

Rx

**ICUNES CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION**

**Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:**

**THUỐC ĐỘC**

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

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

**1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

Mỗi ống 2 ml chứa:

*Thành phần hoạt chất:* 236 mcg dexmedetomidin HCl tương đương với 200 mcg dexmedetomidin

*Thành phần tá dược:* natri clorid, nước cất pha tiêm

**2. DẠNG BẢO CHẾ**

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền

Mô tả: dung dịch trong suốt, không màu. pH từ 4,5 – 7,0. Độ Osmol: 250 – 350 mOsm/kg

**3. CHỈ ĐỊNH**

- Để an thần cho bệnh nhân người trưởng thành trong khoa điều trị tích cực (ICU) cần mức độ an thần không sâu hơn mức độ an thần kích thích sau khi kích thích bằng lời nói (ứng với mức 0 đến -3 theo thang điểm đánh giá an thần - kích động của Richmond (RASS))
- Để an thần cho bệnh nhân người trưởng thành không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong chẩn đoán hoặc phẫu thuật yêu cầu an thần, như an thần theo quy trình/an thần tỉnh táo.

**4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

**Để an thần cho bệnh nhân người trưởng thành trong khoa điều trị tích cực (ICU) cần mức độ an thần không sâu hơn mức độ an thần kích thích sau khi kích thích bằng lời nói (ứng với mức 0 đến -3 theo thang điểm đánh giá an thần - kích động của Richmond (RASS))**

Chỉ dùng trong bệnh viện bởi các chuyên gia y tế có kinh nghiệm trong khoa điều trị tích cực.

**Liều dùng**

Bệnh nhân đã được đặt nội khí quản và an thần có thể chuyển sang dùng dexmedetomidin với tốc độ truyền là 0,7 mcg/kg/giờ, sau đó có thể điều chỉnh theo từng bậc trong khoảng liều 0,2 – 1,4 mcg/kg/giờ để đạt được mức độ an thần mong muốn dựa vào đáp ứng của bệnh nhân. Đối với bệnh nhân suy nhược, có thể bắt đầu truyền với tốc độ thấp hơn. Dexmedetomidin rất hiệu quả, cần điều chỉnh tốc độ truyền dexmedetomidin mỗi giờ. Sau khi điều chỉnh liều, trạng thái an thần ổn định mới điều chỉnh có thể chưa đạt được sau 1 giờ.

**Liều tối đa**

Không nên vượt quá liều tối đa là 1,4 mcg/kg/giờ. Bệnh nhân đã dùng liều tối đa nhưng không đáp ứng với mức độ an thần cần thiết nên chuyển qua tác nhân an thần khác.

Không khuyến cáo dùng liều nạp dexmedetomidin do làm tăng tác dụng không mong muốn. Có thể dùng propofol hoặc midazolam khi cần thiết cho đến khi dexmedetomidin thể hiện tác dụng trên lâm sàng.

**Thời gian sử dụng**

Không có kinh nghiệm sử dụng dexmedetomidin trên 14 ngày. Cần phải đánh giá định kỳ nếu dùng trên 14 ngày.

**Để an thần cho bệnh nhân người trưởng thành không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong chẩn đoán hoặc phẫu thuật yêu cầu an thần, như an thần theo quy trình/an thần tỉnh táo.**

Chỉ nên sử dụng bởi các chuyên gia y tế có chuyên môn sử dụng thuốc mê cho bệnh nhân trong phòng phẫu thuật hoặc trong các quy trình chẩn đoán. Khi sử dụng để an thần tỉnh táo, nên giám sát bệnh

nhân liên tục bởi những người không tham gia vào 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, suy hô hấp, tắc nghẽn đường thở, ngừng thở, khó thở và/hoặc độ bão hòa oxy.

Cần cung cấp oxy bổ sung ngay lập tức và khi có chỉ định. Độ bão hòa oxy nên được đo bằng máy đo oxy xung.

Dexmedetomidin được dùng dưới dạng liều nạp sau đó là truyền duy trì. Tùy thuộc vào quy trình, có thể cần gây tê hoặc giảm đau tại chỗ đồng thời để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn. Thuốc giảm đau hoặc thuốc an thần bổ sung (ví dụ: thuốc giảm đau opioid, midazolam, hoặc propofol) được khuyến cáo trong trường hợp cần thực hiện các thủ thuật gây đau đớn hoặc nếu cần tăng mức độ an thần. Nửa đời phân bố được động học của dexmedetomidin được ước tính là khoảng 6 phút, có thể cần nhắc khoảng thời gian này cùng với tác dụng của các thuốc được sử dụng khác khi đánh giá thời gian thích hợp để tạo ra hiệu quả lâm sàng mong muốn của dexmedetomidin.

*Khởi đầu an thần theo quy trình:*

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

*Duy trì thuốc an thần theo quy trình:*

- Truyền duy trì thường được bắt đầu ở liều 0,6-0,7 microgam/kg/giờ và được điều chỉnh 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 an thần mục tiêu.

**Dân số đặc biệt**

*Người cao tuổi*

Thường không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Người cao tuổi dường như tăng nguy cơ hạ huyết áp nhưng dữ liệu hạn chế về thuốc an thần theo quy trình không cho thấy sự phụ thuộc liều lượng rõ ràng.

*Suy thận*

Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận

*Suy gan*

Dexmedetomidin chuyển hoá qua gan và phải sử dụng cẩn thận trên bệnh nhân suy gan. Có thể cân nhắc giảm liều duy trì nếu cần thiết.

*Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả của dexmedetomidin ở trẻ em từ 0-18 tuổi chưa được thiết lập. Các dữ liệu hiện có được mô tả trong phần Tác dụng không mong muốn, Đặc tính dược động học, Đặc tính dược lực học không chỉ ra được khuyến cáo về liều lượng

**Cách dùng**

Chỉ dùng dexmedetomidin bằng thiết bị tiêm truyền có kiểm soát sau khi đã pha loãng thành dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch. Cần xem hướng dẫn cách pha loãng thuốc trước khi sử dụng.

Ống thuốc chỉ được dùng trên 1 bệnh nhân riêng lẻ.

Dung dịch đậm đặc dexmedetomidin có thể pha loãng bằng các dung dịch dextrose 5%, NaCl 0,9%, Ringer Lactat và mannitol 20% trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ <30°C.

Bất kỳ lượng thuốc nào không sử dụng đến phải được loại bỏ.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với thành phần hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào
- Block tim độ 2-3 trừ khi bệnh nhân được đặt máy tạo nhịp
- Hạ huyết áp không kiểm soát
- Bệnh nhân có các tình trạng mạch máu não cấp tính

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

**Theo dõi**

Chỉ được sử dụng dexmedetomidin trong khoa điều trị tích cực, không khuyến cáo sử dụng trong các môi trường khác. Tất cả các bệnh nhân cần được theo dõi tim thường xuyên trong suốt quá trình truyền dexmedetomidin. Theo dõi về hô hấp trên các bệnh nhân không đặt nội khí quản do nguy cơ gây suy hô hấp và ngừng thở ở một số trường hợp.

Thời gian để hồi phục sau khi sử dụng dexmedetomidin được báo cáo là khoảng một giờ. Khi 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 giám sát y tế tiếp tục trong ít nhất một giờ nữa để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

#### **Thận trọng chung**

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

Một số bệnh nhân sử dụng dexmedetomidin đã được quan sát thấy là dễ bị kích thích và tỉnh táo khi được kích thích. Nếu chỉ đơn thuần có biểu hiện như thế mà không có thêm các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng khác thì không nên xem là bằng chứng của việc thuốc thiếu hiệu quả.

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 dung nạp tác dụng này, ví dụ những bệnh nhân cần an thần sâu liên tục.

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

Dexmedetomidin không có tác dụng chống co giật như một số thuốc an thần khác và do đó sẽ không chống co giật.

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

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

Khi sử dụng dexmedetomidin cho bệnh nhân ngoại trú, thông thường bệnh nhân nên được chuyển đến sự chăm sóc của bên thứ ba. Bệnh nhân nên tránh lái xe hoặc các công việc nguy hiểm khác, nếu có thể, cần 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, quy trình, 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 sử dụng dexmedetomidin, kể cả liều nạp, cho các thủ thuật. Giảm liều lượng cần được xem xét.

#### **Tác dụng trên tim mạch và thận trọng**

Dexmedetomidin làm giảm nhịp tim và huyết áp thông qua thần kinh giao cảm, liều cao dexmedetomidin gây ra co mạch ngoại biên dẫn tới tăng huyết áp. Dexmedetomidin thường không gây an thần sâu do đó bệnh nhân dễ tỉnh lại. Dexmedetomidin không phù hợp ở bệnh nhân không dung nạp các tác dụng này, ví dụ như ở các bệnh nhân cần an thần sâu liên tục hoặc bệnh nhân mà tim mạch không ổn định nghiêm trọng.

Nên thận trọng khi dùng dexmedetomidin ở bệnh nhân có tiền sử nhịp tim nhanh. Dữ liệu về tác dụng của dexmedetomidin trên bệnh nhân có nhịp tim < 60 rất giới hạn do đó cần theo dõi đặc biệt đối tượng bệnh nhân này. Thường không cần điều trị nhịp tim nhanh, nhưng có thể đáp ứng với thuốc kháng cholinergic hoặc giảm liều khi cần thiết.

Bệnh nhân có thể lực cao và nhịp tim chậm khi nghỉ có thể đặc biệt nhạy cảm với tác dụng làm nhanh nhịp tim của các thuốc chủ vận thụ thể alpha-2 và đã có báo cáo về những trường hợp ngưng nhịp

xoang thoáng qua. Ngoài ra, các trường hợp ngừng tim, thường xảy ra do nhịp tim chậm hoặc block nhĩ thất, đã được báo cáo.

Tác dụng hạ huyết áp của dexmedetomidin có thể nghiêm trọng hơn trên các bệnh nhân hạ huyết áp sẵn có (đặc biệt nếu không đáp ứng với thuốc vận mạch), giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp mạn tính hoặc ở các bệnh nhân suy giảm chức năng tâm thất trầm trọng và người cao tuổi. Cần theo dõi đặc biệt các bệnh nhân này. Thường không cần điều trị riêng biệt tình trạng hạ huyết áp nhưng nếu cần thiết cần phải xử lý bằng cách giảm liều, truyền dịch và/hoặc dùng thuốc vận mạch.

Các bệnh nhân suy chức năng thần kinh thực vật (ví dụ như do tổn thương tủy sống) có thể có sự thay đổi về huyết động rõ ràng hơn sau khi bắt đầu dùng dexmedetomidin do đó cần phải thận trọng trên bệnh nhân này.

Quan sát thấy sự tăng huyết áp thoáng qua, chủ yếu là khi dùng liều nạp vì liên quan đến tác dụng co mạch ngoại vi của dexmedetomidin vì thế không khuyến cáo dùng liều nạp. Thông thường không cần phải điều trị tăng huyết áp nhưng có thể giảm tốc độ truyền khi cần thiết.

Co mạch tại chỗ do nồng độ cao có thể nghiêm trọng trên bệnh nhân thiếu máu tim cục bộ hoặc bệnh mạch máu não nặng, do đó phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng sử dụng nếu bệnh nhân có dấu hiệu thiếu máu não hoặc thiếu máu cơ tim.

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

#### **Bệnh nhân suy gan**

Nên thận trọng đối với bệnh nhân suy gan nặng vì liều quá mức có thể tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn, an thần quá mức hoặc kéo dài tác dụng do giảm độ thanh thải dexmedetomidin.

#### **Bệnh nhân rối loạn thần kinh**

Kinh nghiệm trên bệnh nhân rối loạn thần kinh nặng như chấn thương đầu và sau khi phẫu thuật thần kinh còn giới hạn, vì vậy cần thận trọng trên bệnh nhân này đặc biệt nếu cần an thần sâu. Dexmedetomidin có thể làm giảm máu não và áp lực nội sọ do đó cần cân nhắc khi lựa chọn.

#### **Khác**

Các thuốc chủ vận thụ thể alpha-2 hiếm khi liên quan đến các phản ứng do ngưng thuốc đột ngột sau khi dùng kéo dài. Cần cân nhắc khả năng này nếu bệnh nhân có dấu hiệu kích thích và tăng huyết áp ngắn sau khi ngưng dùng dexmedetomidin

Dexmedetomidin có thể gây tăng thân nhiệt, có thể kháng 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.

Sản phẩm chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi mL, nghĩa là về cơ bản là "không có natri".

### **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### **Thai kỳ**

Không có hoặc chỉ có thông tin hạn chế về việc sử dụng dexmedetomidin ở phụ nữ có thai.

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

#### **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 có nên ngừng cho con bú hay vẫn tiếp tục điều trị bằng dexmedetomidin dựa vào lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

#### **Khả năng sinh sản**

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

## 8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không lái xe hoặc thực hiện các công việc nguy hiểm khác trong một khoảng thời gian thích hợp sau khi dùng dexmedetomidin.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

### Tương tác thuốc

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện trên người lớn

Sử dụng đồng thời dexmedetomidin với thuốc tê, an thần, thuốc ngủ và các opioid có thể gây tăng tác dụng, bao gồm tác dụng an thần, gây tê và tác dụng trên tim mạch hô hấp. Các nghiên cứu đã xác nhận về sự tăng tác dụng của isofluran, propofol, alfentanil và midazolam.

Không có tương tác dược động học giữa dexmedetomidin và isofluran, propofol, alfentanil và midazolam. Tuy nhiên do có khả năng tương tác dược lực học khi dùng đồng thời, có thể cần phải giảm liều dexmedetomidin hoặc thuốc tê, an thần, thuốc ngủ và opioid.

Nghiên cứu về sự ức chế enzyme CYP gồm CYP2B6 của dexmedetomidin thực hiện trên microsomal gan người. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy tiềm năng tương tác trên *in vivo* giữa dexmedetomidin và cơ chất của nó thông qua chuyển hoá CYP2B6.

Quan sát thấy sự cảm ứng dexmedetomidin *in vitro* do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 và CYP3A4 do đó không loại trừ khả năng cảm ứng trên *in vivo*. Ý nghĩa trên lâm sàng chưa rõ.

Theo kết quả nghiên cứu tương tác thuốc với esmolol, nên cân nhắc khả năng làm tăng thêm tác dụng giảm huyết áp và chậm nhịp tim ở bệnh nhân đang dùng các loại thuốc cũng gây tác dụng này như thuốc chẹn kênh beta, mặc dù các tác dụng cộng hợp này khiêm tốn.

### Tương kỵ của thuốc

Không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

### Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất gồm hạ huyết áp, tăng huyết áp và chậm nhịp tim xảy ra tương ứng trên khoảng 25%, 15% và 13% bệnh nhân.

Hạ huyết áp và chậm nhịp tim cũng là tác dụng không mong muốn nghiêm trọng thường xảy ra nhất trên 1,7% và 0,9% bệnh nhân ở khoa điều trị tích cực.

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn được tích lũy từ dữ liệu các nghiên cứu lâm sàng ở khoa điều trị tích cực.

### An thần tỉnh táo/ an thần theo quy trình

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất với dexmedetomidin trong an thần theo quy trình được liệt kê dưới đây (các quy trình nghiên cứu pha III gồm các ngưỡng đã được xác định trước để báo cáo những thay đổi về huyết áp, nhịp hô hấp và nhịp tim).

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

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

- Nhịp tim chậm (14% ở nhóm dexmedetomidin so với 4% ở nhóm giả dược dùng midazolam và fentanyl cấp cứu)

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn: được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/10000$ ) và rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ );

### **Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng**

Thường gặp: tăng đường huyết, giảm đường huyết

Ít gặp: nhiễm toan chuyển hoá, giảm albumin huyết

### **Rối loạn thần kinh**

Thường gặp: kích thích

Ít gặp: ảo giác

#### **Rối loạn tim**

Rất thường gặp: chậm nhịp tim<sup>1,2</sup>

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

Ít gặp: nghẽn nhĩ thất<sup>1</sup>, giảm cung lượng tim, ngừng tim<sup>1</sup>

#### **Rối loạn mạch**

Rất thường gặp: hạ huyết áp<sup>1,2</sup>, tăng huyết áp<sup>1,2</sup>

#### **Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất**

Thường gặp: suy hô hấp<sup>2,3</sup>

Ít gặp: khó thở, ngưng thở

#### **Rối loạn dạ dày ruột**

Thường gặp: chóng mặt<sup>2</sup>, nôn, khô miệng<sup>2</sup>

Ít gặp: chướng bụng

#### **Rối loạn thận và tiết niệu**

Không rõ: đa niệu

#### **Rối loạn toàn thân và tại chỗ**

Thường gặp: hội chứng cai thuốc, tăng thân nhiệt

Ít gặp: thuốc mất hiệu lực, khát nước

<sup>1</sup> Xem phần Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

<sup>2</sup> Các tác dụng không mong muốn quan sát trong các nghiên cứu an thần theo quy trình

<sup>3</sup> Tỷ lệ “thường gặp” trong nghiên cứu an thần trong nghiên cứu hồi sức tích cực

#### **Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc**

Cần thiết phải điều trị nếu tình trạng hạ huyết áp và chậm nhịp tim có ý nghĩa lâm sàng.

Khi sử dụng dexmedetomidin trên các đối tượng khoẻ mạnh, không nằm trong khoa điều trị tích cực, tình trạng chậm nhịp tim thường dẫn đến ngừng nhịp xoang. Các triệu chứng này là phản ứng lại các tác nhân kháng cholinergic như atropin hay glycopyrrolat. Trong các trường hợp riêng lẻ, chậm nhịp tim đã dẫn đến vô tâm thu trên các bệnh nhân sẵn có tình trạng chậm nhịp tim.

Tác dụng làm tăng huyết áp có liên quan đến việc sử dụng liều nạp và có thể giảm bằng các tránh sử dụng liều nạp hoặc giảm tốc độ truyền hoặc giảm liều nạp.

#### **Trẻ em**

Trẻ em > 1 tháng sau sinh cũng được theo dõi đến 24 giờ trong khoa điều trị tích cực cũng có hồ sơ an toàn tương tự người lớn. Dữ liệu trên trẻ mới sinh (28-44 tuần thai kỳ) rất hạn chế và chỉ giới hạn trên liều duy trì ≤ 0,2 mcg/kg/giờ. Có một trường hợp trẻ sơ sinh gặp phải chậm nhịp tim hạ thân nhiệt được báo cáo.

### **11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

#### **Triệu chứng**

Có vài trường hợp quá liều dexmedetomidin được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và sau khi đưa thuốc ra thị trường

Tốc độ truyền trong các trường hợp này được báo cáo lên tới 60 mcg/kg/giờ trong 36 phút và 30 mcg/kg/giờ trong 15 phút tương ứng trên trẻ 20 tháng tuổi và người lớn. Những tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhiều nhất gồm chậm nhịp tim, hạ huyết áp, an thần quá mức, ngủ gà và ngưng tim.

#### **Xử trí**

Trong trường hợp quá liều kèm các triệu chứng lâm sàng, cần giảm hoặc ngưng truyền dexmedetomidin. Các tác dụng không mong muốn chủ yếu là ở trên tim mạch và nên điều trị nếu cần thiết. Ở nồng độ cao, tác dụng làm tăng huyết áp nổi trội hơn là hạ huyết áp. Trong các nghiên cứu lâm sàng, các trường hợp ngừng nhịp xoang đảo ngược một cách tự phát hoặc do đáp ứng với việc sử dụng atropin và glycopyrrolat. Yêu cầu phải hồi sức ở những trường hợp quá liều dẫn đến ngừng tim.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

Nhóm dược lý: thuốc tâm thần, thuốc an thần và thuốc ngủ khác

Mã ATC: N05CM18

Dexmedetomidin là chất chủ vận chọn lọc trên thụ thể alpha-2 với các đặc tính dược lý rộng. Nó có tác dụng huy giảm cảm bằng cách giảm tiết noradrenalin tại đầu tận thần kinh giao cảm. Tác dụng an thần có được là do giảm phóng điện từ nhân lục (locus coeruleus), nhân giao cảm tại thân não.

Dexmedetomidin có tác động giảm đau và gây tê. Tác dụng trên tim mạch phụ thuộc vào liều lượng, ở tốc độ truyền thấp, chủ yếu là tác động của thần kinh trung ương làm giảm nhịp tim và huyết áp. Ở liều cao hơn, tác dụng cơ mạch ngoại vi chiếm ưu thế làm tăng kháng lực của mạch máu ngoại vi và huyết áp, sau đó là tác dụng làm giảm nhịp tim. Dexmedetomidin không liên quan đến tác dụng gây suy hô hấp khi đơn trị liệu cho các bệnh nhân khoẻ mạnh.

### An thần ở bệnh nhân người trưởng thành trong khoa hồi sức tích cực

Trong một nghiên cứu có đối chứng trên bệnh nhân sau phẫu thuật ở khoa điều trị tích cực mà trước đó được đặt nội khí quản và an thần bằng midazolam hoặc propofol, dexmedetomidin làm giảm đáng kể nhu cầu của cả midazolam hoặc propofol và các opioid trong 24 giờ. Hầu hết bệnh nhân dùng dexmedetomidin không cần thêm các phương pháp an thần. Bệnh nhân có thể được rút ống nội khí quản thành công mà không cần ngưng truyền dexmedetomidin. Các nghiên cứu bên ngoài khoa điều trị tích cực xác nhận dexmedetomidin có thể dùng an toàn trên các bệnh nhân không đặt nội khí quản được theo dõi đầy đủ.

Dexmedetomidin tương đồng với midazolam (tỷ lệ 1,07; 95% CI 0,971; 1,176) và propofol (tỷ lệ 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) về khoảng an thần mục tiêu trong các bệnh nhân chủ yếu cần an thần nhẹ đến trung bình kéo dài (RASS 0 đến -3) trong khoa điều trị tích cực lên đến 14 ngày, giảm thời gian thông khí cơ học so với midazolam và giảm thời gian rút ống nội khí quản so với midazolam và propofol. So với cả midazolam và propofol, bệnh nhân dễ tỉnh táo, phối hợp và giao tiếp tốt hơn cho dù họ có đau hay không. Bệnh nhân dùng dexmedetomidin bị hạ huyết áp nhiều hơn và ít bị nhanh nhịp tim hơn so với dùng midazolam nhưng bị hạ huyết áp tương đương với bệnh nhân dùng propofol. Giảm mê sàng theo thang đánh giá CAM-ICU so với midazolam và các tác dụng không mong muốn liên quan đến mê sàng cũng thấp hơn trên bệnh nhân dùng dexmedetomidin so với propofol. Những bệnh nhân không đáp ứng mức an thần mong muốn được chuyển sang dùng propofol hoặc midazolam. Nguy cơ an thần không đủ đã tăng lên lập tức ở các bệnh nhân khó an thần bằng điều trị chuẩn trước khi thay đổi thuốc. Bằng chứng về hiệu quả trên trẻ em được quan sát trong một nghiên cứu liều có kiểm soát ở bệnh nhân sau phẫu thuật từ 1 tháng tuổi đến  $\leq 17$  tuổi. Khoảng 50% bệnh nhân dùng dexmedetomidin không cần thêm midazolam trong thời gian điều trị ở giữa 20,3 giờ và không vượt quá 24 giờ. Không có dữ liệu trên 24 giờ. Dữ liệu ở trẻ mới sinh (28-44 tuần thai kỳ) rất hạn chế và chỉ giới hạn ở các liều thấp ( $\leq 0,2$  mcg/kg/giờ). Trẻ mới sinh có thể rất nhạy cảm với tác động chậm nhịp tim của dexmedetomidin trong sự có mặt của tình trạng hạ thân nhiệt và các tình trạng mà cung lượng tim phụ thuộc vào nhịp tim.

Trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng trong khoa điều trị tích cực, tỷ lệ ức chế cortisol ở bệnh nhân dùng dexmedetomidin (n=778) là 0,5% so với 0% bệnh nhân dùng midazolam (n=338) hay propofol (n=275). Tác dụng này xảy ra nhẹ và trung bình tương ứng với 1 và 3 trường hợp.

### An thần theo quy trình/an thần 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 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 với giả dược.

▪ Nghiên cứu 1 chia ngẫu nhiên bệnh nhân phẫu thuật/thủ thuật được gây mê chọn lọc và gây mê cục bộ/vùng được truyền một lượng lớn dexmedetomidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n = 129) hoặc 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n = 134), hoặc giả dược (thường ; n = 63) trong 10 phút và tiếp theo là truyền duy trì bắt đầu với tốc độ 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Liều duy trì có thể được chỉnh liều từ 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  đến 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Tỷ lệ bệnh nhân đạt mức an thần mục

tiêu (Thang đánh giá mức độ tỉnh táo-an thần  $\leq 4$  của người quan sát) mà không cần cấp cứu bằng midazolam là 54% bệnh nhân dùng dexmedetomidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  và 40% bệnh nhân dùng dexmedetomidin 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  so với 3% bệnh nhân sử dụng giả dược. Chênh lệch nguy cơ về tỷ lệ đối tượng được chọn ngẫu nhiên với nhóm dexmedetomidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  và nhóm dexmedetomidin 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  không cần cấp cứu bằng midazolam là 48% (khoảng tin cậy 95%: 37% - 57%) và 40% (khoảng tin cậy 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 2,0 (0,5-8,0) mg ở nhóm dexmedetomidin 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  và 4,0 (0,5-14,0) mg ở nhóm giả dược. Sự khác biệt trung bình về liều cấp cứu midazolam ở nhóm dexmedetomidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  và dexmedetomidin 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  so với giả dược là -3,1 mg (khoảng tin cậy 95% -3,8 đến -2,5) và -2,7 mg (khoảng tin cậy 95%: - 3,3 đến -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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 40 phút trong nhóm dexmedetomidin 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  và 20 phút ở nhóm giả dược.

▪ Nghiên cứu 2 chia ngẫu nhiên bệnh nhân được đặt nội khí quản khi tỉnh táo bằng gây mê tại chỗ để truyền một lượng lớn dexmedetomidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n = 55) hoặc giả dược (nước muối thường) (n = 50) trong 10 phút và tiếp theo là truyền duy trì cố định 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Để duy trì Thang điểm an thần Ramsay mức  $\geq 2$ , có 53% bệnh nhân dùng dexmedetomidin không yêu cầu cấp cứu midazolam so với 14% bệnh nhân dùng giả dược. Sự khác biệt về tỷ lệ 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 mức độ trung bình trong liều của cấp cứu midazolam là - 1,8 mg (khoảng tin cậy 95%: -2,7 đến -0,86).

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của dexmedetomidin được đánh giá sau khi dùng tiêm tĩnh mạch ngắn hạn ở người tình nguyện khoẻ mạnh và truyền dài hạn ở bệnh nhân ở ICU.

#### Phân bố

Dexmedetomidin thể hiện mô hình dược động học hai ngăn. Trên người tình nguyện khoẻ mạnh, nó thể hiện giai đoạn phân bố nhanh với thời gian bán hủy phân bố ( $t_{1/2\alpha}$ ) ước tính khoảng 6 phút. Thời gian bán thải trung bình ( $t_{1/2}$ ) khoảng 1,9 đến 2,5 giờ (thấp nhất 1,35 và cao nhất là 3,68) và thể tích phân bố ước tính ở trạng thái ổn định (Vss) là khoảng 1,16 đến 2,16 lít/kg (90 đến 151 lít). Độ thanh thải (Cl) có giá trị trung bình khoảng 0,46 đến 0,73 lít/giờ/kg (35,7 đến 51,1 lít/giờ). Cân nặng trung bình liên quan đến các giá trị Vss và Cl khoảng 69 kg.

Dược động học của dexmedetomidin tương tự trên bệnh nhân ở ICU sau khi truyền > 24 giờ. Các thông số dược động học ước đoán như sau:  $t_{1/2}$  khoảng 1,5 giờ, Vss khoảng 93 lít và Cl khoảng 43 lít/giờ. Dược động học dexmedetomidin tuyến tính trong khoảng liều từ 0,2 đến 1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{giờ}$  và không tích lũy trong quá trình điều trị lên đến 14 ngày. 94% dexmedetomidin gắn với protein huyết thanh. Sự gắn kết với protein huyết thanh ổn định trong khoảng liều từ 0,85 đến 85 ng/ml. Dexmedetomidin gắn với cả albumin huyết thanh người và alpha-1-acid glycoprotein và albumin huyết thanh là loại protein chủ yếu gắn kết với dexmedetomidin.

#### Chuyển hoá và đào thải

Dexmedetomidin được đào thải nhờ chuyển hoá qua gan. Có 3 loại phản ứng chuyển hoá ban đầu: quá trình N-glucuronid trực tiếp, N-methyl hoá trực tiếp và quá trình oxy hoá qua cytochrom P450. Hai chất chuyển hoá nhiều nhất của dexmedetomidin gồm 2 đồng phân N-glucuronid. Chất chuyển hoá H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidin O-glucuronid cũng là chất chuyển hoá chủ yếu của dexmedetomidin. Cytochrom P450 xúc tác sự chuyển hoá của 2 chất chuyển hoá thứ yếu là 3-hydroxymethyl dexmedetomidin từ quá trình hydroxyl hoá ở nhóm 3-methyl của dexmedetomidin và H-3 sự oxy hoá vòng imidazol. Các dữ liệu hiện có cho thấy sự thành lập của chất chuyển hoá oxy hoá

qua trung gian CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 và CYP2C19). Các chất chuyển hoá này không có hoạt tính dược lý.

Sau khi tiêm IV dexmedetomidin đã đánh dấu phóng xạ có 95% được phát hiện trong nước tiểu và 4% được phát hiện trong phân sau 9 ngày. Chất chuyển hoá chủ yếu trong nước tiểu là 2 đồng phân N-glucuronid chiếm khoảng 34% liều và N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidin O-glucuronid chiếm khoảng 14,51% liều. Mỗi chất chuyển hoá thứ yếu dexmedetomidin carboxylic acid, 3-hydroxymethyl dexmedetomidin và O-glucuronid chiếm 1,11 đến 7,66% liều. Có ít hơn 1% thuốc ở dạng không biến đổi xuất hiện trong nước tiểu. Khoảng 28% chất chuyển hoá trong nước tiểu là các chất chuyển hoá không xác định.

#### **Đối tượng đặc biệt**

Không có khác biệt về mặt dược động học trên giới tính hay tuổi tác. Sự gắn kết protein huyết tương của dexmedetomidin giảm trên người suy gan so với người khoẻ mạnh. Tỷ lệ trung bình dexmedetomidin không gắn kết trong huyết tương khoảng từ 8,5% ở người khoẻ mạnh đến 17,9% ở người suy gan nặng.

Người suy gan ở các cấp độ khác nhau (nhóm A, B, C theo Child-Pugh) có sự giảm thanh thải dexmedetomidin ở gan và kéo dài thời gian bán thải. Giá trị trung bình độ thanh thải huyết thanh của dexmedetomidin không gắn kết ở đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 59%, 51% và 32% của người bình thường khoẻ mạnh. Giá trị t1/2 trung bình đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 3,9; 5,4, và 7,4 giờ. Có thể cân nhắc giảm liều khởi đầu/duy trì ở bệnh nhân suy gan dựa trên mức độ suy gan và đáp ứng của họ.

Dược động học của dexmedetomidin ở đối tượng suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) không thay đổi tương đối so với đối tượng khoẻ mạnh.

Dữ liệu ở trẻ mới sinh (24-44 tuần thai kỳ) đến trẻ 17 tuổi còn hạn chế. Thời gian bán thải ở trẻ (1 tháng tuổi đến 17 tuổi) tương tự như người lớn nhưng lại cao hơn ở trẻ mới sinh (dưới 1 tháng tuổi). Đối với nhóm từ 1 tháng tuổi đến 6 tuổi, độ thanh thải huyết thanh điều chỉnh theo cân nặng cơ thể cao hơn nhưng lại giảm ở các trẻ lớn hơn. Độ thanh thải huyết thanh điều chỉnh theo cân nặng cơ thể ở trẻ mới sinh (dưới 1 tháng tuổi) thấp hơn (0,9 lít/giờ/kg) nhóm trẻ lớn hơn. Dữ liệu được tổng kết theo bảng sau:

Tuổi	Giá trị trung bình (95% CI)		
	N	Cl (lít/giờ/kg)	T1/2 (giờ)
Dưới 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 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57 ;1,96)
6 đến < 17 tuổi	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

#### **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có độc hại trên người dựa theo các nghiên cứu thông thường về tính an toàn, độc tính liều đơn và liều lặp lại và độc tính trên hệ sinh sản

Trong các nghiên cứu độc tính trên hệ sinh sản, dexmedetomidin không gây ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở chuột đực và cái cũng như không có độc tính gây quái thai trên chuột và thỏ. Trong nghiên cứu ở thỏ, sự phơi nhiễm khi dùng dexmedetomidin tiêm tĩnh mạch ở liều tối đa là 96 mcg/kg/ngày



cũng tương tự như quan sát trên lâm sàng. Trên chuột, tiêm dưới da liều tối đa 200 mcg/kg/ngày gây tăng tỷ lệ chết thai và giảm cân nặng thai nhi. Các tác dụng này liên quan đến độc tính trên con mẹ. Cũng ghi nhận sự giảm cân nặng thai nhi ở chuột với liều 18 mcg/kg/ngày và đi kèm với sự chậm tạo xương ở liều 54 mcg/kg/ngày. Mức độ phơi nhiễm quan sát trên chuột nằm dưới khoảng phơi nhiễm lâm sàng.

14. **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 lọ x 2 ml

15. **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản dưới 30°C và tránh ánh sáng. Dung dịch pha loãng có thể được lưu trữ ở nhiệt độ dưới 30°C trong vòng 24 giờ.

16. **HẠN DÙNG:** 24 tháng từ ngày sản xuất.

17. **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:** Tiêu chuẩn cơ sở

18. **TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

**PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES**

Jl. Wanaherang No. 35, Tlajung Udik, Gunung Putri, Bogor 16962, Indonesia