

«ОДОБРЕНО»

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»

Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КВАНАДЕКС

Торговое название препарата: Кванадекс

Действующие вещества (МНН): дексмедетомидина гидрохлорид

Лекарственная форма: концентрат для раствора для инфузий

Состав:

1 мл раствора содержит:

активные вещества: дексмедетомидина гидрохлорид 118 мкг, что эквивалентно 100 мкг дексмедетомидина;

вспомогательное вещество: натрия хлорид, вода для инъекций.

Описание: прозрачная, бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: психолептики. Другие снотворные и седативные средства.

Код ATХ: N05C M18.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дексмедетомидин является селективным агонистом α_2 -рецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов. Седативные эффекты обусловлены пониженным возбуждением голубого пятна, основного норадренергического ядра, находящегося в стволе мозга. Дексмедетомидин оказывает анестезирующее и умеренное обезболивающее действие. Влияние на сердечно-сосудистую систему зависит от дозы; при более низких скоростях инфузии доминирует центральная действие, что приводит к снижению частоты сердцебиения и артериального давления. При более высоких дозах преобладают периферические сосудосуживающие эффекты, что приводит к повышению системного сосудистого сопротивления и артериального давления, тогда как брадикардиальный эффект становится более выраженным. Дексмедетомидин практически не оказывает угнетающего действия на дыхательную систему при применении в качестве монотерапии здоровым пациентам.

Седация в госпитальных условиях (в отделениях интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации)

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в послеоперационных отделениях интенсивной терапии, предварительно интубированных и седированных мидазоламом или пропофолом, дексмедетомидин значительно уменьшал потребность применения как седативных средств (мидазолама или пропофола), так и опиоидов во время седации в течение 24 часов. Большинство пациентов, которые получали дексмедетомидин, не нуждались в дополнительном седативном лечении. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии дексмедетомидина. Исследования, проведенные за пределами отделения интенсивной терапии, подтвердили, что дексмедетомидин можно безопасно вводить пациентам без эндотрахеальной интубации при условии соответствующего контроля.

Дексмедетомидин был аналогичен мидазоламу (соотношение рисков 1,07; 95 % ДИ 0,971, 1,176) и пропофолу (соотношение рисков 1,00; 95 % ДИ 0,922, 1,075) по времени достижения

целевого диапазона седации преимущественно у пациентов отделения интенсивной терапии, которые нуждались в длительной от легкой до умеренной седации (RASS 0 до -3) до 14 дней; сокращал продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по сравнению с мидазоламом и сокращал время до экстубации сравнению с мидазоламом и пропофолом.

По сравнению с пропофолом и мидазоламом пациенты, которые получали дексмедетомидин, легче просыпались, были более контактными и имели возможность общаться и сообщать об интенсивности боли. У пациентов, получавших дексмедетомидин, чаще отмечались артериальная гипотензия и брадикардия, но реже тахикардия, по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам, и чаще развивалась тахикардия, но частота развития артериальной гипотензии была похожа по сравнению с пациентами, получавшими пропофол. В исследовании при применении дексмедетомидина делирий, оцененный по шкале диагностики делирия в отделении интенсивной терапии (CAM-ICU), был меньше по сравнению с мидазоламом, а побочные эффекты, связанные с делирием, были ниже по сравнению с пропофолом. Те пациенты, которым прекратили седацию из-за недостаточного ее уровня, были переведены на пропофол или мидазолам. Риск недостаточного уровня седации был выше у пациентов, которых было трудно ввести в состояние седации стандартными методами непосредственно перед переходом на другой метод.

Доказательства эффективности в педиатрической группе были получены в дозо-контролируемом ICU исследовании в большой послеоперационной популяции в возрасте от 1 месяца до ≤ 17 лет. Приблизительно 50 % пациентов, получавших дексмедетомидин, не нуждались в дополнительном мидазоламе во время периода лечения, которое продолжалось в среднем 20,3 часа и не превышало 24 часов. Данные по лечению продолжительностью более 24 часов недоступны. Данные по новорожденным (28-44 недели гестации) лимитированы и ограничиваются низкими дозами ($\leq 0,2$ мкг/кг/ч) (см. разделы «Фармакокинетика», «Особенности применения»). Новорожденные могут быть особенно чувствительны к брадикардиальным эффектам дексмедетомидина при гипотермии и в условиях, когда сердечный ритм зависит от сердечного выброса.

В двойных слепых плацебо-контролируемых ICU исследованиях частота супрессии кортизола у пациентов, получавших дексмедетомидин ($n=778$), составила 0,5 % по сравнению с 0 % у пациентов, получавших мидазолам ($n=338$) или пропофол ($n=275$). Это нежелательное явление было зафиксировано как легкое в 1 случае и средней тяжести – в 3 случаях.

Процедурная седация

Безопасность и эффективность дексмедетомидина для седации пациентов, которым не проводили интубацию, до и/или во время хирургических и диагностических процедур, оценивали в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях.

В исследование 1 рандомизировали пациентов, проходивших плановые хирургические операции/процедуры под контролируемой анестезией и локальной/регионарной анестезией для получения нагрузочной инфузии дексмедетомидина 1 мкг/кг ($n=129$) или 0,5 мкг/кг ($n=134$) или плацебо (физиологический раствор $n=63$) в течение 10 минут, после чего проводили поддерживающую инфузию, которая начиналась с дозы 0,6 мкг/кг/ч.

Дозу поддерживающей инфузии исследуемого лекарственного средства титровали от 0,2 мкг/кг/ч до 1 мкг/кг/ч. Доля пациентов, достигших целевого уровня седации (≤ 4 по шкале оценки активности и седации), без необходимости введения резервной дозы мидазолама, составила 54 % в группе применения дексмедетомидину в дозе 1 мкг/кг и 40 % в группе, получавшей дексмедетомидин в дозе 0,5 мкг/кг по сравнению с 3 % в группе плацебо. Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу применения дексмедетомидина в дозах 1 мкг/кг и 0,5 мкг/кг, которые не нуждались в терапии мидазоламом, составила 48 % (95 % ДИ: 37 %-57 %) и 40 % (95 % ДИ: 28 %-48 %) соответственно по сравнению с плацебо. Медиана (диапазон) спасательной дозы мидазолама составляла 1,5 (0,5-7,0) мг в группе дексмедетомидина 1,0 мкг/кг, 2,0 (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 спасательной дозы мидазолама в группах

дексмедетомидина 1 мкг/кг и 0,5 мкг/кг по сравнению с плацебо была 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 спасательной дозы составлял 114 минут в группе дексмедетомидина 1,0 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 в сознании при местной анестезии для получения нагрузочной инфузии дексмедетомидина в дозе 1 мкг/кг (n=55) или плацебо (физиологический раствор) (n=50) в течение 10 минут с последующей фиксированной поддерживающей инфузией в дозе 0,7 мкг/кг/ч. Для поддержания уровня ≥ 2 по шкале седации Рамсея, 53 % пациентов, получавших дексмедетомидин, не понадобилась спасительная терапия мидазоламом сравнению с 14 % пациентов в группе плацебо. Отличие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмедетомидина, которые не нуждались в спасительной терапии мидазоламом, составляла 43 % (95 % ДИ: 23 %–57 %) по сравнению с плацебо. Средняя спасительная доза мидазолама составляла 1,1 мг в группе дексмедетомидина и 2,8 мг в группе плацебо. Разница в средних значениях спасительной дозы мидазолама составляла -1,8 мг (95 % ДИ: -2,7 – -0,86) в пользу дексмедетомидина.

Фармакокинетика

Фармакокинетику дексмедетомидина оценивали после кратковременного внутривенного применения здоровым добровольцам и после длительной инфузии пациентам в отделении интенсивной терапии.

Распределение

Дексмедетомидин демонстрирует двухкамерную модель распределения. У здоровых добровольцев он демонстрирует быструю fazу распределения с центральным оцениваемым периодом полураспределения ($t_{1/2\alpha}$) примерно 6 минут. Оцениваемый терминальный период полуыведения ($t_{1/2}$) составляет примерно 1,9–2,5 часа (минимально – 1,35 часа, максимально – 3,68 часа), а оцениваемый равновесный объем распределения (V_{ss}) – примерно 1,16–2,16 л/кг (от 90 до 151 литра). Оцениваемая величина клиренса (Cl) составляла примерно от 0,46 до 0,73 л/ч/кг (35,7–51,1 л/ч). Средняя масса тела, которая ассоциировалась с этими оценками V_{ss} и Cl, составила 69 кг. Плазменная фармакокинетика дексмедетомидина сопоставима у пациентов отделений интенсивной терапии после инфузии >24 часов. Оцениваемые фармакокинетические параметры таковы: $t_{1/2}$ – приблизительно 1,5 часа, V_{ss} – приблизительно 93 литра и Cl – приблизительно 43 л/час. Фармакокинетика дексмедетомидина является линейной в пределах доз 0,2–1,4 мкг/кг/ч, он не кумулируется при лечении, которое продолжается в течение периода до 14 дней. Дексмедетомидин на 94 % связывается с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы крови является постоянным в пределах концентрации 0,85–85 нг/мл. Дексмедетомидин связывается с человеческим альбумином и α_1 -кислым гликопротеином, причем сывороточный альбумин является основным белком связывания дексмедетомидина в плазме крови.

Метаболизм и выведение

Дексмедетомидин широко метаболизируется печенью. Существует три типа начальных метаболических реакций: прямая N-глюкуронидация, прямое N-метилирование и окисление, катализируемое цитохромом P450. Метаболитами дексмедетомидина, циркулирующими в большом количестве, являются два изомерных N-глюкуронида. Метаболит H-1 (N-метил-3-гидроксиметилдексмедетомидина О-глюкуронид) также является основным циркулирующим продуктом биотрансформации дексмедетомидина. Цитохром P450 катализирует образование двух второстепенных циркулирующих метаболитов: 3 гидроксиметилдексмедетомидин – образуется путем гидроксилирования по 3-метильной группе дексмедетомидина и H-3 – образуется за счет окисления имидазольного кольца. Имеющиеся данные свидетельствуют, что образование окисленных метаболитов опосредуется CYP формами (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 и CYP2C19). Эти метаболиты имеют незначительную фармакологическую активность.

После внутривенного применения радиомеченногодексмедетомидина через 9 дней в среднем 95 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 4 % – в кале. Основными метаболитами в моче являются два изомерных N-глюкуронида, которые вместе составляют примерно 34 % дозы, и N-метил-3-гидроксиметилдексмедетомидина O-глюкуронид, который составляет 14,51 % дозы. Второстепенные метаболиты карбоновой кислоты, 3-гидрокси и O-глюкуронидные метаболиты отдельно составляют 1,11 – 7,66 % дозы. Менее 1 % неизмененного действующего вещества обнаруживалось в моче. Примерно 28 % метаболитов, обнаруженных в моче, являются неидентифицированными полярными метаболитами.

Особые группы населения

Не наблюдалось существенной фармакокинетической разницы в зависимости от пола или возраста пациента. Связывание дексмедетомидина с белками плазмы крови является пониженным у лиц с нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Средний процент несвязанного дексмедетомидина в плазме крови составлял от 8,5 % у здоровых добровольцев до 17,9 % у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Субъекты с разной степенью нарушения функции печени (класс А, В или С по шкале Чайлда – Пью (Child-Pugh)) имели пониженный печеночный клиренс дексмедетомидина и удлиненный период полувыведения из плазмы крови ($t_{1/2}$). Средняя величина клиренса несвязанного дексмедетомидина у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности составляла 59 %, 51 % и 32 % таковой у здоровых добровольцев соответственно. Средний $t_{1/2}$ у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности удлинялся до 3,9, 5,4 и 7,4 часов соответственно. Хотя дексмедетомидин применяют до наступления эффекта, может потребоваться рассмотреть целесообразность снижения начальной/поддерживающей дозы для пациентов с нарушением функции печени в зависимости от степени нарушения и клинического ответа.

Фармакокинетика дексмедетомидина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) не изменяется по сравнению со здоровыми пациентами.

Данные по применению детям – от новорожденных (родившихся в срок от 28 до 44 недель гестации) до 17 лет ограничены. Период полувыведения дексмедетомидина у детей (от 1 месяца до 17 лет), вероятно, приравнивается к взрослым, но у новорожденных детей (до 1 месяца) он кажется выше. В возрастных группах от 1 месяца до 6 лет скорректированный по массе тела клиренс кажется выше, но снижается в старшем возрасте. Вследствие незрелости у новорожденных детей (в возрасте до 1 месяца) скорректированный по массе тела клиренс может быть ниже (0,9 л/ч/кг), чем в старших возрастных группах.

Возраст	N	Среднее значение (95 % ДИ)	
		C1 (л/ч/кг)	$t_{1/2}$ (часов)
до 1 месяца	28	0,93 (0,76, 1,14)	4,47 (3,81, 5,25)
от 1 до 6 месяцев	14	1,21 (0,99, 1,48)	2,05 (1,59, 2,65)
от 6 до 12 месяцев	15	1,11 (0,94, 1,31)	2,01 (1,81, 2,22)
от 12 до 24 месяцев	13	1,06 (0,87, 1,29)	1,97 (1,62, 2,39)
от 2 до 6 лет	26	1,11 (1,00, 1,23)	1,75 (1,57, 1,96)
от 6 до 17 лет	28	0,80 (0,69, 0,92)	2,03 (1,78, 2,31)

Показания к применению

Для седации в госпитальных условиях (в отделениях интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации) пациентов, которые нуждаются в уровне седации не глубже, чем пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда (шкала RASS)).

Для седации неинтубированных пациентов до/или во время диагностических или хирургических процедур, для которых требуется седация/процедурная седация.

Способ применения и дозы

Для седации в госпитальных условиях (в отделениях интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации) пациентов, которые нуждаются в уровне седации не глубже, чем пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда (шкала RASS)).

Лекарственное средство предназначено только для госпитального применения квалифицированным и специально обученным медицинским персоналом.

Пациентов, которым уже проведена интубация и которые находятся в состоянии седации, можно переводить на Кванадекс с начальной скоростью инфузии 0,7 мкг/кг/ч, которую можно постепенно корректировать в пределах дозы 0,2-1,4 мкг/кг/ч для достижения желаемого уровня седации, в зависимости от ответа пациента на препарат. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть целесообразность применения низкой начальной скорости инфузии. Ледует отметить, что дексмедетомидин является очень сильнодействующим, следовательно, скорость инфузии указывается на один час. После коррекции дозы для установления стабильного уровня седации может потребоваться время до 1 часа.

Максимальная доза. Нельзя превышать максимальную дозу 1,4 мкг/кг/ч. Пациентов, которые не смогли достичь надлежащего уровня седации при максимальной дозе, необходимо перевести на альтернативное седативное средство.

Использование нагрузочной дозы дексмедетомидина для седации не рекомендуется, поскольку это связано с повышенным риском возникновения побочных эффектов. В случае необходимости можно применять пропофол или мидазолам до достижения клинического эффекта дексмедетомидина.

Длительность применения. Нет опыта применения Кванадекса в течение периода более 14 дней. Применение препарата более 14 дней необходимо регулярно переоценивать.

Для седации неинтубированных пациентов до/или во время диагностических или хирургических процедур, для которых требуется седация/процедурная седация.

Кванадекс должны вводить только медицинские работники, обладающие необходимой квалификацией и навыками. Если вводить Кванадекс для седации с сохранением сознания, пациенты должны постоянно находиться под контролем лиц, не задействованных в выполнении диагностической или хирургической процедуры. Необходимо осуществлять постоянный надзор за пациентами для выявления ранних признаков гипотензии, гипертензии, брадикардии, угнетение дыхания, обструкции дыхательных путей, остановки дыхания, одышки и/или кислородной десатурации (см. раздел «Побочные действия»).

Необходимо обеспечить наличие дополнительного кислорода, который должен быть немедленно применен при наличии показаний. Сатурацию кислородом нужно контролировать с помощью пульсовой оксиметрии.

Кванадекс вводят в виде нагрузочной инфузии, за которой следует поддерживающая инфузия. В зависимости от процедуры может понадобиться сопутствующая местная анестезия или аналгезия для достижения желаемого клинического эффекта. Рекомендуется применять дополнительную анальгезию или седативные средства (например опиоиды, мидазолам или пропофол) при проведении болезненных процедур или при необходимости большей глубины седации. Фармакокинетический период полураспределения препарата оценивают примерно каждые 6 минут, что можно принять во внимание вместе с эффектами других введенных лекарственных средств для оценки соответствующего времени, необходимого для титрования к желаемому клиническому эффекту Кванадекса.

Инициирование процедурной седации

Нагрузочная инфузия 1,0 мкг/кг в течение 10 минут. В случае менее инвазивных процедур, таких как офтальмологические хирургические операции, можно применять нагрузочную инфузию 0,5 мкг/кг в течение 10 минут.

Поддержание процедурной седации

Поддерживающую инфузию целом следует начинать с 0,6-0,7 мкг/кг/ч и титровать для достижения желаемого клинического эффекта в диапазоне доз от 0,2 до 1 мкг/кг/ч. Скорость поддерживающей инфузии нужно корректировать до достижения целевого уровня седации.

Пациенты пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста обычно коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). У пациентов пожилого возраста возможен повышенный риск развития артериальной гипотензии (см. раздел «Особенности применения»), однако ограниченные имеющиеся данные результатов процедурной седации не указывают на четкую зависимость от дозы.

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

Нарушение функции печени. Кванадекс метаболизируется в печени, поэтому его следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции печени. Следует рассмотреть целесообразность применения пониженной поддерживающей дозы (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

Способ применения

Препарат следует применять только в виде разведенной внутривенной инфузии с применением контролируемого инфузионного устройства.

Ампулы предназначены только для индивидуального применения одному пациенту.

Приготовление раствора

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

Для достижения концентрации 4 мкг/мл

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

Для достижения концентрации 8 мкг/мл

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

Осторожно встряхнуть, чтобы хорошо перемешать раствор.

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

Кванадекс совместим с такими внутривенными растворами и препаратами лактатный раствор Рингера, 5 % раствор глюкозы, 0,9 % раствор натрия хлорида, 20 % маннитол, атропина сульфат,

допамин, норадреналин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат и заменитель плазмы.

Любые остатки лекарственного средства или использованные материалы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Дети.

Безопасность и эффективность препарата Кванадекс в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные по применению детям приведены в разделах «Фармакологические свойства» и «Побочные действия», но рекомендации по дозированию не могут быть предоставлены.

Побочные действия

Седация взрослых пациентов в отделении интенсивной терапии

Побочными реакциями, о которых чаще всего сообщали при применении дексмедетомидина в условиях отделения интенсивной терапии, является артериальная гипотензия, артериальная гипертензия и брадикардия, которые возникают примерно у 25 %, 15 % и 13 % пациентов соответственно. Артериальная гипотензия и брадикардия также были частыми серьезными побочными реакциями, связанными с дексмедетомидином, которые возникали у 1,7 % и 0,9 % рандомизированных пациентов отделений интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации соответственно.

Процедурная седация

Побочные реакции, о которых чаще всего сообщали при применении дексмедетомидина при процедурной седации, указанные ниже (в протоколах исследования III фазы содержались предварительно определенные предельные уровни изменений артериального давления, частоты дыхания и частоты сердечных сокращений, относящихся к побочным эффектам):

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

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушение обмена веществ, метаболизма

Часто: гипергликемия, гипогликемия.

Нечасто: метаболический ацидоз, гипоальбуминемия.

Психические расстройства

Часто: ажитация.

Нечасто: галлюцинации.

Со стороны сердца

Очень часто: брадикардия^{1,2}.

Часто: ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия.

Нечасто: AV-блокада¹, уменьшение минутного объема сердца, остановка сердца¹.

сосудистые расстройства

Очень часто: артериальная гипотензия^{1,2}, артериальная гипертензия^{1,2}.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: угнетение дыхания^{2,3}.

Нечасто: одышка, апноэ.

Желудочно-кишечные расстройства

Часто: тошнота², рвота, сухость во рту².

Нечасто: вздутие живота.

Со стороны мочевыделительной системы

Частота неизвестна: полиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: синдром отмены, гипертермия.

Нечасто: неэффективность препарата, жажда.

¹ Описание отдельных побочных реакций.

² Побочная реакция наблюдалась также в исследованиях процедурной седации.

³ Частота «часто» в исследованиях в условиях отделения интенсивной терапии

Описание отдельных побочных реакций

Клинически значимые артериальную гипотензию и брадикардию следует лечить, как указано в разделе «Особенности применения».

У относительноздоровых добровольцев, которые не находились в отделении интенсивной терапии, при применении лекарственного средства брадикардия иногда приводила к прекращению активности синусового узла или синусовой паузы. Симптомы устранились после поднятия нижних конечностей и применения антихолинергических средств, таких как атропин или гликопиролатом. В отдельных случаях брадикардия прогрессировала с периодами асистолии у пациентов, ранее страдавших от брадикардии.

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

Педиатрическая группа

При продолжительности введения до 24 часов у пациентов в возрасте от 1 месяца, преимущественно послеоперационных, находившихся в отделениях интенсивной терапии, препарат демонстрировал профиль безопасности, подобный профилю безопасности у взрослых. Данные у новорожденных (родившихся в срок от 28 до 44 недель гестации) лимитированы и ограничиваются пределами поддерживающей дозы $\leq 0,2$ мкг/кг/ч. В публикациях описан один случай гипотермический брадикардии у новорожденного.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к дексмедетомидину или к любой из вспомогательных веществ препарата.

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

Неконтролируемая артериальная гипотензия.

Острая цереброваскулярная патология.

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводили только у взрослых пациентов.

Совместное применение дексмедетомидина с анестетиками, седативными, снотворными средствами и опиоидами может привести к потенцированию их эффектов, включая седативные, анестезирующие 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 наблюдалось. Однако из-за возможных фармакодинамических взаимодействий при применении таких средств в сочетании с дексмедетомидином возможно снижение дозы дексмедетомидина или сопутствующего анестетика, седативного, снотворного средства или опиоида.

В исследованиях на микросомах печени человека изучали способность дексмедетомидина ингибировать цитохром P450, включая изоферментом CYP2B6. Согласно исследованию *in vitro* существует потенциал взаимодействия между дексмедетомидином и субстратами (главным образом изоферментом CYP2B6) *in vivo*.

In vitro наблюдалось индуцирование дексмедетомидином изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4, поэтому такая возможность в исследованиях *in vivo* не исключается. Клиническая значимость неизвестна

Следует учитывать возможность усиления гипотензивных и брадикардиальных эффектов у пациентов, получающих другие лекарственные средства, вызывающие такие эффекты, например β-адреноблокаторы (хотя дополнительные эффекты в исследовании взаимодействия с применением эсмолола были умеренными).

Особые указания

Мониторинг

Кванадекс предназначен для применения в госпитальных условиях (в отделениях интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации), операционных и во время проведения диагностических процедур, его применение в других условиях не рекомендуется.

Во время инфузии лекарственного средства у всех пациентов следует постоянно контролировать функцию сердца. У пациентов, которым не проведена интубация, следует контролировать дыхательную функцию из-за риска угнетения дыхания и в некоторых случаях - развития апноэ (см. раздел «Побочные действия»).

Время восстановления после применения дексмедетомидина составляет примерно 1 час. При применении в амбулаторных условиях тщательный контроль нужно продолжать в течение не менее 1 часа (или дольше в зависимости от состояния пациента), медицинский надзор должен продолжаться в течение еще одного дополнительной часа для обеспечения безопасности пациента.

Общие предостережения

Кванадекс не следует вводить болюсно, а в отделениях интенсивной терапии применение нагрузочной дозы не рекомендуется. Поэтому пользователи должны быть готовы применять альтернативное седативное средство для немедленного контроля возбуждения или во время процедур, особенно в течение первых нескольких часов лечения. Во время процедурной седации можно применять небольшую болюсную дозу другого седативного средства, если нужно быстро повысить уровень седации.

У некоторых пациентов, которые получают дексмедетомидин, наблюдалось легкое пробуждение и они быстро приходили в себя после стимуляции. При отсутствии других клинических симптомов данный признак в отдельности не должен рассматриваться как неэффективность препарата.

Обычно дексмедетомидин не вызывает глубокой седации, поэтому пациентов можно легко пробудить. Следовательно, дексмедетомидин не подходит пациентам, которые не переносят такой профиль действия, например, пациентам, которым нужна постоянная глубокая седация.

Кванадекс не следует применять как общее анестетическое средство индукции интубации или для обеспечения седативного эффекта при применении миорелаксантов.

Дексмедетомидин не обладает противосудорожным действием как другие седативные средства, поэтому он не подавляет судорожную активность.

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

Кванадекс не рекомендуется применять для контролируемой пациентом седации. Если Кванадекс применять в амбулаторных условиях, выписка пациента возможна под наблюдение третьей стороны. Пациентам следует посоветовать воздержаться от управления автотранспортом и выполнения других опасных задач и, если это возможно, избегать применения других средств с седативным эффектом (например,ベンゾдиазепинов, опиоидов, алкоголя) в течение определенного периода времени, в зависимости от наблюдаемых эффектов дексмедетомидина, процедуры, сопутствующих лекарственных средств, возраста и состояния пациента.

Следует быть осторожным при применении дексмедетомидина пациентам пожилого возраста. Пациенты в возрасте от 65 лет могут быть более склонны к развитию гипотензии при применении дексмедетомидина, в том числе при введении нагрузочной дозы и при проведении процедур. Следует рассмотреть возможность снижения дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Смертность у пациентов в отделении интенсивной терапии в возрасте ≤ 65 лет

В pragматичном рандомизированном контролируемом исследовании SPICE III с участием 3904 взрослых пациентов в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии дексмедетомидин использовался как основное седативное средство и сравнивался с обычным лечением. Не было общей разницы в 90-дневной смертности между группой дексмедетомидина и группой обычного лечения (смертность 29,1 % в обеих группах), но наблюдалась неоднородность влияния возраста на смертность. Дексмедетомидин ассоциировался с увеличением смертности в возрастной группе ≤ 65 лет (соотношение шансов 1,26; 95 % интервал достоверности от 1,02 до 1,56) по сравнению с альтернативными седативными средствами. Хотя механизм неясен, эта неоднородность влияния на смертность от возраста была наиболее заметной у пациентов, госпитализированных по другим причинам, чем послеоперационный уход, и возрастала с увеличением показателей APACHE II и с уменьшением возраста. Эти выводы следует сравнить с ожидаемой клинической пользой дексмедетомидина по сравнению с альтернативными седативными средствами у младших пациентов.

Влияние на сердце и сосуды и меры предосторожности

Дексмедетомидин снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление (за счет центрального симпатолитического действия), но в более высоких концентрациях вызывает сужение периферических сосудов, что приводит к повышению артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). В результате Кванадекс не подходит пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При введении дексмедетомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии препарата на пациентов с частотой сердечных сокращений < 60 ограничены, поэтому им нужен усиленный надзор. Брадикардия, как правило, не требует лечения, но обычно хорошо купируется введением М-холиноблокаторов и уменьшением дозы препарата. Пациенты, которые занимаются спортом и имеют низкую частоту сердечных сокращений, могут быть особенно чувствительны к негативному хронотропному эффекта агонистов α_2 -рецепторов были описаны случаи остановки синусового узла. Сообщалось также о случаях остановки сердца, которым часто предшествовали брадикардия или блокада (см. раздел «Побочные действия»).

У пациентов с сопутствующей артериальной гипотензией (особенно рефрактерной к вазоконстрикторам), в том числе хронической, гиповолемией или сниженным функциональным резервом, каким как пациенты с тяжелой желудочковой дисфункцией и пациенты пожилого возраста, гипотензивное действие дексмедетомидина может быть более выраженным, это требует особого внимания к такими пациентами. Снижение артериального давления, как правило, не требует специального лечения, но при необходимости следует быть готовым к снижению дозы, введению средств для восполнения объема циркулирующей крови и/или вазоконстрикторов.

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

При введении нагрузочной дозы дексмедетомидина наблюдалось транзиторное повышение артериального давления с одновременным периферическим сосудосуживающим эффектом, поэтому введение нагрузочной дозы для седации в госпитальных условиях (в отделениях интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации) не рекомендуется. Лечение повышенного артериального давления, как правило, не требуется, однако следует рассмотреть возможность снижения скорости введения препарата.

Очаговая вазоконстрикция при повышенной концентрации может быть более значимой у пациентов с ишемической болезнью сердца или тяжелыми цереброваскулярными заболеваниями, за такими пациентами следует тщательно наблюдать. У пациентов с признаками ишемии миокарда или головного мозга следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения введения препарата.

Следует соблюдать осторожность при введении дексмедетомидина вместе со спинальной и эпидуральной анестезией из-за возможного повышенного риска гипотензии и брадикардии.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени следует соблюдать осторожность, поскольку в результате пониженного клиренса дексмедетомидина избыточное введение препарата может привести к повышению риска побочных реакций и чрезмерной седации.

Пациенты с неврологическими расстройствами

Опыт применения дексмедетомидина при таких тяжелых неврологических состояниях как травма головы и послеоперационный период после нейрохирургических операций ограничен, поэтому его следует применять при таких состояниях с осторожностью, особенно в случае необходимости глубокой седации. При выборе терапии следует учитывать, что дексмедетомидин снижает церебральный кровоток и внутричерепное давление.

Другие предостережения

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

Дексмедетомидин может привести к гипертермии, которая может быть устойчивой к традиционным методам охлаждения. Следует прекратить применение дексмедетомидина при развитии устойчивой лихорадки неясной этиологии. Дексмедетомидин не рекомендуется применять пациентам, склонным к злокачественной гипертермии.

Сообщалось о несахарном диабете в связи с лечением дексмедетомидином. Если возникает полиурия, рекомендуется прекратить прием дексмедетомидина и проверить уровень натрия в сыворотке крови и осмоляльность мочи.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 мл, то есть практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или лактации

Беременность

Данные о применении дексмедетомидина у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования на животных выявило репродуктивную токсичность. Препарат не следует применять в период беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения дексмедетомидином.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

Исследования фертильности на крысах не выявили влияния дексмедетомидина на фертильность самцов или самок. Данные о влиянии на фертильность человека отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кванадекс в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Способность влиять на скорость реакций при управлении автотранспортом или другими механизмами

Пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или выполнения других опасных задач в течение определенного времени после введения препарата

процедурной седации.

Передозировка

Симптомы

В клинических и в постмаркетинговых исследованиях сообщалось о нескольких случаях передозировки дексмедетомидином. Скорость инфузий дексмедетомидина, о которой сообщали в этих 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 частые побочные реакции, о которых сообщали в связи с передозировкой, включают брадикардию, артериальную гипотензию, артериальную гипертензию, чрезмерную седацию, угнетение дыхания и остановку сердца.

Лечение

В случаях передозировки с клиническими симптомами инфузию лекарственным средством следует уменьшить или прекратить. Преимущественно ожидаются сердечно-сосудистые эффекты, которые следует лечить по клиническим показаниям. При высокой концентрации артериальная гипертензия может быть более выраженной, чем артериальная гипотензия. В клинических исследованиях случаи остановки синусового узла проходили самостоятельно или отвечали на лечение атропином или гликопиролатом. В отдельных случаях тяжелой передозировки, которая приводила к остановке сердца, требовались реанимационные мероприятия.

Форма выпуска

По 2 мл в ампуле; по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

В оригинальной упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ООО «Юрия-Фарм».

Месторасположение

Украина, 18030, Черкасская обл., г. Черкассы, ул. Кобзарская, 108.

Тел: +38(044) 281-01-01.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

г. Ташкент, Мирабадский район, улица Нукус, дом 71.

Тел.: (78) 150 71 00.