

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ

ИН-001510-201024

СОГЛАСОВАНО

Симпадекс

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Симпадекс

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Дексмететомидин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 мл:

действующее вещество:

дексмететомидина гидрохлорид (в пересчете на дексмететомидин) – 118,0 мкг (100,0 мкг);

вспомогательные вещества:

натрия хлорид – 9,0 мг, вода для инъекций – до 1,0 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Седативное средство.

КОД АТХ

N05CM18

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Дексмететомидин является селективным агонистом α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов. Седативный эффект обусловлен снижением возбуждения в голубом пятне ствола головного мозга (ядро с преобладанием норадренергических нейронов). Дексмететомидин обладает анальгезирующим и анестетик/анальгетик-сберегающим эффектами. Сердечно-сосудистые эффекты носят дозозависимый характер: при низкой скорости инфузии преобладает

центральный эффект, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления. При использовании высоких доз преобладает периферическая вазоконстрикция, приводящая к повышению общего сосудистого сопротивления, артериального давления и к дальнейшему усилению брадикардии.

Дексмететомидин практически не обладает способностью угнетать дыхание при приеме в качестве монотерапии у здоровых добровольцев.

Седация взрослых пациентов в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ)

В плацебо контролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в послеоперационном отделении интенсивной терапии (ОИТ), ранее интубированных и седированных с помощью мидазолама или пропофола, дексмететомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации (мидазолам или пропофол) и опиоидах в течение 24 часов. Большинство пациентов, получавших дексмететомидин, не нуждались в дополнительной седации. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии дексмететомидина. Исследования, проведенные вне ОИТ, подтвердили, что дексмететомидин можно безопасно вводить пациентам без интубации трахеи при наличии условий для адекватного мониторинга.

Дексмететомидин был сходным с мидазоламом (отношение рисков 1,07; 95 % ДИ 0,971, 1,176) и пропофолом (отношение рисков 1,00; 95 % ДИ 0,922, 1,075) по времени пребывания в целевом диапазоне седации у преимущественно терапевтических пациентов ОИТ, нуждающихся в длительной от легкой до умеренной седации (по шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS) от 0 до -3) в течение 14 дней; сокращал длительность искусственной вентиляции легких по сравнению с мидазоламом и время до экстубации трахеи по сравнению с пропофолом и мидазоламом.

Пациенты, получавшие дексмететомидин, легче просыпались, лучше сотрудничали с персоналом и лучше сообщали об интенсивности боли по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам или пропофол.

У пациентов, получавших дексмететомидин, чаще развивались артериальная гипотензия и брадикардия, но реже тахикардия; по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам, чаще развивались артериальная гипотензия и брадикардия, но реже тахикардия; и чаще развивалась тахикардия, но частота развития артериальной гипотензии была сходна по сравнению с пациентами, получавшими пропофол, частота развития артериальной гипотензии была сходна, однако чаще развивалась тахикардия. Частота развития делирия, оцениваемая с помощью шкалы CAM-ICU (метод оценки спутанности сознания в ОИТ), в исследовании была ниже по сравнению с мидазоламом, у пациентов, получавших

дексмететомидин, была ниже по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам, а нежелательные явления, связанные с делирием, развивались реже в группе пациентов, получавших дексмететомидина, по сравнению с группой пациентов, получавших пропофол. Те пациенты, которым прекратили седацию в связи с ее недостаточным уровнем, были переведены на пропофол или мидазолам.

Риск недостаточного уровня седации был выше у пациентов, которых трудно было седировать стандартными методами незамедлительно по сравнению с пациентами, которые переключались на другой седативный метод.

Седация детей в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии

Эффективность и безопасность дексмететомидина для седации в ОАРИТ была изучена в группе детей 12 – 17 лет ($n = 57$). Седация дексмететомидином проводилась до 5 суток в виде внутривенной инфузии без насыщающей дозы, начальная доза составила 0,7 мкг/кг/ч с возможностью титрования в диапазоне 0,2 – 1,4 мкг/кг/ч для достижения целевого значения седации. 92 % пациентов (95 % ДИ: 86,04 – 95,80 %) находились в целевом уровне седации, 98,2 % пациентам (95% ДИ: 87,76 – 99,77 %) не требовалась дополнительная терапия седативными препаратами.

Доказательство эффективности у детей было выявлено ранее в дозконтролируемом исследовании в ОАРИТ на большой послеоперационной популяции в возрасте от 1 месяца до ≤ 17 лет. Приблизительно 50 % пациентов, получавших дексмететомидин, не требовалось дополнительной седации с помощью мидазолама на протяжении лечебного периода в 20,3 часов, но не превышающем 24 часа. Нет данных по применению дексмететомидина свыше 24 часов у возрастной группы до 12 лет. Информация по применению дексмететомидина у новорожденных (28 – 44 недели беременности) очень ограничена и описывает только использование низких доз ($\leq 0,2$ мкг/кг/час). Новорожденные могут быть особенно чувствительными к брадикардическому эффекту дексмететомидина при наличии гипотермии и при состояниях, когда сердечный выброс зависит от частоты сердечных сокращений.

В двойных слепых контролируемых сравнительных исследованиях дексмететомидина в ОАРИТ частота возникновения угнетения коры надпочечников у пациентов, получающих дексмететомидин ($n = 778$) составляла 0,5 % в сравнении с 0 % у пациентов, получающих либо мидазолам ($n = 338$), либо пропофол ($n = 275$). Это нежелательное явление было отмечено как легкой степени тяжести в 1 случае и средней степени тяжести в 3 случаях.

Седация при проведении анестезиологического пособия у взрослых пациентов во время диагностических хирургических манипуляций/седация в сознании

Безопасность и эффективность дексмедетомидина для седации неинтубированных пациентов до и/или во время хирургических и диагностических вмешательств оценивали в рамках двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований.

В Исследование 1 рандомизировали пациентов, которым выполняли определенные операции процедуры под контролируемой анестезией и местной/региональной анестезией, которые получали нагрузочную дозу дексмедетомидина 1 мкг/кг ($n = 129$), или 0,5 мкг/кг ($n = 134$), или плацебо (физиологический раствор: $n = 63$) в течение более 10 минут, а затем поддерживающую инфузию со скоростью 0,6 мкг/кг/ч. Скорость поддерживающей инфузии дексмедетомидином титрировали от 0,2 мкг/кг/ч до 1 мкг/кг/ч. Количество пациентов, которые достигли целевого уровня седации (шкала оценки бодрствования и седации, OAA/S ≤ 4), без необходимости введения резервного седативного препарата мидазолама, составляло 54 % пациентов в группе, получавшей 1 мкг/кг дексмедетомидина, и 40 % в группе, получавшей 0,5 мкг/кг дексмедетомидина, в сравнении с 3 % пациентов в группе плацебо. Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмедетомидина 1 мкг/кг и группу дексмедетомидина 0,5 мкг/кг и не требующих введения резервного седативного препарата мидазолама, составляло 48 % (95 % ДИ: 37 – 57 %) и 40 % (95 % ДИ: 28 – 48 %) соответственно в сравнении с плацебо. Средняя доза резервного седативного препарата мидазолама составляла 1,5 (0,5 – 0,7) мг в группе дексмедетомидина 1,0 мкг/кг, 2 (0,5 – 8,0) мг в группе дексмедетомидина 0,5 мкг/кг и 4,0 (0,5 – 14,0) мг в группе плацебо. Разница средних значений резервной дозы мидазолама в группе дексмедетомидина 1 мкг/кг и группе дексмедетомидина 0,5 мкг/кг в сравнении с плацебо составляла -3,1 мг (95 % ДИ: -3,8 – -2,5) и - 2,7 мг (95 % ДИ -3,3 – -2,1) соответственно, в пользу дексмедетомидина. Среднее время до введения первой дозы резервного мидазолама составляло 114 минут в группе дексмедетомидина 1 мкг/кг, 40 минут в группе дексмедетомидина 0,5 мкг/кг и 20 минут в группе плацебо.

В исследование 2 рандомизировали пациентов, которым проводили фиброоптическую интубацию трахеи при сохраненном сознании под местной анестезией, для получения нагрузочной инфузии дексмедетомидина в дозе 1 мкг/кг ($n = 55$) или плацебо (физиологический раствор) ($n = 50$) в течение свыше 10 минут с последующей постоянной поддерживающей инфузией со скоростью 0,7 мкг/кг/ч. Количество пациентов, у которых удалось достичь и удерживать целевое значение уровня седации > 2 по шкале RSS (шкала седации Рамсея) без введения резервного седативного препарата мидазолама, составило 53

% в группе дексмететомидин по сравнению с 14 % в группе плацебо. Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмететомидина, не нуждающихся в резервной терапии мидазоламом, составило 43 % (95 % ДИ: 23 – 57 %) в сравнении с плацебо. Средняя доза резервного седативного препарата мидазолама составляла 1,1 мг в группе дексмететомидина и 2,8 мг в группе плацебо. Разница в средних значениях дозы мидазолама составляла – 1,8 мг (95% ДИ: -2,7 – -0,86) в пользу дексмететомидина.

Фармакокинетика

Фармакокинетика дексмететомидина изучалась у здоровых добровольцев при краткосрочном внутривенном введении и у пациентов ОИТ при длительном инфузионном введении дексмететомидина.

Распределение

Дексмететомидин подчиняется двухкамерной модели распределения.

У здоровых добровольцев он подвергается быстрой фазе распределения с периодом полураспределения ($T_{1/2\alpha}$) равным 6 минутам. Среднее значение терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равно 1,9 – 2,5 часа (min – 1,35, max – 3,68 часов) и среднее значение равновесного объема распределения (V_{ss}) приблизительно равно 1,16 – 2,15 л/кг (90 – 151 л). Среднее значение плазменного клиренса (Cl) – 0,46 – 0,73 л/ч/кг (35,7 – 51,1 л/ч). Средняя масса тела, характерная для указанных V_{ss} и Cl , равнялась 69 кг.

Плазменная фармакокинетика дексмететомидина у пациентов ОИТ после его введения > 24 часов сопоставима. Расчетные фармакокинетические параметры: $T_{1/2}$ приблизительно равен 1,5 часа, V_{ss} приблизительно 93 л и Cl – приблизительно 43 л/кг. В диапазоне доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/ч, фармакокинетика дексмететомидина линейна, он не кумулирует при лечении продолжительностью до 14 дней. Связь дексмететомидина с белками плазмы крови – 94 %. Степень связывания с белками плазмы крови постоянна в диапазоне концентраций от 0,85 до 85 нг/мл. Дексмететомидин связывается как с сывороточным альбумином человека, так и с α_1 -кислым гликопротеином, сывороточный альбумин является основным белком, с которым дексмететомидин связывается в плазме крови.

Метаболизм и выведение

Дексмететомидин полностью метаболизируется в печени. Начальный метаболизм протекает по трем метаболическим путям: прямое N-глюкуронирование, прямое N-метилирование и опосредованное цитохромом P450 окисление. Преобладающими метаболитами дексмететомидина в кровотоке являются два изомерных N-глюкуронида. Метаболит Н-1 (N-метил-3-гидрокси-метилдексмететомидина O-глюкуронид) также является основным циркулирующим продуктом биотрансформации дексмететомидина.

Цитохром Р450 катализирует образование двух второстепенных циркулирующих метаболитов: 3-гидроксиметилдексмететомидин образуется путем гидроксилирования по 3-метильной группе дексмететомидина и Н-3 образуется за счет окисления имидазольного кольца. Согласно доступной информации образование окисленных метаболитов происходит с участием ряда изоферментов цитохрома Р450 (СУР2А6, СУР1А2, СУР2Е1, СУР2D6 и СУР2С19). Эти метаболиты не обладают значимой фармакологической активностью.

После внутривенного введения радиоактивно меченого дексмететомидина через 9 дней приблизительно 95 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 4 % в фекалиях. Основными метаболитами в моче являются два изомерных N-глюкуронида, составляющие 34 % введенной дозы, и N-метил-3-гидроксиметил-дексмететомидина O-глюкуронид, составляющий 14,51 % дозы. Второстепенные метаболиты: дексмететомидин-карбоновая кислота, 3-гидроксиметил-дексмететомидин и его O-глюкуронид составляют 1,11 – 7,66 % дозы. Менее 1 % неизмененного дексмететомидина обнаруживается в моче. Около 28 % метаболитов в моче являются неустановленными второстепенными.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Значительные различия в фармакокинетике в зависимости от возраста и пола отсутствуют.

Пациенты с нарушениями функции печени

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с печеночной недостаточностью снижается степень связывания дексмететомидина с белками плазмы крови. Средняя доля несвязанной фракции дексмететомидина колебалась от 8,5 % у здоровых добровольцев до 17,9 % у лиц с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности. У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (класс А, В и С по шкале Чайлд-Пью) снижался печеночный клиренс дексмететомидина и удлинялся $T_{1/2}$. Средние значения плазменного клиренса несвязанного дексмететомидина у лиц с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности составляли соответственно 59 %, 51 % и 32 % от наблюдаемых у здоровых добровольцев. Средний $T_{1/2}$ у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности удлинялся до 3,9; 5,4 и 7,4 часа соответственно.

Несмотря на то, что подбор дозы дексмететомидина осуществляется по степени седативного эффекта, у пациентов с печеночной недостаточностью в зависимости от степени нарушения или клинического ответа следует рассмотреть возможность снижения начальной или поддерживающей дозы дексмететомидина.

Пациенты с нарушениями функции почек

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) фармакокинетика дексметомидина не изменяется.

Дети

Данные по детям, от новорожденных (рожденных на 28 – 44 неделе беременности) до детей возраста 17 лет, ограничены. $T_{1/2}$ дексметомидина у детей (от 1 месяца до 17 лет) соответствует наблюдаемому у взрослых, у новорожденных (до 1 месяца) наблюдается более длинный $T_{1/2}$. В возрастных группах от 1 месяца до 6 лет период плазменного клиренса с поправкой на массу тела был длительнее, но у детей старшего возраста наблюдался более короткий период. У новорожденных (до 1 месяца) период плазменного клиренса с поправкой на массу тела оказался короче (0,9 л/ч/кг), чем в старших группах в связи с незрелостью.

Имеющиеся данные представлены в следующей таблице:

Возраст	N	Среднее значение (СИ 95 %)	
		Cl (л/ч/кг)	$T_{1/2}$ (ч)
Младше 1 мес.	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 – < 6 мес.	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 мес. – < 12 мес.	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 – < 24 мес.	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 – < 6 лет	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 – < 17 лет	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Седация у взрослых пациентов и детей старше 12 лет, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS)).
- Седация у неинтубированных взрослых пациентов до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, т.е. седация при проведении анестезиологического пособия / седация в сознании.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к дексмететомидину или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата;
- атриовентрикулярная блокада II-III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма);
- неконтролируемая артериальная гипотензия;
- острая цереброваскулярная патология;
- детский возраст до 12 лет (для показания «седация при проведении анестезиологического пособия / седация в сознании» - детский возраст до 18 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении дексмететомидина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность. Препарат Симпадекс не следует применять во время беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения дексмететомидином.

Период грудного вскармливания

Дексмететомидин выделяется в грудное молоко человека, однако его уровни находятся ниже предела обнаружения через 24 часа после прекращения введения дексмететомидина. Риск для младенца не может быть исключен. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии дексмететомидином должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы терапии дексмететомидином для матери.

Фертильность

В исследовании фертильности на крысах дексмететомидин не оказал влияния на репродуктивную функцию самцов и самок крыс. Нет данных в отношении влияния на репродуктивную функцию у человека.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Седация у взрослых пациентов и детей 12 лет, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до - 3 баллов по RASS):

Только для стационара.

Препарат Симпадекс должен применяться специалистами, имеющими опыт лечения пациентов в условиях интенсивной терапии.

Пациентов, которым проводится искусственная вентиляция и седация, можно переводить на дексмететомидин с начальной скоростью инфузии 0,7 мкг/кг/час, с последующей коррекцией дозы в пределах диапазона доз от 0,2 до 1,4 мкг/кг/час для достижения желаемого уровня седации в зависимости от реакции пациента. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть более низкую начальную скорость инфузии. Препарат Симпадекс является мощным средством, поэтому скорость его введения приводится в расчете на часы. После коррекции дозы достижение целевой глубины седации может достигать одного часа. Не следует превышать максимальную дозировку препарата в 1,4 мкг/кг/час. Пациенты, не достигающие должного уровня седации при максимальной дозировке препарата Симпадекс, должны быть переведены на альтернативный седативный препарат.

Введение насыщающей дозы препарата в ОАРИТ не рекомендуется, так как при этом повышается частота нежелательных лекарственных реакций. При необходимости могут применяться пропофол или мидазолам до достижения клинического эффекта препарата Симпадекс.

Опыт применения препарата Симпадекс в течение более 14 дней отсутствует. При применении препарата более 14 дней необходимо регулярно оценивать состояние пациента.

Особые группы пациентов при седации у взрослых и детей старше 12 лет, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии

Пациенты пожилого и старшего возрастов

Коррекция дозы обычно не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Пациенты пожилого и старшего возрастов могут иметь повышенный риск гипотензии (см. раздел «Особые указания»), но ограниченные данные, имеющиеся в отношении седации при проведении анестезиологического пособия, не предполагают наличия четкой дозозависимости данного риска.

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекции дозы обычно не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Дексмететомидин метаболизируется в печени, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью он должен применяться с осторожностью. Таким пациентам показано снижение поддерживающей дозы (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Дети

Возрастная группа от 0 до 11 лет.

Безопасность и эффективность дексмедетомидина не достаточно изучена у детей в возрасте от 0 до 11 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», но рекомендаций по режиму не может быть дано.

Возрастная группа от 12 до 17 лет.

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых, см. выше.

Седация при проведении анестезиологического пособия / седация в сознании

Препарат Симпадекс может применяться специалистами, имеющими опыт проведения анестезиологического пособия пациентам, в операционной или при проведении лечебных или диагностических манипуляций.

При применении препарата Симпадекс для седации в сознании пациенты должны постоянно находиться под контролем лиц, не участвующих в проведении диагностического или хирургического вмешательства.

Необходимо осуществлять постоянное наблюдение за пациентами для выявления ранних признаков гипотензии, гипертензии, брадикардии, угнетения дыхания, обструкции дыхательных путей, апноэ, диспноэ и/или падения сатурации.

Необходимо обеспечить наличие оксигенотерапии, которая должна быть незамедлительно применена, в случае показаний для ее применения. Сатурацию кислорода необходимо отслеживать методом пульсовой оксиметрии.

Введение препарата Симпадекс начинают с нагрузочной дозы, после которой следует поддерживающая инфузия. В зависимости от типа вмешательства может потребоваться соответствующая местная/регионарная анестезия или аналгезия для достижения желаемого клинического эффекта. Рекомендуется применять дополнительную аналгезию или седативные средства (например, опиоиды, мидазолам, пропофол) в случае болезненных вмешательств или при необходимости более глубокого уровня седации. Фармакокинетический период полураспределения дексмедетомидина оценивают примерно в 6 минут. Его следует учитывать вместе с эффектами других применяемых препаратов для оценки времени, необходимого для титрования, для достижения желаемого клинического эффекта препарата Симпадекс.

Начало седации при проведении анестезиологического пособия

Нагрузочная доза в виде инфузии 1,0 мкг/кг в течение 10 минут. В отношении менее инвазивных вмешательств, например, таких как офтальмологические операции, может применяться нагрузочная доза 0,5 мкг/кг в течение 10 минут.

Поддержание седации при проведении анестезиологического пособия

Поддерживающую инфузию обычно начинают с дозы 0,6 – 0,7 мкг/кг/ч и титрируют до достижения желаемого клинического эффекта в диапазоне доз от 0,2 до 1,0 мкг/кг/ч. Скорость поддерживающей инфузии необходимо корректировать до достижения целевого уровня седации.

Особые группы пациентов при седации при проведении анестезиологического пособия/седация в сознании

Пациенты пожилого и старшего возрастов

Коррекции дозы обычно не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Пациенты пожилого и старшего возрастов могут иметь повышенный риск гипотензии (см. раздел «Особые указания»), но ограниченные данные, имеющиеся в отношении седации при проведении анестезиологического пособия, не предполагают наличия четкой дозозависимости данного риска.

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекции дозы обычно не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Дексметомидин метаболизируется в печени, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью он должен применяться с осторожностью. Таким пациентам показано снижение поддерживающей дозы (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Симпадекс не достаточно изучена у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Текущие доступные исследования описаны в разделах «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», но рекомендаций по режиму не может быть дано.

Способ введения

Препарат Симпадекс должен вводиться только после разведения в виде внутривенных инфузий с помощью специального оборудования (инфузомат).

Каждая ампула препарата предназначена только для одного пациента.

Приготовление раствора

С целью достижения рекомендуемой концентрации (4 мкг/мл или 8 мкг/мл) препарат Симпадекс допустимо разводить в 5 % растворе декстрозы, растворе Рингера, 20% маннитоле или 0,9 % растворе натрия хлорида.

Ниже представлена таблица объема концентрата и необходимого объема инфузионной среды:

В случае если требуемая концентрация составляет 4 мкг/мл:

Объем препарата Симпадекс, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл	Объем инфузионной среды	Общий объем инфузии
2 мл	48 мл	50 мл
4 мл	96 мл	100 мл
10 мл	240 мл	250 мл
20 мл	480 мл	500 мл

В случае, если требуемая концентрация составляет 8 мкг/мл:

Объем препарата Симпадекс, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл	Объем инфузионной среды	Общий объем инфузии
4 мл	46 мл	50 мл
8 мл	92 мл	100 мл
20 мл	230 мл	250 мл
40 мл	460 мл	500 мл

Приготовленный раствор следует осторожно встряхнуть для полного смешения его компонентов.

До введения раствор необходимо визуально проверить на наличие механических включений или изменение цвета.

Симпадекс фармацевтически совместим со следующими лекарственными препаратами: раствор Рингера лактата, 5 % раствор декстрозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % раствор маннитола, тиопентал натрия, этомидат, векурония бромид, панкурония бромид, суксаметоний, атракурия безилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиррония бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, допамин, норэпинефрин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат и плазмозамещающие средства.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий хранения до введения являются обязанностью пользователя. Хранение не должно превышать 24 часов при температуре 2 - 8 °С, если разведение осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях. Неиспользованный препарат должен уничтожаться в соответствии с местными требованиями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме по профилю безопасности

При седации у взрослых пациентов и детей старше 12 лет, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию

Наиболее частыми сообщаемыми нежелательными лекарственными реакциями в ответ на введение дексметомидина в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии являются снижение или повышение артериального давления и брадикардия, возникающие соответственно приблизительно у 25 %, 15 % и 13 % пациентов. Снижение артериального давления и брадикардия также являлись наиболее частыми, обусловленными дексметомидином, серьезными нежелательными реакциями, возникавшими соответственно у 1,7 % и 0,9 % рандомизированных пациентов ОИТ.

При седации у неинтубированных взрослых пациентов до и/или во время проведения диагностических или хирургических вмешательств, т.е. седации при проведении анестезиологического пособия/седации в сознании

Наиболее часто сообщаемые нежелательные реакции при применении дексметомидина во время седации при проведении анестезиологического пособия перечислены ниже (протоколы исследований фазы III содержали заранее определенные пределы изменений артериального давления, частоты дыхания и сердечных сокращений, которые относятся к нежелательным явлениям):

- гипотензия (55 % в группе дексметомидина по сравнению с 30 % в группе плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом);
- угнетение дыхания (38 % в группе дексметомидина по сравнению с 35 % в группе плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом);
- брадикардия (14 % в группе дексметомидина по сравнению с 4 % в группе плацебо, получавших резервную терапию мидазоламом и фентанилом).

Резюме по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции, перечисленные ниже в таблице, получены по результатам объединенных данных из клинических исследований у пациентов ОИТ.

Нежелательные реакции сгруппированы по частоте с использованием следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($1 \geq 100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	часто	гипергликемия, гипогликемия
	нечасто	метаболический ацидоз, гипоальбуминемия
Нарушения психики	часто	ажитация
	нечасто	галлюцинации
Нарушения со стороны сердца	очень часто	брадикардия ^{1,2}
	часто	ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия
	нечасто	атриовентрикулярная блокада ¹ , снижение сердечного выброса, остановка сердца ¹
Нарушения со стороны сосудов	очень часто	снижение ^{1,2} или повышение артериального давления ^{1,2}
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки или средостения	очень часто	угнетение дыхания ^{2,3}
	нечасто	одышка, апноэ
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	тошнота ² , рвота, сухость слизистой оболочки полости рта ²
	нечасто	вздутие живота
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частота неизвестна	полиурия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто	синдром «отмены», гипертермия
	нечасто	неэффективность лекарственного средства, жажда

¹ См. ниже описание отдельных нежелательных реакций.

² Нежелательная реакция также наблюдалась в исследованиях седации при проведении анестезиологического пособия.

³ Частота «часто» в исследовании седации в условиях реанимации.

Описание отдельных нежелательных реакции

Клинически значимые снижение артериального давления и брадикардия должны быть купированы, как указано в разделе «Особые указания».

У относительно здоровых лиц, не находившихся в ОИТ, введение дексмедетомидина иногда приводило к остановке синусового узла. Симптомы купировались при подъеме ног (выше уровня головы) и введение м-холиноблокаторов, таких как атропин и гликопиррония бромид.

В отдельных случаях у пациентов с предшествующей брадикардией она прогрессировала до эпизодов асистолии.

Повышение артериального давления было связано с введением нагрузочной дозы, поэтому его можно избежать, избегая введения нагрузочной дозы или уменьшая скорость инфузии или нагрузочную дозу.

Дети

Профиль безопасности применения дексмететомидина с целью седации до 5 суток у подростков (12 – 17 лет) был сходным с профилем взрослых.

Проводилась оценка лечения детей старше 1 месяца, преимущественно после операции, в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии продолжительностью до 24 часов; был продемонстрирован профиль безопасности, сопоставимый профилю у взрослых. Данные в отношении новорожденных (24 – 44 недели гестации) очень ограничены, дозы ограничены поддерживающими дозами $\leq 0,2$ мкг/кг/ч. Литературные источники сообщали о единственном случае ишемической брадикардии у новорожденного.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

В рамках клинических исследований и пострегистрационного применения сообщалось о нескольких случаях передозировки дексмететомидина.

Согласно имеющимся данным скорость введения в таких случаях достигала 60 мкг/кг/ч в течение 36 минут и 30 мкг/кг/ч в течение 15 минут у 20-месячного ребенка и у взрослого соответственно. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями вследствие передозировки в таких случаях были брадикардия, снижение артериального давления, повышение артериального давления, чрезмерная седация, угнетение дыхания и остановка сердца.

Лечение

В случае передозировки, проявляющейся клинической симптоматикой, введение препарата Симпадекс следует уменьшить или прекратить.

Ожидаемые эффекты являются, главным образом, сердечно-сосудистыми и должны купироваться согласно клиническим показаниям (см. раздел «Особые указания»). При высоких концентрациях повышение артериального давления может преобладать над его снижением. В клинических исследованиях остановка синусового узла разрешалась самостоятельно или в ответ на введение атропина или гликопиррония бромидом. В отдельных случаях тяжелой передозировки, сопровождавшейся остановкой сердца, требовалось проведение реанимационных мероприятий.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследование лекарственных взаимодействий проводилось только у взрослых. Одновременное применение дексмедетомидина со средствами для анестезии, седативными, снотворными средствами и наркотическими анальгетиками приводит к усилению их эффектов, таких как седация, анестезия, анальгезия и кардиореспираторные эффекты. Целевые исследования подтвердили усиление эффектов при применении с изофлураном, пропофолом, алфентанилом и мидазоламом. Фармакокинетических взаимодействий между дексмедетомидином и изофлураном, пропофолом, алфентанилом и мидазоламом не выявлено.

Однако вследствие возможных фармакодинамических взаимодействий при их одновременном применении с дексмедетомидином может потребоваться снижение дозы дексмедетомидина или одновременно применяемых средств для анестезии, седативных, снотворных средств или наркотических анальгетиков.

Ингибирование энзимов CYP, включая CYP2B6, с помощью дексмедетомидина было исследовано при инкубировании микросомальных клеток печени человека. Согласно исследованиям *in vitro* существует потенциальная возможность взаимодействия *in vivo* между дексмедетомидином и субстратами, преимущественно с CYP2B6.

По результатам исследований *in vitro* дексмедетомидин может индуцировать изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4, такая возможность в исследованиях *in vivo* не исключается. Клиническая значимость неизвестна.

У пациентов, принимающих лекарственные средства, вызывающие снижение артериального давления и брадикардию, например, β -адреноблокаторов, следует учитывать возможность усиления указанных эффектов (однако дополнительное усиление этих эффектов в исследовании с эсмололом было умеренным).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Симпадекс предназначен для применения в условиях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, а также в операционной и при проведении диагностических вмешательств, его применение в других условиях не рекомендуется. Во время инфузии препарата должен осуществляться непрерывный мониторинг сердечной деятельности. У неинтубированных пациентов должен осуществляться мониторинг дыхания в связи с риском угнетения дыхания и, в некоторых случаях, развития апноэ (см. раздел «Побочное действие»).

Время для восстановления после применения дексмедетомидина составляет около одного часа. При применении в амбулаторных условиях необходимо продолжить тщательный

мониторинг в течение не менее одного часа (или в течение более долгого периода, в зависимости от состояния пациента), медицинское наблюдение должно продолжаться в течение еще одного часа для того, чтобы убедиться в безопасности для пациента.

Не следует вводить препарат Симпадекс болюсно и не рекомендуется использовать нагрузочную дозу в условиях ОАРИТ. Допускается одновременное применение альтернативного седативного средства, особенно в первые часы лечения острого возбуждения или во время проведения медицинских процедур.

Во время седации при проведении анестезиологического пособия можно применять малые дозы болюсных инъекций другого седативного средства для быстрого достижения желаемого уровня седации.

Некоторые пациенты, получающие Симпадекс, легко пробуждались и быстро шли на контакт после физической или вербальной стимуляции. При отсутствии других клинических симптомов данный признак изолированно не должен рассматриваться как неэффективность препарата.

Обычно дексмететомидин не вызывает глубокую седацию, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого дексмететомидин не подходит пациентам, нуждающимся в глубокой седации.

Симпадекс не должен применяться в качестве общего анестетика при интубации или для обеспечения седации при применении миорелаксантов. Дексмететомидин не подавляет судорожную активность, поэтому не должен применяться в монотерапии при эпилептическом статусе.

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

Симпадекс не рекомендуется применять для контролируемой пациентами седации. Соответствующие данные отсутствуют.

При применении препарата Симпадекс в амбулаторных условиях выписки пациентов возможна под наблюдение третьими лицами. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления автомобилем или занятий другими потенциально опасными видами деятельности и, если возможно, избегать применения других средств, которые могут оказывать седативный эффект (например, бензодиазепины, опиоиды, алкоголь) в течение достаточного времени в соответствии с наблюдаемыми эффектами дексмететомидина, в зависимости от процедуры, принимаемых лекарственных средств, возраста и состояния пациентов.

Необходимо соблюдать осторожность при применении дексмедетомидина у пациентов пожилого возраста. При применении дексмедетомидина пациенты старше 65 лет могут быть более склонны к гипотензии, в частности при использовании нагрузочной дозы и при проведении процедур. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы.

Симпадекс снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление (центральное симпатолитическое действие), но в более высоких концентрациях вызывает периферическую вазоконстрикцию, приводящую к повышению артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). Вследствие этого препарат Симпадекс не подходит пациентам с серьезной нестабильностью гемодинамики.

При введении дексмедетомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии применения препарата на пациентов с частотой сердечных сокращений < 60 ударов в минуту ограничены, поэтому такие пациенты нуждаются в особом контроле и наблюдении. Брадикардия, как правило, не требует лечения, при необходимости хорошо купируется введением м-холиноблокаторов или снижением дозы препарата.

Пациенты, занимающиеся спортом и имеющие низкую частоту сердечных сокращений, могут быть особенно чувствительны к отрицательному хронотропному эффекту агонистов α_2 -адренорецепторов; были описаны случаи остановки синусового узла.

Также сообщалось о случаях остановки сердца, часто с предшествующей брадикардией или атриовентрикулярной блокадой (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с сопутствующей артериальной гипотензией (особенно рефрактерной к вазоконстрикторам), в том числе хронической гиповолемией или сниженным функциональным резервом, как то пациенты с тяжелой желудочковой дисфункцией и пожилые, гипотензивный эффект препарата Симпадекс может быть более выраженным, это требует особого внимания к таким пациентам (см. раздел «Противопоказания»).

Снижение артериального давления, как правило, не требует особых мер, но при необходимости нужно быть готовым к снижению дозы, введению средств для восполнения объема циркулирующей крови и/или вазоконстрикторов.

У пациентов с поражением вегетативной системы (например, вследствие травмы спинного мозга) гемодинамические эффекты после введения препарата Симпадекс могут быть более выраженными и требовать особого контроля.

Транзиторная артериальная гипертензия наблюдалась, в первую очередь, во время введения нагрузочной дозы в связи с периферическим вазоконстрикторным эффектом дексмедетомидина, поэтому введение нагрузочной дозы при седации в ОАРИТ не

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

Местная вазоконстрикция при высокой концентрации может иметь большое значение для пациентов с ишемической болезнью сердца или тяжелыми цереброваскулярными заболеваниями. Состояние таких пациентов должно тщательно мониторироваться. При появлении признаков ишемии миокарда или головного мозга следует снизить дозу препарата или прекратить его введение.

Рекомендуется применять дексмедетомидин с осторожностью в комбинации со спинальной или эпидуральной анестезией из-за возможного повышения риска гипотензии и брадикардии.

У пациентов с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности следует соблюдать осторожность, так как снижение клиренса дексмедетомидина при избыточном введении препарата у таких пациентов может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, чрезмерной седации и пролонгации эффектов.

Опыт применения препарата Симпадекс при тяжелых неврологических состояниях (черепно-мозговая травма, состояния после нейрохирургических операций) ограничен, поэтому препарат должен применяться с осторожностью, особенно при необходимости глубокой седации.

При выборе терапии следует учитывать, что препарат Симпадекс может снижать церебральный кровоток и внутричерепное давление.

При резкой отмене агонистов α_2 -адренорецепторов после длительного их применения в редких случаях возникал синдром «отмены». При развитии ажитации и повышения артериального давления сразу после отмены дексмедетомидина следует учитывать возможность возникновения данного состояния.

Дексмедетомидин может вызывать гипертермию, которая может быть устойчивой к традиционным методам охлаждения. Лечение дексмедетомидином следует прекратить в случае длительной необъяснимой лихорадки и не рекомендуется применять пациентам, предрасположенным к злокачественной гипертермии.

Симпадекс содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в мл.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или выполнения других опасных задач в течение соответствующего периода времени после получения препарата Симпадекс для седации при проведении анестезиологического

пособия.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл.

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 2,0 мл или 4,0 мл препарата в ампулы из бесцветного стекла типа I с цветным кольцом разлома или цветной точкой и насечкой или без них. На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 5 ампул с препаратом помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 (для ампул с объемом препарата 2,0 мл, 4,0 мл) или 5 (для ампул с объемом препарата 2,0 мл) контурных пластиковых подложек с ампулами вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества.

Пачки помещают в групповую упаковку.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: Россия, 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская д.23, офис 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск ул. Р. Люксембург 184.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ,
ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

АО «Фармасинтез», Россия,

г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д.184,

Тел: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: qcd@pharmasyntez.com

Сайт: www.pharmasyntez.com

Вице-президент
по развитию бизнеса
АО «Фармасинтез»



Н.Ю. Малых