

R_x

DEXEM

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC ĐỘC

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi ống 2 ml chứa:

Thành phần hoạt chất: Dexmedetomidin (dưới dạng Dexmedetomidin Hydroclorid 236 mcg) 200 mcg

Thành phần tá dược: Natri clorid, natri hydroxid, acid hydrocloric, nước cất pha tiêm.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền

Mô tả đặc điểm thuốc: Dung dịch trong suốt, không màu.

3. Chỉ định:

- Để an thần cho bệnh nhân ICU (Đơn vị Chăm sóc Chuyên sâu) người lớn, cần mức độ an thần không sâu hơn mức có đáp ứng với lời nói (tương ứng với Thang điểm kích thích-an thần Richmond (RASS) từ 0 đến -3).

- Để an thần cho bệnh nhân người lớn không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong các thủ thuật chẩn đoán hoặc phẫu thuật yêu cầu an thần, tức là an thần thủ thuật/tĩnh táo.

4. Liều dùng, cách dùng:

Để an thần cho bệnh nhân ICU (Đơn vị Chăm sóc Chuyên sâu) người lớn, cần mức độ an thần không sâu hơn mức có đáp ứng với lời nói (tương ứng với Thang điểm kích thích-an thần Richmond (RASS) từ 0 đến -3).

Chỉ sử dụng trong bệnh viện. DEXEM nên được quản lý bởi các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có kỹ năng trong việc điều trị bệnh nhân cần chăm sóc đặc biệt.

Liều dùng

Bệnh nhân đã được đặt nội khí quản và an thần có thể chuyển sang dexmedetomidin với tốc độ truyền ban đầu là 0,7 microgam/kg/h, sau đó có thể được điều chỉnh từng bước trong phạm vi liều 0,2 đến 1,4 microgam/kg/h để đạt được mức độ an thần mong muốn, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Nên xem xét tốc độ truyền ban đầu thấp hơn cho những bệnh nhân yếu. Dexmedetomidin rất mạnh, tốc độ truyền được đưa ra mỗi giờ. Sau khi điều chỉnh liều, có thể không đạt được mức an thần ở trạng thái ổn định mới trong tối đa một giờ.

Liều tối đa

Không được vượt quá liều tối đa 1,4 microgam/kg/h. Bệnh nhân không đạt được mức an thần thích hợp với liều tối đa của dexmedetomidin nên được chuyển sang một thuốc an thần thay thế. Không khuyến cáo sử dụng

Không khuyến cáo dùng liều nạp trong ICU an thần do có liên quan đến việc gia tăng các phản ứng không mong muốn. Có thể dùng propofol hoặc midazolam nếu cần cho đến khi tác dụng lâm sàng



của dexmedetomidin được thiết lập.

Thời lượng

Không có kinh nghiệm sử dụng DEXEM hơn 14 ngày. Việc sử dụng DEXEM trong thời gian dài hơn khoảng thời gian này nên được thường xuyên đánh giá lại.

Đề an thần cho bệnh nhân người lớn không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong các thủ thuật chẩn đoán hoặc phẫu thuật yêu cầu an thần, tức là an thần thủ thuật/tĩnh táo.

DEXEM chỉ nên được thực hiện bởi các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có kỹ năng điều trị thuốc mê cho bệnh nhân trong phòng mổ hoặc trong các thủ tục chẩn đoán. Khi DEXEM được sử dụng để an thần có ý thức, bệnh nhân phải được giám sát liên tục bởi những người không liên quan đến việc tiến hành quy trình chẩn đoán hoặc phẫu thuật.

Bệnh nhân cần được theo dõi liên tục các dấu hiệu sớm của hạ huyết áp, tăng huyết áp, nhịp tim chậm, ức chế hô hấp, tắc nghẽn đường thở, ngừng thở, khó thở và/hoặc khử bão hòa oxy.

Cần cung cấp oxy bổ sung ngay lập tức khi có chỉ định.

Độ bão hòa oxy cần được theo dõi bằng phương pháp đo oxy xung.

DEXEM được truyền dưới dạng truyền liều nạp sau đó là truyền duy trì. Tùy thuộc vào quy trình, có thể cần gây tê tại chỗ hoặc giảm đau đồng thời để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn. Thuốc giảm đau hoặc thuốc an thần bổ sung (ví dụ như opioid, midazolam, hoặc propofol) được khuyến cáo trong trường hợp các thủ thuật đau đớn hoặc khi cần thiết phải tăng độ sâu của thuốc an thần. Thời gian bán thải trong pha phân bố của DEXEM được ước tính là khoảng 6 phút, có thể được xem xét cùng với tác dụng của các thuốc được sử dụng khác, khi đánh giá thời gian thích hợp cần thiết để điều chỉnh liều đến hiệu quả lâm sàng mong muốn của DEXEM.

Bắt đầu thủ thuật an thần:

- 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 phù hợp với lượng truyền 0,5 microgam/kg trong 10 phút.

Duy trì an thần cho các thủ thuật:

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

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cao tuổi dường như có nguy cơ hạ huyết áp tăng lên nhưng dữ liệu hạn chế về thuốc an thần cho thủ thuật không cho thấy sự phụ thuộc vào liều lượng rõ ràng.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Dexmedetomidin được chuyển hóa ở gan, nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan. Có thể xem xét giảm liều duy trì.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của DEXEM ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi chưa được thiết lập.

Cách dùng

DEXEM chỉ được dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng bằng cách sử dụng một thiết bị truyền có kiểm soát.

Ống thuốc chỉ dùng cho một bệnh nhân.



Chuẩn bị dung dịch

DEXEM có thể được pha loãng trong dung dịch tiêm glucose 50 mg/mL (5%), mannitol, natri clorid 9 mg/mL (0,9%), natri lactat để đạt được nồng độ cần thiết 4 microgam/mL hoặc 8 microgam/mL trước khi dùng. Vui lòng xem thể tích cần thiết để chuẩn bị dịch truyền dưới dạng bảng dưới đây.

Trong trường hợp nồng độ yêu cầu là 4 microgam/mL:

Thể tích dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền DEXEM 100 microgam/mL	Thể tích dung môi pha loãng	Tổng thể tích dung dịch tiêm 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

Trong trường hợp nồng độ yêu cầu là 8 microgam/mL:

Thể tích dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền DEXEM 100 microgam/mL	Thể tích dung môi pha loãng	Tổng thể tích dung dịch tiêm 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

Dung dịch nên được lắc nhẹ để trộn đều.

Nên kiểm tra dung dịch DEXEM bằng mắt thường để tìm các tiểu phân và sự đổi màu trước khi sử dụng.

DEXEM đã được chứng minh là tương thích khi dùng với các dung dịch tiêm tĩnh mạch và các thuốc sau:

Ringer lactat, dung dịch glucose 5%, dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/mL (0,9%), mannitol 200 mg/mL (20%), natri thiopental, etomidat, vecuronium bromid, pancuronium bromid, succinylcholin, atracurium besylat, mivacurium chlorid, rocuronium bromid, glycopyrrolat bromid, phenylephrin HCl, atropin sulfat, dopamin, noradrenalin, dobutamin, midazolam, morphin sulfat, fentanyl citrat và chất thay thế huyết tương.

Bất kỳ lượng thuốc nào không sử dụng được thải bỏ theo các yêu cầu của địa phương.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với được chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Block tim tiến triển (độ 2 hoặc 3) trừ khi có máy tạo nhịp.

Hạ huyết áp không kiểm soát được.

Các tình trạng cấp tính về mạch máu não.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Giám sát y tế

DEXEM được sử dụng trong cơ sở chăm sóc đặc biệt, phòng mổ và trong các quy trình chẩn đoán. Việc sử dụng trong các môi trường khác không được khuyến khích. Tất cả bệnh nhân phải được



theo dõi tim liên tục trong khi truyền DEXEM. Cần theo dõi hô hấp ở những bệnh nhân không đặt nội khí quản do nguy cơ ức chế hô hấp và một số trường hợp ngừng thở.

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

Các biện pháp phòng ngừa chung

Không nên dùng DEXEM dưới dạng liều tiêm bolus và không nên dùng liều nạp trong ICU. Do đó, bác sĩ điều trị nên sẵn sàng sử dụng một loại thuốc an thần thay thế để kiểm soát khẩn cấp tình trạng kích động hoặc trong các thủ thuật, đặc biệt là trong vài giờ đầu điều trị. Trong quá trình gây mê theo thủ thuật, có thể sử dụng một lượng nhỏ thuốc an thần khác nếu cần tăng nhanh mức độ an thần.

Một số bệnh nhân dùng DEXEM dễ bị đánh thức và tỉnh táo khi được kích thích. Không nên chỉ xem xét điều này là bằng chứng của việc thuốc thiếu hiệu quả khi không có các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng khác.

Dexmedetomidin thông thường không gây an thần sâu và bệnh nhân có thể dễ dàng tỉnh lại. Do đó, dexmedetomidin không thích hợp ở những bệnh nhân không chịu được tác dụng này, ví dụ những bệnh nhân cần an thần sâu liên tục.

DEXEM không nên được sử dụng như một tác nhân gây mê nói chung để đặt nội khí quản hoặc để an thần trong khi sử dụng thuốc giãn cơ.

Dexmedetomidin thiếu tác dụng chống co giật của một số thuốc an thần khác và do đó sẽ không ngăn chặn hoạt động co giật cơ bản.

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

DEXEM không được khuyến cáo để an thần có kiểm soát cho bệnh nhân. Dữ liệu đầy đủ không có sẵn.

Khi DEXEM được sử dụng trong môi trường ngoại trú, bệnh nhân thường phải được chăm sóc bởi một bên thứ ba phù hợp. Bệnh nhân nên tránh lái xe hoặc các công việc nguy hiểm khác và nếu có thể tránh sử dụng các tác nhân khác có thể gây an thần (ví dụ, benzodiazepin, opioid, rượu) trong một khoảng thời gian thích hợp dựa trên tác dụng quan sát được của dexmedetomidin, thủ thuật, thuốc dùng đồng thời, tuổi và tình trạng của bệnh nhân.

Cần thận trọng khi dùng dexmedetomidin cho bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân trên 65 tuổi có thể dễ bị hạ huyết áp hơn khi dùng dexmedetomidin, kể cả liều nạp, trong các thủ thuật. 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 sự khác biệt tổng thể 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 quan sát thấy tác dụng không đồng nhất theo độ tuổi. Dexmedetomidin có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm tuổi ≤ 65 tuổi (tỷ số nguy cơ 1,26; khoảng tin cậy 95% là 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 tuổi tác này nổi bật nhất ở những trường hợp sử dụng sớm dexmedetomidin 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 trên tim mạch và biện pháp phòng ngừa

Dexmedetomidin làm giảm nhịp tim và huyết áp thông qua cường giao cảm trung ương nhưng ở nồng độ cao hơn gây co mạch ngoại vi dẫn đến tăng huyết áp. Do đó, dexmedetomidin không thích hợp ở những bệnh nhân có bất ổn tim mạch nặng.

Cần thận trọng khi dùng dexmedetomidin cho bệnh nhân có nhịp tim chậm từ trước. Dữ liệu về tác dụng của DEXEM 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 tiết cholinergic hoặc giảm liều khi cần thiết. Những bệnh nhân có thể lực cao và nhịp tim chậm khi nghỉ ngơi có thể đặc biệt nhạy cảm với tác dụng làm chậm nhịp tim của thuốc 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, đã được báo cáo.

Tác dụng hạ huyết áp của dexmedetomidin có thể có ý nghĩa lớn hơn ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp từ trước (đặc biệt nếu không đáp ứng với thuốc vận mạch), hạ thể tích máu, hạ huyết áp mạn tính hoặc giảm dự trữ chức năng như bệnh nhân rối loạn chức năng thất nặng và người cao tuổi, bệnh nhân cần được chăm sóc đặc biệt trong những trường hợp này. Hạ huyết áp thông thường không cần điều trị đặc hiệu nhưng khi cần, bác sĩ điều trị 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 vi (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 chủ yếu khi dùng liều nạp liên quan đến tác dụng co mạch ngoại vi của dexmedetomidin và không khuyến cáo dùng liều nạp để an thần trong ICU. Điều trị tăng huyết áp nói chung là không cần thiết nhưng có thể nên giảm tốc độ truyền liên tục.

Ở nồng độ cao hơn, sự co mạch cục bộ có thể có ý nghĩa lớn hơn ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não nặng, những trường hợp này cần được theo dõi chặt chẽ. Cần cân nhắc việc giảm hoặc ngừng thuốc ở bệnh nhân có dấu hiệu thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc não.

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 không mong muốn, dùng quá liều hoặc tác dụng kéo dài do làm giảm độ thanh thải dexmedetomidin.

Bệnh nhân bị rối loạn thần kinh

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

Khác

Các chất chủ vận alpha-2 hiếm khi liên quan đến phản ứng cai thuốc khi ngừng 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, có thể chống lại các phương pháp làm mát truyền thống. Nên ngừng điều trị bằng dexmedetomidin trong trường hợp sốt kéo dài không rõ nguyên nhân và không được khuyến cáo sử dụng cho 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 đa niệu xảy ra, nên ngừng dexmedetomidin và kiểm tra nồng độ natri huyết thanh và độ thẩm thấu nước tiểu.



DEXEM chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi mL.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

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

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Không nên dùng DEXEM trong thời kỳ mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ yêu cầu điều trị bằng dexmedetomidin.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

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

Khả năng sinh sản

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

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không lái xe hoặc các công việc nguy hiểm khác trong một khoảng thời gian thích hợp sau khi dùng DEXEM để an thần trong thủ thuật.

9. 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 khả năng làm tăng tác dụng, bao gồm cả tác dụng an thần, gây mê và hô hấp. Các nghiên cứu cụ thể đã xác nhận tác dụng tăng cường với isofluran, propofol, alfentanil và midazolam.

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

Sự ức chế các enzym CYP bao gồm cả CYP2B6 bằng dexmedetomidin đã được nghiên cứu trong phương pháp ủ microsom gan người. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng có khả năng tồn tại tương tác *in vivo* giữa dexmedetomidin và các chất nền với sự chuyển hóa CYP2B6 chiếm ưu thế. Cảm ứng dexmedetomidin *in vitro* 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.

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

Tương kỵ:

Sản phẩm thuốc này không được trộn lẫn với các sản phẩm thuốc khác ngoại trừ những sản phẩm được đề cập trong phần 'Cách dùng'.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

An thần ở những bệnh nhân trưởng thành trong khoa chăm sóc đặc biệt (ICU)

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất với dexmedetomidin khi sử dụng trong chăm sóc đặc biệt 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 có hại nghiêm trọng thường gặp nhất liên quan đến dexmedetomidin lần lượt xảy ra ở 1,7% và 0,9% bệnh nhân ngẫu nhiên trong khoa chăm sóc đặc biệt.

An thần trong thực hiện các thủ thuật/tĩnh tảo

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất với dexmedetomidin trong an thần thực hiện các thủ thuật được liệt kê dưới đây (các đề cương của nghiên cứu pha III có các ngưỡng được xác định trước để báo cáo các thay đổi về huyết áp, nhịp thở và nhịp tim như các biến cố bất lợi).

- Hạ huyết áp (55% ở nhóm dùng dexmedetomidin so với 30% ở nhóm dùng giả được được cứu bằng midazolam và fentanyl).
- Suy hô hấp (38% ở nhóm dùng dexmedetomidin so với 35% ở nhóm dùng giả được được cứu bằng midazolam và fentanyl).
- Nhịp tim chậm (14% ở nhóm dùng dexmedetomidin so với 4% ở nhóm dùng giả được được cứu bằng midazolam và fentanyl).

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được liệt kê trong Bảng 1 đã được tích lũy từ dữ liệu gộp của các thử nghiệm lâm sàng trong điều trị tích cực.

Phản ứng bất lợi được xếp hạng theo các tiêu đề tần suất, thường xuyên nhất trước tiên, sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm ($< 1 / 10.000$), chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu sẵn có).

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp:	Tăng đường huyết, hạ đường huyết
Ít gặp:	Nhiễm toan chuyển hóa, hạ albumin huyết
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp:	Kích động
Ít gặp:	Ảo giác
Rối loạn tim	
Rất thường gặp:	Nhịp tim chậm ^{1,2}
Thường gặp:	Thiếu máu cơ tim hoặc nhồi máu, nhịp tim nhanh
Ít gặp:	Block nhĩ thất độ một, cung lượng tim giảm
Rối loạn mạch:	
Rất thường gặp:	Hạ huyết áp ^{1,2} , tăng huyết áp ^{1,2}
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Rất thường gặp:	Suy hô hấp ^{2,3}
Ít gặp:	Khó thở, ngưng thở
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp:	Buồn nôn ² , nôn, khô miệng ²



Ít gặp:	Trướng bụng
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	
Chưa biết:	Đa niệu
<i>Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc</i>	
Thường gặp:	Hội chứng cai thuốc, tăng thân nhiệt
Ít gặp:	Thuốc không hiệu quả, khát nước

¹ Xem mục Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

² Phản ứng bất lợi cũng được quan sát trong các nghiên cứu an thần trong thực hiện các thủ thuật

³ Tỷ lệ “thường gặp” trong các nghiên cứu an thần trong chăm sóc đặc biệt (ICU).

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

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 khi dùng thuốc.

Ở các đối tượng tương đối khỏe mạnh không phải chăm sóc đặc biệt được điều trị bằng dexmedetomidin, nhịp tim chậm đôi khi dẫn đến ngừng hoặc tạm ngừng xoang. Các triệu chứng đáp ứng với việc nâng cao chân và thuốc kháng cholinergic như atropin hoặc glycopyrrolat. Trong các trường hợp riêng biệt, nhịp tim chậm đã tiến triển đến giai đoạn suy tâm thu ở những bệnh nhân bị nhịp tim chậm trước đó.

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

Trẻ em

Trẻ > 1 tháng sau sinh, chủ yếu là sau phẫu thuật, đã được đánh giá trong điều trị tới 24 giờ trong chăm sóc đặc biệt và được chứng minh tính an toàn tương tự như ở người lớn. Dữ liệu ở trẻ sinh non (thai 28 - 44 tuần) rất hạn chế và bị giới hạn ở liều duy trì $\leq 0,2$ mcg/kg/h. Một trường hợp duy nhất của nhịp tim chậm hạ thân nhiệt ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo trong tài liệu.

11. 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 thuốc lưu hành. Tốc độ truyền cao nhất của dexmedetomidin được báo cáo trong những trường hợp này đã đạt tới 60 mcg/kg/h trong 36 phút và 30 mcg/kg/h trong 15 phút ở trẻ 20 tháng tuổi và ở người lớn, tương ứng. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo kết hợp với quá liều bao gồm nhịp tim chậm, hạ huyết áp, tăng huyết áp, an thần quá mức, suy hô hấp và ngừng tim.

Xử trí

Trong trường hợp quá liều với các triệu chứng lâm sàng, nên giảm hoặc ngừng truyền dexmedetomidin. Tác dụng dự kiến chủ yếu là tim mạch và nên được điều trị theo chỉ định lâm sàng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc). Ở nồng độ cao, tăng huyết áp có thể nổi bật hơn hạ huyết áp. Trong các nghiên cứu lâm sàng, các trường hợp ngừng xoang được đảo ngược một cách tự nhiên hoặc đáp ứng với điều trị bằng atropin và glycopyrrolat. Hồi sức là cần thiết trong những trường hợp riêng biệt quá liều nghiêm trọng dẫn đến ngừng tim.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc an thần



Mã ATC: N05CM18

Dexmedetomidin là một chất chủ vận thụ thể alpha-2 có chọn lọc với nhiều đặc tính dược lý. Nó có tác dụng cường giao cảm thông qua việc giảm giải phóng noradrenalin ở các đầu dây thần kinh giao cảm. Tác dụng an thần được trung gian thông qua việc giảm giải phóng của nhân lục (locus coeruleus), nhân chứa noradrenergic chiếm ưu thế, nằm trong thân não. 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 hơn, các tác dụng trung tâm 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 sức cản mạch toàn thân và huyết áp, trong khi tác dụng gây nhịp tim chậm càng được nhấn mạnh. Dexmedetomidin tương đối không có tác dụng ức chế hô hấp khi được dùng đơn trị liệu cho người khỏe mạnh.

An thần cho bệnh nhân người lớn ICU (Đơn vị Chăm sóc Chuyên sâu)

Trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược trên một quần thể bệnh nhân ICU sau phẫu thuật, trước đó đã được đặt nội khí quản và an thần bằng midazolam hoặc propofol, DEXEM đã làm giảm đáng kể yêu cầu đối với cả thuốc an thần cấp cứu (midazolam hoặc propofol) và opioid trong thời gian an thần lên đến 24 giờ. Hầu hết bệnh nhân dexmedetomidin không cần điều trị thêm thuốc an thần. Bệnh nhân có thể được rút nội khí quản thành công mà không cần ngừng truyền DEXEM. Các nghiên cứu từ bên ngoài ICU đã xác nhận rằng DEXEM có thể được sử dụng an toàn cho bệnh nhân mà không cần đặt nội khí quản với điều kiện được theo dõi đầy đủ.

Dexmedetomidin tương tự như midazolam (Tỷ lệ 1,07; KTC 95% 0,971, 1,176) và propofol (Tỷ lệ 1,00; KTC 95% 0,922, 1,075) về thời gian trong phạm vi an thần mục tiêu ở nhóm bệnh nhân cần an thần từ nhẹ đến trung bình kéo dài (RASS 0 đến -3) trong ICU lên đến 14 ngày, giảm thời gian thở máy so với midazolam và giảm thời gian rút nội khí quản so với midazolam và propofol. So với cả propofol và midazolam, bệnh nhân dễ dàng hưng phấn hơn, hợp tác hơn và có thể giao tiếp tốt hơn dù họ có bị đau hay không. Những bệnh nhân được điều trị bằng dexmedetomidin bị hạ huyết áp thường xuyên hơn và nhịp tim chậm nhưng ít nhịp tim nhanh hơn so với những bệnh nhân dùng midazolam và nhịp tim nhanh thường xuyên hơn nhưng hạ huyết áp tương tự như những bệnh nhân được điều trị bằng propofol. Mê sảng được đo bằng thang điểm CAM-ICU đã giảm trong một nghiên cứu so với midazolam và các tác dụng ngoại ý liên quan đến mê sảng ở dexmedetomidin thấp hơn so với propofol. Những bệnh nhân ngừng điều trị do mức độ an thần không đủ được chuyển sang dùng propofol hoặc midazolam. Nguy cơ mức độ an thần không đủ tăng lên ở những bệnh nhân khó an thần với chế độ chăm sóc tiêu chuẩn ngay trước khi chuyển.

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

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

An thần trong thủ thuật/tỉnh táo

Tính an toàn và hiệu quả của dexmedetomidin để an thần cho bệnh nhân không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong các thủ thuật 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 với giả dược.

- Nghiên cứu 1 bệnh nhân ngẫu nhiên trải qua phẫu thuật/thủ thuật chọn lọc dưới sự chăm sóc theo



đôi gây mê và gây tê cục bộ/vùng để được truyền một lượng dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 129$) hoặc 0,5 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 134$), hoặc giả dược (nước muối bình thường; $n = 63$) được truyền trong 10 phút và tiếp theo là truyền duy trì bắt đầu ở 0,6 $\mu\text{g/kg/h}$. Việc truyền duy trì thuốc nghiên cứu có thể được điều chỉnh từ 0,2 $\mu\text{g/kg/h}$ đến 1 $\mu\text{g/kg/h}$. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức an thần mục tiêu (Đánh giá mức độ tỉnh táo/An thần của Người quan sát ≤ 4) mà không cần cấp cứu midazolam là 54% bệnh nhân dùng dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ và 40% bệnh nhân dùng dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ so với 3% bệnh nhân dùng giả dược. Chênh lệch nguy cơ về tỷ lệ đối tượng ngẫu nhiên với nhóm dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ và nhóm dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ không cần cấp cứu midazolam là 48% (KTC 95%: 37% - 57%) và 40% (KTC 95%: 28% - 48%), tương ứng so với giả dược. Liều cấp cứu midazolam trung bình (khoảng) là 1,5 (0,5-7,0) mg ở nhóm dexmedetomidin 1,0 $\mu\text{g/kg}$, 2,0 (0,5-8,0) mg ở nhóm dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ và 4,0 (0,5-14,0) mg trong nhóm giả dược. Sự khác biệt về liều trung bình của liều cấp cứu midazolam ở nhóm dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ và dexmedetomidin 0,5 $\mu\text{g/kg}$ so với giả dược là -3,1 mg (KTC 95%: -3,8 - -2,5) và -2,7 mg (KTC 95%: -3,3 - -2,1), tương ứng với 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 dược.

▪ Nghiên cứu 2 bệnh nhân ngẫu nhiên được đặt ống nội khí quản tỉnh táo khi được gây tê tại chỗ để được truyền dexmedetomidin 1 $\mu\text{g/kg}$ ($n = 55$) hoặc giả dược (nước muối thường) ($n = 50$) trong 10 phút và tiếp theo là truyền duy trì cố định 0,7 $\mu\text{g/kg/h}$. Để duy trì Thang điểm an thần Ramsay ≥ 2 , 53% bệnh nhân dùng dexmedetomidin không cần cấp cứu midazolam so với 14% bệnh nhân dùng giả dược. Tỷ lệ khác biệt về nguy cơ đối với các đối tượng ngẫu nhiên dùng dexmedetomidin không cần dùng midazolam cấp cứu là 43% (KTC 95%: 23% - 57%) so với giả dược. Liều midazolam cấp cứu trung bình là 1,1 mg ở nhóm dexmedetomidin và 2,8 mg ở nhóm giả dược. Sự khác biệt về liều lượng midazolam cấp cứu là -1,8 mg (KTC 95%: -2,7 - -0,86) ủng hộ dexmedetomidin.

13. Đặc tính dược động học:

Dược động học của dexmedetomidin đã được đánh giá sau khi tiêm tĩnh mạch ngắn hạn ở những người tình nguyện khỏe mạnh và truyền dài hạn trong số bệnh nhân ICU.

Phân bố

Dexmedetomidin thể hiện mô hình phân bố hai ngăn. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, thuốc thể hiện một giai đoạn phân bố nhanh chóng với ước tính trung tâm của thời gian bán thải trong pha phân bố ($T_{1/2\alpha}$) là khoảng 6 phút. Ước tính trung bình của thời gian bán thải trong pha thải trừ cuối ($T_{1/2}$) là khoảng 1,9 đến 2,5 giờ (tối thiểu 1,35, tối đa 3,68 giờ) và ước tính trung bình của thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{ss}) là khoảng 1,16 đến 2,16 L/kg (90 đến 151 lít). Độ thanh thải huyết tương (Cl) có giá trị ước tính trung bình là 0,46 đến 0,73 L/h/kg (35,7 đến 51,1 L/h). Trọng lượng cơ thể trung bình liên quan đến các ước tính V_{ss} và Cl này là 69 kg. Dược động học trong huyết tương của dexmedetomidin tương tự trong quần thể ICU sau khi truyền > 24 giờ. Các thông số dược động học ước tính là: $T_{1/2}$ khoảng 1,5 giờ, V_{ss} khoảng 93 lít và Cl khoảng 43 L/h. Dược động học của dexmedetomidin là tuyến tính trong khoảng liều lượng từ 0,2 đến 1,4 $\mu\text{g/kg/h}$ và nó không tích lũy trong các đợt 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 Alpha-1-acid glycoprotein với albumin huyết thanh là protein liên kết chính của dexmedetomidin trong huyết tương.

Chuyển hóa và thải trừ

Dexmedetomidin được thải trừ qua quá trình chuyển hóa chính ở gan. Có ba loại phản ứng chuyển hóa ban đầu; N-glucuronid hóa trực tiếp, N-methyl hóa trực tiếp và oxy hóa xúc tác cytochrom P450. Các chất chuyển hóa dexmedetomidin chủ yếu là hai đồng phân N-glucuronid. Chất chuyển hóa H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidin O-glucuronide, cũng là một sản phẩm tuần hoàn chính của quá trình chuyển hóa dexmedetomidin. Cytochrome P-450 xúc tác sự hình thành hai



chất chuyển hóa phụ, 3-hydroxymethyl dexmedetomidin được tạo ra bằng cách 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 của các chất chuyển hóa bị oxy hóa là qua trung gian của một số dạng 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 phóng xạ, trung bình 95% hoạt tính phóng xạ được thu hồi trong nước tiểu và 4% trong phân sau chín ngày. Các chất chuyển hóa chính trong nước tiểu là hai đồng phân N-glucuronid, cùng chiếm khoảng 34% liều dùng và N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidin Oglucuronide chiếm 14,51% liều dùng. Các chất chuyển hóa phụ dexmedetomidin acid cacboxylic, 3-hydroxymethyl dexmedetomidin và O-glucuronide riêng lẻ chiếm khoảng 1,11-7,66% liều. Ít hơn 1% lượng thuốc ban đầu được thu hồi ở dạng không đổi trong nước tiểu. Khoảng 28% chất chuyển hóa trong nước tiểu là chất chuyển hóa nhỏ không xác định được.

Các đối tượng đặc biệt

Không quan sát thấy sự khác biệt lớn về dược động học dựa trên giới tính hoặc tuổi tác.

Dexmedetomidin gắn kết với protein huyết tương giảm ở người suy gan so với 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 người suy gan nặng. Các đối tượng bị suy gan ở các mức độ khác nhau (Child-Pugh phân loại A, B, hoặc C) đã giảm độ thanh thải dexmedetomidin qua gan và kéo dài thời gian đào thải trong huyết tương $T_{1/2}$. Giá trị thanh thải trung bình trong huyết tương của dexmedetomidin không liên kết đối với người suy gan nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 59%, 51% và 32% so với những người khỏe mạnh bình thường. Thời gian trung bình $T_{1/2}$ đối với các đối tượng suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng được kéo dài tương ứng là 3,9, 5,4 và 7,4 giờ. Mặc dù dexmedetomidin được sử dụng để an thần, có thể cần cân nhắc giảm liều khởi đầu/duy trì ở bệnh nhân suy gan tùy theo mức độ suy gan và đáp ứng.

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

Dữ liệu ở trẻ sơ sinh (28 - 44 tuần tuổi) đến trẻ 17 tuổi còn hạn chế. Thời gian bán thải của dexmedetomidin ở trẻ em (1 tháng đến 17 tuổi) thể hiện tương tự như ở người lớn, nhưng ở trẻ sơ sinh (dưới 1 tháng) có vẻ cao hơn. Ở các nhóm tuổi từ 1 tháng đến 6 tuổi, độ thanh thải trong huyết tương theo trọng lượng cơ thể có vẻ cao hơn nhưng lại giảm ở trẻ lớn hơn. Độ thanh thải huyết tương được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể ở trẻ sơ sinh (dưới 1 tháng) thấp hơn (0,9 L/h/kg) so với nhóm lớn tuổi do chưa trưởng thành. Dữ liệu có sẵn được tóm tắt trong bảng sau.

Tuổi	N	Trung bình (05% CI)	
		Cl (L/H/KG)	$T_{1/2}$ (h)
< 1 tháng	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 đến < 6 tháng	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 đến < 12 tháng	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 đến < 24 tháng	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 đến < 6 tuổi	26	1,11	1,75



		(1,00; 1,23)	(1,57; 1,96)
6 đến < 17 tuổi	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

14. Quy cách đóng gói: Hộp 1 ống x 2 ml.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C.

- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau pha loãng: ổn định trong 24 giờ sau khi pha loãng ở 15-25°C

Từ quan điểm vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người dùng và thông thường sẽ không dài hơn 24 giờ ở 2° đến 8°C, trừ khi việc pha loãng được thực hiện trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và thẩm định.

- **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** USP.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

THEMIS MEDICARE LTD.

Sector-6A, Plot No. 16, 17 & 18, IIE, SIDCUL, Distt. Haridwar, UTTARAKHAND-249403, Ấn Độ.

