

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСМЕДЕТОМІДИН-ВІСТА
(DEXMEDETOMIDINE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: дексмететомідину гідрохлорид;

1 ампула (2 мл) містить дексмететомідину (у формі дексмететомідину гідрохлориду) 0,2 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева 37 %, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Психолептики. Інші снодійні та седативні засоби.

Код АТХ N05C M18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дексмететомідин є селективним агоністом α_2 -рецепторів зі широким спектром фармакологічних властивостей. Він виявляє симпатолітичний ефект завдяки зниженню вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нервів. Седативний ефект зумовлений 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 та одночасно дозволяючи пацієнту знаходитися у пробудженому й активному стані. Дексмететомідин чинить анестезуючу і помірну знеболювальну дію. 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. Седацію проводять у госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації). Докази ефективності у педіатричній групі були отримані у дозо-контрольованому дослідженні ICU у великій післяопераційній популяції віком від 1 місяця до ≤ 17 років. Приблизно 50 % пацієнтів, які застосовували дексмететомідин, не потребували додатково застосування мідазоламу під час періоду лікування, яке тривало в середньому 20,3 години та не перевищувало 24 годин. Дані щодо лікування тривалістю більше 24 годин недоступні. Дані щодо новонароджених дітей (28–44 тижні гестації) недостатні та обмежуються низькими дозами ($\leq 0,2$ мкг/кг/год) (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування»). Новонароджені можуть бути особливо чутливі до брадикардичного ефекту дексмететомідину при гіпотермії та в умовах, коли серцевий ритм залежить від серцевого викиду.

Процедурна седація.

Безпеку та ефективність дексмететомідину для седації пацієнтів, яким не проводили інтубацію, до і/або під час хірургічних і діагностичних процедур оцінювали у двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих багатоцентрових клінічних дослідженнях.

У дослідження 1 рандомізували пацієнтів, які проходили планові хірургічні операції/процедури під контрольованою анестезією і локальною/регіонарною анестезією для отримання навантажувальної інфузії дексмететомідину 1 мкг/кг (n=129) або 0,5 мкг/кг (n=134), або плацебо (фізіологічний розчин; n=63) впродовж 10 хвилин, після чого проводили підтримувальну інфузію, яка починалася з дози 0,6 мкг/кг/год. Дозу підтримувальної інфузії досліджуваного лікарського засобу титрували від 0,2 мкг/кг/год до 1 мкг/кг/год. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня седації (≤ 4 за шкалою оцінки активності й седації) без потреби введення резервної дози мідазоламу, становила 54 % у групі застосування дексмететомідину в дозі 1 мкг/кг і 40 % у групі застосування дексмететомідину в дозі 0,5 мкг/кг порівняно з 3 % у групі плацебо. Відмінність ризиків у кількості пацієнтів, рандомізованих до групи застосування дексмететомідину в дозах 1 мкг/кг і 0,5 мкг/кг, які не потребували рятувальної терапії мідазоламом, становила 48 % (95 % ДІ: 37–57 %) і 40 % (95 % ДІ: 28–48 %) відповідно порівняно з плацебо. Медіана (діапазон) рятувальної дози мідазоламу становила 1,5 (0,5–7,0) мг у групі дексмететомідину 1,0 мкг/кг, 2,0 (0,5–8,0) мг у групі дексмететомідину 0,5 мкг/кг і 4,0 (0,5–14,0) мг у групі плацебо. Різниця середніх значень рятувальної дози мідазоламу у групах дексмететомідину 1 мкг/кг і 0,5 мкг/кг порівняно з плацебо була -3,1 мг (95 % ДІ: -3,8 – -2,5) і -2,7 мг (95 % ДІ: -3,3 – -2,1) відповідно на користь дексмететомідину. Середній час до введення першої рятувальної дози становив 114 хвилин у групі дексмететомідину 1,0 мкг/кг, 40 хвилин у групі дексмететомідину 0,5 мкг/кг і 20 хвилин у групі плацебо.

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

Фармакокінетика.

Фармакокінетику дексмететомідину оцінювали після короткотривалого внутрішньовенного застосування здоровим добровольцям та після довготривалої інфузії пацієнтам у відділенні інтенсивної терапії.

Розподіл.

Дексмететомідин демонструє двокомпаратментну модель розподілу. У здорових добровольців він демонструє швидку фазу розподілу з центральним оцінюваним періодом напіврозподілу ($t_{1/2\alpha}$) приблизно 6 хвилин. Оцінюваний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить приблизно 1,9–2,5 години (мінімально - 1,35 години, максимально - 3,68 години), а оцінюваний рівноважний об'єм розподілу (V_{ss}) – приблизно 1,16–2,16 л/кг (від 90 до 151 літра). Оцінювана величина плазмовеого кліренсу (Cl) становила приблизно від 0,46 до 0,73 л/год/кг (35,7–51,1 л/год). Середня маса тіла, що асоціювалася з цими оцінками V_{ss} та Cl, дорівнювала 69 кг. Плазмове 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 у 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 крові. Зв'язування з білками плазми крові є постійним

у межах концентрації 0,85–85 нг/мл. Дексмететомідин зв'язується з людським сироватковим альбуміном та α_1 -кислим глікопротеїном, причому сироватковий альбумін є основним білком зв'язування дексмететомідину у плазмі крові.

Метаболізм та виведення.

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. Метаболіт Н-1 (N-метил-3-гідроксиметилдексмететомідину О-глюкуронід) також є основним циркулюючим продуктом біотрансформації дексмететомідину. Наявні дані свідчать, що утворення окиснених метаболітів опосередковується СYP формами (СYP2A6, СYP1A2, СYP2E1, СYP2D6 і СYP2C19). Ці метаболіти мають незначну фармакологічну активність. Після внутрішньовенного застосування радіоміченого дексмететомідину через 9 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-метил-3-гідроксиметилдексмететомідину О-глюкуронід, що становить 14,51 % дози. Другорядні метаболіти карбонової кислоти, 3-гідрокси та О-глюкуронідні метаболіти окремо становлять 1,11–7,66 % дози. Менше 1 % незміненої діючої речовини виявлялося в сечі. Приблизно 28 % метаболітів, виявлених у сечі, є неідентифікованими полярними метаболітами.

Особливі групи пацієнтів.

Не спостерігалось суттєвої фармакокінетичної різниці залежно від статі або віку пацієнта. Зв'язування дексмететомідину з білками плазми крові є зниженим в осіб із порушеннями функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Середній відсоток незв'язаного дексмететомідину у плазмі крові становив від 8,5 % у здорових добровольців до 17,9 % у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки. Пацієнти з різним ступенем порушення функції печінки (клас А, В або С за шкалою Чайлда-П'ю) мали знижений печінковий кліренс дексмететомідину та подовжений період напіввиведення з плазми крові ($t_{1/2}$). Середня величина кліренсу незв'язаного дексмететомідину у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого, помірного та тяжкого ступеня становила 59 %, 51 % та 32 % такої у здорових добровольців відповідно. Середній $t_{1/2}$ у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого, помірного та тяжкого ступеня був подовженим до 3,9, 5,4 та 7,4 години відповідно. Хоча дексмететомідин застосовують до настання ефекту, може бути необхідним розглянути доцільність зменшення початкової/підтримуючої дози для пацієнтів із порушеннями функції печінки залежно від ступеня порушення та клінічної відповіді.

Фармакокінетика дексмететомідину у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) є незміненою порівняно зі здоровими добровольцями. Дані щодо застосування даного лікарського засобу дітям – від новонароджених (що народилися у термін від 28 до 44 тижнів гестації) до 17 років – обмежені. Період напіввиведення дексмететомідину у дітей (віком від 1 місяця до 17 років), вірогідно, прирівнюється до дорослих, але у новонароджених дітей (віком до 1 місяця) він здається вищим. У вікових групах від 1 місяця до 6 років скоригований по масі тіла плазмовий кліренс здається вищим, але знижується у старшому віці. Внаслідок незрілості у новонароджених дітей (віком до 1 місяця) скоригований по масі тіла плазмовий кліренс може бути нижчим (0,9 л/год/кг), ніж у старших вікових групах.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до 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 проводили тільки у дорослих пацієнтів.

Сумісне застосування дексмететомідину з анестетиками, седативними, снодійними засобами та опіоїдами може призвести до потенціювання їх ефектів, включаючи седативні, анестезуючі та кардіореспіраторні ефекти. Цільові дослідження підтвердили посилення ефектів при застосуванні з ізофлураном, пропофолом, алфентанілом і мідазоламом.

Фармакокінетичних взаємодій між дексмететомідином та ізофлураном, пропофолом, альфентанілом і мідазоламом не спостерігалось. Проте через можливі фармакодинамічні взаємодії при застосуванні таких лікарських 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 вивчали здатність дексмететомідину інгібувати цитохром P₄₅₀, включно з ізоферментом CYP2B6. Згідно з дослідженням *in vitro* існує потенціал взаємодії між дексмететомідином і субстратами (головним чином ізоферментом CYP2B6) *in vivo*.

Індукування дексмететомідину ізоферментами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і CYP3A4 спостерігалось *in vitro*, тому не виключена ймовірність такої взаємодії *in vivo*.

Клінічне значення невідоме.

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

Особливості застосування.

Моніторинг.

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

Під час інфузії лікарського засобу у всіх пацієнтів слід постійно контролювати функцію серця. У пацієнтів, яким не проведена інтубація, потрібно контролювати дихальну функцію через ризик пригнічення дихання і в деяких випадках через розвиток апное (див. розділ «Побічні реакції»).

Період відновлення після застосування дексмететомідину становить приблизно 1 годину. При застосуванні в амбулаторних умовах ретельний контроль потрібно продовжувати протягом не менше 1 години (або довше залежно від стану пацієнта), медичний нагляд потрібно продовжувати протягом ще однієї додаткової години для забезпечення безпеки пацієнта.

Загальні застереження.

Лікарський засіб Дексмететомідин-Віста не слід вводити болюсно, а у відділеннях інтенсивної терапії застосування навантажувальної дози не рекомендується. Тому користувачі повинні бути готові застосовувати альтернативний седативний засіб для негайного контролю збудження або під час процедур, особливо впродовж перших кількох годин лікування. Під час процедурної седації можна застосовувати невелику болюсну дозу іншого седативного засобу, якщо потрібно швидко підвищити рівень седації. У деяких пацієнтів, які застосовують дексмететомідин, 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 лікарського засобу. Зазвичай дексмететомідин не спричиняє глибокої седації, тому пацієнтів можна легко пробудити. Отже, дексмететомідин не можна застосовувати пацієнтам, які не переносять такий профіль дії, наприклад пацієнтам, яким потрібна постійна глибока седація. Лікарський засіб Дексмететомідин-Віста не слід застосовувати як загальний анестетичний засіб індукції інтубації або для забезпечення седації при застосуванні міорелаксантів. Дексмететомідин, ймовірно, не пригнічує судомну активність, тому його не слід застосовувати як монотерапію при епілептичному статусі. Потрібно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні дексмететомідину з лікарськими засобами, що виявляють седативний ефект або впливають на серцево-судинну систему внаслідок можливого адитивного ефекту.

Лікарський засіб Дексмететомідин-Віста не рекомендується застосовувати для контрольованої пацієнтом седації.

Якщо даний препарат застосовують в амбулаторних умовах, виписка пацієнта можлива під нагляд третьої сторони. Пацієнтам слід порадити утримуватися від керування автотранспортом та виконання інших небезпечних завдань і, якщо це можливо, уникати застосування інших лікарських засобів зі седативним ефектом (наприклад, бензодіазепінів, опіоїдів) або вживання алкоголю впродовж певного періоду часу, залежно від ефектів дексмететомідину, що спостерігаються, процедури, супутніх лікарських засобів, віку та стану пацієнта. Слід бути обережним при застосуванні дексмететомідину пацієнтам літнього віку. Пацієнти віком від 65 років можуть бути більш схильні до розвитку гіпотензії при застосуванні дексмететомідину, у тому числі при введенні навантажувальної дози і при проведенні процедур. Потрібно розглянути можливість зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Смертність у пацієнтів віком ≤ 65 років, у відділенні інтенсивної терапії.

У прагматичному рандомізованому контрольованому дослідженні SPICE III за участю 3904 дорослих пацієнтів, що перебували у відділенні інтенсивної терапії в критичному стані, зафіксовано відсутність, загальної різниці в 90-денній смертності між групою дексмететомідину та групою, що отримувала звичайне лікування (смертність 29,1 % в обох групах), але відзначено неоднорідність ефекту від лікування, в залежності від віку, де спостерігалася смертність. Застосування дексмететомідину асоціювалося зі збільшенням смертності у віковій групі ≤ 65 років (співвідношення шансів 1,26; 95 % інтервал достовірності від 1,02 до 1,56) порівняно з альтернативними седативними засобами. Хоча механізм розвитку нез'ясований, неоднорідність впливу на смертність від віку була найбільш помітною у випадках раннього застосування дексмететомідину у високих дозах для досягнення глибокої седації у пацієнтів, які були госпіталізовані з інших причин, ніж післяопераційний догляд, і зростала зі збільшенням балів APACHE II. Вплив на смертність не було виявлено, коли дексмететомідин використовувався для легкої седації. Згідно цієї інформації, слід попередньо зважити очікувану клінічну користь застосування дексмететомідину, порівняно з альтернативними седативними засобами у пацієнтів молодших за 65 років.

Вплив на серце і судини та запобіжні заходи.

Дексмететомідин знижує частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск (за рахунок центральної симпатолітичної дії), але в більш високих концентраціях спричиняє

периферичну вазоконстрикцію, що призводить до підвищення артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). Внаслідок цього лікарський засіб Дексмететомідин-Віста не можна застосовувати пацієнтам із тяжкими серцево-судинними захворюваннями. При введенні дексмететомідину пацієнтам із супутньою брадикардією слід дотримуватися обережності. Дані щодо впливу лікарського засобу на пацієнтів із частотою серцевих скорочень < 60 обмежені, тому таким пацієнтам потрібний посилений нагляд. Брадикардія зазвичай не потребує лікування, але добре купірується введенням м-холіноблокаторів і зменшенням дози лікарського засобу. Пацієнти, які займаються спортом і мають низьку частоту серцевих скорочень, можуть бути особливо чутливі до негативного хронотропного ефекту агоністів α_2 -рецепторів; були описані випадки зупинки синусового вузла. Повідомляли також про випадки зупинки серця, яким часто передували брадикардія або атріовентрикулярна блокада (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів зі супутньою артеріальною гіпотензією (особливо рефрактерною до вазоконстрикторів), у тому числі хронічною, гіповолемією або зниженим функціональним резервом, наприклад у пацієнтів з тяжкою шлуночковою дисфункцією і в пацієнтів літнього віку, гіпотензивний ефект дексмететомідину може бути більш вираженим, що вимагає особливого догляду за такими пацієнтами. Зниження артеріального тиску зазвичай не вимагає особливих заходів, але при необхідності слід бути готовим до зменшення дози, введення лікарських 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 лікарського засобу можуть бути більш вираженими і вимагати особливого догляду за пацієнтом. При введенні навантажувальної дози дексмететомідину спостерігалось транзиторне підвищення артеріального тиску з одночасним периферичним вазоконстрикторним ефектом, тому введення навантажувальної дози для седації в госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації) не рекомендується. Лікування підвищеного артеріального тиску зазвичай не потрібне, однак слід розглянути можливість зниження швидкості введення лікарського засобу. Осередкова вазоконстрикція при підвищеній концентрації може бути більш значущою у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або тяжкими цереброваскулярними захворюваннями, за такими пацієнтами слід ретельно наглядати. У пацієнтів з ознаками ішемії міокарда або головного мозку потрібно розглянути можливість зменшення дози лікарського засобу або припинення його введення.

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

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю слід дотримуватися обережності, оскільки в результаті зниженого кліренсу дексмететомідину надлишкове введення лікарського засобу може призвести до підвищення ризику побічних реакцій і надмірної седації.

Пацієнти з неврологічними розладами.

Досвід застосування дексмететомідину при таких тяжких неврологічних станах як травма голови і післяопераційний період після нейрохірургічних операцій обмежений, тому його слід застосовувати при таких станах з обережністю, особливо у разі необхідності глибокої седації. При виборі терапії потрібно враховувати, що дексмететомідин знижує церебральний кровообіг і внутрішньочерепний тиск.

Інші застереження.

При раптовій відміні агоністів α_2 -рецепторів після тривалого їх застосування у рідкісних випадках виникав синдром відміни. При розвитку ажитації та підвищенні артеріального тиску одразу після скасування дексмететомідину слід враховувати можливість виникнення даного стану.

Дексмететомідин може спричинити гіпертермію, яка може бути стійкою до традиційних методів охолодження. Слід припинити застосування дексмететомідину при розвитку стійкої гарячки нез'ясованої етіології. Дексмететомідин не рекомендується застосовувати пацієнтам, схильним до злоякісної гіпертермії.

Повідомлялося про нецукровий діабет у зв'язку з лікуванням дексмететомідином. Якщо виникає поліурія, рекомендується припинити прийом дексмететомідину та перевірити рівень натрію в сироватці крові та осмоляльність сечі.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 мл, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані про застосування дексмететомідину вагітним жінкам відсутні або обмежені. У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності, якщо клінічний стан жінки не вимагає лікування дексмететомідином.

Період годування груддю.

Дексмететомідин проникає у грудне молоко людини, проте його рівень знаходиться нижче межі виявлення через 24 години після припинення введення лікарського засобу. Ризик для немовляти не може бути виключений. Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії дексмететомідином має бути прийнято з урахуванням користі грудного вигодовування для немовляти і ризику терапії дексмететомідином для матері.

Фертильність

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

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

Пацієнтам рекомендується утриматися від керування транспортними засобами або виконання інших небезпечних завдань протягом певного часу після введення лікарського засобу для процедурної седації.

Спосіб застосування та дози.

Для седації в госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації) пацієнтів, які потребують рівня седації не глибше, ніж пробудження у відповідь на голосову стимуляцію (відповідає діапазону від 0 до -3 балів за шкалою ажитації-седації Річмонда (шкала RASS)).

Лікарський засіб призначений тільки для госпітального застосування кваліфікованим та спеціально навченим медичним персоналом.

Дозування.

Пацієнтів, яким вже проведена інтубація та які знаходяться в стані седації, можна переводити на лікарський засіб Дексмететомідин-Віста 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, залежно від відповіді пацієнта на лікарський засіб. Для ослаблених пацієнтів слід розглянути доцільність застосування найнижчої початкової швидкості інфузії. Дексмететомідин є дуже сильнодіючим лікарським

засобом, тому швидкість інфузії вказується на одну годину. Після корекції дози для встановлення стабільного рівня седації може знадобитися час до 1 години.

Максимальна доза. Не можна перевищувати максимальну дозу 1,4 мкг/кг/год. Пацієнтів, які не змогли досягти належного рівня седації при максимальній дозі лікарського засобу, необхідно перевести на альтернативний седативний засіб. Застосування навантажувальної дози дексметомідину для седації не рекомендується, оскільки це пов'язано з підвищеним рівнем побічних реакцій. У разі необхідності можна застосовувати пропофол або мідазолам до досягнення клінічного ефекту дексметомідину.

Тривалість застосування. Немає досвіду застосування лікарського засобу Дексметомідин-Віста протягом періоду більше 14 днів. Застосування лікарського засобу більше 14 днів необхідно регулярно переоцінювати.

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

Лікарський засіб Дексметомідин-Віста повинні вводити лише медичні працівники, які володіють необхідною кваліфікацією та навичками. У разі введення препарату Дексметомідин-Віста для седації зі збереженням свідомості пацієнти повинні постійно знаходитися під контролем осіб, не задіяних у виконанні діагностичної або хірургічної процедури. Необхідно здійснювати постійний нагляд за пацієнтами для виявлення ранніх ознак гіпотензії, гіпертензії, брадикардії, пригнічення дихання, обструкції дихальних шляхів, зупинки дихання, задишки і/або кисневої десатурації (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Лікарський засіб Дексметомідин-Віста вводиться у вигляді навантажувальної інфузії, за якою слідує підтримуюча інфузія. Залежно від процедури може знадобитися супутня місцева анестезія або аналгезія для досягнення бажаного клінічного ефекту. Рекомендується застосовувати додаткову аналгезію або седативні засоби (наприклад, опіоїди, мідазолам або пропофол) у разі проведення болісних процедур або при необхідності більшої глибини седації. Фармакокінетичний період напіврозподілу лікарського засобу оцінюють приблизно у 6 хвилин, що можна взяти до уваги разом з ефектами інших введених лікарських засобів для оцінки відповідного часу, необхідного для титрування до бажаного клінічного ефекту лікарського засобу Дексметомідин-Віста.

Ініціювання процедурної седації.

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

Підтримання процедурної седації.

Підтримуючу інфузію загалом слід розпочинати з 0,6–0,7 мкг/кг/год і титрувати для досягнення бажаного клінічного ефекту у діапазоні доз від 0,2 до 1 мкг/кг/год. Швидкість підтримувальної інфузії потрібно коригувати до досягнення цільового рівня седації. *Пацієнти літнього віку.* Для пацієнтів літнього віку зазвичай коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). У пацієнтів літнього віку можливий підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»), однак обмежені наявні дані результатів процедурної седації не вказують на чітку залежність від дози.

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

Порушення функції печінки. Дексметомідин метаболізується в печінці, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки. Слід розглянути

доцільність застосування зниженої підтримуючої дози (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування»).

Спосіб застосування.

Лікарський засіб слід застосовувати лише у вигляді розведеної внутрішньовенної інфузії із використанням контрольованого інфузійного пристрою.

Ампули призначені тільки для індивідуального застосування одному пацієнту.

Приготування розчину.

Перед застосуванням лікарський засіб Дексмететомідин-Віста 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 Дексмететомідин-Віста, 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 Дексмететомідин-Віста, 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 лікарські засоби для парентерального застосування слід візуально перевірити на наявність сторонніх часток та зміни кольору.

Лікарський засіб Дексмететомідин-Віста сумісний з такими внутрішньовенними розчинами та лікарськими засобами: лактатний розчин Рінгера, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, 20 % манітол, тіопентал натрію, етомідат, векуронію бромід, панкуронію бромід, сукцинілхолін, атракурію бесилат, мівакурію хлорид, рокуронію бромід, глікопіролату бромід, фенілефрину гідрохлорид, атропіну сульфат, допамін, норадреналін, добутамін, мідазолам, морфіну сульфат, фентанілу цитрат і замінник плазми.

Будь-які залишки лікарського засобу або використані матеріали слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Безпека та ефективність лікарського засобу Дексмететомідин-Віста у дітей віком від 0 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.

Симптоми. У клінічних та в постмаркетингових дослідженнях повідомляли про кілька випадків передозування дексмететомідином. Швидкість інфузій дексмететомідину, про яку повідомляли в цих випадках, сягала 60 мкг/кг/год протягом 36 хвилин та 30 мкг/кг/год – протягом 15 хвилин у 20-місячної дитини та у дорослого відповідно. Найчастіші побічні реакції, про які повідомляли у зв'язку з передозуванням, включають

брадикардію, артеріальну гіпотензію, артеріальну гіпертензію, надмірну седацію, пригнічення дихання та зупинку серця.

Лікування. У випадках передозування з клінічними симптомами інфузію лікарським засобом слід зменшити або припинити. Переважно очікуються серцево-судинні ефекти, які слід лікувати за клінічними показаннями. При високій концентрації артеріальна гіпертензія може бути більш вираженою, ніж артеріальна гіпотензія. У клінічних дослідженнях випадки зупинки синусового вузла минали самостійно або відповідали на лікування атропіном або глікопіролатом. В окремих випадках тяжкого передозування, яке призводило до зупинки серця, були потрібні реанімаційні заходи.

Побічні реакції.

Седація дорослих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

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

Процедурна седація.

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

- гіпотензія (55 % у групі дексмететомідину порівняно з 30 % у групі плацебо, які отримували резервну терапію мідазоламом і фентанілом);
- пригнічення дихання (38 % у групі дексмететомідину порівняно з 35 % у групі плацебо, які отримували резервну терапію мідазоламом і фентанілом);
- брадикардія (14 % у групі дексмететомідину порівняно з 4 % у групі плацебо, які отримували резервну терапію мідазоламом і фентанілом).

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 ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

З боку обміну речовин, метаболізму:

Часто: гіперглікемія, гіпоглікемія.

Нечасто: метаболічний ацидоз, гіпоальбумінемія.

Частота невідома: нецукровий діабет.

З боку психіки:

Часто: ажитація.

Нечасто: галюцинації.

З боку серцево-судинної системи:

Дуже часто: брадикардія^{1,2}, артеріальна гіпотензія^{1,2}, артеріальна гіпертензія^{1,2}.

Часто: ішемія або інфаркт міокарда, тахікардія.

Нечасто: атріовентрикулярна блокада¹, зменшення хвилинного об'єму серця, зупинка серця¹.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:

Дуже часто: пригнічення дихання^{2,3}.

Нечасто: диспное, апное.

З боку шлунково-кишкового тракту:

Часто: нудота², блювання, сухість у роті².

Нечасто: здуття живота.

З боку нирок та сечовидільної системи:

Частота невідома: поліурія.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

Часто: синдром відміни, гіпертермія.

Нечасто: неефективність лікарського засобу, спрага.

¹ Опис окремих побічних реакцій.

² Побічна реакція спостерігалася також у дослідженнях процедурної седатії.

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

Опис окремих побічних реакцій.

Клінічно значущі артеріальну гіпотензію та брадикардію слід лікувати, як вказано в розділі «Особливості застосування».

У відносно здорових добровольців, які не знаходилися у відділенні інтенсивної терапії, при застосуванні лікарського засобу 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 такої навантажувальної дози або знижуючи швидкість інфузії, або зменшуючи розмір навантажувальної дози.

Педіатричні пацієнти.

При тривалості введення до 24 годин у пацієнтів віком від 1 місяця, переважно післяопераційних, що знаходилися у відділеннях інтенсивної терапії, лікарський засіб демонстрував профіль безпеки, подібний до профілю безпеки у дорослих. Дані у новонароджених (що народилися у термін від 28 до 44 тижнів гестації) обмежені, також і межами підтримуючої дози $\leq 0,2$ мкг/кг/год. У публікаціях описаний один випадок гіпотермічної брадикардії у новонародженого.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не вимагається спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими препаратами, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Дослідження сумісності показали потенціал адсорбції дексмететомідину до деяких видів природного каучуку. Незважаючи на те, що дексмететомідин діє дозовано, доцільно використовувати синтетичні компоненти або прокладки з натурального каучуку з покриттям.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АЛТАН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Авда. де ла Конституціон, 198-199, Полігоно Індастріал Монте Бойал, Казарубіос дель Монте, Толедо, 45950, Іспанія.
2. Полігоно Індастріал де Бернедо, с/н, Бернедо, Алава, 01118, Іспанія.