



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

08.04.2019 № 014-349/19

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности и
внесении изменений в инструкцию по
применению лекарственного
препарата Дексдор®
(МНН – дексмететомидин)



2274356

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо ООО «Орион Фарма» о новых данных по безопасности и внесении нового показания в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Дексдор® (МНН – дексмететомидин), концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл.

Приложение: на 11 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

Специалистам в сфере здравоохранения

Информационное письмо

О внесении нового показания в инструкцию по медицинскому применению препарата

Дексдор®

Уважаемые специалисты в сфере здравоохранения!

Компания «Орион Фарма», Россия, представитель «Орион Корпорейшн Орион Фарма», Финляндия выражает Вам свое искреннее почтение и информирует о внесении нового показания в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата **Дексдор®**, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл (РУ ЛП-001597).

Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило внесение изменений от 08.02.2019 № 20-3-4084008/ИД/ИЗМ в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Дексдор®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мкг/мл. В раздел «Показания к применению» внесено новое показание: *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*. В связи с внесением нового показания, были обновлены разделы «Фармакодинамика», «Применение при беременности и в период лактации», «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Особые указания», «Влияние на способность управлять транспортными средствами»:

- Раздел «Фармакодинамика» дополнен следующей информацией:

Седация при проведении анестезиологического пособия во время диагностических и хирургических манипуляций)/ седация в сознании

Безопасность и эффективность дексметомидина 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 дексмететомидина 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 исследуемым препаратом 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 \leq 4), без необходимости введения резервного седативного препарата мидазолама, составляла 54 % пациентов в группе, получавшей 1 мкг/кг дексмететомидина и 40 % в группе, получавшей 0,5 мкг/кг дексмететомидина, в сравнении с 3 % пациентов в группе плацебо. Различие рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмететомидина 1 мкг/кг и группу дексмететомидина 0,5 мкг/кг, и не требующих введения резервного седативного препарата мидазолама, составляла 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 дексмететомидина 1,0 мкг/кг, 2 (0,5-8,0) мг в группе дексмететомидина 0,5 мкг/кг и 4,0 (0,5-14,0) мг в группе плацебо. Разница средних значений резервной дозы мидазолама в группе дексмететомидина 1 мкг/кг и группе дексмететомидина 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 дексмететомидина. Среднее время до введения первой дозы резервного мидазолама составляла 114 минут в группе дексмететомидина 1,0 мкг/кг, 40 минут в группе дексмететомидина 0,5 мкг/кг и 20 минут в группе плацебо.

В исследовании 2 рандомизировали пациентов, которым проводили фиброоптическую интубацию трахеи при сохраненном сознании под местной анестезией, для получения нагрузочной инфузии дексмететомидина 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, составила

ООО "Орион Фарма"

119034, г. Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр. 3
Тел.: +7 (495) 363-50-71
www.orionpharma.ru

ИНН • 7704642198
КПП • 770401001
ОГРН • 5077746421770

ORION
PHARMA
22.02.2019

53 % в группе дексмедетомидин по сравнению с 14 % в группе плацебо. Различия рисков в количестве пациентов, рандомизированных в группу дексмедетомидина, не нуждающихся в резервной терапии мидазоламом, составила 43 % (95 % ДИ: 23 - 57 %) в сравнении с плацебо. Средняя доза резервного седативного препарата мидазолама составляла 1,1 мг в группе дексмедетомидина 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 дексмедетомидина.

- Обновлен раздел «Применение при беременности и в период лактации»:

Беременность

Данные о применении дексмедетомидина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность. Дексдор® не следует применять во время беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения дексмедетомидином.

Период грудного вскармливания

Дексмедетомидин выделяется в грудное молоко человека, 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

В исследовании фертильности на крысах дексмедетомидин не оказал влияния на репродуктивную функцию самцов или самок. Нет данных в отношении влияния на репродуктивную функцию у человека.

- Раздел «Способ применения и дозы» дополнен следующей информацией:

Седация при проведении анестезиологического пособия/ седация в сознании:

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

При применении препарата Дексдор® 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 Дексдор® 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 препарата Дексдор® оценивают примерно в 6 мин. Его следует учитывать вместе с эффектами других применяемых препаратов для оценки времени, необходимого для титрования, для достижения желаемого клинического эффекта препарата Дексдор®.

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 титруют до достижения желаемого клинического эффекта в диапазоне доз от 0,2 до 1 мкг/кг/ч. Скорость поддерживающей инфузии необходимо корректировать до достижения целевого уровня седации.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Коррекции дозы обычно не требуется. Пожилые пациенты могут иметь повышенный риск гипотензии, но ограниченные данные, имеющиеся в отношении седации при проведении анестезиологического пособия, не предполагают наличия четкой дозозависимости данного риска.

Почечная недостаточность. Коррекции дозы обычно не требуется.

ООО "Орион Фарма"

119034, г. Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр.3
Тел.: +7 (495) 363-50-71
www.orionpharma.ru

ИНН • 7704642198
КПП • 770401001
ОГРН • 5077746421770

ORION
PHARMA
22.02.2019

Печеночная недостаточность. 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»).

- Раздел «Побочное действие» дополнен следующей информацией:

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 дексмететомидина во время седации при проведении анестезиологического пособия перечислены ниже (протоколы исследований фазы III содержали заранее определенные пределы изменений артериального давления, частоте дыхания и сердечных сокращений, которые относятся к нежелательным явлениям).

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

Табличное резюме по нежелательным реакциям

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

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

См. таблицу ниже:

	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения метаболизм		гипергликемия,	метаболический ацидоз,			

а и питания		гипогликемия	гипоальбуминемия			
Психические нарушения		ажитация	галлюцинации			
Нарушения со стороны сердца	брадикардия ^{1,2}	ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия	агриовентрикулярная блокада I степени, снижение сердечного выброса			
Сосудистые нарушения	снижение ^{1,2} или повышение артериального давления ^{1,2}					
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки или средостения	угнетение дыхания ^{2,3}		одышка, апноэ			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота ² , рвота, сухость слизистой оболочки полости рта ²	вздутие живота			
Общие нарушения и нарушения в месте введения		синдром «отмены», гипертермия	неэффективность лекарственного средства, жажда			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей						Полиурия

¹ См. ниже описание отдельных нежелательных реакций.

ООО "Орион Фарма"

119034, г. Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр.3
Тел.: +7 (495) 363-50-71
www.orionpharma.ru

ИНН • 7704642198
КПП • 770401001
ОГРН • 5077746421770

ORION
PHARMA
22.02.2019

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

У относительно здоровых лиц, не находившихся в отделении интенсивной терапии, введение дексметомидина иногда приводило к остановке синусового узла. Симптомы купировались при подъеме ног (выше уровня головы) и введение м-холиноблокаторов, как то 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

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 гипотермической брадикардии у новорожденного.

- Раздел «Особые указания» представлен в следующем виде:

Дексдор[®] 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 дексметомидина 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 Дексдор® 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 Дексдор®, 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 дексмедетомидин не вызывает глубокую седацию, поэтому пациентов можно легко разбудить. Вследствие этого дексмедетомидин не подходит пациентам, нуждающимся в глубокой седации.

Дексдор® не должен применяться в качестве общего анестетика при интубации или для обеспечения седации при применении миорелаксантов.

Дексмедетомидин не подавляет судорожную активность, поэтому не должен применяться в монотерапии при эпилептическом статусе.

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

Дексдор® не рекомендуется применять для контролируемой пациентами седации. Соответствующие данные отсутствуют.

При применении препарата Дексдор® в амбулаторных условиях, выписка пациентов возможна под наблюдение третьими лицами. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности и, если возможно, избегать применения других средств, которые могут оказывать седативный эффект (например, бензодиазепины, опиоиды, алкоголь) в течение

ООО "Орион Фарма"

119034, г. Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр.3
Тел.: +7 (495) 363-50-71
www.orionpharma.ru

ИНН • 7704642198
КПП • 770401001
ОГРН • 5077746421770

ORION
PHARMA
22.02.2019

достаточного времени в соответствии с наблюдаемыми эффектами дексмететомидина, в зависимости от процедуры, принимаемых лекарственных средств, возраста и состояния пациентов.

Необходимо соблюдать осторожность при применении дексмететомидина у пациентов пожилого возраста. При применении дексмететомидина 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.

Дексдор® 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 Дексдор® не подходит пациентам с серьезной нестабильностью гемодинамики.

При введении дексмететомидина пациентам с сопутствующей брадикардией следует соблюдать осторожность. Данные о влиянии применения препарата на пациентов с частотой сердечных сокращений <60 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.

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 Дексдор® может быть более выраженным, это требует особого внимания к таким пациентами (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 Дексдор® могут быть более выраженными и требовать особого контроля.

ООО "Орион Фарма"

119034, г. Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр.3
Тел.: +7 (495) 363-50-71
www.orionpharma.ru

ИНН • 7704642198
КПП • 770401001
ОГРН • 5077746421770

ORION
PHARMA
22.02.2019

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 печеночной недостаточностью 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 Дексдор® 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 Дексдор® 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.

Безопасность применения дексмедетомидина у лиц, склонных к злокачественной гипертермии, не установлена, поэтому применение препарата при этом состоянии не рекомендуется. При развитии стойкой необъяснимой лихорадки следует прекратить применение препарата Дексдор®.

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

- Раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами и осуществлять другие виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций» представлен в следующем виде:

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

Если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме, или к инструкции по медицинскому применению препарата Дексдор®, просим направлять их по следующему адресу:

ООО «Орион Фарма»

119034, г. Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр.3

Тел.: +7 (495) 363-50-73

Тел./факс: +7 (495) 363-50-74

email: orion@orionpharma.ru

email: RU.DrugSafety@orionpharma.com (для сообщения о нежелательных явлениях)

Также напоминаем о необходимости сообщать о побочном действии, нежелательных реакциях или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта в уполномоченный орган Российской Федерации - Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

С уважением,

Директор по регистрации и фармаконадзору

ООО «Орион Фарма»



Борисова А.В.

ООО "Орион Фарма"

119034, г. Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр.3
Тел.: +7 (495) 363-50-71
www.orionpharma.ru

ИНН • 7704642198
КПП • 770401001
ОГРН • 5077746421770

ORION
PHARMA
22.02.2019