</u> навантажувальна інфузія 1 мкг/кг протягом 10 хвилин. Для менш інвазивних процедур, таких як офтальмологічні операції, підходить навантажувальна інфузія 0,5 мкг/кг протягом 10 хвилин.</p> <p><u>Для фіброскопічної інтубації при збереженій свідомості у дорослих пацієнтів:</u> навантажувальна інфузія 1 мкг/кг протягом 10 хвилин.</p> <p><u>Для пацієнтів віком від 65 років:</u> навантажувальна інфузія 0,5 мкг/кг протягом 10 хвилин.</p> <p><u>Для дорослих пацієнтів з порушенням функції печінки:</u> слід розглянути доцільність зниження дози (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
<b>Підтримання процедурної седатії</b>	<p><u>Для дорослих пацієнтів:</u> зазвичай підтримуючу інфузію починають з дози 0,6 мкг/кг/год і титрують до досягнення бажаного клінічного ефекту в діапазоні доз від 0,2 до 1 мкг/кг/год. Швидкість підтримуючої інфузії має бути скоригована для досягнення цільового рівня седатії.</p> <p><u>Для фіброскопічної інтубації при збереженій свідомості у дорослих пацієнтів:</u> рекомендована підтримуюча інфузія в дозі 0,7 мкг/кг/год, доки не буде встановлений ендотрахеальний зонд.</p> <p><u>Для пацієнтів віком від 65 років:</u> слід розглянути доцільність зниження дози.</p> <p><u>Для дорослих пацієнтів з порушенням функції печінки:</u> слід розглянути доцільність зниження дози (див. розділ «Особливості застосування»).</p>

Через можливі фармакодинамічні взаємодії при сумісному застосуванні може знадобитися зниження дози дексмететомідину гідрохлориду або інших анестетиків, седативних засобів, снодійних засобів або опіоїдів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для дорослих пацієнтів з порушенням функції печінки та пацієнтів літнього віку слід розглянути доцільність застосування зниженої підтримуючої дози (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Спосіб застосування

Під час застосування дексмететомідину гідрохлориду слід суворо дотримуватися асептичних умов проведення інфузії.

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

Перед застосуванням дексмететомідину гідрохлорид можна розбавляти у 0,9 % розчині натрію хлориду для досягнення бажаної концентрації 4 мкг/мл. Процедура приготування розчинів є однаковою як для навантажувальної, так і для підтримуючої інфузії.

Для приготування інфузії 2 мл дексмететомідину гідрохлориду додати до 48 мл 0,9 % розчину натрію хлориду до досягнення об'єму 50 мл. Обережно струсити, щоб добре перемішати розчин.



Дексмететомідин гідрохлорид не слід вводити одночасно через спільний внутрішньовенний катетер з кров'ю або плазмою крові, оскільки фізична сумісність не встановлена.

Дексмететомідин гідрохлорид сумісний з такими внутрішньовенними рідинами та препаратами: лактатний розчин Рінгера, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, 20 % манітол, розчин магнію сульфату 100 мг/мл, 0,3 % розчин калію хлориду.

#### Сумісність з натуральним каучуком

Дослідження сумісності продемонстрували потенціал до абсорбції дексмететомідину гідрохлориду деякими видами натурального каучуку. Не зважаючи на дозу дексмететомідину гідрохлориду, рекомендується використовувати інфузійні системи із синтетичними ущільнювачами або ущільнювачами з натурального каучука з покриттям.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату для процедурної седації у дітей не встановлені. Застосування дексмететомідину гідрохлориду, для процедурної седації у пацієнтів дитячого віку не оцінювалось.

#### **Передозування.**

Переносимість дексмететомідину гідрохлориду вивчали в одному дослідженні, в якому дорослим здоровим добровольцям вводили дози, що дорівнювали рекомендованим дозам в діапазоні від 0,2 до 0,7 мкг/кг/год або перевищували їх. Максимальна концентрація в крові, досягнута в цьому дослідженні, приблизно в 13 разів перевищувала верхню межу терапевтичного діапазону. Найбільш вираженими побічними ефектами, що спостерігались у двох пацієнтів, які отримали найбільші дози, були атріовентрикулярна блокада I ступеня та блокада серця II ступеня. При атріовентрикулярній блокаді не було відмічено гемодинамічних порушень, і блокада серця спонтанно зникла протягом однієї хвилини.

В одного пацієнта, який отримав болюсну навантажувальну дозу нерозведеного дексмететомідину гідрохлориду (19,4 мкг/кг), відбулась зупинка серця. Пацієнт був успішно реанімований.

#### **Побічні реакції.**

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різноманітних умовах, частоту небажаних реакцій, що спостерігаються в клінічних випробуваннях одного препарату, не можна прямо порівнювати з частотою в клінічних випробуваннях іншого препарату, крім того, ці показники можуть не відображати ті, що спостерігаються в клінічній практиці.

Використання дексмететомідину гідрохлориду асоціювалось з такими серйозними побічними реакціями:

- Артеріальна гіпотензія, брадикардія та зупинка синусового вузла (див. розділ «Особливості застосування»).
- Транзиторна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастіші побічні реакції, пов'язані з застосуванням препарату, які виникли більш ніж у 2 % пацієнтів у дослідженнях процедурної седації, включають артеріальну гіпотензію, брадикардію та сухість у роті.

Протягом періоду постреєстраційного застосування дексмететомідину гідрохлориду, були виявлені наступні небажані реакції. Через те, що повідомлення про такі реакції відправлялись добровільно з популяції невідомого розміру, не завжди можливо встановити їхню частоту або причинний зв'язок з експозицією препарату.

Артеріальна гіпотензія та брадикардія були найбільш поширеними побічними реакціями, пов'язаними із дексмететомідину гідрохлоридом під час постреєстраційного застосування препарату.

Побічні реакції, зареєстровані під час постреєстраційного застосування дексмететомідину гідрохлориду

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
**05.12.2018 № 2261**  
Ресстраційне посвідчення  
№ UA/16999/01/01

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
*03.07.2019 № 1546*

## КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### 1. Назва лікарського засобу, дозування, лікарська форма.

Дексмететомідину гідрохлорид, 100 мкг/мл, розчин для ін'єкцій.

### 2. Якісний і кількісний склад.

*Діюча речовина:* dexmedetomidine hydrochloride;

1 мл містить дексмететомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину;

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

### 3. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин.

### 4. Клінічна інформація:

#### 4.1. Терапевтичні показання.

Дексмететомідину гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, призначений для седатії неінтубованих пацієнтів до та/або під час проведення хірургічних та інших процедур.

#### 4.2. Дози та спосіб застосування.

Дозу дексмететомідину гідрохлориду необхідно підбирати для кожного окремого пацієнта індивідуально, з подальшим титруванням до досягнення бажаного клінічного ефекту.

Дексмететомідину гідрохлорид, не призначений для інфузій, що тривають довше 24 годин.

Препарат слід застосовувати лише з використанням контрольованого інфузійного пристрою.

#### Дозування

Показання	Спосіб застосування та дози
<b>Ініціювання процедурної седатії</b>	<u>Для дорослих пацієнтів:</u> навантажувальна інфузія 1 мкг/кг протягом 10 хвилин. Для менш інвазивних процедур, таких як офтальмологічні операції, підходить навантажувальна інфузія 0,5 мкг/кг протягом 10 хвилин. <u>Для фіброскопічної інтубації при збереженій свідомості у дорослих пацієнтів:</u> навантажувальна інфузія 1 мкг/кг протягом 10 хвилин. <u>Для пацієнтів віком від 65 років:</u> навантажувальна інфузія 0,5 мкг/кг протягом 10 хвилин. <u>Для дорослих пацієнтів з порушенням функції печінки:</u> слід розглянути доцільність зниження дози (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).



<b>Підтримання процедурної седатії</b>	<p><u>Для дорослих пацієнтів:</u> зазвичай підтримуючу інфузію починають з дози 0,6 мкг/кг/год і титрують до досягнення бажаного клінічного ефекту в діапазоні доз від 0,2 до 1 мкг/кг/год. Швидкість підтримуючої інфузії має бути скоригована для досягнення цільового рівня седатії.</p> <p><u>Для фіброскопічної інтубації при збереженій свідомості у дорослих пацієнтів:</u> рекомендована підтримуюча інфузія в дозі 0,7 мкг/кг/год, доки не буде встановлений ендотрахеальний зонд.</p> <p><u>Для пацієнтів віком від 65 років:</u> слід розглянути доцільність зниження дози.</p> <p><u>Для дорослих пацієнтів з порушенням функції печінки:</u> слід розглянути доцільність зниження дози (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).</p>
--	---

Через можливі фармакодинамічні взаємодії при сумісному застосуванні може знадобитися зниження дози дексметомідину гідрохлориду або інших анестетиків, седативних засобів, снодійних засобів або опіоїдів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для дорослих пацієнтів з порушенням функції печінки та пацієнтів літнього віку слід розглянути доцільність застосування зниженої підтримуючої дози (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).

#### Спосіб застосування

Під час застосування дексметомідину гідрохлориду слід суворо дотримуватися асептичних умов проведення інфузії.

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

Перед застосуванням дексметомідин гідрохлорид можна розбавляти у 0,9 % розчині натрію хлориду для досягнення бажаної концентрації 4 мкг/мл. Процедура приготування розчинів є однаковою як для навантажувальної, так і для підтримуючої інфузії.

Для приготування інфузії 2 мл дексметомідину гідрохлориду додати до 48 мл 0,9 % розчину натрію хлориду до досягнення об'єму 50 мл. Обережно струсити, щоб добре перемішати розчин.

Дексметомідин гідрохлорид не слід вводити одночасно через спільний внутрішньовенний катетер з кров'ю або плазмою крові, оскільки фізична сумісність не встановлена.

Дексметомідин гідрохлорид сумісний з такими внутрішньовенними рідинами та препаратами: лактатний розчин Рінгера, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, 20 % манітол, розчин магнію сульфату 100 мг/мл, 0,3 % розчин калію хлориду.

#### Сумісність з натуральним каучуком

Дослідження сумісності продемонстрували потенціал до абсорбції дексметомідину гідрохлориду деякими видами натурального каучуку. Не зважаючи на дозу дексметомідину гідрохлориду, рекомендується використовувати інфузійні системи із синтетичними ущільнювачами або ущільнювачами з натурального каучука з покриттям.

### **4.3. Діти.**

Безпека та ефективність застосування препарату для процедурної седатії у дітей не встановлені. Застосування дексметомідину гідрохлориду, для процедурної седатії у пацієнтів дитячого віку не оцінювалось.

### **4.4. Протипоказання.**

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



#### **4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.**

Дексмететомідину гідрохлорид можуть вводити тільки особи, які мають досвід ведення пацієнтів в операційних умовах. Через відомі фармакологічні ефекти дексмететомідину під час виконання інфузії стан пацієнта необхідно постійно контролювати.

##### Артеріальна гіпотензія, брадикардія та зупинка синусового вузла

Клінічно значущі епізоди брадикардії та зупинки синусового вузла були зареєстровані під час застосування дексмететомідину у молодих здорових дорослих добровольців з високим тонусом блукаючого нерва або при використанні різних шляхів введення, включно зі швидким внутрішньовенним або болосним введенням

Повідомляли про артеріальну гіпотензію та брадикардію, пов'язані з інфузією дексмететомідину. Деякі з цих випадків призвели до летальних наслідків. Якщо потрібне медичне втручання, лікування може включати зменшення або припинення інфузії дексмететомідину гідрохлориду, збільшення швидкості внутрішньовенного введення рідини, підйом нижніх кінцівок і застосування вазопресорів. Оскільки дексмететомідин має потенціал до посилення брадикардії, викликаній стимулюванням блукаючого нерва, медичний персонал повинен бути готовий до здійснення відповідних заходів. Для впливу на тонус блукаючого нерва слід розглянути можливість внутрішньовенного введення антихолінергічних засобів (наприклад, глікопіролату, атропіну). У клінічних випробуваннях глікопіролат або атропін були ефективними в лікуванні більшості епізодів брадикардії, викликаній дексмететомідином. Однак деякі пацієнти з вираженою серцево-судинною дисфункцією потребують більш масштабних реанімаційних заходів.

Слід з особливою обережністю застосовувати дексмететомідин гідрохлорид, у пацієнтів із прогресуючою блокадою серця або тяжкою шлуночковою дисфункцією. Оскільки дексмететомідин знижує активність симпатичної нервової системи, у пацієнтів з гіповолемією, цукровим діабетом або хронічною артеріальною гіпертензією, а також у осіб літнього віку артеріальна гіпотензія та/або брадикардія можуть бути більш вираженими.

У клінічних випробуваннях, в яких інші судинорозширювальні засоби або засоби з негативним хронотропним ефектом використовувались одночасно з дексмететомідином гідрохлоридом, не було відмічено адитивного фармакодинамічного ефекту. Проте слід з особливою обережністю застосовувати такі лікарські засоби одночасно з дексмететомідином гідрохлоридом.

##### Транзиторна гіпертензія

При введенні навантажувальної дози дексмететомідину 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.

##### Реакція пробудження

У деяких пацієнтів, які отримували препарат, 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.

##### Відміна процедурної седації

У дорослих пацієнтів після припинення короткотривалої інфузій дексмететомідину гідрохлориду (< 6 годин) були відсутні симптоми відміни.

##### Толерантність і тахіфілаксія

Використання дексмететомідину протягом 24 годин асоціювалось з розвитком толерантності й тахіфілаксії та дозозалежним збільшенням частоти небажаних реакцій.

##### Пацієнти з порушенням функції печінки

Оскільки кліренс дексмететомідину знижується зі збільшенням тяжкості печінкової недостатності, слід розглянути можливість зниження дози у пацієнтів з порушенням функції печінки.



#### Застосування у пацієнтів літнього віку

Процедурна седация. У клінічних дослідженнях взяли участь 131 пацієнт віком від 65 років. 47 пацієнтів належали до вікової групи від 75 років. Серед пацієнтів, які отримували дексмететомідин, артеріальна гіпотензія частіше спостерігалась у пацієнтів віком від 65 років (72 %) та від 75 років (74 %), ніж у пацієнтів віком до 65 років (47 %). Рекомендована знижена навантажувальна доза становить 0,5 мкг/кг протягом 10 хвилин, а для пацієнтів віком від 65 років слід розглянути можливість зниження дози підтримуючої інфузії.

#### Залежність від лікарського засобу

Потенціал до розвитку залежності від дексмететомідину гідрохлориду у людей не вивчався. Проте, оскільки дослідження на тваринах продемонстрували, що дексмететомідин має фармакологічні ефекти, подібні до дії клонідину, можливо, що різке припинення застосування дексмететомідину гідрохлориду може призвести до стійкого синдрому відміни, характерного для клонідину.

#### **4.6. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Сумісне застосування дексмететомідину з анестетиками, седативними, снодійними засобами та опіоїдами може призвести до потенціювання їх ефектів. Дане припущення підтверджене у дослідженнях із севофлураном, 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.

В одному дослідженні 10 здорових дорослих добровольців введення дексмететомідину гідрохлориду протягом 45 хвилин при концентрації в плазмі 1 нг/мл не призвело до клінічно значущого збільшення нервово-м'язової блокади, пов'язаної із застосуванням рокуронію.

#### **4.7. Застосування під час вагітності та годування груддю.**

Належні та добре контрольовані дослідження застосування дексмететомідину гідрохлориду у вагітних жінок не проводились. У дослідженні плаценти людини *in vitro* спостерігалось плацентарне проникнення дексмететомідину. В дослідженні, проведеному на вагітних самках щурів, було відзначено плацентарне проникнення дексмететомідину, коли дексмететомідин, мічений радіоактивним ізотопом, вводили підшкірно. Таким чином, можна очікувати вплив на плід у людей, тому дексмететомідину гідрохлорид потрібно застосовувати в період вагітності, лише тоді, коли користь від застосування препарату для жінки перевищує ризик для плода/дитини.

Дослідження безпеки дексмететомідину гідрохлориду під час пологів та розродження не проводились.

Невідомо, чи екскретується дексмететомідин в грудне молоко. Дексмететомідин, мічений радіоактивним ізотопом, який вводили підшкірно лактуючим самкам щурів, потрапляв у молоко. Оскільки багато препаратів екскретуються в грудне молоко, необхідно бути обережним під час введення дексмететомідину гідрохлориду жінкам у період годування груддю.

#### **4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.**

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



#### 4.9. Побічні реакції.

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різноманітних умовах, частоту небажаних реакцій, що спостерігаються в клінічних випробуваннях одного препарату, не можна прямо порівнювати з частотою в клінічних випробуваннях іншого препарату, крім того, ці показники можуть не відображати ті, що спостерігаються в клінічній практиці.

Використання дексмететомідину гідрохлориду асоціювалось з такими серйозними побічними реакціями:

- Артеріальна гіпотензія, брадикардія та зупинка синусового вузла (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).
- Транзиторна гіпертензія (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).

Найчастіші побічні реакції, пов'язані з застосуванням препарату, які виникли більш ніж у 2 % пацієнтів у дослідженнях процедурної седації, включають артеріальну гіпотензію, брадикардію та сухість у роті.

Протягом періоду постреєстраційного застосування дексмететомідину гідрохлориду, були виявлені наступні небажані реакції. Через те, що повідомлення про такі реакції відправлялись добровільно з популяції невідомого розміру, не завжди можливо встановити їхню частоту або причинний зв'язок з експозицією препарату.

Артеріальна гіпотензія та брадикардія були найбільш поширеними побічними реакціями, пов'язаними із дексмететомідину гідрохлоридом під час постреєстраційного застосування препарату.

Побічні реакції, зареєстровані під час постреєстраційного застосування дексмететомідину гідрохлориду

Класи та системи органів	Побічні реакції
З боку кровоносної та лімфатичної систем	Анемія
З боку серцево-судинної системи	Аритмія, фібриляція передсердь, атріовентрикулярна блокада, брадикардія, зупинка серця, серцеві розлади, екстрасистоля, інфаркт міокарда, надшлуночкова тахікардія, тахікардія, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія
З боку органів зору	Фотопсія, зорові порушення
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у шлунку, діарея, нудота, блювота
Загальні розлади та реакції в місці введення	Озноб, гіперпірексія, біль, пірексія, спрага
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія
Лабораторні та інструментальні дані	Підвищення рівнів аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, лужної фосфатази, сечовини крові, інверсія Т-зубця на електрокардіограмі, підвищення рівнів гаммаглутамілтрансферази, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.
Порушення обміну речовин і харчування	Ацидоз, гіперкаліємія, гіпоглікемія, гіповолемія, гіпернатріємія
З боку нервової системи	Конвульсії, запаморочення, головний біль, невралгія, неврит, розлади мовлення
З боку психіки	Збудження, сплутаність свідомості, марення, галюцинації, ілюзії



З боку сечовидільної системи	Олігурія, поліурія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Апноє, бронхоспазм, задишка, підвищений вміст вуглекислоти в крові, гіповентиляція, гіпоксія, застій в легенях, респіраторний ацидоз
З боку шкіри та підшкірних тканин	Гіпергідроз
Хірургічні та терапевтичні процедури	Легка анестезія
З боку судин	Коливання артеріального тиску, крововиливи, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія

#### 4.10. Передозування.

Переносимість дексмететомідину гідрохлориду вивчали в одному дослідженні, в якому дорослим здоровим добровольцям вводили дози, що дорівнювали рекомендованим дозам в діапазоні від 0,2 до 0,7 мкг/кг/год або перевищували їх. Максимальна концентрація в крові, досягнута в цьому дослідженні, приблизно в 13 разів перевищувала верхню межу терапевтичного діапазону. Найбільш вираженими побічними ефектами, що спостерігались у двох пацієнтів, які отримали найбільші дози, були атріовентрикулярна блокада I ступеня та блокада серця II ступеня. При атріовентрикулярній блокаді не було відмічено гемодинамічних порушень, і блокада серця спонтанно зникла протягом однієї хвилини. В одного пацієнта, який отримав болюсну навантажувальну дозу нерозведеного дексмететомідину гідрохлориду (19,4 мкг/кг), відбулась зупинка серця. Пацієнт був успішно реанімований.

**5. Фармакологічні властивості. Фармакотерапевтична група.** Психолептики та інші снодійні та седативні засоби. Код АТХ: N05C M18.

#### 5.1. Фармакодинамічні властивості.

Дексмететомідин є високоселективним агоністом альфа-2-рецептора з седативними властивостями. Після повільної внутрішньовенної інфузії низьких і середніх доз (від 10 мкг/кг до 300 мкг/кг) у тварин спостерігалася селективність щодо альфа-2-адренорецепторів. Після повільної внутрішньовенної інфузії високих доз ( $\geq 1000$  мкг/кг) або швидкого внутрішньовенного введення спостерігалася активність як щодо альфа-1, так і щодо альфа-2-рецепторів.

У дослідженні за участі здорових добровольців (N = 10) частота дихання та насичення киснем залишалися в межах норми і не спостерігалось ознак дихальної недостатності при застосуванні дексмететомідину гідрохлориду шляхом внутрішньовенної інфузії в рекомендованому дозуванні (0,2 – 0,7 мкг/кг/год).

#### 5.2. Фармакокінетичні властивості.

Після внутрішньовенного введення дексмететомідин демонструє такі фармакокінетичні параметри: швидку фазу розподілу з періодом напіврозподілу ( $t_{1/2}$ ) приблизно 6 хв; термінальний період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) становить приблизно 2 години; рівноважний об'єм розподілу ( $V_{ss}$ ) – приблизно 118 літрів. Величина плазмовеого кліренсу (CL) становить приблизно 39 л/год. Середня маса тіла, що асоціювалася з цим розрахунком кліренсу дорівнювала 72 кг.

Фармакокінетика дексмететомідину є лінійною в межах доз 0,2–0,7 мкг/кг/год при введенні шляхом внутрішньовенної інфузії до 24 годин. У таблиці 1 наведені основні фармакокінетичні параметри при інфузії дексмететомідину гідрохлориду (після відповідних навантажувальних доз), зі швидкістю підтримуючої інфузії 0,17 мкг/кг/год (цільова концентрація в плазмі 0,3 нг/мл) протягом 12 і 24 годин, 0,33 мкг/кг/год (цільова концентрація в плазмі 0,6 нг/мл) протягом 24 годин і 0,70 мкг/кг/год (цільова концентрація в плазмі 1,25 нг/мл) протягом 24 годин.