https://trungtamthuoc.com/

# Rx Dexdor

***Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc***

***Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng***

***Để xa tầm tay trẻ em***

**THUỐC ĐỘC**

## THÀNH PHẦN

***Thành phần dược chất:*** Mỗi 1 ml dung dịch chứa 100 µg Dexmedetomidin (dưới dạng dexmedetomidin hydroclorid)

Mỗi ống 2 ml chứa 200 microgam dexmedetomidin.

***Thành phần tá dược:*** Natri clorid, nước pha tiêm vđ.

## DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch đậm đặc pha dung dịch truyền.

Dung dịch trong suốt, không màu, pH 4,5 - 7,0.

## CHỈ ĐỊNH

An thần ở bệnh nhân ICU (điều trị tích cực) trưởng thành cần an thần mức độ nhẹ hơn mức thức tỉnh khi bị kích thích bằng lời nói (tương ứng điểm Richmond đánh giá tình trạng kích động – an thần (RASS) từ 0 đến -3).

An thần ở bệnh nhân trưởng thành không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong khi có thủ thuật phẫu thuật hoặc chẩn đoán cần an thần, tức là an thần tỉnh/an thần để làm thủ thuật.

## CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

**An thần ở bệnh nhân ICU (điều trị tích cực) trưởng thành cần an thần mức độ nhẹ hơn mức thức tỉnh khi bị kích thích bằng lời nói (tương ứng điểm Richmond đánh giá tình trạng kích động – an thần (RASS) từ 0 đến -3).**

Chỉ dùng trong bệnh viện. Dexdor chỉ nên được sử dụng bởi nhân viên y tế có kỹ năng trong việc quản lý các bệnh nhân cần điều trị tích cực.

Liều lượng

Bệnh nhân đã được đặt nội khí quản và gây mê có thể chuyển sang dùng dexmedetomidin với tốc độ truyền ban đầu là 0,7 mcg/kg/giờ, sau đó có thể điều chỉnh liều từng bước trong khoảng liều từ 0,2 đến 1,4 mcg/kg/giờ để đạt được mức độ an thần mong muốn, tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Nên xem xét tốc độ truyền ban đầu thấp hơn ở bệnh nhân có sức khỏe yếu. Dexmedetomidin rất mạnh và tốc độ truyền được xác định mỗi **giờ**. Sau khi điều chỉnh liều, mức độ an thần trạng thái ổn định mới có thể không đạt được trong một giờ.

*Liều tối đa*

Không nên sử dụng vượt quá liều tối đa 1,4 mcg/kg/giờ. Bệnh nhân không đạt được mức độ 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 liều nạp Dexdor trong an thần ICU. Việc sử dụng liều nạp dexmedetomidin có liên quan đến việc gia tăng các tác dụng không mong muốn. Có thể dùng propofol hoặc midazolam nếu cần thiết cho đến khi dexmedetomidin thiết lập được tác dụng lâm sàng.

*Thời gian điều trị*

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng Dexdor trong hơn 14 ngày. Việc sử dụng Dexdor trong khoảng thời gian dài hơn 14 ngày phải được đánh giá lại thường xuyên.

https://trungtamthuoc.com/

**An thần ở bệnh nhân trưởng thành không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong khi có thủ thuật phẫu thuật hoặc chẩn đoán cần an thần, tức là an thần tỉnh/an thần để làm thủ thuật.**

Dexdor chỉ nên được sử dụng bởi nhân viên y tế có kỹ năng gây mê cho bệnh nhân trong phòng phẫu thuật hoặc trong thủ thuật chẩn đoán cần an thần. Khi sử dụng Dexdor để an thần tỉnh, bệnh nhân cần phải được theo dõi liên tục bởi người không tham gia thực hiện phẫu thuật hoặc chẩn đoán cần an thần. Bệnh nhân phải 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, ngưng thở, khó thở và/hoặc giảm bão hòa oxy.

Oxy bổ sung phải có sẵn và được cung cấp ngay khi được chỉ định. Độ bão hòa oxy nên được theo dõi bằng oxy kế theo mạch đập.

Dexdor được dùng dưới dạng truyền một liều nạp, theo sau đó là truyền duy trì. Tùy vào thủ thuật có thể cần giảm đau hoặc gây tê tại chỗ để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn. Bổ sung thuốc giảm đau hoặc an thần (ví dụ các opioid, midazolam, hoặc propofol) được khuyến cáo trong trường hợp thủ thuật gây đau đớn hoặc cần an thần sâu hơn. Thời gian bán thải phân bố dược động học của Dexdor ước tính vào khoảng 6 phút. Điều này 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 chuẩn liều đến khi đạt hiệu quả lâm sàng mong muốn của dexmedetomidin.

*Bắt đầu An thần để làm thủ thuật*

- Truyền một liều nạp 1,0 microgram/kg trong 10 phút. Các thủ thuật ít xâm lấn hơn như phẫu thuật nhãn khoa có thể truyền một liều nạp 0,5 microgram/kg trong 10 phút.

*Duy trì An thần để làm thủ thuật*

- Truyền duy trì thường được bắt đầu ở mức liều 0,6-0,7 microgram/kg/giờ và được điều chỉnh dần đến khi đạt được hiệu quả lâm sàng với mức liều trong khoảng 0,2 đến 1 microgram/kg/giờ. Tốc độ truyền duy trì phải được điều chỉnh để đạt được mức độ an thần mục tiêu.

Đối tượng đặc biệt

*Người cao tuổi*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cao tuổi dường như bị tăng nguy cơ hạ huyết áp, tuy nhiên dữ liệu hạn chế có sẵn về an thần để làm thủ thuật 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. Nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan. Có thể cân nhắc việc giảm liều duy trì.

*Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả của Dexdor ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu có sẵn được mô tả trong các phần Tác dụng không mong muốn, Đặc tính dược lực học, Đặc tính dược động học nhưng không có khuyến cáo nào về liều được đưa ra.

## Cách dùng

Dexdor chỉ được dùng dưới dạng pha loãng truyền tĩnh mạch bằng thiết bị truyền có kiểm soát.

Mỗi lọ chỉ sử dụng cho một bệnh nhân.

*Chuẩn bị dung dịch*

Dexdor có thể được pha loãng trong glucose 50 mg/ml (5%), Ringers, manitol hoặc natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%) để đạt được nồng độ cần thiết là 4 mcg/ml hoặc 8 mcg/ml. Xem thể tích dung dịch cần thiết để chuẩn bị dung dịch truyền trong các bảng dưới đây.\

https://trungtamthuoc.com/

**Trường hợp nồng độ pha loãng cần thiết là 4 mcg/ml:**

| Thể tích dung dịch đậm đặc Dexdor 100 mcg/ml | Thể tích dung môi | 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 pha loãng cần thiết là 8 mcg/ml:**

| Thể tích dung dịch đậm đặc Dexdor 100 mcg/ml | Thể tích dung môi | 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 trộn đều dung dịch.

Dung dịch phải được kiểm tra tiểu phân nhìn thấy được và sự đổi màu bằng mắt thường trước khi dùng.

Dexdor đã được chứng minh là tương thích khi dùng với dịch truyền tĩnh mạch và các sản phẩm thuốc sau đây:

Ringers lactat, dung dịch glucose 5%, dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%), manitol 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 một chất thay thế huyết tương.

Sử dụng càng sớm càng tốt sau khi pha loãng để giảm nguy cơ nhiễm vi sinh vật. Nếu chưa dùng ngay, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C trong không quá 24 giờ.

Thuốc hoặc bất kỳ rác thải không sử dụng nào cũng đều phải được xử lý theo quy định

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với thành phần hoạt chất hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.

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

Hạ huyết áp không kiểm soát.

Bệnh mạch máu não cấp tính.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

**Theo dõi**

Dexdor được thiết kế để sử dụng trong môi trường chăm sóc đặc biệt, phòng phẫu thuật và trong thủ thuật chẩn đoán cần an thần. Không khuyến cáo sử dụng trong các môi trường khác. Tất cả bệnh nhân phải được theo dõi tim liên tục trong quá trình truyền Dexdor. Phải 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 đã xảy ra ngưng thở (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Thời gian hồi phục sau khi sử dụng dexmedetomidin được báo cáo là xấp xỉ 1 giờ. Khi sử dụng dexmedetomidin cho bệnh nhân ngoại trú, phải theo dõi chặt chẽ trong ít nhất một giờ (hoặc lâu hơn tùy theo tình trạng bệnh nhân), sau đó giám sát y tế thêm ít nhất một giờ để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

https://trungtamthuoc.com/

**Thận trọng**

Dexdor không được sử dụng liều bolus, và liều nạp không được khuyến cáo sử dụng trong ICU. Do đó phải sẵn sàng sử dụng thuốc an thần thay thế để kiểm soát cấp cơn kích động hoặc trong quá trình phẫu thuật, đặc biệt là trong vài giờ đầu điều trị. Trong an thần để làm thủ thuật, có thể dùng một liều bolus nhỏ của một thuốc an thần khác nếu cần phải tăng nhanh mức độ an thần.

Một số bệnh nhân dùng Dexdor đã được ghi nhận là có thể thức tỉnh và tỉnh táo khi bị kích thích. Chỉ biểu hiện này không được coi là bằng chứng của việc thiếu hiệu quả khi không có dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng khác.

Dexdor thông thường không gây an thần sâu và bệnh nhân có thể dễ dàng thức tỉnh. Do đó dexmedetomidin không phù hợp cho bệnh nhân không dung nạp được kiểu tác dụng này, ví dụ những người cần an thần sâu liên tục.

Dexmedetomidin không nên được sử dụng như một tác nhân gây mê 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 ngăn chặn bệnh lý co giật nền.

Cần thận trọng nếu kết hợp dexmedetomidin với các thuốc có tác dụng an thần hoặc tim mạch vì có thể gây ra tác dụng cộng hợp.

Dexdor không được khuyến cáo cho phương pháp an thần do bệnh nhân tự kiểm soát do không có sẵn dữ liệu đầy đủ.

Khi sử dụng Dexdor cho bệnh nhân ngoại trú, thông thường bệnh nhân phải được chăm sóc bởi 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 an thần khác (ví dụ các benzodiazepin, opioid, rượu) trong một khoảng thời gian thích hợp dựa trên các tác dụng ghi nhận được của dexmedetomidin, loại thủ thuật, các thuốc dùng đồng thời, độ tuổi và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân.

Cần thận trọng khi sử dụng dexmedetomidin cho bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân lớn hơn 65 tuổi có thể dễ bị hạ huyết áp hơn khi dùng dexmedetomidin, bao gồm liều nạp dùng khi thực hiện thủ thuật. Có thể xem xét việc giảm liều.

Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ICU ≤ 65 tuổi

Trong thử nghiệm thực tế, ngẫu nhiên, có kiểm soát SPICE III trên 3904 bệnh nhân ICU trưởng thành bị bệnh nặng, không có sự khác biệt tổng thể về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày giữa nhóm dexmedetomidin và các nhóm chăm sóc thông thường ( tỷ lệ tử vong là 29,1% ở cả hai nhóm). Tuy nhiên, đã quan sát thấy có sự ảnh hưởng khác nhau của độ tuổi lên tỷ lệ tử vong. Dexmedetomidin có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân ≤ 65 tuổi (tỷ suất chênh 1,26%, khoảng tin cậy 1,02 đến 1,56) so với các thuốc an thần thay thế. Mặc dù cơ chế chưa rõ ràng, nhưng sự ảnh hưởng khác nhau của độ tuổi lên tỷ lệ tử vong này nổi bật nhất ở những trường hợp sử dụng sớm dexmedetomidin với liều cao để đạt được an thần sâu ở bệnh nhân nhập viện vì các lý do khác ngoài chăm sóc sau phẫu thuật, và ảnh hưởng tăng lên ở khi điểm APACHE II tăng lên. Sự ảnh hưởng trên tỷ lệ tử vong này không được phát hiện khi sử dụng dexmedetomidin để an thần nhẹ. Phải cân nhắc các phát hiện này với lợi ích lâm sàng dự kiến của dexmedetomidin so với các thuốc an thần thay thế ở bệnh nhân trẻ tuổi tuổi hơn.

Ảnh hưởng trên tim mạch và biện pháp phòng ngừa

Dexmedetomidin làm giảm nhịp tim và huyết áp thông qua giao cảm trung ương, nhưng ở nồng độ cao hơn lại gây co mạch ngoại vi dẫn đến tăng huyết áp (xem phần Đặc tính dược lực học). Do đó, dexmedetomidin không phù hợp cho bệnh nhân bất ổn về tim mạch nghiêm trọng.

Cần thận trọng khi dùng dexmedetomidin cho bệnh nhân bị nhịp tim chậm từ trước. Dữ liệu về tác dụng của Dexdor ở bệnh nhân có nhịp tim <60 rất hạn chế, cần chăm sóc đặc biệt những bệnh nhân này. Chứng nhịp tim chậm thường không cần điều trị, nhưng thường đáp ứng với thuốc chống cholinergic hoặc với việc giảm liều khi cần thiết. Bệnh nhân có thể lực cao và nhịp tim lúc nghỉ chậm có thể đặc biệt nhạy cảm với tác dụng chậm nhịp tim của thuốc chủ vận thụ thể alpha-2 và các trường

https://trungtamthuoc.com/

hợp ngừng xoang thoáng qua đã được báo cáo. Các trường hợp ngừng tim, thường đã bị chậm nhịp hoặc block nhĩ thất trước đó, cũng đã được báo cáo.

Tác dụng hạ huyết áp của dexmedetomidin có thể có ý nghĩa lớn hơn ở những bệnh nhân có tiền sử hạ huyết áp (nhất là nếu không đáp ứng với thuốc vận mạch), hạ kali máu, tăng huyết áp mãn tính hoặc giảm dự trữ chức năng như ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thất nặng và người già. Những trường hợp này cần được chăm sóc đặc biệt. Hạ huyết áp thường không cần điều trị đặc hiệu, nhưng khi cần thiết nên sẵn sàng can thiệp bằng cách giảm liều, truyền dịch và/hoặc sử dụng 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 dùng dexmedetomidin và do đó nên thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.

Tăng huyết áp thoáng qua liên quan đến tác dụng co mạch ngoại vi của dexmedetomidin đã được ghi nhận, chủ yếu trong khi truyền liều nạp. Liều nạp dexmedetomidin không được khuyến cáo sử dụng trong an thần ICU. Thông thường không cần thiết phải điều trị tăng huyết áp nhưng có thể nên giảm tốc độ truyền.

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

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

Bệnh nhân suy gan

Cần thận trọng trên bệnh nhân suy gan nặng vì dùng quá liều có thể làm tăng nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn, an thần quá mức hoặc kéo dài tác dụng 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. Cần thận trọng khi sử dụng dexmedetomidin trong những trường hợp này, đặc biệt nếu cần phải an thần sâu. Dexmedetomidin có thể làm giảm lưu lượng máu não và áp lực nội sọ. Ảnh hưởng này nên được xem xét khi lựa chọn điều trị.

Khác

Chất chủ vận alpha-2 có liên quan,với tỷ lệ hiếm gặp, đến các phản ứng cai thuốc khi dừng thuốc đột ngột sau khi sử dụng thời gian dài. Cần xem xét khả năng này nếu bệnh nhân bị kích động và tăng huyết áp ngay sau khi ngừng dùng dexmedetomidin.

Dexmedetomidin có thể làm giảm thân nhiệt mà có thể kháng lại các phương pháp làm mát truyền thống. Ngừng điều trị dexmedetomidin trong trường hợp sốt không rõ nguyên nhân kéo dài. Không khuyến cáo sử dụng dexmedetomidin ở những bệnh nhân nhạy cảm với tăng thân nhiệt ác tính.

Đái tháo nhạt có liên quan đến điều trị dexmedetomidin đã được báo cáo. Nếu xảy ra đa niệu, ngừng sử dụng dexmedetomidin và kiểm tra nồng độ natri huyết tương và độ thẩm thấu niệu.

Dexdor chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi ml.

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

Phụ nữ có thai

Không có hoặc chỉ có hạn chế dữ liệu về việc sử dụng dexmedetomidin ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản. Dexdor không được khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ trừ khi tình trạng lâm sàng yêu cầu phải điều trị với dexmedetomidin.

Phụ nữ cho con bú

Dexmedetomidin có được bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên nồng độ sẽ thấp hơn giới hạn phát hiện trong 24 giờ sau khi ngừng điều trị. Không thể loại trừ nguy cơ trên trẻ sơ sinh. Phải ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị bằng dexmedetomidin dựa trên cân nhắc lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

https://trungtamthuoc.com/

Khả năng sinh sản

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

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

Bệnh nhân nên tránh lái xe hoặc làm các công việc nguy hiểm khác trong một khoảng thời gian thích hợp sau khi được sử dụng Dexdor để an thần để làm thủ thuật.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

### Tương tác thuốc

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên bệnh nhân trưởng thành.

Phối hợp dexmedetomidin với các thuốc gây mê, thuốc an thần, thuốc ngủ và opioid có thể dẫn đến tăng cường tác dụng, bao gồm tác dụng an thần, gây mê và tác dụng trên tuần hoàn hô hấp. Các nghiên cứu cụ thể đã xác nhận tác dụng tăng lên 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 có thể xảy ra, khi sử dụng đồng thời với dexmedetomidin, có thể cần phải giảm liều dexmedetomidin hoặc thuốc gây mê, thuốc an thần, gây ngủ hoặc opioid sử dụng phối hợp.

Ức chế các enzym CYP bao gồm CYP2B6 đã được nghiên cứu trong nuôi cấy microsom gan người. Nghiên cứu *in vitro* chỉ ra có tồn tại khả năng tương tác *in vivo* giữa dexmedetomidin và các cơ chất trong chuyển hóa chủ yếu qua CYP2B6.

Đã quan sát thấy dexmedetomidin cảm ứng CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 và CYP3A4 *in vitro*. Không thể loại trừ khả năng cảm ứng *in vivo*. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này.

Khả năng làm tăng tác dụng hạ huyết áp và chậm nhịp tim cần được xem xét ở những bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc khác cũng có các tác dụng này, ví dụ như thuốc chẹn beta, mặc dù tác dụng tăng thêm trong một nghiên cứu tương tác với esmolol là không đáng kể.

### Tương kỵ của thuốc

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

Các nghiên cứu về tính tương thích đã cho thấy khả năng hấp phụ của dexmedetomidin lên một số loại cao su tự nhiên. Nên sử dụng các dụng cụ có thành phần cao su tổng hợp hoặc cao su tự nhiên có lớp bao ngoài.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

An thần ở bệnh nhân ICU (điều trị tích cực) trưởng thành

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất với dexmedetomidin trong ICU là hạ huyết áp, tăng huyết áp và nhịp tim chậm, xảy ra tương ứng ở khoảng 25%, 15% và 13% bệnh nhân.

Hạ huyết áp và nhịp tim chậm cũng là những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng thường gặp nhất, tương ứng 1,7% và 0,9%, ở bệnh nhân điều trị tích cực (ICU) ngẫu nhiên.

An thần tỉnh/an thần để làm thủ thuật

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất với dexmedetomidin trong an thần để làm thủ thuật được liệt kê sau đây (các đề cương của nghiên cứu pha III có bao gồm ngưỡng xác định trước để báo cáo các thay đổi trong huyết áp, nhịp hô hấp và nhịp tim là biến cố bất lợi).

- Hạ huyết áp (55% ở nhóm dexmedetomidin so với 30% ở nhóm giả dược sử dụng thuốc cứu nguy midazolam và fentanyl)

https://trungtamthuoc.com/

- Suy hô hấp (38% ở nhóm dexmedetomidin so với 35% ở nhóm giả dược sử dụng thuốc cứu nguy midazolam và fentanyl)
- Nhịp tim chậm (14% ở nhóm dexmedetomidin so với 4% ở nhóm giả dược sử dụng thuốc cứu nguy midazolam và fentanyl)

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê trong Bảng 1 được tổng hợp từ dữ liệu của các thử nghiệm lâm sàng trong điều trị tích cực.

Các tác dụng không mong muốn được xếp hạng theo tần suất, tần suất cao nhất xếp đầu tiên, quy ước như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/10000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), và không rõ (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có ).

**Bảng 1.** Tác dụng không mong muốn

| | |
|---|---|
| ***Rối loạn nội tiết*** | |
| Không rõ: | Đái tháo nhạt |
| ***Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng*** | |
| Thường gặp: | Tăng đường huyết, hạ đường huyết |
| Ít gặp: | Nhiễm acid 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 hoặc nhồi máu cơ tim, nhịp tim nhanh |
| Ít gặp: | Block nhĩ thất[1], giảm cung lượng tim, ngừng tim[1] |
| ***Rối loạn mạch*** | |
| Rất thường gặp: | Hạ huyết áp[1,2], tăng huyết áp[1,2] |
| ***Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất*** | |
| Thường gặp: | Suy hô hấp[2,3] |
| Ít gặp: | Khó thở, ngừng thở |
| ***Rối loạn tiêu hóa*** | |
| Thường gặp: | Buồn nôn[2], nôn, khô miệng[2] |
| Ít gặp: | Chướng bụng |
| ***Rối loạn chung và rối loạn tại vị trí dùng thuốc*** | |
| Thường gặp: | Hội chứng cai thuốc, sốt |
| Ít gặp: | Thuốc không hiệu quả, khát nước. |

[1]*Xem Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc*

[2]*Tác dụng bất lợi cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu an thần để làm phẫu thuật*

[3]*Tỷ lệ "Thường gặp" trong các nghiên cứu an thần ICU.*

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Hạ huyết áp hoặc nhịp tim chậm có ý nghĩa lâm sàng nên được điều trị như trong mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Ở các đối tượng không điều trị tích cực tương đối khỏe mạnh được điều trị bằng dexmedetomidin, nhịp tim chậm đôi khi dẫn đến ngừng xoang hoặc nghỉ xoang. Các triệu chứng này đáp ứng với việc

https://trungtamthuoc.com/

nâng cao chân và với các thuốc kháng cholinergic như atropin hoặc glycopyrrolat. Một số trường hợp nhịp tim chậm đã tiến triển thành các đợt vô tâm thu ở bệnh nhân đã từng bị nhịp tim chậm trước đó. Các trường hợp ngừng tim, thường đã bị chậm nhịp hoặc block nhĩ thất trước đó, cũng đã được báo cáo.

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

Trẻ em

Đánh giá điều trị lên đến 24 giờ trong ICU ở trẻ em > 1 tháng tuổi, chủ yếu là sinh mổ, chứng minh hồ sơ an toàn ở trẻ em tương tự như ở người lớn. Dữ liệu ở trẻ sơ sinh mới sinh (thai 28 - 44 tuần) rất hạn chế và bị giới hạn ở liều duy trì ≤ 0,2 mcg/kg/giờ. Một trường hợp duy nhất bị nhịp tim chậm hạ thân nhiệt ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo trong y văn.

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc*

## 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 sau lưu hành. Tốc độ truyền cao nhất của dexmedetomidin được báo cáo trong những trường hợp này đã đạt tới 60 µg/kg/giờ trong 36 phút và 30 g/kg/giờ trong 15 phút tương ứng ở trẻ 20 tháng tuổi và ở người lớn. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo cùng với quá liều bao gồm nhịp tim chậm, hạ 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. Các tác dụng không mong muốn dự kiến chủ yếu trên tim mạch và nên được điều trị theo chỉ định lâm sàng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Ở nồng độ cao tác dụng tăng huyết áp nổi trội hơn tác dụng hạ huyết áp. Trong các nghiên cứu lâm sàng, các ca ngừng xoang tự hồi phục hoặc đáp ứng với điều trị bằng atropin và glycopyrrolat. Hồi sức là cần thiết trong một số trường hợp quá liều nghiêm trọng dẫn đến ngừng tim.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

*Nhóm dược lý:* Thuốc an thần, thuốc ngủ và thuốc an thần khác.

*Mã ATC:* N05CM18

Dexmedetomidin là một chất chủ vận chọn lọc thụ thể alpha-2 với nhiều tính chất dược lý. Dexmedetomidin có tác dụng giải giao cảm thông qua việc giảm giải phóng noradrenalin ở cuối thần kinh giao cảm. Tác dụng an thần được trung gian qua giảm kích thích locus coeruleus trong não, nơi tập trung chủ yếu của nhân tế bào noradrenergic. Dexmedetomidin có tác dụng giảm đau và gây mê/gây tê. Tác dụng trên tim mạch tùy thuộc vào liều. Ở liều thấp hơn, các tác dụng trung ương chiếm ưu thế dẫn đến giảm nhịp tim và huyết áp. Ở liều cao hơn, tác dụng co mạch ngoại vi chiếm ưu thế dẫn đến tăng sức cản mạch máu toàn thân và tăng huyết áp, trong khi đó tác dụng giảm nhịp tim được tăng mạnh hơn. Dexmedetomidin gần như không có tác dụng ức chế hô hấp khi dùng đơn trị liệu cho trên các đối tượng khỏe mạnh.

An thần ở bệnh nhân ICU (điều trị tích cực) trưởng thành

Trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược ở nhóm bệnh nhân điều trị tích cực sau phẫu thuật được đặt nội khí quản và gây mê bằng midazolam hoặc propofol, Dexdor làm giảm đáng kể nhu cầu về cả thuốc an thần (midazolam hoặc propofol) và opioid trong thời gian an thần lên đến 24 giờ. Hầu hết bệnh nhân dùng 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 Dexdor. Các nghiên cứu từ bên ngoài ICU đã xác nhận rằng Dexdor có thể được sử dụng an toàn cho bệnh nhân mà không cần đặt nội khí quản miễn là được theo dõi thích đáng.

https://trungtamthuoc.com/

Dexmedetomidin tương tự midazolam (tỉ lệ 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) và propofol (tỉ lệ 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) về thời gian đạt được khoảng an thần mục tiêu trên một quần thể bệnh nhân cần an thần nhẹ đến trung bình (RASS 0 đến -3) kéo dài trong ICU lên đến 14 ngày, giảm thời gian thở máy so với midazolam và giảm thời gian đặt nội khí quản so với propofol. So với cả propofol và midazolam, bệnh nhân được đánh thức dễ hơn, hợp tác hơn và có khả năng giao tiếp tốt hơn dù họ có bị đau hay không. Bệnh nhân được điều trị bằng dexmedetomidin bị hạ huyết áp và nhịp tim chậm thường xuyên hơn nhưng ít bị nhịp tim nhanh hơn so với bệnh nhân dùng midazolam, và bị nhịp tim nhanh thường xuyên hơn nhưng bị hạ huyết áp tương tự với bệnh nhân điều trị bằng propofol. Mê sảng đo bằng thang CAM-ICU đã giảm trong một nghiên cứu so với midazolam và tác dụng không mong muốn liên quan đến mê sảng trên dexmedetomidin thấp hơn so với propofol. Những bệnh nhân ngừng thuốc do an thần không đủ được chuyển sang dùng propofol hoặc midazolam. Nguy cơ an thần không đủ tăng lên ở những bệnh nhân khó an thần với chế độ chăm sóc tiêu chuẩn ngay trước khi chuyển đổi.

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

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

An thần tỉnh/an thần để làm thủ thuật

Tính an toàn và hiệu quả của dexmedetomidin trong an thần cho bệnh nhân không đặt nội khí quản trước và/hoặc trong thủ thuật phẫu thuật hoặc chẩn đoán cần an thần đã được đánh giá trong 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát giả dược.

- Nghiên cứu 1 chia ngẫu nhiên bệnh nhân được tự chọn thủ thuật/phẫu thuật dưới sự chăm sóc và theo dõi gây mê và được gây mê tại chỗ/gây mê vùng, được truyền một liều nạp dexmedetomidin 1 µg/kg (n=129) hoặc 0,5 µg/kg (n=134) hoặc giả dược (muối thường, n=63) trong 10 phút và sau đó truyền duy trì khởi đầu với liều 0,6 µg/kg/giờ. Truyền duy trì ở thuốc nghiên cứu có thể tăng dần từ 0,2 µg/kg/giờ đến 1 µg/kg/giờ. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức độ an thần mục tiêu (điểm theo thang OAA/S ≤4) mà không cần thuốc cứu nguy midazolam là 54% ở bệnh nhân nhận dexmedetomidin 1 µg/kg/giờ và 40% ở bệnh nhân nhận 0,5 µg/kg/giờ so với 3% ở bệnh nhân nhận giả dược. Chênh lệch về nguy cơ ở tỷ lệ các đối tượng được phân ngẫu nhiên vào nhóm dexmedetomidin 1 µg/kg/giờ và dexmedetomidin 0,5 µg/kg/giờ không cần thuốc cứu nguy midazolam so với giả dược tương ứng là 48% (95% CI: 37 % -57%) và 40% (95% CI: 28 % -48%). Liều thuốc cứu nguy midazolam trung bình là 1,5 (0,5-7,0) mg ở nhóm dexmedetomidin 1 µg/kg/giờ, 2,0 (0,5-8,0) ở nhóm dexmedetomidin 0,5 µg/kg/giờ, và 4,0 (0,5-14,0) ở nhóm giả dược. Chênh lệch về liều thuốc cứu nguy midazolam trung bình ở nhóm dexmedetomidin 1 µg/kg/giờ và dexmedetomidin 0,5 µg/kg/giờ với giả dược là -3,1 mg (95% CI: -3,8 –2,5) và -2,7 mg (95% CI: -3,3 –2,1), tương ứng so với dexmedetomidin. Thời gian trung bình đến khi sử dụng liều thuốc cứu nguy midazolam đầu tiên là 114 phút ở nhóm dexmedetomidin 1 µg/kg/giờ, 40 phút ở nhóm dexmedetomidin 0,5 µg/kg/giờ và 20 phút ở nhóm giả dược.
- Nghiên cứu 2 chia ngẫu nhiên bệnh nhân được đặt nội khí quản thức, gây tê tiếp xúc, được truyền liều nạp dexmedetomidin 1 µg/kg (n=55) hoặc giả dược (muối thông thường) (n=50) trong 10 phút và sau đó là truyền duy trì liều điều chỉnh 0,7 µg/kg/giờ. Để duy trì mức điểm an thần Ramsay ≥2, 53% bệnh nhân nhận dexmedetomidin không cần thuốc cứu nguy midazolam, so với 14% ở bệnh nhân nhận giả dược. Chênh lệch về nguy cơ ở tỷ lệ các đối tượng được phân ngẫu nhiên vào nhóm dexmedetomidin không yêu cầu thuốc cứu nguy midazolam là 43% (95% CI: 23 % -57%) so với giả

https://trungtamthuoc.com/

được. Liều thuốc cứu nguy midazolam trung bình là 1,1 mg ở nhóm dexmedetomidin và 2,8 mg ở nhóm giả dược. Chênh lệch về liều thuốc cứu nguy midazolam trung bình là -1,8mg (95% CI: -2,7 – 0,86) so với dexmedetomidin.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của dexmedetomidin đã được đánh giá sau khi dùng IV ngắn hạn trên tình nguyện viên khỏe mạnh và truyền dịch dài hạn trên bệnh nhân ICU.

Phân bố

Dexmedetomidin có mô hình dược động học hai ngăn. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, dexmedetomidin thể hiện pha phân bố nhanh với thời gian bán thải ($t_{1/2\alpha}$) ước tính vào khoảng 6 phút. Thời gian bán thải cuối ($t_{1/2}$) trung bình là khoảng 1,9 đến 2,5 giờ (tối thiểu 1,35, tối đa 3,68 giờ) và thể tích phân bố trạng thái ổn định (Vss) là khoảng 1,16 đến 2,16 l/kg (90 đến 151 lít). Độ thanh thải huyết tương (Cl) có giá trị trung bình từ 0,46 đến 0,73 l/h/kg (35,7 đến 51,1 l/h). Trọng lượng cơ thể trung bình để tính Vss và Cl là 69 kg. Dược động học của dexmedetomidin là tương tự trên các bệnh nhân ICU sau khi truyền > 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 là tuyến tính trong khoảng liều từ 0,2 đến 1,4 µg/kg/giờ và không tích lũy trong 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 0,85 đến 85 ng/ml. Dexmedetomidin liên kết với cả albumin huyết thanh người và glycoprotein Alpha-1-acid trong đó albumin huyết thanh là protein liên kết chính.

Sinh chuyển hóa và thải trừ

Dexmedetomidin bị thải trừ bởi chuyển hóa mạnh ở gan. Có ba loại phản ứng chuyển hóa ban đầu: N-glucuronid hóa trực tiếp, N-methyl hóa trực tiếp và oxy hóa qua xúc tác cytochrom P450. Các chất chuyển hóa dexmedetomidin nhiều nhất trong tuần hoàn là hai chất đồng phân N-glucuronid. Chất chuyển hóa H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidin O-glucuronid, cũng là một chất chuyển hóa dexmedetomidin lớn trong tuần hoàn. Cytochrom P-450 xúc tác sự hình thành hai chất chuyển hóa nhỏ trong tuần hoàn, 3-hydroxymethyl dexmedetomidin được tạo ra bởi hydroxyl hóa nhóm 3-methyl của dexmedetomidin và H-3 được tạo ra bởi quá trình oxy hóa trong vòng imidazol. Dữ liệu có sẵn cho thấy sự hình thành các chất chuyển hóa oxy hóa được trung gian bởi một số dạng CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 và CYP2C19). Các chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý không đáng kể.

Khi dùng IV dexmedetomidin đánh dấu phóng xạ, sau 9 ngày thu được khoảng 95% hoạt độ phóng xạ trong nước tiểu và 4% trong phân. Các chất chuyển hóa chính trong nước tiểu là hai chất đồng phân N-glucuronid, chiếm khoảng 34% liều dùng và N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidin O-glucuronid chiếm 14,51% liều dùng. Các chất chuyển hóa nhỏ dexmedetomidin acid carboxylic, 3-hydroxymethyl dexmedetomidin và O-glucuronid của nó mỗi chất chiếm 1,11 đến 7,66% liều dùng. Ít hơn 1% thuốc gốc không thay đổi đã được thu hồi trong nước tiểu. Khoảng 28% các chất chuyển hóa trong nước tiểu là chất chuyển hóa nhỏ không xác định.

Đối tượng đặc biệt

Không có sự khác biệt lớn về dược động học theo giới tính hoặc tuổi tác.

Liên kết với protein huyết tương của dexmedetomidin bị giảm ở những người bị 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 những người bị suy gan nặng. Đối tượng bị suy gan các mức độ khác nhau (Child-Pugh A, B hoặc C) bị giảm độ thanh thải dexmedetomidin qua gan và bị kéo dài thời gian thải trừ ($t_{1/2}$) huyết tương. Giá trị thanh thải huyết tương trung bình của dexmedetomidin không liên kết đối với các bệnh nhân bị suy gan nhẹ, trung bình và nặng so với người khỏe mạnh bình thường tương ứng là 59%, 51% và 32%. $T_{1/2}$ trung bình của các đối tượng bị suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng kéo dài đến 3,9, 5,4 và 7,4 giờ. Có thể cần phải xem xét giảm liều ban đầu/duy trì ở bệnh nhân suy gan tùy thuộc vào mức độ suy gan và mức độ đáp ứng.

https://trungtamthuoc.com/

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

Dữ liệu ở trẻ sơ sinh mới sinh (thai 28 - 44 tuần) đến trẻ 17 tuổi bị hạn chế. Thời gian bán thải của dexmedetomidin ở trẻ em (1 tháng tuổi đến 17 tuổi) tương tự như ở người lớn, ở trẻ sơ sinh mới sinh (dưới 1 tháng tuổi) thời gian bán thải dài hơn. Ở nhóm 1 tháng tuổi đến 6 tuổi, độ thanh thải huyết tương theo trọng lượng cơ thể cao hơn nhưng giảm theo tuổi. Độ thanh thải huyết tương theo trọng lượng cơ thể ở trẻ sơ sinh mới sinh (dưới 1 tháng tuổi) thấp hơn (0,9 l/h/kg) so với nhóm trẻ lớn hơn do chưa phát triển hoàn thiện. Dữ liệu có sẵn được tóm tắt trong bảng sau:

| | | Trung bình (95% CI) | |
|---|---|---|---|
| Tuổi | N | Cl (l/h/kg) | t1/2 (h) |
| 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 năm | 26 | 1,11 (1,00, 1,23) | 1,75 (1,57, 1,96) |
| 6 đến < 17 năm | 28 | 0,80 (0,69, 0,92) | 2,03 (1,78, 2,31) |

## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 ống x 2 ml.

## ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Bảo quản trong hộp carton để tránh sáng.

Dung dịch sau khi pha loãng bảo quản ở 2-8°C trong 24 giờ.

## HẠN DÙNG

24 Tháng kể từ ngày sản xuất. *Không dùng thuốc đã quá hạn in trên bao bì.*

## TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

## CƠ SỞ SẢN XUẤT

**Orion Corporation**

Orionintie 1, Espoo, 02200, Phần Lan.