

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DEMEDIN-BFS

THUỐC ĐỘC

Dexmedetomidin (dưới dạng dexmedetomidin hydroclorid) 0,1 mg/ml

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần:

Mỗi ml chứa:

Thành phần hoạt chất:

Dexmedetomidin (dưới dạng Dexmedetomidin hydroclorid).....0,1 mg

Thành phần tá dược:

Natri clorid, nước cất pha tiêm vừa đủ.

Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền

Mô tả: Dung dịch đồng nhất, trong suốt

Chỉ định

Demedin-BFS được chỉ định trong các trường hợp sau:

*An thần cho bệnh nhân trưởng thành cần được chăm sóc tích cực, yêu cầu mức độ an thần không sâu hơn mức độ kích thích, cho phép đáp ứng được với các kích thích bằng lời nói (tương ứng với điểm từ 0 đến -3 điểm trong thang điểm kích thích - an thần Richmond (RASS)).

*Để an thần cho các bệnh nhân trưởng thành không đặt ống nội khí quản trước khi và/hoặc trong khi chẩn đoán hoặc quy trình phẫu thuật yêu cầu dùng thuốc an thần, như là thủ tục gây mê/an thần còn tỉnh

Liều dùng và cách dùng

Liều dùng:

**An thần cho bệnh nhân trưởng thành cần được chăm sóc tích cực, yêu cầu mức độ an thần không sâu hơn mức độ kích thích, cho phép đáp ứng được với các kích thích bằng lời nói (tương ứng với điểm từ 0 đến -3 điểm trong thang điểm kích thích - an thần Richmond (RASS)):*

Demedin-BFS chỉ được sử dụng trong bệnh viện. Thuốc nên được quản lý bởi các chuyên gia y tế có kỹ năng trong việc quản lý bệnh nhân cần chăm sóc đặc biệt.

Liều dùng:

Bệnh nhân đã được đặt nội khí quản và an thần có thể chuyển sang Demedin-BFS với tốc độ truyền ban đầu là 0,7 mcg/kg/giờ, sau đó có thể được điều chỉnh từng bước trong phạm vi liều từ 0,2 đến 1,4 mcg/kg/giờ để đạt được mức độ an thần mong muốn, tùy thuộc vào phản ứng của bệnh nhân. Tốc độ truyền ở thời điểm ban đầu nên được xem xét để ở mức thấp hơn đối với bệnh nhân yếu.

Demedin-BFS có hiệu lực mạnh và tốc độ truyền được điều chỉnh mỗi giờ. Sau khi điều chỉnh liều, mức an thần ở trạng thái ổn định mới có thể không đạt được trong vòng một giờ.

Liều tối đa:

Không được vượt quá liều tối đa 1,4 mcg/kg/giờ. Trường hợp bệnh nhân không đạt được mức an thần thích hợp khi dùng liều tối đa của Demedin-BFS, nên chuyển sang một thuốc an thần thay thế khác.

Không khuyến cáo sử dụng Demedin-BFS liều nạp để an thần cho bệnh nhân ICU và có liên quan đến khả năng tăng phản ứng phụ. Có thể dùng propofol hoặc midazolam nếu cần cho đến khi tác dụng lâm sàng của thuốc được thiết lập.



Thời gian sử dụng:

Không có kinh nghiệm sử dụng Dexmedetomidin hydroclorid quá 14 ngày. Việc sử dụng Dexmedetomidin hydroclorid lâu hơn thời gian khuyến cáo cần được đánh giá lại thường xuyên.

*** An thần cho các bệnh nhân trưởng thành không đặt ống nội khí quản trước khi và/hoặc trong khi chẩn đoán hoặc quy trình phẫu thuật yêu cầu dùng thuốc an thần, như là thủ tục gây mê/an thần còn tỉnh:**

Demedin-BFS chỉ nên được sử dụng bởi các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có tay nghề cao trong việc quản lý gây mê cho bệnh nhân trong phòng phẫu thuật hoặc trong quá trình chẩn đoán. Khi dùng **Demedin-BFS** để an thần khi tỉnh táo, bệnh nhân phải được theo dõi liên tục bởi những người không tham gia vào việc tiến hành thủ tục chẩn đoán hoặc phẫu thuật.

Bệnh nhân cần được theo dõi liên tục để phát hiện các dấu hiệu sớm của hạ huyết áp, tăng huyết áp, nhịp tim chậm, suy hô hấp, tắc nghẽn đường thở, ngưng thở, khó thở và/hoặc giảm độ bão hòa oxy (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Oxy bổ sung phải có sẵn ngay lập tức và được cung cấp khi được chỉ định. Độ bão hòa oxy phải được theo dõi bằng phương pháp đo oxy xung.

Demedin-BFS được dùng dưới dạng liều nạp sau đó là truyền duy trì. Tùy thuộc vào quy trình, có thể cần gây tê cục bộ hoặc giảm đau đồng thời để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn. Khuyến cáo sử dụng thêm thuốc giảm đau hoặc thuốc an thần (ví dụ opioid, midazolam hoặc propofol) trong trường hợp các thủ thuật gây đau hoặc nếu cần tăng độ sâu của thuốc an thần. Thời gian bán hủy phân bố được động học của Dexmedetomidin hydroclorid được ước tính là khoảng 6 phút, có thể được xem xét cùng với tác dụng của các loại thuốc được sử dụng khác khi đánh giá thời gian thích hợp cần thiết để có được tác dụng lâm sàng mong muốn của **Demedin-BFS**.

Bắt đầu thủ tục gây mê:

- Truyền liều nạp 1,0 microgam/kg trong 10 phút. Đối với các thủ thuật ít xâm lấn hơn như phẫu thuật nha khoa, có thể truyền liều 0,5 microgam/kg trong hơn 10 phút.

Duy trì an thần:

- Truyền duy trì thường bắt đầu với liều 0,6-0,7 microgam/kg/giờ và tăng dần để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn với liều từ 0,2 đến 1 microgam/kg/giờ. Tốc độ truyền duy trì nên được điều chỉnh để đạt được mức độ an thần mục tiêu.

Một số đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi

Thông thường không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi (xem phần dược động học). Bệnh nhân cao tuổi dường như tăng nguy cơ hạ huyết áp (xem phần cảnh báo và thận trọng) nhưng dữ liệu hạn chế có được từ việc dùng thuốc an thần theo quy trình không cho thấy sự phụ thuộc liều rõ ràng.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Dexmedetomidin được chuyển hóa ở gan và nên thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân suy gan. Có thể xem xét giảm liều duy trì (xem phần Cảnh báo và thận trọng, dược động học).

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của Dexmedetomidin hydroclorid ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi chưa được xác định. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần tác dụng không mong muốn, dược lực học và dược động học nhưng không thể đưa ra khuyến nghị nào về liều lượng.

Phương pháp điều trị

Demedin-BFS chỉ được dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch pha loãng bằng thiết bị truyền có kiểm soát. Để biết hướng dẫn pha loãng sản phẩm thuốc trước khi dùng, xem phần cách dùng.

Cách dùng:

Ông tiêm chỉ dành cho một bệnh nhân sử dụng.

Chuẩn bị dung dịch

Demedin-BFS có thể được pha loãng trong dung dịch glucose 50 mg/ml (5%), Ringers, mannitol hoặc natri clorid 9 mg/ml (0,9%) để tiêm để đạt được nồng độ cần thiết là 4 microgam/ml hoặc 8 microgam/ml trước khi tiêm.

Vui lòng xem bảng dưới đây về thể tích cần thiết để chuẩn bị truyền dịch.

Trường hợp nồng độ yêu cầu là 4 microgam/ml:

Lượng Demedin-BFS hút	Thể tích pha loãng	Tổng thể tích dịch truyền
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Trường hợp nồng độ yêu cầu là 8 microgam/ml:

Lượng Demedin-BFS hút	Thể tích pha loãng	Tổng thể tích dịch truyền
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Lắc nhẹ để hai dung dịch trộn đều vào nhau

Demedin-BFS nên được kiểm tra về cảm quan và sự đổi màu trước khi dùng.

Demedin-BFS đã được chứng minh là tương thích khi dùng với các dịch truyền tĩnh mạch và các thuốc sau đây: Ringer Lactated, dung dịch glucose 5%, dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%), mannitol 200 mg/ml (20%), natri thiopental, etomidat, vecuronium bromid, pancuronium bromid, succinylcholin, atracurium besylat, mivacurium clorid, rocuronium bromid, glycopyrrolat bromid, phenylephrin HCl, atropin sulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morphin sulfat, fentanyl citrat và chất thay thế huyết tương. Bất kỳ sản phẩm thuốc hoặc chất thải không sử dụng nào đều phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương

Chống chỉ định

Chống chỉ định **Demedin-BFS** cho các bệnh nhân mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Block tim nặng (độ 2 hoặc 3) trừ khi được tạo nhịp.

Hạ huyết áp không kiểm soát được.

Tình trạng mạch máu não cấp tính

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Theo dõi

Demedin-BFS được thiết kế để sử dụng trong trường hợp chăm sóc đặc biệt, phòng phẫu thuật và trong quá trình chẩn đoán. Việc sử dụng trong các trường hợp khác không được khuyến khích. Tất cả bệnh nhân phải được theo dõi tim liên tục trong quá trình truyền **Demedin-BFS**. Cần theo dõi hô hấp ở những bệnh nhân không đặt nội khí quản do nguy cơ suy hô hấp và trong một số trường hợp ngưng thở (xem phần tác dụng không mong muốn).

Thời gian phục hồi sau khi sử dụng dexmedetomidin được báo cáo là khoảng một giờ. Khi sử dụng ngoại trú, việc theo dõi chặt chẽ phải tiếp tục trong ít nhất một giờ (hoặc lâu hơn tùy theo tình trạng của bệnh nhân), tiếp tục giám sát y tế trong ít nhất một giờ nữa để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

Biện pháp phòng ngừa

Không nên dùng **Demedin-BFS** dưới dạng liều bolus và không nên dùng liều nạp trong ICU. Do đó, nên sẵn sàng sử dụng thuốc an thần thay thế để kiểm soát tình trạng kích động cấp tính hoặc trong khi thực hiện thủ thuật, đặc biệt là trong vài giờ đầu điều trị. Trong quá trình gây mê, có thể sử dụng một liều nhỏ thuốc an thần khác nếu cần tăng nhanh mức độ an thần.

Một số bệnh nhân dùng **Demedin-BFS** được quan sát thấy có cảm giác hưng phấn và tỉnh táo khi bị kích thích. Điều này không được coi là bằng chứng chứng minh thuốc thiếu hiệu quả khi không có các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng khác.

Dexmedetomidin thường không gây buồn ngủ sâu và bệnh nhân có thể dễ dàng tỉnh táo. Do đó, Dexmedetomidin không phù hợp ở những bệnh nhân không chịu được các tác dụng này, ví dụ như những bệnh nhân cần dùng thuốc an thần sâu liên tục.

Demedin-BFS không nên được sử dụng như một tác nhân gây mê toàn thân để đặt nội khí quản hoặc để gây mê trong quá trình sử dụng thuốc giãn cơ.

Dexmedetomidin không có tác dụng chống co giật như một số thuốc an thần khác, do đó sẽ không ức chế hoạt động co giật tiềm ẩn.

Cần thận trọng nếu kết hợp dexmedetomidin với các chất khác có tác dụng an thần hoặc tim mạch vì có thể xảy ra tác dụng phụ.

Demedin-BFS không được khuyến cáo dùng để gây mê cho bệnh nhân có kiểm soát an thần. Dữ liệu đầy đủ không có sẵn.

Khi **Demedin-BFS** được sử dụng ngoại trú, bệnh nhân thường được xuất viện để được bên thứ ba phù hợp chăm sóc. Khuyến cáo bệnh nhân không nên lái xe hoặc các công việc nguy hiểm khác và tránh sử dụng các thuốc an thần khác đồng thời (ví dụ, các thuốc benzodiazepin, opioid, rượu) trong một khoảng thời gian thích hợp được tính toán dựa trên tác dụng của dexmedetomidin, quy trình, thuốc dùng đồng thời, tuổi tác và tình trạng của bệnh nhân.

Cần thận trọng khi dùng dexmedetomidin cho bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cao tuổi trên 65 tuổi có thể dễ bị hạ huyết áp hơn khi dùng dexmedetomidin, bao gồm cả liều nạp trong các thủ thuật. Việc giảm liều nên được xem xét.

Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ICU ≤ 65 tuổi

Trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng thực tế SPICE III trên 3 904 bệnh nhân trưởng thành bị bệnh nặng ở ICU, không có kết quả tổng thể nào được ghi nhận. Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày giữa nhóm dùng dexmedetomidin và nhóm chăm sóc thông thường (tỷ lệ tử vong 29,1% ở cả hai nhóm), nhưng đã quan sát thấy sự không đồng nhất về ảnh hưởng của tuổi tác đến tỷ lệ tử vong. Dexmedetomidin có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm tuổi ≤ 65 tuổi (tỷ lệ chênh lệch 1,26; khoảng tin cậy 95%: 1,02 đến 1,56) so với các thuốc an thần thay thế. Mặc dù cơ chế chưa rõ ràng, nhưng sự không đồng nhất về tác động lên tỷ lệ tử vong theo độ tuổi này nổi bật nhất ở những trường hợp sử dụng dexmedetomidin sớm với liều cao để đạt được hiệu quả an thần sâu ở những bệnh nhân nhập viện vì lý do khác ngoài chăm sóc sau phẫu thuật và tăng lên khi điểm APACHE II tăng lên. Tác động lên tỷ lệ tử vong không được phát hiện khi sử dụng dexmedetomidin để an thần nhẹ. Những phát hiện này nên được cân nhắc với lợi ích lâm sàng dự kiến của dexmedetomidin so với các thuốc an thần thay thế ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Tác dụng và biện pháp phòng ngừa trên tim mạch

Dexmedetomidin làm giảm nhịp tim và huyết áp thông qua ức chế giao cảm trung ương nhưng ở nồng độ cao hơn gây co mạch ngoại biên dẫn đến tăng huyết áp. Do đó, Dexmedetomidin không thích hợp ở những bệnh nhân có tình trạng tim mạch không ổn định nghiêm trọng.

Cần thận trọng khi dùng dexmedetomidin cho bệnh nhân có tiền sử nhịp tim chậm. Dữ liệu về tác dụng của dexmedetomidin ở bệnh nhân có nhịp tim <60 rất hạn chế và cần đặc biệt thận trọng với

những bệnh nhân này. Nhịp tim chậm thường không cần điều trị nhưng thường đáp ứng với thuốc kháng cholinergic hoặc giảm liều khi cần thiết. Những bệnh nhân có thể lực tốt và nhịp tim lúc nghỉ chậm có thể đặc biệt nhạy cảm với tác dụng làm nhịp tim chậm của chất chủ vận thụ thể alpha-2 và các trường hợp ngừng xoang thoáng qua đã được báo cáo.

Ngoài ra, các trường hợp ngừng tim, thường xảy ra trước nhịp tim chậm hoặc block nhĩ thất, cũng đã được báo cáo (xem phần tác dụng không mong muốn).

Tác dụng hạ huyết áp của dexmedetomidin có thể có ý nghĩa lớn hơn ở những bệnh nhân có bệnh lý sẵn có như hạ huyết áp (đặc biệt nếu không đáp ứng với thuốc vận mạch), giảm thể tích máu, hạ huyết áp mạn tính hoặc giảm dự trữ chức năng như bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thất nặng, người cao tuổi cần được chăm sóc đặc biệt trong những trường hợp này. Hạ huyết áp thường không cần điều trị, nhưng khi cần, người dùng nên sẵn sàng can thiệp bằng cách giảm liều, truyền dịch và/hoặc thuốc co mạch.

Bệnh nhân bị suy giảm hoạt động tự chủ ngoại biên (ví dụ do chấn thương tủy sống) có thể có những thay đổi huyết động rõ rệt hơn sau khi bắt đầu dùng dexmedetomidin và do đó cần được điều trị cẩn thận.

Tăng huyết áp thoáng qua đã được quan sát thấy chủ yếu trong liệu nạp liên quan đến tác dụng co mạch ngoại biên của dexmedetomidin và liệu nạp không được khuyến cáo trong quá trình an thần tại ICU. Điều trị tăng huyết áp nói chung là không cần thiết nhưng có thể nên giảm tốc độ truyền liên tục.

Sự co mạch cục bộ ở nồng độ cao hơn có thể có ý nghĩa lớn hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não nặng cần được theo dõi chặt chẽ. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc ở bệnh nhân có dấu hiệu thiếu máu cơ tim hoặc thiếu máu não.

Cần thận trọng khi dùng dexmedetomidin cùng với gây tê tủy sống hoặc ngoài màng cứng do có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp hoặc nhịp tim chậm.

Bệnh nhân suy gan

Cần thận trọng ở bệnh nhân suy gan nặng vì dùng quá liều có thể làm tăng nguy cơ phản ứng bất lợi, an thần quá mức hoặc tác dụng kéo dài do giảm độ thanh thải dexmedetomidin.

Bệnh nhân bị rối loạn thần kinh

Kinh nghiệm sử dụng dexmedetomidin trong các rối loạn thần kinh nghiêm trọng như chấn thương đầu và sau phẫu thuật thần kinh còn hạn chế và nên thận trọng khi sử dụng thuốc này, đặc biệt nếu cần dùng thuốc an thần sâu. Dexmedetomidin có thể làm giảm lưu lượng máu não và áp lực nội sọ và điều này cần được cân nhắc khi lựa chọn liệu pháp điều trị.

Khác

Thuốc chủ vận Alpha-2 hiếm khi gây ra phản ứng cai thuốc khi dừng đột ngột sau khi sử dụng kéo dài. Khả năng này nên được xem xét nếu bệnh nhân bị kích động và tăng huyết áp ngay sau khi ngừng dexmedetomidin.

Dexmedetomidin có thể gây tăng thân nhiệt và có thể kháng lại các phương pháp hạ thân nhiệt thông thường. Nên ngừng điều trị bằng Dexmedetomidin trong trường hợp sốt kéo dài không rõ nguyên nhân và không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân nhạy cảm với tăng thân nhiệt ác tính.

Bệnh đái tháo nhạt đã được báo cáo có liên quan đến việc điều trị bằng dexmedetomidin. Nếu tình trạng đa niệu xảy ra nên ngừng sử dụng dexmedetomidin và kiểm tra nồng độ natri huyết thanh cùng độ thẩm thấu nước tiểu.

Demedin-BFS chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi ml.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ mang thai

Không có hoặc có rất ít dữ liệu về việc sử dụng dexmedetomidin ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Không nên sử dụng **Demedin-BFS** trong thời kỳ mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ cần điều trị bằng dexmedetomidin.

Phụ nữ cho con bú

Dexmedetomidin được bài tiết qua sữa mẹ, tuy nhiên nồng độ sẽ thấp hơn giới hạn phát hiện sau 24 giờ sau khi ngừng điều trị. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh. Cần đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng điều trị bằng dexmedetomidin sau khi tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Trong nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột, dexmedetomidin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái. Không có dữ liệu về con người về khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Bệnh nhân không nên lái xe hoặc các công việc nguy hiểm khác trong một khoảng thời gian thích hợp sau khi dùng **Demedin-BFS** để an thần.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Dùng đồng thời dexmedetomidin với thuốc gây mê, thuốc an thần, thuốc ngủ và opioid có thể làm tăng tác dụng, bao gồm tác dụng an thần, gây mê và tim mạch. Các nghiên cứu cụ thể đã xác nhận tác dụng tăng cường của isofluran, propofol, alfentanil và midazolam.

Không có tương tác dược động học giữa dexmedetomidin và isofluran, propofol, alfentanil và midazolam đã được chứng minh. Tuy nhiên, do có thể xảy ra các tương tác dược lực học, khi dùng đồng thời với dexmedetomidin, có thể cần phải giảm liều dexmedetomidin hoặc thuốc gây mê, thuốc an thần, thuốc ngủ hoặc opioid khi dùng đồng thời.

Sự ức chế các enzyme CYP bao gồm CYP2B6 của dexmedetomidin đã được nghiên cứu trong quá trình ủ microsome gan người. Nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng có khả năng tương tác *in vivo* giữa dexmedetomidin và các chất nền có sự chuyển hóa chiếm ưu thế bởi CYP2B6.

Cảm ứng dexmedetomidin *in vitro* đã được quan sát thấy trên CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 và CYP3A4, và không thể loại trừ cảm ứng *in vivo*. Ý nghĩa lâm sàng chưa được biết đến.

Khả năng tăng cường tác dụng hạ huyết áp và nhịp tim chậm nên được xem xét ở những bệnh nhân dùng các thuốc khác gây ra những tác dụng này, ví dụ như thuốc chẹn beta, mặc dù tác dụng bổ sung trong nghiên cứu tương tác với esmolol là không đáng kể.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Thuốc an thần cho bệnh nhân trưởng thành ICU

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất với dexmedetomidin trong điều trị ICU là hạ huyết áp, tăng huyết áp và nhịp tim chậm, xảy ra ở khoảng 25%, 15% và 13% bệnh nhân tương ứng.

Hạ huyết áp và nhịp tim chậm cũng là những phản ứng bất lợi nghiêm trọng liên quan đến dexmedetomidin thường gặp nhất xảy ra ở 1,7% và 0,9% bệnh nhân ICU.

Thủ tục gây mê/an thần còn tỉnh:

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất với dexmedetomidin trong thủ thuật gây mê được liệt kê dưới đây (các phác đồ của nghiên cứu pha III bao gồm các ngưỡng được xác định trước để báo cáo những thay đổi về huyết áp, nhịp thở và nhịp tim dưới dạng AE).

- Hạ huyết áp (55% ở nhóm dexmedetomidin so với 30% ở nhóm giả được dùng midazolam và fentanyl cấp cứu)

- Suy hô hấp (38% ở nhóm dexmedetomidin so với 35% ở nhóm giả được dùng midazolam và fentanyl cấp cứu)

- Nhịp tim chậm (14% ở nhóm dexmedetomidin so với 4% ở nhóm giả được điều trị bằng midazolam và fentanyl)

Các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo tần suất như sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$), Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), Rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không xác định (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có)

Rối loạn nội tiết

Không xác định: Bệnh đái tháo nhạt

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: Tăng đường huyết, hạ đường huyết

Ít gặp: Nhiễm toan chuyển hóa, hạ albumin máu

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Kích động

Ít gặp: Ảo giác

Rối loạn tim

Rất thường gặp: Nhịp tim chậm

Thường gặp: Thiếu máu cơ tim cục bộ hoặc nhồi máu, nhịp tim nhanh

Không xác định: Block nhĩ thất I, cung lượng tim giảm, ngừng tim

Rối loạn mạch máu:

Rất thường gặp: Hạ huyết áp, tăng huyết áp

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Rất thường gặp: Suy hô hấp

Ít gặp: Khó thở, ngưng thở

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, khô miệng

Ít gặp: Chướng bụng

Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Thường gặp: Hội chứng cai, tăng thân nhiệt

Ít gặp: Thuốc không có tác dụng, khát nước

Mô tả các tác dụng bất lợi

Hạ huyết áp hoặc nhịp tim chậm có ý nghĩa lâm sàng nên được điều trị như mô tả trong phần cảnh báo và thận trọng.

Ở những đối tượng tương đối khỏe mạnh không phải ICU được điều trị bằng dexmedetomidin, nhịp tim chậm đôi khi dẫn đến ngừng xoang. Các triệu chứng phản ứng với việc giữ chân và dùng thuốc kháng cholinergic như atropin hoặc glycopyrrolat. Trong một số trường hợp đặc biệt, nhịp tim chậm đã tiến triển đến giai đoạn vô tâm thu ở những bệnh nhân có tiền sử nhịp tim chậm. Ngoài ra, các trường hợp ngừng tim, thường xảy ra trước nhịp tim chậm hoặc block nhĩ thất, cũng đã được báo cáo.

Tăng huyết áp có liên quan đến việc sử dụng liều nạp và phản ứng này có thể giảm bằng cách tránh dùng liều nạp cao hoặc giảm tốc độ truyền hoặc liều nạp.

Trẻ em

Trẻ em trên 1 tháng sau khi sinh, chủ yếu là sau phẫu thuật, đã được đánh giá điều trị tới 24 giờ trong ICU và chứng minh được đặc tính an toàn tương tự như ở người lớn. Dữ liệu ở trẻ sơ sinh (thai 28 – 44 tuần) rất hạn chế và chỉ giới hạn ở liều duy trì không quá 0,2 mcg/kg/giờ. Một trường hợp nhịp tim chậm do hạ thân nhiệt ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Một số trường hợp quá liều dexmedetomidin đã được báo cáo cả trong thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tốc độ truyền dexmedetomidin cao nhất được báo cáo trong những trường hợp này lần lượt lên tới 60 µg/kg/giờ trong 36 phút và 30 µg/kg/giờ trong 15 phút ở trẻ 20 tháng tuổi và ở người lớn. Các phản ứng phụ thường gặp nhất được báo cáo liên quan đến quá liều bao gồm nhịp tim chậm, hạ huyết áp, tăng huyết áp, an thần quá mức, suy hô hấp và ngừng tim.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều có triệu chứng lâm sàng, nên giảm hoặc ngừng truyền dexmedetomidin. Tác dụng dự kiến chủ yếu là về tim mạch và cần được điều trị theo chỉ định lâm sàng. Ở nồng độ cao, tăng huyết áp có thể thường gặp hơn hạ huyết áp. Trong các nghiên cứu lâm sàng, các trường hợp ngừng xoang tự khỏi hoặc đáp ứng với điều trị bằng atropin và glycopyrrolat. Cần phải hồi sức trong những trường hợp đặc biệt do quá liều nghiêm trọng dẫn đến ngừng tim.

Đặc tính dược lực học

Mã ATC: N05CM18

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc thần kinh, thuốc ngủ và thuốc an thần khác

Dexmedetomidin là một chất chủ vận đối kháng chọn lọc α -2, có khoảng tác dụng dược lý rộng. Nó có tác dụng ức chế thần kinh giao cảm thông qua việc giảm giải phóng noradrenalin ở các đầu dây thần kinh giao cảm. Dexmedetomidin có tác dụng giảm đau và gây mê. Các tác dụng trên tim mạch phụ thuộc vào liều lượng; với tốc độ truyền thấp thì các tác động trung ương chiếm ưu thế dẫn đến giảm nhịp tim và huyết áp. Với liều cao hơn, tác dụng co mạch ngoại vi chiếm ưu thế dẫn đến tăng áp lực mao mạch toàn thân và huyết áp, làm gia tăng tác dụng làm chậm nhịp tim. Dexmedetomidin gần như không gây tác dụng ức chế hô hấp khi dùng đơn độc cho người khỏe mạnh.

Thuốc an thần cho bệnh nhân trưởng thành ICU

Trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược ở nhóm bệnh nhân ICU sau phẫu thuật có đặt nội khí quản và gây mê bằng midazolam hoặc propofol, Dexmedetomidin giúp làm giảm đáng kể nhu

cầu sử dụng cả thuốc an thần cấp cứu (midazolam hoặc propofol) và opioid trong thời gian an thần kéo dài lên đến 24 giờ. Hầu hết bệnh nhân dùng dexmedetomidin không cần dùng thêm thuốc an thần khác. Bệnh nhân có thể được rút nội khí quản mà không cần ngừng truyền Dexmedetomidin. Các nghiên cứu từ bên ngoài ICU cho thấy rằng Dexmedetomidin có thể được sử dụng an toàn cho bệnh nhân mà không cần đặt nội khí quản với điều kiện được giám sát đầy đủ.

Dexmedetomidin tương tự như midazolam (Tỷ lệ 1,07; khoảng tin cậy 95% 0,971, 1,176) và propofol (Tỷ lệ 1,00; khoảng tin cậy 95% 0,922, 1,075) về thời gian trong phạm vi an thần mục tiêu ở nhóm đối tượng chủ yếu là bệnh nhân cần dùng thuốc an thần kéo dài từ nhẹ đến trung bình (RASS 0 đến -3) trong ICU tới 14 ngày, giảm thời gian thở máy so với riêng midazolam và giảm thời gian rút ống thở so với midazolam và propofol. So với cả propofol và midazolam, bệnh nhân dễ tỉnh táo hơn và có khả năng giao tiếp tốt hơn dù họ có bị đau hay không. Bệnh nhân được điều trị bằng dexmedetomidin thường bị hạ huyết áp và nhịp tim chậm thường xuyên hơn nhưng ít bị nhịp tim nhanh so với những bệnh nhân dùng midazolam hay bị nhịp tim nhanh thường xuyên hơn nhưng tình trạng hạ huyết áp tương tự như bệnh nhân được điều trị bằng propofol. Dấu hiệu mê sảng được đo bằng thang đo CAM-ICU đã giảm trong một nghiên cứu so sánh với midazolam và các tác dụng phụ liên quan đến mê sảng ở nhóm dexmedetomidin thấp hơn so với propofol. Những bệnh nhân không đạt được mức độ an thần được chuyển sang dùng propofol hoặc midazolam. Nguy cơ không đạt được mức độ an thần tăng lên ở những bệnh nhân gặp khó khăn để an thần với quy trình điều trị chuẩn ngay trước khi chuyển đổi.

Bằng chứng về hiệu quả trên trẻ em trong một nghiên cứu ICU có kiểm soát liều ở phần lớn trẻ em sau phẫu thuật từ 1 tháng đến 17 tuổi. Khoảng 50% bệnh nhân được điều trị bằng dexmedetomidin không cần bổ sung midazolam trong thời gian điều trị trung bình là 20,3 giờ, không quá 24 giờ. Không có dữ liệu về điều trị trên 24 giờ. Dữ liệu ở trẻ sơ sinh (28 – 44 tuần) rất hạn chế và bị giới hạn ở liều thấp (< 0,2 mcg/kg/giờ). Trẻ sơ sinh có thể đặc biệt nhạy cảm với tác dụng làm nhịp tim chậm của dexmedetomidin khi bị hạ thân nhiệt và trong tình trạng cung lượng tim phụ thuộc vào tần số.

Trong các nghiên cứu ICU đối chứng mù đôi so sánh, tỷ lệ ức chế cortisol ở bệnh nhân điều trị bằng dexmedetomidin (n=778) là 0,5% so với 0% ở bệnh nhân điều trị bằng midazolam (n=338) hoặc propofol (n=275). Tác dụng này được báo cáo 1 trường hợp mức độ nhẹ và 3 trường hợp ở mức độ trung bình.

Thủ tục gây mê/an thần còn tỉnh:

Tính an toàn và hiệu quả của dexmedetomidin trong việc an thần cho bệnh nhân không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong quá trình phẫu thuật và chẩn đoán đã được đánh giá trong hai thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả được.

▪ Nghiên cứu 1: Bệnh nhân ngẫu nhiên trải qua các cuộc phẫu thuật/thủ thuật tự chọn dưới sự chăm sóc gây mê và gây tê tại chỗ/vùng để được truyền dexmedetomidin liều 1 µg/kg (n=129) hoặc 0,5 µg/kg (n=134), hoặc giả được (nước muối sinh lý bình thường; n=63) trong 10 phút và sau đó truyền duy trì với tốc độ 0,6 µg/kg/h. Tốc độ truyền duy trì thuốc nghiên cứu có thể được chuẩn độ từ 0,2 µg/kg/h đến 1 µg/kg/h. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức độ an thần mục tiêu (Đánh giá mức độ tỉnh táo/an thần của người quan sát ≤ 4) mà không cần dùng midazolam cấp cứu là 54% số bệnh nhân dùng dexmedetomidin 1 µg/kg và 40% số bệnh nhân dùng dexmedetomidin 0,5 µg/kg so với 3% bệnh nhân dùng giả được. Sự khác biệt nguy cơ về tỷ lệ đối tượng được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dexmedetomidin 1 µg/kg và nhóm dexmedetomidin 0,5 µg/kg không cần dùng midazolam cấp cứu là 48% (95 % CI: 37 % - 57%) và 40% (95% CI: 28 % - 48%), so sánh với giả được. Liều cấp cứu trung bình (khoảng) midazolam là 1,5 (0,5-7,0) mg ở nhóm dexmedetomidin 1,0 µg/kg, 2,0 (0,5-8,0) mg ở nhóm dexmedetomidin 0,5 µg/kg và 4,0 (0,5-14,0) mg ở nhóm giả được. Sự khác

biệt về liều trung bình midazolam cấp cứu ở nhóm dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ và dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ so với giả được là -3,1 mg (95%: -3,8 đến -2,5) và -2,7 mg (95%: -3,3 đến -2,1), tương ứng thiên về dexmedetomidin. Thời gian trung bình cho đến liều cấp cứu đầu tiên là 114 phút ở nhóm dexmedetomidin 1,0 $\mu\text{g/kg}$, 40 phút ở nhóm dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ và 20 phút ở nhóm giả được.

▪ Nghiên cứu 2: Bệnh nhân ngẫu nhiên được đặt ống nội khí quản khi tỉnh dưới gây tê tại chỗ được truyền với liều dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ (n=55) hoặc giả được (nước muối sinh lý) (n=50) trong 10 phút và sau đó truyền liều duy trì 0,7 $\mu\text{g/kg/h}$. Để duy trì Thang đo an thần Ramsay ≥ 2 ; 53% bệnh nhân dùng dexmedetomidin không cần cấp cứu bằng midazolam so với 14% bệnh nhân dùng giả được. Sự khác biệt về nguy cơ về tỷ lệ đối tượng được chọn ngẫu nhiên dùng dexmedetomidin không cần dùng midazolam cấp cứu là 43% (95%: 23% - 57%) so với giả được. Liều cấp cứu midazolam trung bình là 1,1 mg ở nhóm dexmedetomidin và 2,8 mg ở nhóm giả được. Sự khác biệt về liều trung bình midazolam cấp cứu là -1,8 mg (95%: -2,7 đến -0,86) thiên về dexmedetomidin.

Đặc tính dược động học

Dược động học của dexmedetomidin đã được đánh giá sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh ở người tình nguyện khỏe mạnh và truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân ICU.

Phân bố

Dexmedetomidin thể hiện mô hình sắp xếp theo hai phần. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nó thể hiện giai đoạn phân bố nhanh chóng với ước tính về thời gian phân bố ($t_{1/2\alpha}$) là khoảng 6 phút. Thời gian bán thải giai đoạn cuối ($t_{1/2\beta}$) là khoảng 1,9 đến 2,5 giờ (tối thiểu 1,35, tối đa 3,68 giờ) và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình (Vss) là khoảng 1,16 đến 2,16 lít/kg (90 đến 151 lít). Độ thanh thải huyết tương (Cl) có giá trị trung bình khoảng 0,46 đến 0,73 l/h/kg (35,7 đến 51,1 l/h). Trọng lượng cơ thể trung bình liên quan đến ước tính Vss và Cl này là 69 kg. Thông số dược động học trong huyết tương của dexmedetomidin tương tự ở bệnh nhân ICU sau khi truyền thuốc trên 24 giờ. Các thông số dược động học ước tính là: $t_{1/2}$ khoảng 1,5 giờ, Vss khoảng 93 lít và Cl khoảng 43 l/h. Dược động học của dexmedetomidin tuyến tính trong khoảng liều từ 0,2 đến 1,4 $\mu\text{g/kg/giờ}$ và không tích lũy khi điều trị kéo dài đến 14 ngày. Dexmedetomidin liên kết 94% với protein huyết tương.

Liên kết với protein huyết tương không đổi trong khoảng nồng độ từ 0,85 đến 85 ng/ml. Dexmedetomidin liên kết với cả albumin huyết thanh và glycoprotein acid Alpha-1 với albumin huyết thanh là protein liên kết chính của dexmedetomidin trong huyết tương.

Chuyển hóa sinh học và thải trừ

Dexmedetomidin được thải trừ bằng chuyển hóa mạnh ở gan. Có ba loại phản ứng trao đổi chất giai đoạn đầu: N-glucuronid hóa trực tiếp, N-methyl hóa trực tiếp và quá trình oxy hóa được xúc tác bởi cytochrome P450. Chất chuyển hóa từ dexmedetomidin nhiều nhất là hai chất đồng phân N-glucuronid. Chất chuyển hóa H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidin O-glucuronid, cũng là sản phẩm chính của quá trình chuyển hóa sinh học dexmedetomidin.

Cytochrome P-450 xúc tác cho sự hình thành hai chất chuyển hóa nhỏ, 3-hydroxymethyl dexmedetomidin được tạo ra do phản ứng hydroxyl hóa ở nhóm 3-methyl của dexmedetomidin và H-3 được tạo ra bởi quá trình oxy hóa trong vòng imidazol. Dữ liệu hiện có cho thấy rằng sự hình thành các chất chuyển hóa bị oxy hóa được thực hiện qua trung gian bởi một số CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 và CYP2C19). Các chất chuyển hóa này có hoạt tính dược lý không đáng kể.

Sau khi tiêm tĩnh mạch dexmedetomidin có đánh dấu phóng xạ, trung bình 95% chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 4% trong phân sau 9 ngày. Các chất chuyển hóa chính trong nước tiểu

là hai chất đồng phân N-glucuronid, cùng nhau chiếm khoảng 34% liều dùng và N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidin O-glucuronid chiếm 14,51% liều dùng. Các chất chuyển hóa thứ yếu là acid cacboxylic dexmedetomidin, 3-hydroxymethyl dexmedetomidin và O-glucuronid của nó chiếm riêng lẻ từ 1,11 đến 7,66% liều dùng. Dưới 1% thuốc ban đầu không chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu. Khoảng 28% chất chuyển hóa qua nước tiểu là chất chuyển hóa thứ yếu không xác định được.

Đối tượng đặc biệt

Không có sự khác biệt lớn được động học được quan sát dựa trên giới tính hoặc tuổi tác.

Sự liên kết với protein huyết tương của Dexmedetomidin giảm ở những người bị suy gan so với những người khỏe mạnh. Tỷ lệ trung bình của dexmedetomidin không liên kết trong huyết tương dao động từ 8,5% ở người khỏe mạnh đến 17,9% ở những người bị suy gan nặng. Các đối tượng bị suy gan ở các mức độ khác nhau (Child-Pugh Loại A, B hoặc C) có độ thanh thải dexmedetomidin ở gan giảm và kéo dài thời gian thải trừ trong huyết tương $t_{1/2}$. Giá trị thanh thải huyết tương trung bình của dexmedetomidin dạng không gắn kết ở các đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 59%, 51% và 32% so với giá trị được quan sát thấy ở người khỏe mạnh bình thường. Thời gian $t_{1/2}$ trung bình đối với các đối tượng suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng lần lượt kéo dài đến 3,9, 5,4 và 7,4 giờ. Mặc dù dexmedetomidin được sử dụng vẫn có tác dụng nhưng có thể cần cân nhắc việc giảm liều khởi đầu/duy trì ở bệnh nhân suy gan tùy thuộc vào mức độ suy gan và đáp ứng.

Được động học của dexmedetomidin ở những người bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine <30 ml/phút) không bị thay đổi so với những người khỏe mạnh.

Dữ liệu về trẻ sơ sinh (thai 28 - 44 tuần) đến trẻ 17 tuổi còn hạn chế. Thời gian bán hủy của Dexmedetomidin ở trẻ em (1 tháng đến 17 tuổi) tương tự như ở người lớn, nhưng ở trẻ sơ sinh (dưới 1 tháng) thì thời gian bán hủy cao hơn. Ở nhóm tuổi từ 1 tháng đến 6 tuổi, độ thanh thải huyết tương điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể cao hơn nhưng lại giảm ở trẻ lớn hơn. Độ thanh thải huyết tương điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể ở trẻ sơ sinh (dưới 1 tháng tuổi) thấp hơn (0,9 l/giờ/kg) so với các nhóm lớn hơn do còn non nớt. Dữ liệu có sẵn được tóm tắt trong bảng sau:

Tuổi	N	Trung bình (CI 95%)	
		Cl(l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Dưới 1 tháng	28	0,93 (0,176; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 – dưới 6 tháng	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 – dưới 12 tháng	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 – dưới 24 tháng	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 – dưới 6 tuổi	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 – dưới 17 tuổi	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

Quy cách đóng gói

Lọ 2 ml, 4 ml, 10 ml. Hộp 1 lọ, 10 lọ.

Bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Sử dụng trong vòng 24 sau khi pha loãng ở nhiệt độ dưới 25°C

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

Nhà sản xuất



Công ty cổ phần Dược phẩm CPC1 Hà Nội

Cụm công nghiệp Hà Bình Phương, xã Văn Bình, huyện Thường Tín, thành phố Hà Nội

HSBS1 12/2024

