



เอกสารกำกับยาภาษาไทย

## Precedex®

### 1 ชื่อผลิตภัณฑ์

พรีซีเด็กซ์ (Precedex)®

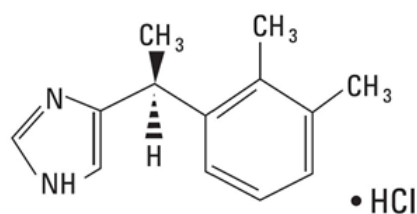
### 2 รูปแบบยาและความแรง

ยานี้ Precedex ที่มีส่วนประกอบของเด็กซ์เมเดโทมิดีน (dexmedetomidine) 200 ไมโครกรัม/2 มิลลิลิตร (100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) บรรจุในขวดแก้ว สำหรับใช้ฉีดหลังเจ็อบางแล้ว

### 3 ลักษณะของผลิตภัณฑ์

ยานี้ Precedex (เด็กซ์เมเดโทมิดีน ไฮโดรคลอไรด์ [dexmedetomidine hydrochloride]) (100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) เป็นสารละลายปราศจากเชื้อที่ไม่มีสารก่อไข ซึ่งเหมาะสำหรับหยุดเข้าหลอดเลือดดำหลังเจ็อบางแล้ว

Precedex มีส่วนประกอบของ dexmedetomidine hydrochloride เป็นตัวยาสำคัญ Dexmedetomidine hydrochloride เป็น central alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonist และเป็น S-enantiomer ของเมเดโทมิดีน (medetomidine) ชื่อทางเคมีของ dexmedetomidine hydrochloride คือ 1H-Imidazole, 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-, monohydrochloride, (S) Dexmedetomidine hydrochloride มีน้ำหนักโมเลกุล 236.7 และสูตรเคมีคือ C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> • HCl และมีสูตรโครงสร้างดังนี้:



Dexmedetomidine hydrochloride มีลักษณะเป็นผงสีขาวหรือเกือบขาวที่สามารถละลายในน้ำได้อย่างอิสระ และมี pKa ที่ 7.1 สัมประสิทธิ์การกระจายตัวของ dexmedetomidine hydrochloride ในออกทานอลต่อน้ำที่มีค่า pH 7.4 คือ 2.89

ยานี้ Precedex จะต้องนำไปใช้ฉีดหลังเจือจางแล้ว โดยยานี้ที่วางจำหน่ายจะมีลักษณะเป็นสารละลายใสปราศจากสี มีความเข้มข้นระดับเดียวกับสารน้ำในร่างกายที่มีค่า pH ระหว่าง 4.5 ถึง 7.0 แต่ละมิลลิตรมี dexmedetomidine hydrochloride 118 ไมโครกรัม (เทียบเท่ากับ dexmedetomidine 100 ไมโครกรัม หรือ 0.1 มิลลิกรัม) และโซเดียม คลอไรด์ (sodium chloride) 9 มิลลิกรัมในน้ำสำหรับฉีด สารละลายนี้ปราศจากสารกันเสียและไม่มีส่วนประกอบของสารเติมแต่งหรือสารทำให้คงตัวทางเคมี

## 4 ข้อบ่งใช้และการใช้ยา

### 4.1 การทำให้สงบในหน่วยที่ต้องมีการดูแลเป็นพิเศษ (Intensive Care Unit, ICU)

Precedex ใช้สำหรับทำให้สงบในผู้ป่วยที่เริ่มใส่ท่อหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจระหว่างการรักษาตัวในหน่วยที่ต้องมีการดูแลเป็นพิเศษ ควรให้ Precedex โดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องไม่เกิน 24 ชั่วโมง

Precedex สามารถให้อย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในระยะก่อนถอดท่อหายใจออก ระหว่างถอดท่อหายใจออก และหลังถอดท่อหายใจออก ไม่จำเป็นต้องหยุดให้ Precedex ก่อนการถอดท่อหายใจออก

### 4.2 การทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ (Procedural Sedation)

Precedex ใช้สำหรับทำให้สงบในผู้ป่วยที่ไม่ใส่ท่อหายใจในระยะก่อน และ/หรือระหว่างผ่าตัดและหัตถการอื่น ๆ

## 5 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

### 5.1 แนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับขนาดยา

- ขนาดยา Precedex ควรปรับในแต่ละครั้งและไทเทรตเพื่อให้ได้การตอบสนองทางคลินิกที่ต้องการ
- Precedex ไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับการให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 24 ชั่วโมง
- ควรให้ Precedex โดยใช้เครื่องควบคุมการหยดยาทางหลอดเลือดดำ

### 5.2 ขนาดยา

#### ตารางที่ 1: ข้อมูลขนาดยา

ข้อบ่งใช้	ขนาดยาและวิธีการใช้ยา
การเริ่มทำให้สงบในหน่วย ICU	<p>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่: ให้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ (loading infusion) ในขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที</p> <p>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งถูกเปลี่ยนมาจากการทำให้สงบประเภทอื่น: อาจไม่จำเป็นต้องให้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (loading dose) [ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (5.2)]</p> <p>สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป: ควรพิจารณาปรับลด</p>

	<p>ขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.4)] สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติ: ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.5) และเอกสารวิทยาศาสตร์คลินิก (13.3)]</p>
<p><b>การรักษาภาวะสงบในหน่วย ICU</b></p>	<p>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่: ควรปรับอัตราเร็วในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะสงบในขนาดยา 0.2 ถึง 0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เพื่อให้ได้ระดับของภาวะสงบที่ต้องการ สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป: ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.4)] สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติ: ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.5) และเอกสารวิทยาศาสตร์คลินิก (13.3)]</p>
<p><b>การเริ่มทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ</b></p>	<p>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่: แนะนำให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที แต่สำหรับการทำหัตถการที่มีการทำลายเนื้อเยื่อน้อย เช่น การผ่าตัดเกี่ยวกับตา การให้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาทีนั้นอาจเหมาะสม สำหรับการใช้เพื่อการใส่ท่อหายใจโดยวิธีการใช้ <b>fiberoptic</b> ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ตื่นตัว: ให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี: ให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.4)] สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติ: ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.5) และเอกสารวิทยาศาสตร์คลินิก (13.3)]</p>
<p><b>การรักษาภาวะสงบในการทำหัตถการ</b></p>	<p>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่: การหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะสงบนั้นโดยทั่วไปแล้วมักเริ่มที่ 0.6 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง และปรับความเข้มข้นโดยให้ขนาดยาอยู่ในช่วง 0.2 ถึง 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เพื่อให้ได้ผลทางคลินิกตามต้องการ ควรปรับอัตราความเร็วของการให้ยาเพื่อให้ได้ระดับภาวะสงบที่ต้องการ สำหรับการใช้เพื่อช่วยในการใส่ท่อหายใจด้วยวิธีการใช้ <b>fiberoptic</b> ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ตื่นตัว: แนะนำให้หยดยาเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษา</p>

ภาวะสงบในขนาด 0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง จนกว่าจะใส่ท่อหายใจได้สำเร็จ

**สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี:** ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.4)]

**สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติ:** ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.5) และเภสัชวิทยาคลินิก (13.3)]

### 5.3 การปรับขนาดยา

เนื่องจากอาจมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาทางเภสัชพลศาสตร์ จึงอาจจำเป็นต้องปรับลดขนาดยา Precedex หรือ ยากลุ่มยาสงบ ยากล่อมประสาท ยานอนหลับ หรือ opioids เมื่อใช้ร่วมกัน [ดูหัวข้อ อันตรกิริยาระหว่างยา (9.1)]

อาจจำเป็นต้องพิจารณาปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติและในผู้ป่วยสูงอายุ [ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (7.8) การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.5) เภสัชวิทยาคลินิก (13.3)]

### 5.4 การเตรียมสารละลาย

การจัดการยา Precedex จะต้องดำเนินการตามเทคนิคปราศจากเชื้ออย่างเคร่งครัดเสมอ

ควรตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาฉีดด้วยตาเพื่อหาสิ่งแปลกปลอมและการเปลี่ยนสี ก่อนเปิดใช้ เมื่อไรก็ตามที่สามารถตรวจสอบสารละลายและภาชนะได้ ห้ามใช้หากผลิตภัณฑ์เปลี่ยนสีหรือหากพบว่ามือนูภาคตกตะกอน

ต้องเจือจาง Precedex ก่อนการใช้ด้วย 0.9% sodium chloride injection เพื่อให้ได้ความเข้มข้นที่ต้องการ (4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) วิธีการเตรียมสารละลายนั้นเหมือนกัน ไม่ว่าจะเป็นการเตรียมเพื่อใช้เป็นขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง หรือใช้ในการหยดยาเพื่อรักษาภาวะสงบ (maintenance infusion) ก็ตาม

ในการเตรียมยาสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ให้ดูดยาฉีด Precedex 2 มิลลิลิตร และผสมกับ 0.9% sodium chloride injection จำนวน 48 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้สารละลายที่มีปริมาตรทั้งหมด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน

### 5.5 การบริหารยาร่วมกับของเหลวอื่น

การให้ยา Precedex โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำนั้นไม่ควรใช้สายเดียวกับสายให้เลือดหรือพลาสมา เพราะยังไม่มีรายงานความเข้ากันได้

มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า Precedex ไม่สามารถเข้ากันได้เมื่อให้ร่วมกับยาดังต่อไปนี้: amphotericin B และ diazepam

มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า Precedex สามารถเข้ากันได้เมื่อให้ร่วมกับของเหลวที่ให้ทางหลอดเลือดดำดังต่อไปนี้:

- 0.9% sodium chloride ในน้ำ
- 5% dextrose ในน้ำ
- 20% mannitol
- Lactated Ringer's solution
- สารละลาย magnesium sulfate 100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร
- สารละลาย 0.3% potassium chloride

## 5.6 ความเข้ากันได้กับยารักษาโรค

จากการศึกษาความเข้ากันได้ พบว่ามีความเป็นไปได้ในการดูซึมของ Precedex เข้าสู่ยารักษาโรคบางชนิด แม้ว่า Precedex ต้องใช้ตามขนาดยาเพื่อให้ออกฤทธิ์ แนะนำให้ใช้อุปกรณ์การให้ยาที่ทำมาจากปะเก็นยางสังเคราะห์หรือยารักษาโรคที่ผ่านการเคลือบแล้ว

## 6 ข้อห้ามใช้

ไม่มี

## 7 คำเตือนและข้อควรระวัง

### 7.1 วิธีการใช้ยา

ควรให้ Precedex โดยผู้เชี่ยวชาญในการดูแลรักษาผู้ป่วยในหน่วย ICU หรือในห้องผ่าตัดเท่านั้น เนื่องจากต้องเป็นผู้ที่มีความรู้เกี่ยวกับผลฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Precedex เป็นอย่างดี ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยา Precedex จะต้องได้รับการเฝ้าระวังอย่างต่อเนื่อง

### 7.2 ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้าผิดปกติ และ Sinus Arrest

ในการใช้ยาทางคลินิก พบรายงานภาวะหัวใจเต้นช้าและ sinus arrest ได้บ่อยในผู้ป่วยอายุน้อย สุขภาพแข็งแรง ที่มี vagal tone สูง หรือในการรักษาบริการยาด้านวิธีต่าง ๆ รวมทั้งการบริการยาทางหลอดเลือดดำเร็ว ๆ ไม่ว่าจะเป็นการผสมสารน้ำ และให้เร็ว ๆ หรือการให้เป็น bolus dose

มีรายงานการเกิดความดันเลือดต่ำและหัวใจเต้นช้าผิดปกติที่เกิดจากการให้ยา Precedex โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ ในบางกรณีนั้นส่งผลให้เกิดการเสียชีวิต ถ้าจำเป็นต้องดูแลรักษาทางการแพทย์ อาจลดหรือหยุดการให้ยา Precedex โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เพิ่มอัตราเร็วของของเหลวที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ยกขาให้สูงขึ้น และให้ยาที่เพิ่มความดันเลือด เนื่องจากยา Precedex อาจทำให้ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติที่ถูกระงับโดย

ประสาท vagus แยกแยะ แพทย์ควรเตรียมเพื่อให้การช่วยเหลือ ควรพิจารณาให้ยา anticholinergic ทางหลอดเลือดดำ (เช่น glycopyrrolate, atropine) เพื่อปรับ vagal tone ในการศึกษาทางคลินิกพบว่ายา glycopyrrolate หรือ atropine มีประสิทธิผลในการรักษาภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติที่เกิดจากยา Precedex อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายที่มีความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญนั้น จำเป็นต้องใช้มาตรการในการกระตุ้นชีพจรที่สูงกว่า

ควรระมัดระวังในการให้ยา Precedex กับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดรุนแรง (advanced heart block) และ/หรือภาวะหัวใจห้องล่างทำงานผิดปกติรุนแรง เนื่องจาก Precedex ทำให้ระบบประสาท sympathetic ทำงานน้อยลง คาดได้ว่าความดันเลือดต่ำและ/หรือหัวใจเต้นช้าผิดปกติจะเกิดมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะปริมาตรเลือดน้อย (hypovolemia) เบาหวาน ความดันเลือดสูงเรื้อรัง และในผู้ป่วยสูงอายุ

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีการใช้ยาขยายหลอดเลือดหรือ negative chronotropic agent อื่นร่วมกับ Precedex ไม่พบผลทางเภสัชพลศาสตร์ของยาสะสมเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังเมื่อใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ Precedex

### 7.3 ภาวะความดันเลือดสูงชั่วคราว

โดยส่วนมาก พบภาวะความดันเลือดสูงชั่วคราวเกิดขึ้นในระหว่างการให้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำที่เกี่ยวข้องกับผลในการทำให้เส้นเลือดส่วนปลายบีบตัวในช่วงแรกของยา Precedex โดยทั่วไปแล้ว ไม่จำเป็นต้องรักษาภาวะความดันเลือดสูงชั่วคราว เพียงแต่อาจต้องลดอัตราเร็วในการหยุดขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงเข้าหลอดเลือดดำ

### 7.4 การปลุกให้ตื่นได้

พบว่าสามารถปลุกผู้ป่วยบางคนที่ได้รับ Precedex ให้ตื่นได้ และมีสภาวะตื่นตัวเมื่อถูกกระตุ้น ไม่ควรพิจารณาว่าการที่ผู้ป่วยมีสภาวะเช่นนี้เพียงอย่างเดียวว่าเป็นหลักฐานของการขาดประสิทธิผลเมื่อไม่มีอาการแสดงและอาการทางคลินิกอื่น ๆ

### 7.5 การถอนยา

#### การทำให้สงบในหน่วย ICU

เมื่อให้ยาเป็นเวลานานสูงสุด 7 วัน ไม่ว่าจะมิขนาดยาใดก็ตาม อาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ได้รับ Precedex จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 5) ประสบกับเหตุการณ์อย่างน้อยที่สุด 1 เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการถอนยาภายในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังจากหยุดยาที่ศึกษาและอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ได้รับ Precedex จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 3) ประสบกับเหตุการณ์อย่างน้อยที่สุด 1 เหตุการณ์ใน 24 ถึง 48 ชั่วโมงหลังจากที่หยุดยาที่ศึกษา เหตุการณ์ที่พบบ่อยที่สุดคือ คลื่นไส้ อาเจียน และกระสับกระส่าย

ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติและความดันเลือดสูงที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาใน 48 ชั่วโมงหลังจากที่หยุดยาที่ศึกษานั้นเกิดขึ้นที่ความถี่น้อยกว่าร้อยละ 5 มีข้อบ่งชี้ให้รักษาแบบประคับประคอง หากเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ และ/หรือความดันเลือดสูงหลังการหยุดยา Precedex แล้ว

### การทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ

ไม่พบอาการถอนยาหลังจากการหยุดให้ยา Precedex เข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลาสั้น (น้อยกว่า 6 ชั่วโมง) ในอาสาสมัครผู้ใหญ่

## 7.6 ความทนต่อยาและความชินยารวดเร็ว (tachyphylaxis)

การใช้ dexmedetomidine นานกว่า 24 ชั่วโมงพบว่ามีอาการเกี่ยวกับความทนต่อยาและความชินยารวดเร็ว และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นที่มีความสัมพันธ์กับขนาดยา [ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (8.1)]

## 7.7 ภาวะไข้สูงหรือไข้

Precedex อาจชักนำให้เกิดภาวะไข้สูงหรือไข้ ซึ่งอาจต่อต้านวิธีการลดอุณหภูมิของร่างกายแบบเดิม เช่น การให้สารน้ำที่ได้รับการแช่เย็นทางหลอดเลือดดำและการให้ยาลดไข้ หยุดยา Precedex หากสงสัยว่าเกิดภาวะไข้สูงหรือไข้ที่เกี่ยวข้องกับยาและตรวจติดตามอาการของผู้ป่วยจนกว่าอุณหภูมิของร่างกายจะกลับสู่ปกติ

## 7.8 ตับทำงานบกพร่อง

ควรพิจารณาลดขนาดยา Precedex ในผู้ป่วยตับทำงานบกพร่อง เนื่องจากการกำจัดยา Precedex ในร่างกายจะลดลงตามความรุนแรงของภาวะตับบกพร่อง [ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (5.2, 5.3)]

## 8 อาการไม่พึงประสงค์

### 8.1 ประสพการณ์จากการศึกษาทางคลินิก

เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกต่าง ๆ ได้รับการดำเนินการภายใต้สภาวะที่แตกต่างกันอย่างมาก อันตรกิริยาที่พบในการศึกษาทางคลินิกของยาจึงไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกับอัตราต่าง ๆ ในการศึกษาทางคลินิกของยาอีกชนิดหนึ่งได้และอาจไม่สะท้อนถึงอัตราต่าง ๆ ที่พบในเวชปฏิบัติ

การใช้ยา Precedex มีความเกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงดังต่อไปนี้:

- ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้าผิดปกติ และ sinus arrest [ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (7.2)]
- ความดันเลือดสูงชั่วคราว [ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (7.3)]

อาการไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาที่พบบ่อยที่สุด และเกิดขึ้นในผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 2 ทั้งในการศึกษาในหน่วย ICU และการทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ รวมถึงอาการความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้าผิดปกติ และปากแห้ง

### การทำให้สงบในหน่วย ICU

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ได้จากการทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการหยด Precedex เข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเพื่อทำให้สงบในหน่วย ICU ซึ่งผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 1,007 คนได้รับยา Precedex ขนาดยารวมเฉลี่ยคือ 7.4 ไมโครกรัม/กิโลกรัม (ช่วง: 0.8 ถึง 84.1) ขนาดยาเฉลี่ยต่อชั่วโมง คือ 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ช่วง: 0.1 ถึง 6.0) และระยะเวลาการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเฉลี่ย คือ 15.9 ชั่วโมง (ช่วง: 0.2 ถึง 157.2) ประชากรมีอายุระหว่าง 17 ถึง 88 ปี โดยร้อยละ 43 มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ร้อยละ 77 เป็นผู้ชาย และร้อยละ 93 เป็นชนผิวดำ อาการไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาและมีอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 2 ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดบ่อยที่สุดคือ ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้าผิดปกติ และปากแห้ง [ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (7.2)]

**ตารางที่ 2: อาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 2 ในประชากรผู้ใหญ่ที่ทำให้สงบในหน่วย ICU น้อยกว่า 24 ชั่วโมง\***

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	กลุ่มที่ได้รับ Precedex ทั้งหมด (N=1007) (%)	กลุ่มที่ถูกสุ่มให้ Precedex (N=798) (%)	กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=400) (%)	กลุ่มที่ได้รับ propofol (N= 188) (%)
ความดันเลือดต่ำ	25%	24%	12%	13%
ความดันเลือดสูง	12%	13%	19%	4%
คลื่นไส้	9%	9%	9%	11%
หัวใจเต้นช้าผิดปกติ	5%	5%	3%	0
Atrial fibrillation (หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว)	4%	5%	3%	7%
ไข้	4%	4%	4%	4%
ปากแห้ง	4%	3%	1%	1%
อาเจียน	3%	3%	5%	3%
ปริมาตรเลือดน้อย	3%	3%	2%	5%
Atelectasis	3%	3%	3%	6%
น้ำซึมซ่านในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion)	2%	2%	1%	6%
กระสับกระส่าย	2%	2%	3%	1%
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	2%	2%	4%	1%
โลหิตจาง	2%	2%	2%	2%



เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	กลุ่มที่ได้รับ Precedex ทั้งหมด (N=1007) (%)	กลุ่มที่ถูกสุ่มให้ ได้รับ Precedex (N=798) (%)	กลุ่มที่ได้รับยา หลอก (N=400) (%)	กลุ่มที่ได้รับ propofol (N= 188) (%)
ไข้สูง	2%	2%	3%	0
หนาวสั่น	2%	2%	3%	2%
น้ำตาลในเลือดสูง	2%	2%	2%	3%
ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย	2%	2%	2%	3%
เลือดออกหลังทำหัตถการ	2%	2%	3%	4%
ภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema)	1%	1%	1%	3%
ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ	1%	1%	0	2%
ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis)	1%	1%	1%	2%
ปัสสาวะลดลง	1%	1%	0	2%
Sinus tachycardia	1%	1%	1%	2%
หัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติ	<1%	1%	1%	5%
หายใจมีเสียงหวีด	<1%	1%	0	2%
แขนขาบวมน้ำ	<1%	0	1%	2%

\* อาสาสมัคร 26 รายในกลุ่มที่ได้รับ Precedex ทั้งหมดและอาสาสมัคร 10 รายในกลุ่มที่ถูกสุ่มให้ได้รับ Precedex ได้รับยานานกว่า 24 ชั่วโมง

นอกจากนั้น ข้อมูลปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ยังได้มาจากการวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับการหยุด Precedex เข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีกลุ่มที่ควบคุมโดยยาหลอก เพื่อให้สงบในหน่วย ICU ฝ่ายศัลยกรรม ซึ่งผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 387 รายได้รับ Precedex เป็นเวลาน้อยกว่า 24 ชั่วโมง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาที่พบบ่อยที่สุดนั้นรวมไปถึง ความดันเลือดต่ำ ความดันเลือดสูง คลื่นไส้ หัวใจเต้นช้าผิดปกติ มีไข้ อาเจียน ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ และโลหิตจาง (ดู ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาซึ่งเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วย dexmedetomidine ทั้งหมดในการศึกษาแบบสุ่ม ควบคุมโดยยาหลอกที่ให้ยาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องน้อยกว่า 24 ชั่วโมงเพื่อให้สงบในหน่วย ICU**

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	กลุ่มที่ถูกสุ่มให้ได้รับ dexmedetomidine (N = 387)	ยาหลอก (N = 379)
ความดันเลือดต่ำ	28%	13%
ความดันเลือดสูง	16%	18%
คลื่นไส้	11%	9%
หัวใจเต้นช้าผิดปกติ	7%	3%
ไข้	5%	4%
อาเจียน	4%	6%
atrial fibrillation (หัวใจห้องบนเต้นแผ่ว ระรัว)	4%	3%
ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย	4%	4%
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	3%	5%
เลือดออก	3%	4%
โลหิตจาง	3%	2%
ปากแห้ง	3%	1%
แข็งทื่อ	2%	3%
กระสับกระส่าย	2%	3%
ไข้สูงเกิน (hyperpyrexia)	2%	3%
อาการปวด	2%	2%
ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก (hyperglycemia)	2%	2%
ภาวะเลือดเป็นกรด	2%	2%
น้ำขุ่นข่านในช่องเยื่อหุ้มปอด	2%	1%
ภาวะปัสสาวะน้อย (oliguria)	2%	<1%
กระหายน้ำ	2%	<1%

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม มีการเปรียบเทียบ Precedex กับ midazolam สำหรับการทำให้สงบในหน่วย ICU เป็นเวลานานกว่า 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dexmedetomidine หรือ midazolam ในการศึกษาระยะยาวแบบสุ่มที่มีตัวเปรียบเทียบเป็นยาที่มีฤทธิ์ โดยการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดอย่างต่อเนื่องเพื่อทำให้สงบในหน่วย ICU นั้นได้แสดงไว้ในตารางที่ 4 จำนวน (%) ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการเพิ่มขึ้นของเหตุการณ์ไม่พึง

ประสงค์ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาและขึ้นอยู่กับขนาดยาโดยแยกตามช่วงอัตราของขนาดยาที่ปรับแล้วในกลุ่มที่ได้รับ Precedex ได้แสดงไว้ในตารางที่ 5

**ตารางที่ 4: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วย dexmedetomidine หรือ midazolam ในการศึกษาาระยะยาวแบบสุ่มที่มีตัวเปรียบเทียบเป็นยาที่มีฤทธิ์ โดยการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเพื่อทำให้สงบในหน่วย ICU**

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	Dexmedetomidine (N = 244)	Midazolam (N = 122)
ความดันเลือดต่ำ <sup>1</sup>	56%	56%
ความดันเลือดต่ำที่ต้องการการดูแลรักษา	28%	27%
หัวใจเต้นช้าผิดปกติ <sup>2</sup>	42%	19%
หัวใจเต้นช้าผิดปกติที่ต้องการการดูแลรักษา	5%	1%
ความดันเลือดซิสโตลิกสูง (systolic hypertension) <sup>3</sup>	28%	42%
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ <sup>4</sup>	25%	44%
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติที่ต้องการการดูแลรักษา	10%	10%
ความดันเลือดไดแอสโตลิกสูง (diastolic hypertension) <sup>3</sup>	12%	15%
ความดันเลือดสูง <sup>3</sup>	11%	15%
ความดันเลือดสูงที่ต้องการการดูแลรักษา <sup>4</sup>	19%	30%
ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ	9%	13%
ไข้	7%	2%
กระสับกระส่าย	7%	6%
ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก	7%	2%
ท้องผูก	6%	6%
ภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย	5%	6%
ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว	5%	3%
ภาวะไตวายเฉียบพลัน	2%	1%
กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome)	2%	1%
อาการบวมทั่วร่างกาย	2%	6%
ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ	1%	7%

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	Dexmedetomidine (N = 244)	Midazolam (N = 122)
(hypomagnesemia)		

- † รวมไปถึงความดันเลือดสูงทุกประเภท
- 1 ความดันเลือดต่ำได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์ให้เป็นความดันเลือดซิสโตลิกที่มีค่าต่ำกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท หรือค่าความดันเลือดไดแอสโตลิกที่มีค่าต่ำกว่า 50 มิลลิเมตรปรอท หรือในเชิงเปรียบเทียบให้ต่ำกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
  - 2 หัวใจเต้นช้าผิดปกติได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์ให้เป็น น้อยกว่า 40 ครั้งต่อนาที หรือในเชิงเปรียบเทียบให้ต่ำกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
  - 3 ความดันเลือดสูงได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์ให้เป็นความดันเลือดซิสโตลิกสูงกว่า 180 มิลลิเมตรปรอท หรือค่าความดันเลือดไดแอสโตลิกที่มีค่าสูงกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท หรือในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น สูงกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
  - 4 หัวใจเต้นเร็วผิดปกติได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์ให้เป็น มากกว่า 120 ครั้งต่อนาที หรือในเชิงเปรียบเทียบ สูงกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้เกิดขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 2 ถึง 5 สำหรับกลุ่มที่ได้รับ Precedex และ midazolam ตามลำดับ: ภาวะไตวายเฉียบพลัน (ร้อยละ 2.5, ร้อยละ 0.8) กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (ร้อยละ 2.5, ร้อยละ 0.8) และระบบทางเดินหายใจล้มเหลว (ร้อยละ 4.5, ร้อยละ 3.3)

**ตารางที่ 5: จำนวน (%) ของอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาเพิ่มขึ้น และมีความสัมพันธ์กับขนาดยา โดยแยกตามช่วงอัตราของขนาดยาที่ปรับแล้วในกลุ่มที่ได้รับ**

Precedex			
Precedex ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง			
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	≤0.7* (N = 95)	>0.7 to ≤1.1* (N = 78)	>1.1* (N = 71)
ท้องผูก	6%	5%	14%
กระสับกระส่าย	5%	8%	14%
วิตกกังวล	5%	5%	9%
แขนขาบวม	3%	5%	7%
หัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัว (atrial fibrillation)	2%	4%	9%
ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว	2%	6%	10%
กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน	1%	3%	9%

\* ขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง (maintenance dose) เจลี่ยตลอดช่วงการให้ยาที่ใช้ในการศึกษาทั้งหมด

### การทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ได้จากการศึกษา 2 การศึกษาสำหรับการทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ [ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก (13.2)] ซึ่งผู้ป่วยผู้ใหญ่ 318 คนได้รับยา Precedex ขนาดยารวมเฉลี่ย คือ 1.6 ไมโครกรัม/กิโลกรัม (ช่วง: 0.5 ถึง 6.7) ขนาดยาเฉลี่ยต่อชั่วโมง คือ 1.3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ช่วง: 0.3 ถึง 6.1) และระยะเวลาหยุดยาเข้าหลอดเลือดเฉลี่ยคิดเป็น 1.5 ชั่วโมง (ช่วง: 0.1 ถึง 6.2) ประชากรมีอายุระหว่าง 18 ถึง 93 ปี โดยมี ASA ระดับ I-IV ผู้ป่วยร้อยละ 30 มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ร้อยละ 52 เป็นผู้ชาย และร้อยละ 61 เป็นชนผิวดำ

อาการไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยามีอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 2 ดังที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 6 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้าผิดปกติ และปากแห้ง [ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (7.2)] เกณฑ์เฉพาะที่กำหนดไว้ล่วงหน้าของสัญญาณชีพที่ต้องรายงานเป็นอาการไม่พึงประสงค์ได้แจ้งไว้ตามท้ายตาราง การลดลงของอัตราการหายใจและภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยที่เกิดขึ้นมีความคล้ายคลึงกันทั้งในกลุ่มที่ได้รับ Precedex และกลุ่มเปรียบเทียบในทั้งสองการศึกษา

**ตารางที่ 6: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 2 ในประชากรที่ทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ**

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	Precedex (N = 318) (%)	ยาหลอก (N = 113) (%)
ความดันเลือดต่ำ <sup>1</sup>	54%	30%
กดการหายใจ (respiratory depression) <sup>2</sup>	37%	32%
หัวใจเต้นช้าผิดปกติ <sup>3</sup>	14%	4%
ความดันเลือดสูง <sup>4</sup>	13%	24%
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ <sup>5</sup>	5%	17%
คลื่นไส้	3%	2%
ปากแห้ง	3%	1%
ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย <sup>6</sup>	2%	3%
การหายใจช้า	2%	4%

<sup>1</sup> ความดันเลือดต่ำได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น ความดันเลือดซิสโตลิกอยู่ที่น้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอทหรือต่ำกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 หรือความดันเลือดไดแอสโตลิกอยู่ที่น้อยกว่า 50 มิลลิเมตรปรอท

<sup>2</sup> กดการหายใจได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น อัตราการหายใจ (RR) น้อยกว่า 8 ครั้งต่อนาทีหรือลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าตั้งต้น

- 3 หัวใจเต้นช้าผิดปกติได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น น้อยกว่า 40 ครั้งต่อนาที หรือต่ำกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
- 4 ความดันเลือดสูงได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น ความดันเลือดซิสโตลิกมากกว่า 180 มิลลิเมตรปรอทหรือสูงกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 หรือความดันเลือดไดแอสโตลิกมากกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท
- 5 หัวใจเต้นเร็วผิดปกติได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น มากกว่า 120 ครั้งต่อนาที หรือสูงกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
- 6 ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น SpO<sub>2</sub> น้อยกว่าร้อยละ 90 หรือลดลงร้อยละ 10 จากค่าตั้งต้น

## 8.2 ประสพการณ์หลังยาว่างจำหน่าย

อาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้พบภายหลังยา Precedex ได้รับอนุมัติให้วางจำหน่าย เนื่องจากอาการเหล่านี้ได้รับรายงานโดยสมัครใจจากประชากรอิสระจำนวนไม่แน่นอน บางครั้งจึงเป็นไปได้ที่จะประมาณการความถี่ของการเกิดอาการหรือระบุความสัมพันธ์กับการได้รับยานี้ได้อย่างน่าเชื่อถือ

ความดันเลือดต่ำและหัวใจเต้นช้าผิดปกติเป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดจากการใช้ยา Precedex ในระหว่างช่วงหลังจากที่ยาได้รับอนุมัติให้วางจำหน่าย

### ตารางที่ 7: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยา Precedex หลังจากที่ยาได้รับอนุมัติให้วางจำหน่าย

ระบบร่างกาย	อาการที่เกิด
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	โลหิตจาง
ความผิดปกติทางหัวใจ	หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัว (atrial fibrillation) atrioventricular block หัวใจเต้นช้าผิดปกติ หัวใจหยุดทำงาน (cardiac arrest) ความผิดปกติทางหัวใจ extrasystoles กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด ภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดจังหวะ (supraventricular tachycardia) หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ หัวใจห้องล่างเต้นไม่เป็นจังหวะ (ventricular arrhythmia) หัวใจห้องล่างเต้นเร็วกว่าปกติ (ventricular tachycardia)
ความผิดปกติของตา	Photopsia การมองเห็นผิดปกติ
ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร	ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่ฉีดยา	หนาวสั่น ไข้สูง อาการปวด มีไข้สูงเกิน กระจายน้ำ
ความผิดปกติของตับและระบบน้ำดี	ตับทำงานผิดปกติ บิลิรูบินสูงในกระแสเลือด

## ตารางที่ 7: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยา Precedex หลังจากที่ยาได้รับอนุมัติให้วางจำหน่าย

ระบบร่างกาย	อาการที่เกิด
	(hyperbilirubinemia)
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น ยูเรียในเลือดเพิ่มขึ้น electrocardiogram T wave inversion gammaglutamyltransferase เพิ่มขึ้น electrocardiogram QT นานขึ้น
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ภาวะเลือดเป็นกรด โปแตสเซียมในเลือดสูง ภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย ปริมาตรเลือดน้อย ภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia)
ความผิดปกติในระบบประสาท	ชัก มีเนื้องอก ปวดศีรษะ ปวดประสาท ประสาทอักเสบ พุดผิดปกติ
ความผิดปกติทางจิตเวช	กระสับกระส่าย สับสน เพ้อคลั่ง ประสาทหลอน ภาพลวงตา
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ	ภาวะปัสสาวะน้อย ภาวะปัสสาวะมาก (polyuria)
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจช่องอก และอวัยวะระหว่างปอด	Apnea หลอดลมหดเกร็ง หายใจลำบาก hypercapnia ภาวะระบายนหายใจพร่อง (hypoventilation) ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย pulmonary congestion ภาวะ respiratory acidosis
ความผิดปกติของผิวหนังและหนังกำพร้า	เหงื่อออกมาก (hyperhidrosis) คัน ผื่น ลมพิษ
หัตถการที่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัดและการแพทย์	การระงับความรู้สึกตื้น (light anesthesia)
ความผิดปกติของหลอดเลือด	ความดันเลือดเปลี่ยนแปลงขึ้นลง เลือดออก ความดันเลือดสูง ความดันเลือดต่ำ

## 9 อันตรกิริยาระหว่างยา

### 9.1 ยาระงับความรู้สึก ยาทำให้สงบ ยานอนหลับ ยากลุ่ม Opioid

การให้ยา Precedex ร่วมกับยาระงับความรู้สึก ยาทำให้สงบ ยานอนหลับ และยากลุ่ม opioid อาจจะทำให้ผลของยาเพิ่มขึ้น การศึกษาเฉพาะได้ยืนยันถึงผลของเหล่านี้ร่วมกับ sevoflurane, isoflurane, propofol, alfentanil และ midazolam พบว่าไม่มีปฏิกริยาต่อกันทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง Precedex กับ isoflurane, propofol, alfentanil และ midazolam แต่อย่างไรก็ตามอาจมีปฏิกริยาต่อกันทางเภสัชพลศาสตร์เมื่อให้ยา ร่วมกับ Precedex จึงอาจต้องลดขนาดยาของ Precedex หรือยาระงับความรู้สึก ยาทำให้สงบ ยานอนหลับ และยากลุ่ม opioid ที่ให้ร่วมกัน

## 9.2 ย้ายบั๊ยงักล้ามเนื้อประสาท

ในการศึกษาหนึ่งซึ่งทำการศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดี 10 คน โดยการให้ยา Precedex เป็นเวลา 45 นาทีที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมา คือ 1 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อให้ยา rocuronium ร่วมด้วย ไม่พบการเพิ่มต่อผลการย้ายบั๊ยงักล้ามเนื้อประสาทที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

## 10 การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

### 10.1 สตรีตั้งครรภ์

#### สรุปข้อมูลความเสี่ยง

ข้อมูลที่มีอยู่จากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการตีพิมพ์และรายงานผู้ป่วยตลอดช่วงหลายทศวรรษของการใช้ยา dexmedetomidine ที่ให้ทางหลอดเลือดดำในระหว่างตั้งครรภ์ไม่ได้ระบุถึงความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดที่รุนแรงและการแท้งที่เกี่ยวข้องกับยา อย่างไรก็ตาม การสัมผัสยาที่ได้รายงานนั้นพบว่าเกิดขึ้นหลังช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ข้อมูลที่มีอยู่ส่วนใหญ่มาจากการศึกษาที่มีการสัมผัสยาที่เกิดขึ้นในขณะที่ทำการผ่าท้องทำคลอด และการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้ระบุถึงผลไม่พึงประสงค์ที่มีต่อมารดาหรือการประเมินสภาพทารกแรกเกิด (Apgar score) ข้อมูลที่มีอยู่บ่งชี้ว่า dexmedetomidine สามารถผ่านรกได้

ในการศึกษาการสืบพันธุ์ในสัตว์ พบว่าเกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในท้องซึ่งลดความอยู่รอดได้ของตัวอ่อนในท้องลงและลดจำนวนตัวอ่อนในท้องที่มีชีวิตรอดจากการให้ยา dexmedetomidine โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังแก่หนูแรทที่ตั้งท้องในระหว่างช่วงสร้างอวัยวะที่ขนาดยา 17.8 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ (maximum recommended human dose [MRHD]) 1.8 เท่า

ความเป็นพิษทางด้านพัฒนาการ (น้ำหนักตัวของลูกสัตว์ช่วงอายุน้อยและน้ำหนักตัวของลูกสัตว์ช่วงโตเต็มวัยต่ำ การทำงานของกล้ามเนื้อ (grip strength) ของลูกสัตว์รุ่น F1 ลดลง อัตราการสูญเสียตัวอ่อนในระยะฝังตัวช่วงแรกเพิ่มขึ้น และการมีชีวิตรอดของลูกสัตว์รุ่นที่สองลดลง) เกิดขึ้นเมื่อหนูแรทที่ตั้งท้องได้รับยา dexmedetomidine โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่ขนาดยาดำกว่าขนาดยาทางคลินิกในช่วงทำของการตั้งท้องไปจนถึงช่วงให้นมและหย่านม (ดูหัวข้อ ข้อมูล)

ยังไม่ทราบความเสี่ยงที่ไม่อาจหลีกเลี่ยงได้ของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดที่รุนแรงและการแท้งซึ่งได้ประมาณการไว้สำหรับกลุ่มประชากรที่ระบุ ทุกการตั้งครรภ์ล้วนมีความเสี่ยงที่ไม่อาจหลีกเลี่ยงได้ของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด การเสียชีวิตในครรภ์ หรือผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ในกลุ่มประชากรทั่วไปในสหรัฐอเมริกา ความเสี่ยงที่ไม่อาจหลีกเลี่ยงได้ของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดที่รุนแรงและการแท้งซึ่งได้ประมาณการไว้ในการตั้งครรภ์ที่มีการยืนยันทางคลินิกอยู่ที่ร้อยละ 2-4 และร้อยละ 15-20 ตามลำดับ

#### ข้อมูล



## ข้อมูลในสัตว์

การเพิ่มขึ้นของการสูญเสียตัวอ่อนหลังระยะการฝังตัวและจำนวนตัวอ่อนในท้องที่มีชีวิตรอดลดลงในสภาวะที่มีความเป็นพิษในตัวแม่ (นั่นคือ น้ำหนักตัวลดลง) มีการบันทึกไว้ในการศึกษาพัฒนาการของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องของหนูแรท ซึ่งหนูแรทเพศเมียที่ตั้งท้องได้รับยา dexmedetomidine โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่ขนาดยา 200 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน (เทียบเท่ากับ 1.8 เท่าของขนาดยา MRHD ทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 17.8 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยพิจารณาจากพื้นผิวของร่างกาย [BSA]) ในระหว่างช่วงการสร้างอวัยวะ (จากอายุครรภ์วันที่ [gestation day (GD)] 6 ถึง 15) ไม่มีรายงานพบการเกิดสภาพวิรูป

ไม่พบสภาพวิรูปหรือความเป็นพิษต่อเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องในการศึกษาพัฒนาการของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องของกระต่าย ซึ่งกระต่ายเพศเมียที่ตั้งท้องได้รับ dexmedetomidine ทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยาสูงถึง 96 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน (ครึ่งหนึ่งของการสัมผัสยาในมนุษย์ที่ขนาดยา MRHD โดยประมาณ โดยอิงจาก AUC) ในระหว่างช่วงการสร้างอวัยวะ (GD 6 ถึง 18)

มีรายงานพบน้ำหนักตัวของลูกสัตว์ช่วงอายุน้อยและลูกสัตว์ช่วงโตเต็มวัย และการทำงานของกล้ามเนื้อลดลงในการศึกษาความเป็นพิษทางด้านพัฒนาการในหนูแรท ซึ่งหนูแรทเพศเมียที่ตั้งท้องได้รับยา dexmedetomidine โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ที่ขนาดยา 8 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน (0.07 เท่าของขนาดยา MRHD โดยพิจารณาจาก BSA) ในระหว่างช่วงท้ายของการตั้งท้องไปจนถึงช่วงให้นมและหย่านม (GD 16 ถึงช่วงหลังตกลูกวันที่ [post-natal day (PND)] 25) การลดลงของการมีชีวิตรอดของลูกสัตว์รุ่นที่สองและการเพิ่มขึ้นของการสูญเสียตัวอ่อนในระยะฝังตัวช่วงแรก ร่วมกับการมีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อล่าช้า เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาที่ขนาดยา 32 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน (เทียบเท่ากับขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาทางคลินิก โดยพิจารณาตาม BSA) เมื่อลูกสัตว์รุ่นแรกได้รับอนุญาตให้ผสมพันธุ์ การศึกษานี้ได้จำกัดการให้ยาจากช่วงที่กระดุกเพดานแข็งปิด (GD 15 ถึง 18) ไปจนถึงช่วงหย่านมแทนที่จะให้ยาจากช่วงการฝังตัวของตัวอ่อน (GD 6 ถึง 7) ไปจนถึงช่วงหย่านม (PND 21)

ในการศึกษาในหนูแรทที่ตั้งท้อง พบว่า dexmedetomidine มีการซึมผ่านรกเมื่อให้ยา dexmedetomidine ที่ติดฉลากรังสีโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังหนูแรท

## **10.2 การให้นมบุตร**

### สรุปข้อมูลความเสี่ยง

งานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่รายงานว่าพบ dexmedetomidine ในน้ำนมมนุษย์หลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (ดูหัวข้อ ข้อมูล) ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ dexmedetomidine ที่มีต่อทารกที่กินนมแม่หรือผลที่มีต่อการผลิตน้ำนม แนะนำให้สตรีคอยสังเกตถึงอารมณ์หงุดหงิดของทารกที่กินนมแม่ ควรพิจารณาถึงประโยชน์ด้านพัฒนาการและสุขภาพของการให้นมบุตรร่วมกับความจำเป็นทางคลินิกของมารดาในการใช้ Precedex ตลอดจนผลไม่พึงประสงค์ใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ Precedex ที่มีต่อทารกที่กินนมแม่หรือจากมีภาวะพื้น

หลัง

## ข้อมูล

ในการศึกษาทางคลินิกที่ได้รับการตีพิมพ์สองการศึกษา ผู้หญิง 14 รายได้รับ dexmedetomidine ทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 6 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลา 10 นาทีหลังคลอดบุตร แล้วตามด้วยการให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่องที่ขนาดยา 0.2–0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง ได้ทำการเก็บตัวอย่างน้ำนมและเลือดของมารดาที่ 0, 6, 12 และ 24 ชั่วโมงหลังหยุดยา dexmedetomidine ได้ตรวจพบความเข้มข้นของ dexmedetomidine ในพลาสมาและในน้ำนมจนถึง 6 ชั่วโมงในผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ และจนถึง 12 ชั่วโมงในผู้เข้าร่วมการศึกษาหนึ่งราย และตรวจไม่พบยาในผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายที่ 24 ชั่วโมง อัตราส่วนของน้ำนมเทียบกับพลาสมาจากความเข้มข้นในนมแม่และพลาสมาคู่ต่าง ๆ ในแต่ละจุดเวลาอยู่ในช่วงจาก 0.53 ถึง 0.95 ค่าปริมาณยาที่ทารกได้รับผ่านทางน้ำนม (relative infant dose) ประมาณการอยู่ในช่วงจากร้อยละ 0.02 ถึง 0.098

### 10.3 การใช้ในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลสำหรับการใช้เพื่อทำให้สงบก่อนการทำหัตถการหรือการทำให้สงบในหน่วย ICU ในผู้ป่วยเด็ก มีการดำเนินการศึกษาที่ปกปิดผู้ประเมินหนึ่งการศึกษาในผู้ป่วยเด็กและการศึกษาแบบเปิดฉลากสองการศึกษาในเด็กแรกเกิดเพื่อประเมินประสิทธิผลในการทำให้สงบในหน่วย ICU การศึกษาเหล่านี้ไม่ตรงตามเกณฑ์ของจุดยุติปฐมภูมิเชิงประสิทธิผลของการศึกษา และข้อมูลความปลอดภัยที่ยืนยันไม่เพียงพอต่อการระบุลักษณะความปลอดภัยของ Precedex สำหรับประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ยาร้อยละครบถ้วนสมบูรณ์ ยังไม่มีผลการประเมินการใช้ Precedex สำหรับการทำให้สงบก่อนการทำหัตถการในผู้ป่วยเด็ก

### 10.4 การใช้ในผู้สูงอายุ

#### การทำให้สงบในหน่วย ICU

ผู้ป่วยทั้งหมด 729 คนในการศึกษาทางคลินิกมีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยทั้งหมด 200 คนมีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีนั้นพบอุบัติการณ์เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติและความดันเลือดต่ำสูงขึ้นหลังจากที่ได้รับ Precedex [ดูหัวข้อ ค่าเตือนและข้อควรระวัง (7.2)] ดังนั้น อาจพิจารณาลดขนาดยาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี [ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (5.2) และเภสัชวิทยาคลินิก (13.3)]

#### การทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ

ผู้ป่วยทั้งหมด 131 คนในการศึกษาทางคลินิกมีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยทั้งหมด 47 คนมีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป พบว่าเกิดความดันเลือดต่ำในอัตราที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Precedex ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 72) และอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 74) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี (ร้อยละ 47) ดังนั้นจึงแนะนำให้ลดขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง เป็น 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม โดยให้ยาเป็นเวลา 10 นาที และควรพิจารณาลดขนาดยาที่ให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะสงบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า

65 ปี

## 10.5 ตับบกพร่อง

เนื่องจากการกำจัดยา Precedex ลดลงตามความรุนแรงที่เพิ่มขึ้นของภาวะตับบกพร่อง จึงควรพิจารณาปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง [ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (5.2) และเภสัชวิทยาคลินิก (13.3)]

## 11 การใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยา

### 11.1 สารเคมีควบคุม

Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) ไม่ใช่สารเคมีควบคุม

### 11.2 การติดยา

ยังไม่มีการศึกษาถึงความเป็นไปได้ของการติดยา Precedex ในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาในสัตว์ฟันแทะและสัตว์กลุ่มไพรเมต พบว่ายา Precedex มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาใกล้เคียงกับการออกฤทธิ์ของยา clonidine จึงมีความเป็นไปได้ว่ายา Precedex อาจทำให้เกิดอาการถอนยาที่ใกล้เคียงกับอาการถอนยา clonidine ได้เมื่อหยุดยากระทันหัน [ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (7.5)]

## 12 การได้รับยาเกินขนาด

มีการศึกษาถึงความทนต่อยา Precedex หนึ่งในการศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดี โดยอาสาสมัครได้รับยาที่ขนาดยาที่แนะนำและสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำ คือ 0.2 ถึง 0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง พบความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดอยู่ที่ประมาณ 13 เท่าของค่าสูงสุดในช่วง therapeutic range ผลที่แสดงเด่นชัดที่สุดที่พบในอาสาสมัคร 2 รายที่ได้รับขนาดยาสูงสุด คือเกิด first degree atrioventricular block และ second degree heart block ไม่พบ hemodynamic compromise ซึ่ง atrioventricular block และ heart block สามารถหายได้เองภายใน 1 นาที

มีรายงานผู้ป่วยผู้ใหญ่ 5 รายได้รับยา Precedex เกินขนาดในการศึกษาการทำให้สงบในหน่วย ICU ไม่มีรายงานอาการผิดปกติในผู้ป่วย 2 รายจากผู้ป่วยเหล่านี้ ซึ่งผู้ป่วยคนหนึ่งได้รับขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงที่ขนาด 2 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที (ขนาดยา 2 เท่าของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ) และผู้ป่วยอีกคนหนึ่งได้รับยาเพื่อรักษาภาวะสงบโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำที่ขนาด 0.8 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยอีก 2 รายที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้น 2 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาทีมีอาการหัวใจเต้นช้าผิดปกติ และ/หรือความดันเลือดต่ำ ส่วนผู้ป่วย 1 รายสุดท้ายที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้นโดยฉีดหมดในครั้งเดียวของยา Precedex ที่ไม่ได้เจือจาง (19.4 ไมโครกรัม/กิโลกรัม) มีอาการหัวใจหยุดเต้น แต่ทำการแก้ไขคืนมาได้

## 13 เภสัชวิทยาคลินิก

### 13.1 กลไกการออกฤทธิ์

Precedex เป็น  $\alpha_2$ -adrenergic agonist ที่ออกฤทธิ์ที่ประสาทส่วนกลางซึ่งค่อนข้าง selective มีฤทธิ์ทำให้สงบ พบว่ามี  $\alpha_2$  selectivity ในสัตว์หลังจากที่ได้รับยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ในขนาดยาต่ำและปานกลาง (10-300 ไมโครกรัม/กิโลกรัม) พบว่ามีฤทธิ์ต่อทั้ง  $\alpha_1$  และ  $\alpha_2$  หลังจากที่ได้รับยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ในขนาดยาสูง (มากกว่าหรือเท่ากับ 1,000 ไมโครกรัม/กิโลกรัม) หรือการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว

### 13.2 เภสัชพลศาสตร์

ในการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 10 คน (N=10) พบว่าอัตราการหายใจและการอิมตัวของออกซิเจนยังคงมีค่าอยู่ในขอบเขตปกติ และไม่พบหลักฐานการกดการหายใจ เมื่อได้รับยา Precedex โดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำที่ขนาดยาที่อยู่ภายในช่วงของขนาดยาที่แนะนำ (0.2-0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง)

### 13.3 เภสัชจลนศาสตร์

หลังจากที่ให้ dexmedetomidine ทางหลอดเลือดดำแล้ว พบว่าจะแสดงค่าบ่งชี้ทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ มีระยะการกระจายตัวอย่างรวดเร็ว โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการกระจายตัว ( $t_{1/2}$ ) ประมาณ 6 นาที ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ( $t_{1/2}$ ) ประมาณ 2 ชั่วโมง และปริมาตรการกระจายที่ระดับยาคงที่ (Vss) ประมาณ 118 ลิตร ค่าการกำจัดยาประมาณ 39 ลิตร/ชั่วโมง น้ำหนักร่างกายเฉลี่ยที่เกี่ยวข้องกับประมาณการของการกำจัดยานี้คือ 72 กิโลกรัม

Dexmedetomidine แสดงผล linear pharmacokinetics เมื่อให้ยาในช่วง 0.2 ถึง 0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เมื่อให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำนานสุดถึง 24 ชั่วโมง ตารางที่ 8 แสดงค่าบ่งชี้ทางเภสัชจลนศาสตร์หลักเมื่อให้ Precedex โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ (หลังจากที่ให้ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสม) ที่อัตราการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะสงบที่ 0.17 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ความเข้มข้นของยาในพลาสมาเป้าหมายอยู่ที่ 0.3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) เป็นเวลา 12 และ 24 ชั่วโมง 0.33 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ความเข้มข้นของยาในพลาสมาเป้าหมายอยู่ที่ 0.6 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) เป็นเวลา 24 ชั่วโมงและ 0.70 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ความเข้มข้นของยาในพลาสมาเป้าหมายอยู่ที่ 1.25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

ตารางที่ 8: ค่าบ่งชี้ทางเภสัชจลนศาสตร์เฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

พารามิเตอร์	ขนาดยาเริ่มต้นที่ให้โดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในปริมาณสูง (นาฬิกา)/ระยะเวลาของการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ (ชั่วโมง)			
	10 นาที/	10 นาที/	10 นาที/	35 นาที/

	12 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
	ความเข้มข้นเป้าหมายของ dexmedetomidine ในพลาสมา (นาโนกรัม/มิลลิลิตร) และขนาดยา (ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง)			
	0.3/0.17	0.3/0.17	0.6/0.33	1.25/0.70
<b>t<sub>1/2</sub>*, ชั่วโมง</b>	1.78 ± 0.30	2.22 ± 0.59	2.23 ± 0.21	2.50 ± 0.61
<b>CL, ลิตร/ชั่วโมง</b>	46.3 ± 8.3	43.1 ± 6.5	35.3 ± 6.8	36.5 ± 7.5
<b>V<sub>ss</sub>, ลิตร</b>	88.7 ± 22.9	102.4 ± 20.3	93.6 ± 17.0	99.6 ± 17.8
<b>Avg C<sub>ss</sub> #, นาโนกรัม/มิลลิลิตร</b>	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.67 ± 0.10	1.37 ± 0.20

คำย่อ: t<sub>1/2</sub>\* = ค่าครึ่งชีวิต, CL = การกำจัดยา, V<sub>ss</sub> = ปริมาตรการกระจายที่ระดับยาคงที่\* แสดงถึงค่าเฉลี่ยฮามอนิก และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเทียม

# C<sub>ss</sub> เฉลี่ย = ความเข้มข้นเฉลี่ยที่ระดับสภาวะคงที่ของ dexmedetomidine ค่า C<sub>ss</sub> เฉลี่ยได้รับการคำนวณจากการเก็บตัวอย่างหลังให้ยาจากตัวอย่างตั้งแต่ 2.5 ถึง 9 ชั่วโมงสำหรับการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ 12 ชั่วโมง และการเก็บตัวอย่างหลังการให้ยาจากตัวอย่างตั้งแต่ 2.5 ถึง 18 ชั่วโมงสำหรับการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ 24 ชั่วโมง

ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงสำหรับแต่ละกลุ่มที่ได้รับไว้ด้านบนคือ 0.5, 0.5, 1 และ 2.2 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ

ค่าบ่งชี้ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ dexmedetomidine หลังจากที่ได้รับยา Precedex ในขนาดยาเพื่อรักษาภาวะสงบที่ 0.2 ถึง 1.4 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลามากกว่า 24 ชั่วโมงมีความใกล้เคียงกับค่าบ่งชี้ทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK) หลังจากที่ได้รับ Precedex ในขนาดยาเพื่อรักษาภาวะสงบที่เป็นเวลาน้อยกว่า 24 ชั่วโมงในการศึกษาอื่น ๆ ค่าการกำจัดยา (CL) ปริมาตรการกระจาย (V) และค่า t<sub>1/2</sub> อยู่ที่ 39.4 ลิตร/ชั่วโมง 152 ลิตร และ 2.67 ชั่วโมง ตามลำดับ

#### การกระจายตัวของยา

ปริมาตรการกระจายที่ระดับยาคงที่ (V<sub>ss</sub>) ของ dexmedetomidine อยู่ที่ประมาณ 118 ลิตร มีการประเมินการจับกับโปรตีนของ dexmedetomidine ในพลาสมาของอาสาสมัครเพศชายและเพศหญิงที่มีสุขภาพปกติ การจับกับโปรตีนเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 94 และคงที่ในความเข้มข้นต่างๆ ในพลาสมาที่ถูกต้องทดสอบ การจับกับโปรตีนมีความคล้ายคลึงกันในเพศชายและเพศหญิง Precedex ส่วนที่จับกับโปรตีนในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญในอาสาสมัครที่มีภาวะตับบกพร่องเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

มีการตรวจสอบความเป็นไปได้ของการทดแทนการจับกับโปรตีน (protein binding displacement) ของ dexmedetomidine โดย fentanyl, ketorolac, theophylline, digoxin และ lidocaine นอกห้องยาและพบการเปลี่ยนแปลงที่ไม่สำคัญในการจับกับโปรตีนในพลาสมาของ Precedex มีการตรวจสอบความเป็นไปได้ของการทดแทนการจับกับโปรตีนของ phenytoin, warfarin, ibuprofen, propranolol, theophylline และ digoxin โดย

Precedex นอก ร่างกายและไม่ปรากฏว่าสารประกอบชนิดใดเหล่านี้ถูกทดแทนโดย Precedex อย่างมีนัยสำคัญ

## การกำจัดยา

### เมตาบอลิซึม

Dexmedetomidine ผ่านการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพเกือบสมบูรณ์โดยมี dexmedetomidine ที่ไม่เปลี่ยนแปลงน้อยมากถูกขับออกมาทางปัสสาวะและอุจจาระ การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพมีทั้งปฏิกิริยา glucuronidation โดยตรงและเมตาบอลิซึมที่มี cytochrome P450 เป็นตัวกลาง (cytochrome P450 mediated metabolism) วิธีเมตาบอลิซึมหลักของ dexmedetomidine คือ การทำปฏิกิริยา N-glucuronidation โดยตรงให้เป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีผลในการรักษา การทำปฏิกิริยา aliphatic hydroxylation (ที่มี CYP2A6 เป็นตัวกลางเป็นส่วนมาก โดยที่ CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 และ CYP2C19 มีบทบาทเพียงเล็กน้อย) ของ dexmedetomidine เพื่อสร้าง 3-hydroxy-dexmedetomidine, glucuronide ของ 3-hydroxy-dexmedetomidine และ 3-carboxy-dexmedetomidine และการทำปฏิกิริยา N-methylation ของ dexmedetomidine เพื่อสร้าง 3-hydroxy N-methyl-dexmedetomidine, 3-carboxy N-methyl-dexmedetomidine และ dexmedetomidine-N-methyl O-glucuronide

### การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ( $t_{1/2}$ ) ของ dexmedetomidine อยู่ที่ประมาณ 2 ชั่วโมงและค่าการกำจัดยาถูกประมาณการให้อยู่ที่ประมาณ 39 ลิตร/ชั่วโมง การศึกษา mass balance ได้แสดงให้เห็นว่าหลังจากผ่านไปเก้าวัน พบว่ามีกัมมันตภาพรังสีเฉลี่ยร้อยละ 95 หลังจากที่ได้รับยา dexmedetomidine ที่ติดฉลากรังสีทางหลอดเลือดดำในปัสสาวะ และร้อยละ 4 ในอุจจาระ ไม่ตรวจพบว่ามี dexmedetomidine ที่ไม่เปลี่ยนรูปในปัสสาวะประมาณร้อยละ 85 ของกัมมันตภาพรังสีที่ตรวจพบในปัสสาวะถูกขับออกมาภายใน 24 ชั่วโมงหลังการให้ยา โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ fractionation ของกัมมันตภาพรังสีที่ถูกขับออกมาทางปัสสาวะได้แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา N-glucuronidation ทำให้เกิดการขับออกทางปัสสาวะสะสมประมาณร้อยละ 34 นอกจากนี้ ปฏิกิริยา aliphatic hydroxylation ของยาตั้งต้นที่สร้าง 3-hydroxy-dexmedetomidine, glucuronide ของ 3-hydroxy-dexmedetomidine และ 3-carboxylic acid-dexmedetomidine นั้นรวมกันแล้วคิดเป็นร้อยละ 14 ของขนาดยาในปัสสาวะ ปฏิกิริยา N-methylation ของ dexmedetomidine ที่สร้าง 3 hydroxy N-methyl dexmedetomidine, 3-carboxy N-methyl dexmedetomidine และ N-methyl O-glucuronide dexmedetomidine คิดเป็นประมาณร้อยละ 18 ของขนาดยาในปัสสาวะ ทั้งนี้ เมตาบอไลต์ N-methyl โดยตัวเองนั้นเป็นส่วนประกอบรองในกระแสเลือดและไม่สามารถตรวจพบได้ในปัสสาวะ ประมาณร้อยละ 28 ของเมตาบอไลต์ในปัสสาวะนั้นยังไม่ได้ถูกระบุว่าเป็นสารใด

## ประชากรกลุ่มพิเศษ

### ผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง

ไม่พบความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของยา Precedex เนื่องจากเพศ

### ผู้ป่วยสูงอายุ

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Precedex ไม่เปลี่ยนแปลงตามอายุ ไม่มีความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของ Precedex ในผู้เข้าร่วมการศึกษาในวัยหนุ่มสาว (18-40 ปี) วัยกลางคน (41-65 ปี) และผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี)

### ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ตับทำงานผิดปกติในระดับแตกต่างกัน (Child – Pugh Class A, B หรือ C) ค่าการกำจัดยา Precedex จะต่ำกว่าในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี ค่าการกำจัดยาเฉลี่ยสำหรับผู้ป่วยที่ตับทำงานผิดปกติเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรงคิดเป็นร้อยละ 74, 64 และ 53 ของค่าการกำจัดยาเฉลี่ยที่พบในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีตามลำดับ ค่าการกำจัดเฉลี่ยของยาอิสระคิดเป็นร้อยละ 59, 51 และ 32 ของค่าการกำจัดเฉลี่ยที่พบในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีตามลำดับ

แม้ว่ากำหนดขนาดยา Precedex ตามผลของยา อาจจำเป็นต้องพิจารณาขนาดยาลงในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีภาวะตับบกพร่อง [ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (5.2) และคำเตือนและข้อควรระวัง (7.8)]

### ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

เภสัชจลนศาสตร์ของ dexmedetomidine ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$ , CL และ  $V_{ss}$ ) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติรุนแรง (creatinine clearance: น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

### การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา

การศึกษานอกร่างกาย: การศึกษานอกร่างกายในไมโครโซมตับมนุษย์แสดงให้เห็นว่าไม่พบหลักฐานของอันตรกิริยาระหว่างยาที่มี cytochrome P450 เป็นตัวกลาง ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าจะมีความเกี่ยวเนื่องทางคลินิก

## **14 ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ทางคลินิก (nonclinical toxicology)**

### **14.1 การก่อมะเร็ง การก่อการกลายพันธุ์ ระบบการเจริญพันธุ์บ่งชี้**

#### การก่อมะเร็ง

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็งในสัตว์ของยา dexmedetomidine

#### การก่อการกลายพันธุ์

Dexmedetomidine ไม่ก่อการกลายพันธุ์นอกร่างกาย ทั้งในการทดสอบ bacterial reverse mutation assay (*E. coli* และ *Salmonella typhimurium*) หรือการทดสอบ mammalian cell forward mutation assay (มะเร็งปุ่มน้ำเหลืองในหนูเม้าส์ (mouse lymphoma)) dexmedetomidine เป็นสารที่ทำให้โครโมโซมแตกหัก

(clastogenic) ในการทดสอบ human lymphocyte chromosome aberration นอกห้องกาย ที่มีการกระตุ้นเมตาบอลิก S9 ในหนูแรท แต่ไม่เป็นสารที่ทำให้โครโมโซมแตกหักเมื่อไม่มีการกระตุ้นเมตาบอลิก S9 ในหนูแรท ในทางกลับกัน dexmedetomidine ไม่เป็นสารที่ทำให้โครโมโซมแตกหักในการทดสอบ human lymphocyte chromosome aberration นอกห้องกาย ทั้งที่มีการกระตุ้นเมตาบอลิก S9 ในมนุษย์ และไม่มีการกระตุ้นเมตาบอลิก S9 แม้ว่า dexmedetomidine จะเป็นสารที่ทำให้โครโมโซมแตกหักในการทดสอบ mouse micronucleus ในห้องกาย ในหนูเม้าส์ NMRI แต่ก็ไม่พบหลักฐานของฤทธิ์การทำให้โครโมโซมแตกหักในหนูเม้าส์ CD-1

### ภาวะการเจริญพันธุ์บกพร่อง

ภาวะการเจริญพันธุ์ในหนูแรทเพศผู้หรือเพศเมียไม่ได้รับผลกระทบหลังจากได้รับการฉีด dexmedetomidine เข้าใต้ผิวหนังทุกวันทีขนาดยาที่สูงถึง 54 ไมโครกรัม/กิโลกรัม (ต่ำกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ในหน่วย ไมโครกรัม/ตารางเมตร โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำ) ที่ให้ยาก่อนช่วงการผสมพันธุ์ 10 สัปดาห์ในเพศผู้ และก่อนช่วงการผสมพันธุ์ 3 สัปดาห์และในระหว่างการผสมพันธุ์ในเพศเมีย

### **14.2 ความเป็นพิษ และ/หรือเภสัชวิทยาในสัตว์**

เมื่อให้ขนาดยา dexmedetomidine เพียงครั้งเดียวในสุนัข ไม่มีความแตกต่างใน adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-stimulated cortisol response เมื่อเทียบกับการให้น้ำเกลือ อย่างไรก็ตาม หลังจากให้ยา dexmedetomidine โดยการหยดเข้าใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่องที่ขนาด 3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง และ 10 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลาหนึ่งสัปดาห์ในสุนัข (การสัมผัสสารได้รับการประมาณไว้ว่าจะอยู่ภายในช่วงค่าทางคลินิก) พบว่า ACTH-stimulated cortisol response ลดลงประมาณร้อยละ 27 และร้อยละ 40 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับสัตว์ที่ได้รับน้ำเกลือ ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะกดต่อมหมวกไต (adrenal suppression) ตามขนาดยาที่ได้รับ

## **15 การศึกษาทางคลินิก**

มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา Precedex ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดทั้งสองทาง ควบคุมโดยยาหลอกซึ่งดำเนินการในหลายศูนย์จำนวนสี่การศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 1,185 คน

### **15.1 การทำให้สงบในหน่วย ICU**

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดทั้งสองทาง มีกลุ่มขนาน ควบคุมโดยยาหลอก ซึ่งดำเนินการในหลายศูนย์จำนวนสองการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 754 คนที่ได้รับการรักษาในห้องผ่าตัด ผู้ป่วยทุกคนใส่ท่อหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจตั้งแต่เริ่มแรก การศึกษาเหล่านี้ประเมินคุณสมบัติการทำให้สงบของยา Precedex โดยเปรียบเทียบจำนวนยาช่วย (rescue medication) ที่ต้องใช้ (midazolam ในการศึกษาหนึ่งและ propofol ในอีกการศึกษาหนึ่ง) เพื่อให้ได้ระดับของการสงบที่ต้องการ (ตาม Ramsay sedation scale มาตรฐาน) ระหว่างยา Precedex และยาหลอก ตั้งแต่เริ่มให้ยาจนกระทั่งถอดท่อหายใจออกหรือจนถึงระยะเวลาการรักษาทั้งหมด 24 ชั่วโมง Ramsay Level of Sedation Scale ได้แสดงไว้ในตารางที่ 9



**ตาราง 9: Ramsay Level of Sedation Scale**

คะแนนทาง คลินิก	ระดับของการสงบที่ได้รับ
6	หลับ ไม่ตอบสนอง
5	หลับ ตอบสนองช้าต่อ light glabellar tap หรือการกระตุ้นด้วยเสียงดัง
4	หลับ แต่ตอบสนองเร็วต่อ light glabellar tap หรือการกระตุ้นด้วยเสียงดัง
3	ผู้ป่วยตอบสนองตามคำสั่ง
2	ผู้ป่วยให้ความร่วมมือ รู้ทิศทาง และสงบ
1	ผู้ป่วยวิตกกังวล กระสับกระส่าย หรือกระวนกระวาย

ในการศึกษาแรก ผู้ป่วยผู้ใหญ่ 175 คนถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก และผู้ป่วย 178 คนได้รับยา Precedex โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 0.4 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง (สามารถปรับขนาดยาได้ระหว่าง 0.2 และ 0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง) ภายหลังจากให้ยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที อัตราเร็วในการให้ยาที่ศึกษาถูกปรับเพื่อรักษาระดับของการสงบตามคะแนน Ramsay sedation ให้อยู่ที่มากกว่าหรือเท่ากับระดับ 3 ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ได้รับยา midazolam เป็น “ยาช่วย” ได้ตามความจำเป็นเพื่อเสริมการให้ยาที่ศึกษาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ ยังมีการให้ morphine sulfate เพื่อแก้ปวดได้ถ้าต้องการ การวัดผลเบื้องต้นสำหรับการศึกษานี้คือ ปริมาณรวมของยาช่วย (midazolam) ที่จำเป็นต้องใช้เพื่อรักษาระดับของการสงบให้คงอยู่ในระดับที่ต้องการตลอดระยะเวลาที่ใส่ท่อหายใจ พบว่าผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกต้องใช้ยา midazolam ช่วยเสริมในปริมาณมากกว่าผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยา Precedex อย่างมีนัยสำคัญ (ดูตารางที่ 10)

การวิเคราะห์เบื้องต้นแบบไปข้างหน้าขั้นที่สองได้ประเมินผลการสงบจากยา Precedex โดยเปรียบเทียบอัตราร้อยละของผู้ป่วยที่ได้คะแนน Ramsay sedation อยู่ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ระหว่างการใช้ท่อหายใจโดยไม่ต้องใช้ยาเสริมช่วย พบว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Precedex ที่รักษาระดับคะแนน Ramsay sedation ให้คงอยู่ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 โดยไม่ต้องใช้ยา midazolam ช่วยนั้นมีอัตราร้อยละสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ดูตารางที่ 10)

**ตารางที่ 10: การใช้ midazolam เป็นยาช่วยระหว่างการใส่ท่อ (ITT)  
การศึกษาที่หนึ่ง**

ยาหลอก (N=175)	Precedex (N=178)	p-value
-------------------	---------------------	---------

<b>ขนาดยาเฉลี่ยรวม (มิลลิกรัม)</b>	19 มิลลิกรัม	5 มิลลิกรัม	0.0011*
<b>ของ midazolam</b>			
ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	53 มิลลิกรัม	19 มิลลิกรัม	
<b>การใช้ midazolam แบ่งออกเป็นกลุ่ม</b>			
0 มิลลิกรัม	43 (25%)	108 (61%)	<0.001**
0-4 มิลลิกรัม	34 (19%)	36 (20%)	
>4 มิลลิกรัม	98 (56%)	34 (19%)	

ITT (intent-to-treat) ของประชากร รวมถึงผู้ป่วยที่ถูกสุ่มทั้งหมด

\*ANOVA model ที่ศูนย์การรักษา

\*\* Chi-square

การวิเคราะห์ขั้นที่ 2 แบบไปข้างหน้าได้ประเมินขนาดยาของ morphine sulfate ที่ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Precedex และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าโดยเฉลี่ยแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Precedex ได้รับยา morphine sulfate เพื่อแก้ปวดในขนาดยาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (0.47 เทียบกับ 0.83 มิลลิกรัม/ชั่วโมง) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับ Precedex ร้อยละ 44 (79 คนจาก 178 คน) ไม่ได้ได้รับ morphine sulfate เพื่อแก้ปวด ในขณะที่ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 19 (33 คนจาก 175 คน) ไม่ได้ได้รับ morphine sulfate

ในการศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยผู้ใหญ่ 198 คนถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก และ 203 คนได้รับ Precedex โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 0.4 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง (สามารถปรับขนาดยาได้โดยให้อยู่ระหว่าง 0.2 และ 0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง) หลังจากให้ยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที อัตราการให้ยาที่ศึกษาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำถูกปรับเพื่อรักษา ระดับของคะแนนการสงบตาม Ramsay sedation ให้อยู่ที่มากกว่า 3 ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้รับ propofol เพื่อเป็น “ยาช่วย” ได้ตามความจำเป็นเพื่อเสริมการให้ยาที่ศึกษา นอกจากนี้ ยังมีการให้ morphine sulfate เพื่อแก้ปวดได้ถ้าต้องการ การวัดผลปฐมภูมิสำหรับการศึกษานี้คือ ปริมาณรวมของยาช่วย (propofol) ที่จำเป็นต้องใช้เพื่อรักษาระดับการสงบให้คงอยู่ในระดับที่ต้องการตลอดระยะเวลาที่ใส่ท่อหายใจ

พบว่าผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกต้องใช้อา propofol ช่วยเสริมในปริมาณมากกว่าผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยา Precedex อย่างมีนัยสำคัญ (ดูตาราง 11)

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Precedex ที่สามารถรักษาระดับคะแนน Ramsay sedation ให้อยู่ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 โดยไม่ต้องใช้อา propofol ช่วยมีอัตรา้อยละสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ดูตาราง 11)

### ตารางที่ 11: การใช้ propofol เป็นยาช่วยระหว่างการใส่ท่อ (ITT)

## การศึกษาที่สอง

	ยาหลอก (N=198)	Precedex (N=203)	p-value
ขนาดยาเฉลี่ยรวม (มิลลิกรัม) ของ propofol	513 มิลลิกรัม	72 มิลลิกรัม	<0.0001*
ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	782 มิลลิกรัม	249 มิลลิกรัม	
การใช้ propofol แบ่งออกเป็นกลุ่ม			
0 มิลลิกรัม	47 (24%)	122 (60%)	<0.001**
0-50 มิลลิกรัม	30 (15%)	43 (21%)	
>50 มิลลิกรัม	121 (61%)	38 (19%)	

\* ANOVA model ที่ศูนย์การรักษา

\*\* Chi-square

การวิเคราะห์ขั้นที่ 2 แบบไปข้างหน้าได้ประเมินขนาดยาของ morphine sulfate ที่ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Precedex และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าโดยเฉลี่ยกลุ่มที่ได้รับ Precedex ได้รับยา morphine sulfate เพื่อแก้ปวดในขนาดยาที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (0.43 เทียบกับ 0.89 มิลลิกรัม/ชั่วโมง) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับ Precedex ร้อยละ 41 (83 คนจาก 203 คน) ไม่ได้ได้รับ morphine sulfate เพื่อแก้ปวด ในขณะที่ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 15 (30 คนจาก 198 คน) ได้รับ morphine sulfate

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม ได้มีการเปรียบเทียบ Precedex กับ midazolam สำหรับการทำให้สงบในหน่วย ICU ที่มีระยะเวลาเกินกว่า 24 ชั่วโมง พบว่า Precedex ไม่ได้แสดงว่ามีประสิทธิผลเหนือกว่า midazolam ในด้านจุดยุติปฐมภูมิเชิงประสิทธิผล ซึ่งเป็นร้อยละของเวลาที่ผู้ป่วยถูกทำให้สงบอย่างเพียงพอ (ร้อยละ 81 เทียบกับร้อยละ 81) นอกจากนี้ การให้ Precedex เป็นเวลานานกว่า 24 ชั่วโมงมีความเกี่ยวข้องกับ ความทนยา ความชินยารวดเร็ว และการเพิ่มขึ้นของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างมีความสัมพันธ์กับขนาดยา [ดูหัวข้อ ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ (8.1)]

## 15.2 การทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ

มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา Precedex ในการทำให้สงบในผู้ป่วยที่ไม่ได้สอดท่อช่วยหายใจในระยะก่อน และ/หรือระหว่างการผ่าตัด และการทำหัตถการอื่น ๆ ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มปกปิดสองทาง ควบคุมโดยยาหลอกซึ่งดำเนินการศึกษาในหลายศูนย์ 2 การศึกษา การศึกษาที่ 1 ได้ประเมินคุณสมบัติการทำให้สงบของยา Precedex ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด/การทำหัตถการทางการแพทย์ซึ่งวางแผนไว้ล่วงหน้าภายใต้กระบวนการ monitored anesthesia care การศึกษาที่ 2 ได้ประเมินการใช้ยา Precedex ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจโดยวิธีการใช้ fiberoptic ในผู้ป่วยที่ตื่นตัวก่อนการทำผ่าตัดหรือหัตถการเพื่อการวินิจฉัยอื่น ๆ

ในการศึกษาที่ 1 คุณสมบัติการทำให้สงบของ Precedex ถูกประเมินโดยการเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่ไม่ต้องใช้อายา midazolam ช่วยเพื่อทำให้ผู้ป่วยสงบได้ถึงระดับที่ระบุตาม Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale มาตรฐาน (ดูตารางที่ 12)

ตารางที่ 12: Observer's Assessment of Alertness/Sedation

หัวข้อการประเมิน				
การตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น	การพูด	การแสดงออกทางใบหน้า	ตา	คะแนนรวม
ตอบสนองทันทีเมื่อเรียกชื่อด้วยเสียงปกติ	ปกติ	ปกติ	แหวงตาใส หนังตาไม่ตก	5 (ตื่นตัว)
ตอบสนองเชิงช้าเมื่อเรียกชื่อด้วยเสียงปกติ	ช้าลงเล็กน้อยหรือพูดติดขัด	ผ่อนคลายเล็กน้อย	ตาเข้มน้อยหรือหนังตาดกเล็กน้อย (น้อยกว่าครึ่งตา)	4
ตอบสนองเมื่อเรียกชื่อเสียงดังและ/หรือเรียกช้ำเท่านั้น	ลากเสียงหรือช้าอย่างชัดเจน	ผ่อนคลายเต็มที่ (ขากรรไกรหย่อน)	ตาเข้มน้อยและหนังตาดกเกือบปิดสนิท (ครึ่งตาหรือมากกว่า)	3
ตอบสนองเฉพาะเมื่อกระตุ้นหรือเขย่าเบา ๆ เท่านั้น	มีคำพูดที่เข้าใจได้เพียงบางคำ	-	-	2
ไม่ตอบสนองเมื่อกระตุ้นหรือเขย่าเบา ๆ	-	-	-	1 (หลับลึก)

ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับการหยดยา Precedex เริ่มต้นในปริมาณสูงเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ขนาด 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม หรือยาหลอก (นอร์มัลซาลีน) เป็นเวลา 10 นาที และตามด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดเพื่อรักษาภาวะสงบที่เริ่มต้นที่ 0.6 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง การหยดยาที่ใช้ศึกษาเข้าหลอดเลือดเพื่อรักษาภาวะสงบจะปรับให้อยู่ระหว่าง 0.2 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง ถึง 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง จนกว่าจะได้ระดับการทำให้สงบที่ต้องการ (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4) ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้รับ midazolam ช่วยได้ถ้าจำเป็นเพื่อให้ได้ระดับของการทำให้สงบที่ต้องการ และ/หรือเพื่อรักษาระดับของการทำให้สงบตาม Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ในระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 หลังจากที่ไ้ระดับของการทำให้สงบที่ต้องการแล้วจึงทำการฉีดยาเฉพาะที่หรือเฉพาะส่วน ลักษณะทางประชากรศาสตร์ในกลุ่มที่ได้รับยา Precedex กับกลุ่มเปรียบเทียบมีความคล้ายคลึงกัน ผลทางประสิทธิผลแสดงให้เห็นว่ายา Precedex มีประสิทธิผลมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบเมื่อนำมาใช้ในการทำให้ผู้ป่วยสงบในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการสอดใส่ท่อหายใจที่จำเป็นต้องให้

ยาสลบภายใต้การตรวจติดตาม (monitored anesthetic care) ในระหว่างการผ่าตัดและการทำหัตถการอื่น ๆ (ดูตารางที่ 13)

ในการศึกษาที่ 2 ได้ดำเนินการประเมินคุณสมบัติการทำให้สงบของยา Precedex โดยเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่ต้องการ midazolam ช่วยเพื่อให้สงบได้ถึงระดับหรือรักษาระดับของการสงบที่ต้องการโดยใช้คะแนน Ramsay Sedation Scale มากกว่าหรือเท่ากับ 2 (ดูตารางที่ 9) ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับการหยดยา Precedex เริ่มต้นในปริมาณสูงเข้าหลอดเลือดในขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม หรือยาหลอก (นอร์มัลซาลีน) เป็นเวลา 10 นาทีและตามด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดเพื่อรักษาสภาวะสงบด้วยขนาดยาที่แน่นอนที่ 0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง หลังจากที่ถึงระดับของการทำให้สงบที่ต้องการแล้ว จึงใช้ยาชาเพื่อทำให้ทางเดินหายใจ (topicalization) ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้รับ midazolam ช่วยได้ถ้าจำเป็นเพื่อให้ได้ระดับการทำให้สงบ และ/หรือเพื่อรักษาระดับ Ramsay Sedation Scale มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ลักษณะทางประชากรศาสตร์ในกลุ่มที่ได้รับยา Precedex กับกลุ่มเปรียบเทียบมีความคล้ายคลึงกัน ผลของประสิทธิผลของยาได้แสดงไว้ในตารางที่ 13

ตารางที่ 13: ผลประสิทธิผลหลักในการศึกษาการทำให้ผู้ป่วยสงบระหว่างการทำหัตถการ

การศึกษา	ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงกลุ่มการรักษา	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา <sup>a</sup>	% ที่ไม่ต้องการให้ midazolam ช่วย	ช่วงความเชื่อมั่น <sup>b</sup> ของความแตกต่างเทียบกับยาหลอก	ขนาดยารวมเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มิลลิกรัม) ของ midazolam ช่วยที่ต้องการใช้	ช่วงความเชื่อมั่น <sup>b</sup> ของขนาดยาช่วยเฉลี่ย
การศึกษาที่ 1	Dexmedetomidine 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม	134	40	37 (27,48)	1.4 (1.7)	-2.7 (-3.4, -2.0)
	Dexmedetomidine 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม	129	54	51 (40, 62)	0.9 (1.5)	-3.1 (-3.8, -2.5)
	ยาหลอก	63	3	--	4.1 (3.0)	-
การศึกษาที่ 2	Dexmedetomidine 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม	55	53	39 (20, 57)	1.1 (1.5)	-1.8 (-2.7, -0.9)
	ยาหลอก	50	14	-	2.9 (3.0)	-

<sup>a</sup> ตามประชากร ITT ที่ถูกกำหนดให้เป็นผู้ป่วยทั้งหมดที่ถูกสุ่มและได้รับการรักษา

<sup>b</sup> การประมาณการปกติไปเป็นทวินามที่มีการปรับความต่อเนื่อง (continuity correction)

## 16 รูปแบบยา/การเก็บรักษาและการสัมผัสยา

ยาฉีด Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) ขนาด 200 ไมโครกรัม/2 มิลลิลิตร (100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) บรรจุในขวดแก้วใสขนาด 2 มิลลิลิตร ความแรงของยาอิงตามเบส dexmedetomidine ยาที่บรรจุใน

แต่ละขวดแก้วใช้ได้ครั้งเดียวเท่านั้น

ห้ามใช้หากผลิตภัณฑ์เปลี่ยนสีหรือหากพบว่ามือนูภาคตกตะกอน

เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

## 17 ข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อผู้ป่วย

ยา Precedex มีข้อบ่งใช้สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อทำให้สงบระยะสั้น ควรปรับขนาดยาในแต่ละครั้งและไทเทรตเพื่อให้ได้การตอบสนองทางคลินิกที่ต้องการ ระหว่างให้ยา Precedex ต้องตรวจสอบความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ และระดับออกซิเจนอย่างต่อเนื่องและตามความเหมาะสมทางคลินิกหลังจากหยุดให้ยาแล้ว

- เมื่อให้ยา Precedex โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลานานกว่า 6 ชั่วโมง ควรแจ้งให้ผู้ป่วยรายงานการเกิดอาการไม่สงบ กระสับกระส่าย และปวดศีรษะที่อาจเกิดขึ้นได้ภายใน 48 ชั่วโมง
- นอกจากนี้ ยังควรแจ้งให้ผู้ป่วยรายงานการเกิดอาการต่าง ๆ ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังให้ยา Precedex เช่น: อ่อนเพลีย สับสน เหงื่อออกมาก น้ำหนักลด ปวดท้อง อยากรับประทานอาหารที่มีรสเค็ม ท้องเสีย ท้องผูก มึนงง หรือหน้ามืด
- แนะนำให้มารดาที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ที่ได้รับ Precedex คอยสังเกตถึงอาการผิดปกติของทารกที่กินนมแม่ [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.2)]

## 18 ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด



## Precedex<sup>®</sup>

### 1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Precedex<sup>®</sup>

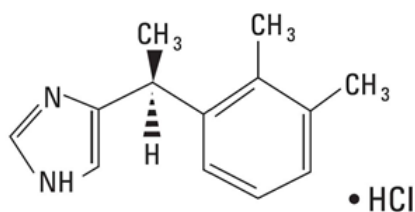
### 2 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Precedex Injection, 200 mcg/2 mL dexmedetomidine (100 mcg/mL) in a glass vial. To be used after dilution.

### 3 DESCRIPTION

Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection (100 mcg/mL) is a sterile, nonpyrogenic solution suitable for intravenous infusion following dilution.

Precedex contains dexmedetomidine hydrochloride as the active pharmaceutical ingredient. Dexmedetomidine hydrochloride is a central  $\alpha_2$ -adrenergic agonist. Dexmedetomidine hydrochloride is the S-enantiomer of medetomidine. Dexmedetomidine hydrochloride chemical name is 1H-Imidazole, 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-, monohydrochloride, (S). Dexmedetomidine hydrochloride has a molecular weight of 236.7 and the empirical formula is  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$  and the structural formula is:



Dexmedetomidine hydrochloride is a white or almost white powder that is freely soluble in water and has a pKa of 7.1. Its partition coefficient in-octanol: water at pH 7.4 is 2.89.

Precedex Injection is intended to be used after dilution. It is supplied as a clear, colorless, isotonic solution with a pH between 4.5 to 7.0. Each mL contains 118 mcg of dexmedetomidine hydrochloride (equivalent to 100 mcg or 0.1 mg of dexmedetomidine) and 9 mg of sodium chloride in water for injection. The solution is preservative-free and contains no additives or chemical stabilizers.

## 4 INDICATIONS AND USAGE

### 4.1 Intensive Care Unit Sedation

Precedex is indicated for sedation of initially intubated and mechanically ventilated patients during treatment in an intensive care setting. Precedex should be administered by continuous infusion not to exceed 24 hours.

Precedex has been continuously infused in mechanically ventilated patients prior to extubation, during extubation, and post-extubation. It is not necessary to discontinue Precedex prior to extubation.

### 4.2 Procedural Sedation

Precedex is indicated for sedation of non-intubated patients prior to and/or during surgical and other procedures.

## 5 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 5.1 Dosing Guidelines

- Precedex dosing should be individualized and titrated to desired clinical response.
- Precedex is not indicated for infusions lasting longer than 24 hours
- Precedex should be administered using a controlled infusion device.

### 5.2 Dosage Information

**Table 1: Dosage Information**

<b>INDICATION</b>	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>
<b>Initiation of Intensive Care Unit Sedation</b>	<b>For adult patients:</b> a loading infusion of one mcg/kg over 10 minutes.
	<b>For adult patients being converted from alternate sedative therapy:</b> a loading dose may not be required [see <i>Dosage and Administration (5.2)</i> ].



INDICATION	DOSAGE AND ADMINISTRATION
<b>Maintenance of Intensive Care Unit Sedation</b>	<p><b>For patients over 65 years of age:</b> a dose reduction should be considered [see Use in Specific Populations (10.4)].</p> <p><b>For adult patients with impaired hepatic-function:</b> a dose reduction should be considered [see Use in Specific Populations (10.5), Clinical Pharmacology (13.3)].</p> <p><b>For adult patients:</b> a maintenance infusion of 0.2 to 0.7 mcg/kg/hour. The rate of the maintenance infusion should be adjusted to achieve the desired level of sedation.</p> <p><b>For patients over 65 years of age:</b> a dose reduction should be considered [see Use in Specific Populations (10.4)].</p> <p><b>For adult patients with impaired hepatic function:</b> a dose reduction should be considered [see Use in Specific Populations (10.5), Clinical Pharmacology (13.3)].</p>
<b>Initiation of Procedural Sedation</b>	<p><b>For adult patients:</b> a loading infusion of one mcg/kg over 10 minutes. For less invasive procedures such as ophthalmic surgery, a loading infusion of 0.5 mcg/kg given over 10 minutes may be suitable.</p> <p><b>For awake fiberoptic intubation in adult patients:</b> a loading infusion of one mcg/kg over 10 minutes.</p> <p><b>For patients over 65 years of age:</b> a loading infusion of 0.5 mcg/kg over 10 minutes [see Use in Specific Populations (10.4)].</p> <p><b>For adult patients with impaired hepatic function:</b> a dose reduction should be considered [see Use in Specific Populations (10.5), Clinical Pharmacology (13.3)].</p>
<b>Maintenance of Procedural Sedation</b>	<p><b>For adult patients:</b> the maintenance infusion is generally initiated at 0.6 mcg/kg/hour and titrated to achieve desired clinical effect with doses ranging from 0.2 to 1 mcg/kg/hour. The rate of the maintenance infusion should be adjusted to achieve the targeted level of sedation.</p> <p><b>For awake fiberoptic intubation in adult patients:</b> a maintenance infusion of 0.7 mcg/kg/hour is recommended until the endotracheal tube is secured.</p> <p><b>For patients over 65 years of age:</b> a dose reduction should be</p>

---

**INDICATION**

---

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

---

considered *[see Use in Specific Populations (10.4)]*.

**For adult patients with impaired hepatic function:** a dose reduction should be considered *[see Use in Specific Populations (10.5), Clinical Pharmacology (13.3)]*.

---

### 5.3 Dosage Adjustment

Due to possible pharmacodynamic interactions, a reduction in dosage of Precedex or other concomitant anesthetics, sedatives, hypnotics or opioids may be required when co-administered *[see Drug Interactions (9.1)]*.

Dosage reductions may need to be considered for adult patients with hepatic impairment, and geriatric patients *[see Warnings and Precautions (7.8), Use in Specific Populations (10.5), Clinical Pharmacology (13.3)]*.

### 5.4 Preparation of Solution

Strict aseptic technique must always be maintained during handling of Precedex.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if product is discolored or if precipitate matter is present.

Precedex must be diluted with 0.9% sodium chloride injection to achieve required concentration (4 mcg/mL) prior to administration. Preparation of solutions is the same, whether for the loading dose or maintenance infusion.

To prepare the infusion, withdraw 2 mL of Precedex Injection and add to 48 mL of 0.9% sodium chloride injection to a total of 50 mL. Shake gently to mix well.

### 5.5 Administration with Other Fluids

Precedex infusion should not be co-administered through the same intravenous catheter with blood or plasma because physical compatibility has not been established.

Precedex has been shown to be incompatible when administered with the following drugs: amphotericin B, diazepam.

Precedex has been shown to be compatible when administered with the following intravenous fluids:

- 0.9% sodium chloride in water
- 5% dextrose in water
- 20% mannitol
- Lactated Ringer's solution
- 100 mg/mL magnesium sulfate solution
- 0.3% potassium chloride solution

### **5.6 Compatibility with Natural Rubber**

Compatibility studies have demonstrated the potential for absorption of Precedex to some types of natural rubber. Although Precedex is dosed to effect, it is advisable to use administration components made with synthetic or coated natural rubber gaskets.

## **6 CONTRAINDICATIONS**

None

## **7 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **7.1 Drug Administration**

Precedex should be administered only by persons skilled in the management of patients in the intensive care or operating room setting. Due to the known pharmacological effects of Precedex, patients should be continuously monitored while receiving Precedex.

### **7.2 Hypotension, Bradycardia, and Sinus Arrest**

Clinically significant episodes of bradycardia and sinus arrest have been reported with Precedex administration in young, healthy adult volunteers with high vagal tone or with different routes of administration including rapid intravenous or bolus administration.

Reports of hypotension and bradycardia have been associated with Precedex infusion. Some of these cases have resulted in fatalities. If medical intervention is required, treatment may include decreasing or stopping the infusion of Precedex, increasing the rate of intravenous fluid administration, elevation of the lower extremities, and use of pressor agents. Because Precedex has the potential to augment bradycardia induced by vagal stimuli, clinicians should be prepared

to intervene. The intravenous administration of anticholinergic agents (e.g., glycopyrrolate, atropine) should be considered to modify vagal tone. In clinical trials, glycopyrrolate or atropine were effective in the treatment of most episodes of Precedex-induced bradycardia. However, in some patients with significant cardiovascular dysfunction, more advanced resuscitative measures were required.

Caution should be exercised when administering Precedex to patients with advanced heart block and/or severe ventricular dysfunction. Because Precedex decreases sympathetic nervous system activity, hypotension and/or bradycardia may be expected to be more pronounced in patients with hypovolemia, diabetes mellitus, or chronic hypertension and in elderly patients.

In clinical trials where other vasodilators or negative chronotropic agents were co-administered with Precedex an additive pharmacodynamic effect was not observed. Nonetheless, caution should be used when such agents are administered concomitantly with Precedex.

### **7.3 Transient Hypertension**

Transient hypertension has been observed primarily during the loading dose in association with the initial peripheral vasoconstrictive effects of Precedex. Treatment of the transient hypertension has generally not been necessary, although reduction of the loading infusion rate may be desirable.

### **7.4 Arousability**

Some patients receiving Precedex have been observed to be arousable and alert when stimulated. This alone should not be considered as evidence of lack of efficacy in the absence of other clinical signs and symptoms.

### **7.5 Withdrawal**

#### Intensive Care Unit Sedation

With administration up to 7 days, regardless of dose, 12 (5%) Precedex adult subjects experienced at least 1 event related to withdrawal within the first 24 hours after discontinuing study drug and 7 (3%) Precedex adult subjects experienced at least 1 event 24 to 48 hours after end of study drug. The most common events were nausea, vomiting, and agitation.

In adult subjects, tachycardia and hypertension requiring intervention in the 48 hours following study drug discontinuation occurred at frequencies of <5%. If tachycardia and/or hypertension

occurs after discontinuation of Precedex supportive therapy is indicated.

### Procedural Sedation

In adult subjects, withdrawal symptoms were not seen after discontinuation of short-term infusions of Precedex (<6 hours).

## **7.6 Tolerance and Tachyphylaxis**

Use of dexmedetomidine beyond 24 hours has been associated with tolerance and tachyphylaxis and a dose-related increase in adverse reactions [see *Adverse Reactions (8.1)*].

## **7.7 Hyperthermia or Pyrexia**

Precedex may induce hyperthermia or pyrexia, which may be resistant to traditional cooling methods, such as administration of cooled intravenous fluids and antipyretic medications. Discontinue Precedex if drug-related hyperthermia or pyrexia is suspected and monitor patients until body temperature normalizes.

## **7.8 Hepatic Impairment**

Since Precedex clearance decreases with severity of hepatic impairment, dose reduction should be considered in patients with impaired hepatic function [see *Dosage and Administration (5.2, 5.3)*].

# **8 ADVERSE REACTIONS**

## **8.1 Clinical Studies Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Use of Precedex has been associated with the following serious adverse reactions:

- Hypotension, bradycardia and sinus arrest [see *Warnings and Precautions (7.2)*]
- Transient hypertension [see *Warnings and Precautions (7.3)*]

Most common treatment-emergent adverse reactions, occurring in greater than 2% of patients in both Intensive Care Unit and procedural sedation studies include hypotension, bradycardia and dry mouth.

### Intensive Care Unit Sedation

Adverse reaction information is derived from the continuous infusion trials of Precedex for sedation in the Intensive Care Unit setting in which 1007 adult patients received Precedex. The mean total dose was 7.4 mcg/kg (range: 0.8 to 84.1), mean dose per hour was 0.5 mcg/kg/hr (range: 0.1 to 6.0) and the mean duration of infusion of 15.9 hours (range: 0.2 to 157.2). The population was between 17 to 88 years of age, 43%  $\geq 65$  years of age, 77% male and 93% Caucasian. Treatment-emergent adverse reactions occurring at an incidence of  $>2\%$  are provided in Table 2. The most frequent adverse reactions were hypotension, bradycardia and dry mouth [see *Warnings and Precautions (7.2)*].

**Table 2: Adverse Reactions with an Incidence  $>2\%$ -Adult Intensive Care Unit Sedation**  
**Population  $<24$  hours\***

<b>Adverse Event</b>	<b>All Precedex (N = 1007) (%)</b>	<b>Randomized Precedex (N = 798) (%)</b>	<b>Placebo (N = 400) (%)</b>	<b>Propofol (N = 188) (%)</b>
Hypotension	25%	24%	12%	13%
Hypertension	12%	13%	19%	4%
Nausea	9%	9%	9%	11%
Bradycardia	5%	5%	3%	0
Atrial Fibrillation	4%	5%	3%	7%
Pyrexia	4%	4%	4%	4%
Dry Mouth	4%	3%	1%	1%
Vomiting	3%	3%	5%	3%
Hypovolemia	3%	3%	2%	5%
Atelectasis	3%	3%	3%	6%
Pleural Effusion	2%	2%	1%	6%
Agitation	2%	2%	3%	1%
Tachycardia	2%	2%	4%	1%
Anemia	2%	2%	2%	2%
Hyperthermia	2%	2%	3%	0
Chills	2%	2%	3%	2%
Hyperglycemia	2%	2%	2%	3%

<b>Adverse Event</b>	<b>All Precedex (N = 1007) (%)</b>	<b>Randomized Precedex (N = 798) (%)</b>	<b>Placebo (N = 400) (%)</b>	<b>Propofol (N = 188) (%)</b>
Hypoxia	2%	2%	2%	3%
Post-procedural Hemorrhage	2%	2%	3%	4%
Pulmonary Edema	1%	1%	1%	3%
Hypocalcemia	1%	1%	0	2%
Acidosis	1%	1%	1%	2%
Urine Output Decreased	1%	1%	0	2%
Sinus Tachycardia	1%	1%	1%	2%
Ventricular Tachycardia	<1%	1%	1%	5%
Wheezing	<1%	1%	0	2%
Edema Peripheral	<1%	0	1%	2%

\* 26 subjects in the all Precedex group and 10 subjects in the randomized Precedex group had exposure for greater than 24 hours.

Adverse reaction information was also derived from the placebo-controlled, continuous infusion trials of Precedex for sedation in the surgical intensive care unit setting in which 387 adult patients received Precedex for less than 24 hours. The most frequently observed treatment-emergent adverse events included hypotension, hypertension, nausea, bradycardia, fever, vomiting, hypoxia, tachycardia and anemia (see Table 3).

**Table 3: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >1% Of All Dexmedetomidine-Treated Adult Patients in the Randomized Placebo-Controlled Continuous Infusion <24 Hours ICU Sedation Studies**

<b>Adverse Event</b>	<b>Randomized Dexmedetomidine (N = 387)</b>	<b>Placebo (N = 379)</b>
Hypotension	28%	13%
Hypertension	16%	18%
Nausea	11%	9%
Bradycardia	7%	3%

<b>Adverse Event</b>	<b>Randomized Dexmedetomidine (N = 387)</b>	<b>Placebo (N = 379)</b>
Fever	5%	4%
Vomiting	4%	6%
Atrial Fibrillation	4%	3%
Hypoxia	4%	4%
Tachycardia	3%	5%
Hemorrhage	3%	4%
Anemia	3%	2%
Dry Mouth	3%	1%
Rigors	2%	3%
Agitation	2%	3%
Hyperpyrexia	2%	3%
Pain	2%	2%
Hyperglycemia	2%	2%
Acidosis	2%	2%
Pleural Effusion	2%	1%
Oliguria	2%	<1%
Thirst	2%	<1%

In a controlled clinical trial, Precedex was compared to midazolam for ICU sedation exceeding 24 hours duration in adult patients. Key treatment emergent adverse events occurring in dexmedetomidine or midazolam treated patients in the randomized active comparator continuous infusion long-term intensive care unit sedation study are provided in Table 4. The number (%) of subjects who had a dose-related increase in treatment-emergent adverse events by maintenance adjusted dose rate range in the Precedex group is provided in Table 5.

**Table 4: Key Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in Dexmedetomidine- or Midazolam-Treated Adult Patients in the Randomized Active Comparator Continuous Infusion Long-Term Intensive Care Unit Sedation Study**

<b>Adverse Event</b>	<b>Dexmedetomidine (N = 244)</b>	<b>Midazolam (N = 122)</b>
Hypotension <sup>1</sup>	56%	56%



<b>Adverse Event</b>	<b>Dexmedetomidine (N = 244)</b>	<b>Midazolam (N = 122)</b>
Hypotension Requiring Intervention	28%	27%
Bradycardia <sup>2</sup>	42%	19%
Bradycardia Requiring Intervention	5%	1%
Systolic Hypertension <sup>3</sup>	28%	42%
Tachycardia <sup>4</sup>	25%	44%
Tachycardia Requiring Intervention	10%	10%
Diastolic Hypertension <sup>3</sup>	12%	15%
Hypertension <sup>3</sup>	11%	15%
Hypertension Requiring Intervention <sup>†</sup>	19%	30%
Hypokalemia	9%	13%
Pyrexia	7%	2%
Agitation	7%	6%
Hyperglycemia	7%	2%
Constipation	6%	6%
Hypoglycemia	5%	6%
Respiratory Failure	5%	3%
Renal Failure Acute	2%	1%
Acute Respiratory Distress Syndrome	2%	1%
Generalized Edema	2%	6%
Hypomagnesemia	1%	7%

<sup>†</sup> Includes any type of hypertension.

<sup>1</sup> Hypotension was defined in absolute terms as Systolic blood pressure of <80 mmHg or Diastolic blood pressure of <50 mmHg or in relative terms as  $\leq 30\%$  lower than pre-study drug infusion value.

<sup>2</sup> Bradycardia was defined in absolute terms as <40 bpm or in relative terms as  $\leq 30\%$  lower than pre-study drug infusion value.

<sup>3</sup> Hypertension was defined in absolute terms as Systolic blood pressure >180 mmHg or Diastolic blood pressure of >100 mmHg or in relative terms as  $\geq 30\%$  higher than pre-study drug infusion value.

<sup>4</sup> Tachycardia was defined in absolute terms as >120 bpm or in relative terms as  $\geq 30\%$  greater than pre-study drug infusion value.

The following adverse events occurred between 2 and 5% for Precedex and Midazolam,

respectively: renal failure acute (2.5%, 0.8%), acute respiratory distress syndrome (2.5%, 0.8%), and respiratory failure (4.5%, 3.3%).

**Table 5: Number (%) of Adult Subjects Who Had a Dose-Related Increase in Treatment Emergent Adverse Events by Maintenance Adjusted Dose Rate Range in the Precedex Group**

Adverse Event	Precedex mcg/kg/hr		
	≤0.7* (N = 95)	>0.7 to ≤1.1* (N = 78)	>1.1* (N = 71)
Constipation	6%	5%	14%
Agitation	5%	8%	14%
Anxiety	5%	5%	9%
Edema Peripheral	3%	5%	7%
Atrial Fibrillation	2%	4%	9%
Respiratory Failure	2%	6%	10%
Acute Respiratory Distress Syndrome	1%	3%	9%

\* Average maintenance dose over the entire study drug administration

### Procedural Sedation

Adverse reaction information is derived from the two trials for procedural sedation [see *Clinical Studies (13.2)*] in which 318 adult patients received Precedex. The mean total dose was 1.6 mcg/kg (range: 0.5 to 6.7), mean dose per hour was 1.3 mcg/kg/hr (range: 0.3 to 6.1) and the mean duration of infusion of 1.5 hours (range: 0.1 to 6.2). The population was between 18 to 93 years of age, ASA I-IV, 30% ≥65 years of age, 52% male and 61% Caucasian.

Treatment-emergent adverse reactions occurring at an incidence of >2% are provided in Table 6. The most frequent adverse reactions were hypotension, bradycardia, and dry mouth [see *Warnings and Precautions (7.2)*]. Pre-specified criteria for the vital signs to be reported as adverse reactions are footnoted below the table. The decrease in respiratory rate and hypoxia was similar between Precedex and comparator groups in both studies.

**Table 6: Adverse Reactions With an Incidence > 2%—Procedural Sedation Population**

<b>Adverse Event</b>	<b>Precedex (N = 318) (%)</b>	<b>Placebo (N = 113) (%)</b>
Hypotension <sup>1</sup>	54%	30%
Respiratory Depression <sup>2</sup>	37%	32%
Bradycardia <sup>3</sup>	14%	4%
Hypertension <sup>4</sup>	13%	24%
Tachycardia <sup>5</sup>	5%	17%
Nausea	3%	2%
Dry Mouth	3%	1%
Hypoxia <sup>6</sup>	2%	3%
Bradypnea	2%	4%

<sup>1</sup> Hypotension was defined in absolute and relative terms as Systolic blood pressure of <80 mmHg or  $\leq 30\%$  lower than pre-study drug infusion value, or Diastolic blood pressure of <50 mmHg.

<sup>2</sup> Respiratory depression was defined in absolute and relative terms as respiratory rate (RR) <8 beats per minute or > 25% decrease from baseline.

<sup>3</sup> Bradycardia was defined in absolute and relative terms as <40 beats per minute or  $\leq 30\%$  lower than pre-study drug infusion value.

<sup>4</sup> Hypertension was defined in absolute and relative terms as Systolic blood pressure >180 mmHg or  $\geq 30\%$  higher than pre-study drug infusion value or Diastolic blood pressure of >100 mmHg.

<sup>5</sup> Tachycardia was defined in absolute and relative terms as >120 beats per minute or  $\geq 30\%$  greater than pre-study drug infusion value.

<sup>6</sup> Hypoxia was defined in absolute and relative terms as SpO<sub>2</sub> <90% or 10% decrease from baseline.

## 8.2 Post-marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Precedex. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hypotension and bradycardia were the most common adverse reactions associated with the use of Precedex during post approval use of the drug.

**Table 7: Adverse Reactions Experienced During Post-approval Use of Precedex**

<b>System Organ Class</b>	<b>Preferred Term</b>
Blood and Lymphatic System Disorders	Anemia
Cardiac Disorders	Arrhythmia, atrial fibrillation, atrioventricular block, bradycardia, cardiac arrest, cardiac disorder, extrasystoles, myocardial infarction, supraventricular tachycardia, tachycardia, ventricular arrhythmia, ventricular tachycardia
Eye Disorders	Photopsia, visual impairment
Gastrointestinal Disorders	Abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting
General Disorders and Administration Site Conditions	Chills, hyperpyrexia, pain, pyrexia, thirst
Hepatobiliary Disorders	Hepatic function abnormal, hyperbilirubinemia
Investigations	Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood urea increased, electrocardiogram T wave inversion, gamma glutamyltransferase increased, electrocardiogram QT prolonged
Metabolism and Nutrition Disorders	Acidosis, hyperkalemia, hypoglycemia, hypovolemia, hyponatremia
Nervous System Disorders	Convulsion, dizziness, headache, neuralgia, neuritis, speech disorder
Psychiatric Disorders	Agitation, confusional state, delirium, hallucination, illusion
Renal and Urinary Disorders	Oliguria, polyuria
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Apnea, bronchospasm, dyspnea, hypercapnia, hypoventilation, hypoxia, pulmonary congestion, respiratory acidosis
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Hyperhidrosis, pruritus, rash, urticaria
Surgical and Medical Procedures	Light anesthesia
Vascular Disorders	Blood pressure fluctuation, hemorrhage, hypertension, hypotension

## **9 DRUG INTERACTIONS**

### **9.1 Anesthetics, Sedatives, Hypnotics, Opioids**

Co-administration of Precedex with anesthetics, sedatives, hypnotics, and opioids is likely to lead to an enhancement of effects. Specific studies have confirmed these effects with sevoflurane, isoflurane, propofol, alfentanil, and midazolam. No pharmacokinetic interactions between Precedex and isoflurane, propofol, alfentanil and midazolam have been demonstrated. However, due to possible pharmacodynamic interactions, when co-administered with Precedex, a reduction in dosage of Precedex or the concomitant anesthetic, sedative, hypnotic or opioid may be required.

### **9.2 Neuromuscular Blockers**

In one study of 10 healthy adult volunteers, administration of Precedex for 45 minutes at a plasma concentration of one ng/mL resulted in no clinically meaningful increases in the magnitude of neuromuscular blockade associated with rocuronium administration.

## **10 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **10.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Available data from published randomized controlled trials and case reports over several decades of use with intravenously administered dexmedetomidine during pregnancy have not identified a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage; however, the reported exposures occurred after the first trimester. Most of the available data are based on studies with exposures that occurred at the time of caesarean section delivery, and these studies have not identified an adverse effect on maternal outcomes or infant Apgar scores. Available data indicate that dexmedetomidine crosses the placenta.

In animal reproduction studies, fetal toxicity that lower fetal viability and reduced live fetuses occurred with subcutaneous administration of dexmedetomidine to pregnant rats during organogenesis at doses 1.8 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 17.8 mcg/kg/day.

Developmental toxicity (low pup weights and adult offspring weights, decreased F1 grip strength, increased early implantation loss and decreased viability of second-generation offspring) occurred when pregnant rats were subcutaneously administered dexmedetomidine at doses less than the clinical dose from late pregnancy through lactation and weaning (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

## Data

### Animal Data

Increased post-implantation losses and reduced live fetuses in the presence of maternal toxicity (i.e. decreased body weight) were noted in a rat embryo-fetal development study in which pregnant dams were administered subcutaneous doses of dexmedetomidine 200 mcg/kg/day (equivalent to 1.8 times the intravenous MRHD of 17.8 mcg/kg/day based on body surface area [BSA]) during the period of organogenesis (Gestation Day [GD] 6 to 15). No malformations were reported.

No malformations or embryo-fetal toxicity were noted in a rabbit embryo-fetal development study in which pregnant does were administered dexmedetomidine intravenously at doses of up to 96 mcg/kg/day (approximately half the human exposure at the MRHD based on AUC) during the period of organogenesis (GD 6 to 18).

Reduced pup and adult offspring birth weights, and grip strength were reported in a rat developmental toxicology study in which pregnant females were administered dexmedetomidine subcutaneously at doses of 8 mcg/kg/day (0.07 times the MRHD based on BSA) during late pregnancy through lactation and weaning (GD 16 to postnatal day [PND] 25). Decreased viability of second generation offspring and an increase in early implantation loss along with delayed motor development occurred in the 32 mcg/kg/day group (equivalent to less than the clinical dose based on BSA) when first generation offspring were allowed to mate. This study limited dosing to hard palate closure (GD 15 to 18) through weaning instead of dosing from implantation (GD 6 to 7) to weaning (PND 21).

In a study in the pregnant rat, placental transfer of dexmedetomidine was observed when radiolabeled dexmedetomidine was administered subcutaneously.

## **10.2 Lactation**

### Risk Summary

Available published literature reports the presence of dexmedetomidine in human milk following

intravenous administration (*see Data*). There is no information regarding the effects of dexmedetomidine on the breastfed infant or the effects on milk production. Advise women to monitor the breastfed infant for irritability. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Precedex and any potential adverse effects on the breastfed infant from Precedex or from the underlying condition.

### Data

In two published clinical studies, a total of 14 women were given intravenous dexmedetomidine 6 mcg/kg/hour for 10 minutes after delivery followed by continuous infusion of 0.2–0.7 mcg/kg/hour. Breast milk and maternal blood samples were collected at 0, 6, 12, and 24 hours after discontinuation of dexmedetomidine. Plasma and milk dexmedetomidine concentrations were detectable up to 6 hours in most subjects, up to 12 hours in one subject and undetectable in all at 24 hours. The milk-to-plasma ratio from single paired maternal milk and plasma concentrations at each time point ranged from 0.53 to 0.95. The relative infant dose was estimated to range from 0.02 to 0.098%.

### **10.3 Pediatric Use**

Safety and efficacy have not been established for Procedural or ICU Sedation in pediatric patients. One assessor-blinded trial in pediatric patients and two open label studies in neonates were conducted to assess efficacy for ICU sedation. These studies did not meet their primary efficacy endpoints and the safety data submitted were insufficient to fully characterize the safety profile of Precedex for this patient population. The use of Precedex for procedural sedation in pediatric patients has not been evaluated.

### **10.4 Geriatric Use**

#### Intensive Care Unit Sedation

A total of 729 patients in the clinical studies were 65 years of age and over. A total of 200 patients were 75 years of age and over. In patients greater than 65 years of age, a higher incidence of bradycardia and hypotension was observed following administration of Precedex [*see Warnings and Precautions (7.2)*]. Therefore, a dose reduction may be considered in patients over 65 years of age [*see Dosage and Administration (5.2) and Clinical Pharmacology (13.3)*].

#### Procedural Sedation

A total of 131 patients in the clinical studies were 65 years of age and over. A total of 47 patients were 75 years of age and over. Hypotension occurred in a higher incidence in Precedex-treated

patients 65 years or older (72%) and 75 years or older (74%) as compared to patients <65 years (47%). A reduced loading dose of 0.5 mcg/kg given over 10 minutes is recommended and a reduction in the maintenance infusion should be considered for patients greater than 65 years of age.

### **10.5 Hepatic Impairment**

Since Precedex clearance decreases with increasing severity of hepatic impairment, dose reduction should be considered in patients with impaired hepatic function [*see Dosage and Administration (5.2) and Clinical Pharmacology (13.3)*].

## **11 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

### **11.1 Controlled Substance**

Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) is not a controlled substance.

### **11.2 Dependence**

The dependence potential of Precedex has not been studied in humans. However, since studies in rodents and primates have demonstrated that Precedex exhibits pharmacologic actions similar to those of clonidine, it is possible that Precedex may produce a clonidine-like withdrawal syndrome upon abrupt discontinuation [*see Warnings and Precautions (7.5)*].

## **12 OVERDOSAGE**

The tolerability of Precedex was studied in one study in which healthy adult subjects were administered doses at and above the recommended dose of 0.2 to 0.7 mcg/kg/hr. The maximum blood concentration achieved in this study was approximately 13 times the upper boundary of the therapeutic range. The most notable effects observed in two subjects who achieved the highest doses were first degree atrioventricular block and second degree heart block. No hemodynamic compromise was noted with the atrioventricular block and the heart block resolved spontaneously within one minute.

Five adult patients received an overdose of Precedex in the intensive care unit sedation studies. Two of these patients had no symptoms reported; one patient received a 2 mcg/kg loading dose over 10 minutes (twice the recommended loading dose) and one patient received a maintenance infusion of 0.8 mcg/kg/hr. Two other patients who received a 2 mcg/kg loading dose over 10 minutes, experienced bradycardia and/or hypotension. One patient who received a loading bolus dose of undiluted Precedex (19.4 mcg/kg), had cardiac arrest from which he was successfully



resuscitated.

## **13 CLINICAL PHARMACOLOGY**

### **13.1 Mechanism of Action**

Precedex is a relatively selective centrally acting  $\alpha_2$ -adrenergic agonist with sedative properties.  $\alpha_2$  selectivity is observed in animals following slow intravenous infusion of low and medium doses (10-300 mcg/kg). Both  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  activity is observed following slow intravenous infusion of high doses ( $\geq 1000$  mcg/kg) or with rapid intravenous administration.

### **13.2 Pharmacodynamics**

In a study in healthy volunteers (N=10), respiratory rate and oxygen saturation remained within normal limits and there was no evidence of respiratory depression when Precedex was administered by intravenous infusion at doses within the recommended dose range (0.2 - 0.7 mcg/kg/hr).

### **13.3 Pharmacokinetics**

Following intravenous administration, dexmedetomidine exhibits the following pharmacokinetic parameters: a rapid distribution phase with a distribution half-life ( $t_{1/2}$ ) of approximately 6 minutes; a terminal elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) of approximately 2 hours; and steady-state volume of distribution ( $V_{ss}$ ) of approximately 118 liters. Clearance is estimated to be approximately 39 L/h. The mean body weight associated with this clearance estimate was 72 kg.

Dexmedetomidine exhibits linear pharmacokinetics in the dosage range of 0.2 to 0.7 mcg/kg/hr when administered by intravenous infusion for up to 24 hours. Table 8 shows the main pharmacokinetic parameters when Precedex was infused (after appropriate loading doses) at maintenance infusion rates of 0.17 mcg/kg/hr (target plasma concentration of 0.3 ng/mL) for 12 and 24 hours, 0.33 mcg/kg/hr (target plasma concentration of 0.6 ng/mL) for 24 hours, and 0.70 mcg/kg/hr (target plasma concentration of 1.25 ng/mL) for 24 hours

**Table 8: Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters**

Parameter	Loading Infusion (min)/Total Infusion Duration (hrs)			
	10 min/12 hrs	10 min/24 hrs	10 min/24 hrs	35 min/24 hrs
	Dexmedetomidine Target Plasma Concentration (ng/mL) and Dose (mcg/kg/hr)			
	0.3/0.17	0.3/0.17	0.6/0.33	1.25/0.70
<b>t<sub>1/2</sub><sup>*</sup>, hour</b>	1.78 ± 0.30	2.22 ± 0.59	2.23 ± 0.21	2.50 ± 0.61
<b>CL, liter/hour</b>	46.3 ± 8.3	43.1 ± 6.5	35.3 ± 6.8	36.5 ± 7.5
<b>V<sub>ss</sub>, liter</b>	88.7 ± 22.9	102.4 ± 20.3	93.6 ± 17.0	99.6 ± 17.8
<b>Avg C<sub>ss</sub> #, ng/mL</b>	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.67 ± 0.10	1.37 ± 0.20

Abbreviations: t<sub>1/2</sub> = half-life, CL = clearance, V<sub>ss</sub> = steady-state volume of distribution.

\* Presented as harmonic mean and pseudo standard deviation.

# Mean C<sub>ss</sub> = Average steady-state concentration of Dexmedetomidine. The mean C<sub>ss</sub> was calculated based on post-dose sampling from 2.5 to 9 hours samples for 12 hour infusion and post-dose sampling from 2.5 to 18 hours for 24 hour infusions.

The loading doses for each of the above indicated groups were 0.5, 0.5, 1 and 2.2 mcg/kg, respectively.

Dexmedetomidine pharmacokinetic parameters after Precedex maintenance doses of 0.2 to 1.4 mcg/kg/hr for >24 hours were similar to the pharmacokinetic (PK) parameters after Precedex maintenance dosing for <24 hours in other studies. The values for clearance (CL), volume of distribution (V), and t<sub>1/2</sub> were 39.4 L/hr, 152 L, and 2.67 hours, respectively.

### Distribution

The steady-state volume of distribution (V<sub>ss</sub>) of dexmedetomidine was approximately 118 liters. Dexmedetomidine protein binding was assessed in the plasma of normal healthy male and female subjects. The average protein binding was 94% and was constant across the different plasma concentrations tested. Protein binding was similar in males and females. The fraction of Precedex that was bound to plasma proteins was significantly decreased in subjects with hepatic impairment compared to healthy subjects.

The potential for protein binding displacement of dexmedetomidine by fentanyl, ketorolac, theophylline, digoxin and lidocaine was explored *in vitro*, and negligible changes in the plasma

protein binding of Precedex were observed. The potential for protein binding displacement of phenytoin, warfarin, ibuprofen, propranolol, theophylline and digoxin by Precedex was explored *in vitro* and none of these compounds appeared to be significantly displaced by Precedex.

## Elimination

### *Metabolism*

Dexmedetomidine undergoes almost complete biotransformation with very little unchanged dexmedetomidine excreted in urine and feces. Biotransformation involves both direct glucuronidation as well as cytochrome P450 mediated metabolism. The major metabolic pathways of dexmedetomidine are: direct N-glucuronidation to inactive metabolites; aliphatic hydroxylation (mediated primarily by CYP2A6 with a minor role of CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 and CYP2C19) of dexmedetomidine to generate 3-hydroxy-dexmedetomidine, the glucuronide of 3-hydroxy-dexmedetomidine, and 3-carboxy-dexmedetomidine; and N- methylation of dexmedetomidine to generate 3-hydroxy N-methyl-dexmedetomidine, 3-carboxy N-methyl-dexmedetomidine, and dexmedetomidine-N-methyl O-glucuronide.

### *Excretion*

The terminal elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) of dexmedetomidine is approximately 2 hours and clearance is estimated to be approximately 39 L/h. A mass balance study demonstrated that after nine days an average of 95% of the radioactivity, following intravenous administration of radiolabeled dexmedetomidine, was recovered in the urine and 4% in the feces. No unchanged dexmedetomidine was detected in the urine. Approximately 85% of the radioactivity recovered in the urine was excreted within 24 hours after the infusion. Fractionation of the radioactivity excreted in urine demonstrated that products of N-glucuronidation accounted for approximately 34% of the cumulative urinary excretion. In addition, aliphatic hydroxylation of parent drug to form 3-hydroxy-dexmedetomidine, the glucuronide of 3-hydroxy-dexmedetomidine, and 3-carboxylic acid-dexmedetomidine together represented approximately 14% of the dose in urine. N-methylation of dexmedetomidine to form 3 hydroxy N-methyl dexmedetomidine, 3-carboxy N-methyl dexmedetomidine, and N-methyl O-glucuronide dexmedetomidine accounted for approximately 18% of the dose in urine. The N-Methyl metabolite itself was a minor circulating component and was undetected in urine. Approximately 28% of the urinary metabolites have not been identified.

## Specific Populations

### *Male and Female Patients*

There was no observed difference in Precedex pharmacokinetics due to sex.

### *Geriatrics Patients*

The pharmacokinetic profile of Precedex was not altered by age. There were no differences in the pharmacokinetics of Precedex in young (18-40 years), middle age (41-65 years), and elderly (>65 years) subjects.

### *Patients with Hepatic Impairment*

In subjects with varying degrees of hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, or C), clearance values for Precedex were lower than in healthy subjects. The mean clearance values for patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment were 74%, 64% and 53% of those observed in the normal healthy subjects, respectively. Mean clearances for free drug were 59%, 51% and 32% of those observed in the normal healthy subjects, respectively.

Although Precedex is dosed to effect, it may be necessary to consider dose reduction in subjects with hepatic impairment [see *Dosage and Administration (5.2)*, *Warnings and Precautions (7.8)*].

### *Patients with Renal Impairment*

Dexmedetomidine pharmacokinetics ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$ , CL, and  $V_{SS}$ ) were not significantly different in patients with severe renal impairment (creatinine clearance: <30 mL/min) compared to healthy subjects.

### Drug Interactions Studies

*In vitro* studies: *In vitro* studies in human liver microsomes demonstrated no evidence of cytochrome P450 mediated drug interactions that are likely to be of clinical relevance.

## **14 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **14.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### Carcinogenesis

Animal carcinogenicity studies have not been performed with dexmedetomidine.

#### Mutagenesis

Dexmedetomidine was not mutagenic *in vitro*, in either the bacterial reverse mutation assay (*E. coli* and *Salmonella typhimurium*) or the mammalian cell forward mutation assay (mouse lymphoma). Dexmedetomidine was clastogenic in the *in vitro* human lymphocyte chromosome

aberration test with, but not without, rat S9 metabolic activation. In contrast, dexmedetomidine was not clastogenic in the *in vitro* human lymphocyte chromosome aberration test with or without human S9 metabolic activation. Although dexmedetomidine was clastogenic in an *in vivo* mouse micronucleus test in NMRI mice, there was no evidence of clastogenicity in CD-1 mice.

#### Impairment of fertility

Fertility in male or female rats was not affected after daily subcutaneous injections of dexmedetomidine at doses up to 54 mcg/kg (less than the maximum recommended human intravenous dose on a mcg/m<sup>2</sup> basis) administered from 10 weeks prior to mating in males and 3 weeks prior to mating and during mating in females.

#### **14.2 Animal Pharmacology and/or Toxicology**

There were no differences in the adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-stimulated cortisol response in dogs following a single dose of dexmedetomidine compared to saline control. However, after continuous subcutaneous infusions of dexmedetomidine at 3 mcg/kg/hr and 10 mcg/kg/hr for one week in dogs (exposures estimated to be within the clinical range), the ACTH-stimulated cortisol response was diminished by approximately 27% and 40%, respectively, compared to saline-treated control animals indicating a dose-dependent adrenal suppression.

### **15 CLINICAL STUDIES**

The safety and efficacy of Precedex has been evaluated in four randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trials in 1185 adult patients.

#### **15.1 Intensive Care Unit Sedation**

Two randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled multicenter clinical trials included 754 adult patients being treated in a surgical intensive care unit. All patients were initially intubated and received mechanical ventilation. These trials evaluated the sedative properties of Precedex by comparing the amount of rescue medication (midazolam in one trial and propofol in the second) required to achieve a specified level of sedation (using the standardized Ramsay Sedation Scale) between Precedex and placebo from onset of treatment to extubation or to a total treatment duration of 24 hours. The Ramsay Level of Sedation Scale is displayed in Table 9.

**Table 9: Ramsay Level of Sedation Scale**

<b>Clinical Score</b>	<b>Level of Sedation Achieved</b>
6	Asleep, no response
5	Asleep, sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
4	Asleep, but with brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
3	Patient responds to commands
2	Patient cooperative, oriented, and tranquil
1	Patient anxious, agitated, or restless

In the first study, 175 adult patients were randomized to receive placebo and 178 to receive Precedex by intravenous infusion at a dose of 0.4 mcg/kg/hr (with allowed adjustment between 0.2 and 0.7 mcg/kg/hr) following an initial loading infusion of one mcg/kg intravenous over 10 minutes. The study drug infusion rate was adjusted to maintain a Ramsay sedation score of  $\geq 3$ . Patients were allowed to receive “rescue” midazolam as needed to augment the study drug infusion. In addition, morphine sulfate was administered for pain as needed. The primary outcome measure for this study was the total amount of rescue medication (midazolam) needed to maintain sedation as specified while intubated. Patients randomized to placebo received significantly more midazolam than patients randomized to Precedex (see Table 10).

A second prospective primary analysis assessed the sedative effects of Precedex by comparing the percentage of patients who achieved a Ramsay sedation score of  $\geq 3$  during intubation without the use of additional rescue medication. A significantly greater percentage of patients in the Precedex group maintained a Ramsay sedation score of  $\geq 3$  without receiving any midazolam rescue compared to the placebo group (see Table 10).

**Table 10: Midazolam Use as Rescue Medication During Intubation (ITT)**

<b>Study One</b>			
	<b>Placebo (N=175)</b>	<b>Precedex (N=178)</b>	<b>p-value</b>
<b>Mean Total Dose (mg) of Midazolam</b>	19 mg	5 mg	0.0011*
Standard deviation	53 mg	19 mg	
<b>Categorized Midazolam Use</b>			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	<0.001**
0-4 mg	34 (19%)	36 (20%)	

>4 mg	98 (56%)	34 (19%)
-------	----------	----------

ITT (intent-to-treat) population includes all randomized patients.

\* ANOVA model with treatment center.

\*\* Chi-square.

A prospective secondary analysis assessed the dose of morphine sulfate administered to patients in the Precedex and placebo groups. On average, Precedex-treated patients received less morphine sulfate for pain than placebo-treated patients (0.47 versus 0.83 mg/h). In addition, 44% (79 of 178 patients) of Precedex patients received no morphine sulfate for pain versus 19% (33 of 175 patients) in the placebo group.

In a second study, 198 adult patients were randomized to receive placebo and 203 to receive Precedex by intravenous infusion at a dose of 0.4 mcg/kg/hr (with allowed adjustment between 0.2 and 0.7 mcg/kg/hr) following an initial loading infusion of one mcg/kg intravenous over 10 minutes. The study drug infusion was adjusted to maintain a Ramsay sedation score of  $\geq 3$ . Patients were allowed to receive “rescue” propofol as needed to augment the study drug infusion. In addition, morphine sulfate was administered as needed for pain. The primary outcome measure for this study was the total amount of rescue medication (propofol) needed to maintain sedation as specified while intubated.

Patients randomized to placebo received significantly more propofol than patients randomized to Precedex (see Table 11).

A significantly greater percentage of patients in the Precedex group compared to the placebo group maintained a Ramsay sedation score of  $\geq 3$  without receiving any propofol rescue (see Table 11).

**Table 11: Propofol Use as Rescue Medication During Intubation (ITT)**

<b>Study Two</b>			
	<b>Placebo (N = 198)</b>	<b>Precedex (N = 203)</b>	<b>p-value</b>
<b>Mean Total Dose (mg) of Propofol</b>	513 mg	72 mg	$<0.0001^*$
Standard deviation	782 mg	249 mg	

	<b>Placebo (N = 198)</b>	<b>Precedex (N = 203)</b>	<b>p-value</b>
<b>Categorized Propofol Use</b>			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	<0.001**
0-50 mg	30 (15%)	43 (21%)	
>50 mg	121 (61%)	38 (19%)	

\* ANOVA model with treatment center.

\*\* Chi-square

A prospective secondary analysis assessed the dose of morphine sulfate administered to patients in the Precedex and placebo groups. On average, Precedex-treated patients received less morphine sulfate for pain than placebo-treated patients (0.43 versus 0.89 mg/h). In addition, 41% (83 of 203 patients) of Precedex patients received no morphine sulfate for pain versus 15% (30 of 198 patients) in the placebo group.

In a controlled clinical trial, Precedex was compared to midazolam for ICU sedation exceeding 24 hours duration. Precedex was not shown to be superior to midazolam for the primary efficacy endpoint, the percent of time patients were adequately sedated (81% versus 81%). In addition, administration of Precedex for longer than 24 hours was associated with tolerance, tachyphylaxis, and a dose-related increase in adverse events [see *Adverse Reactions (8.1)*].

## 15.2 Procedural Sedation

The safety and efficacy of Precedex for sedation of non-intubated patients prior to and/or during surgical and other procedures was evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trials. Study 1 evaluated the sedative properties of Precedex in patients having a variety of elective surgeries/procedures performed under monitored anesthesia care. Study 2 evaluated Precedex in patients undergoing awake fiberoptic intubation prior to a surgical or diagnostic procedure.

In Study 1, the sedative properties of Precedex were evaluated by comparing the percent of patients not requiring rescue midazolam to achieve a specified level of sedation using the standardized Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (see Table 12).



**Table 12: Observer’s Assessment of Alertness/Sedation**

<b>Assessment Categories</b>				
<b>Responsiveness</b>	<b>Speech</b>	<b>Facial Expression</b>	<b>Eyes</b>	<b>Composite Score</b>
Responds readily to name spoken in normal tone	Normal	Normal	Clear, no ptosis	5 (alert)
Lethargic response to name spoken in normal tone	Mild slowing or thickening	Mild relaxation	Glazed or mild ptosis (less than half the eye)	4
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	Slurring or prominent slowing	Marked relaxation (slack jaw)	Glazed and marked ptosis (half the eye or more)	3
Responds only after mild prodding or shaking	Few recognizable words	–	–	2
Does not respond to mild prodding or shaking	–	–	–	1 (deep sleep)

Patients were randomized to receive a loading infusion of either Precedex 1 mcg/kg, Precedex 0.5 mcg/kg, or placebo (normal saline) given over 10 minutes and followed by a maintenance infusion started at 0.6 mcg/kg/hr. The maintenance infusion of study drug could be titrated from 0.2 mcg/kg/hr to 1 mcg/kg/hr to achieve the targeted sedation score (Observer’s Assessment of Alertness/Sedation Scale  $\leq 4$ ). Patients were allowed to receive rescue midazolam as needed to achieve and/or maintain an Observer’s Assessment of Alertness/Sedation Scale  $\leq 4$ . After achieving the desired level of sedation, a local or regional anesthetic block was performed. Demographic characteristics were similar between the Precedex and comparator groups. Efficacy results showed that Precedex was more effective than the comparator group when used to sedate non-intubated patients requiring monitored anesthesia care during surgical and other procedures, (see Table 13).

In Study 2, the sedative properties of Precedex were evaluated by comparing the percent of patients requiring rescue midazolam to achieve or maintain a specified level of sedation using the

Ramsay Sedation Scale score  $\geq 2$  (see Table 9). Patients were randomized to receive a loading infusion of Precedex 1 mcg/kg or placebo (normal saline) given over 10 minutes and followed by a fixed maintenance infusion of 0.7 mcg/kg/hr. After achieving the desired level of sedation, topicalization of the airway occurred. Patients were allowed to receive rescue midazolam as needed to achieve and/or maintain a Ramsay Sedation Scale  $\geq 2$ . Demographic characteristics were similar between the Precedex and comparator groups. For efficacy results see Table 13.

**Table 13: Key Efficacy Results of Procedural Sedation Studies**

Study	Loading Infusion Treatment Arm	Number of Patients Enrolled <sup>a</sup>	% Not Requiring Midazolam Rescue	Confidence <sup>b</sup> Interval on the Difference vs. Placebo	Mean (SD) Total Dose (mg) of Rescue Midazolam Required	Confidence <sup>b</sup> Intervals of the Mean Rescue Dose
Study 1	Dexmedetomidine 0.5 mcg/kg	134	40	37 (27, 48)	1.4 (1.7)	-2.7 (-3.4, -2.0)
	Dexmedetomidine 1 mcg/kg	129	54	51 (40, 62)	0.9 (1.5)	-3.1 (-3.8, -2.5)
	placebo	63	3	–	4.1 (3.0)	–
Study 2	Dexmedetomidine 1 mcg/kg	55	53	39 (20, 57)	1.1 (1.5)	-1.8 (-2.7, -0.9)
	placebo	50	14	–	2.9 (3.0)	–

<sup>a</sup> Based on ITT population defined as all randomized and treated patients.

<sup>b</sup> Normal approximation to the binomial with continuity correction.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) is available in 2 mL clear glass vials. The strength is based on the dexmedetomidine base. Vials are intended for single use only.

Do not use if product is discolored or if precipitate matter is present.

Store below 30°C.

## **17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

Precedex is indicated for short-term intravenous sedation. Dosage must be individualized and titrated to the desired clinical effect. Blood pressure, heart rate and oxygen levels will be monitored both continuously during the infusion of Precedex and as clinically appropriate after discontinuation.

- When Precedex is infused for more than 6 hours, patients should be informed to report nervousness, agitation, and headaches that may occur for up to 48 hours.
- Additionally, patients should be informed to report symptoms that may occur within 48 hours after the administration of Precedex such as: weakness, confusion, excessive sweating, weight loss, abdominal pain, salt cravings, diarrhea, constipation, dizziness or light-headedness.
- Advise breastfeeding mothers who were exposed to Precedex to monitor breastfed neonates for irritability [*see Use in Specific Populations (10.2)*].

## **18 MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer (Thailand) Limited