



เอกสารกำกับยาภาษาไทย

## Precedex®

### 1 ชื่อผลิตภัณฑ์

พรีซีเด็กซ์ (Precedex)®

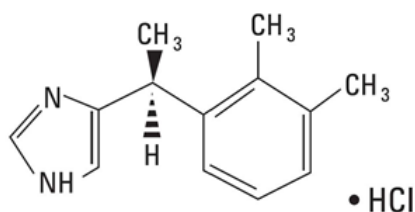
### 2 รูปแบบยาและความแรง

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 ซึ่งเหมาะสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำหลังเจ็อบางแล้ว

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 จะต้องนำไปใช้ฉีดหลังเจ็องจางแล้ว โดยยานี้ที่วางจำหน่ายจะมีลักษณะเป็นสารละลายใสปราศจากสี มีความเข้มข้นระดับเดียวกับสารน้ำในร่างกายที่มีค่า pH ระหว่าง 4.5 ถึง 7.0 แต่ละมีลิตรมี 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)]  <b>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติ:</b> ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.5) และเอกสารวิทยาศาสตร์คลินิก (13.3)]</p>
<p><b>การรักษาภาวะสงบในหน่วย ICU</b></p>	<p><b>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่:</b> ควรปรับอัตราเร็วในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะสงบในขนาดยา 0.2 ถึง 0.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เพื่อให้ได้ระดับของภาวะสงบที่ต้องการ</p> <p><b>สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป:</b> ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.4)]</p> <p><b>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติ:</b> ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.5) และเอกสารวิทยาศาสตร์คลินิก (13.3)]</p>
<p><b>การเริ่มทำให้สงบก่อนการทำหัตถการ</b></p>	<p><b>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่:</b> แนะนำให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที แต่สำหรับการทำหัตถการที่มีการทำลายเนื้อเยื่อน้อย เช่น การผ่าตัดเกี่ยวกับตา การให้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาทีนั้นอาจเหมาะสม</p> <p><b>สำหรับการใช้เพื่อการใส่ท่อหายใจโดยวิธีการใช้ fiberoptic ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ตื่นตัว:</b> ให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที</p> <p><b>สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี:</b> ให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงโดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 10 นาที [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.4)]</p> <p><b>สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติ:</b> ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.5) และเอกสารวิทยาศาสตร์คลินิก (13.3)]</p>
<p><b>การรักษาภาวะสงบในการทำหัตถการ</b></p>	<p><b>สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่:</b> การหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะสงบนั้นโดยทั่วไปแล้วมักเริ่มที่ 0.6 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง และปรับความเข้มข้นโดยให้ขนาดยาอยู่ในช่วง 0.2 ถึง 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เพื่อให้ได้ผลทางคลินิกตามต้องการ ควรปรับอัตราความเร็วของการให้ยาเพื่อให้ได้ระดับภาวะสงบที่ต้องการ</p> <p><b>สำหรับการใช้เพื่อช่วยในการใส่ท่อหายใจด้วยวิธีการใช้ fiberoptic ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ตื่นตัว:</b> 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 ไม่สามารถเข้ากันได้เมื่อให้รวมกันกับยาดังต่อไปนี้: amphotericin B และ diazepam

มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า Precedex สามารถเข้ากันได้เมื่อให้รวมกับของเหลวที่ให้ทางหลอดเลือดดำดังต่อไปนี้:

- 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 เพิ่มอัตราเร็วของของเหลวที่ให้ทางหลอดเลือด ยกขาให้สูงขึ้น และให้ยาที่เพิ่มความดันเลือด เนื่องจากยา Precedex อาจทำให้ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติที่ถูกระงับโดย

ประสาท vagus แยกลง 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 (หัวใจห้องบนเต้นแฉ่ว 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%
น้ำขิมข่านในช่องเยื่อหุ้มปอด	2%	1%
ภาวะปัสสาวะน้อย (oliguria)	2%	<1%
กระหายน้ำ	2%	<1%

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม มีการเปรียบเทียบ Precedex กับ midazolam สำหรับการทำให้สงบในหน่วย ICU เป็นเวลานานกว่า 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dexmedetomidine หรือ midazolam ในการศึกษาระยะยาวแบบสุ่มที่มีตัวเปรียบเทียบเป็นยาที่มีฤทธิ์ โดยการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเพื่อให้สงบในหน่วย 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%
กตการหายใจ (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> กตการหายใจได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น อัตราการหายใจ (RR) น้อยกว่า 8 ครั้งต่อนาทีหรือลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าตั้งต้น

- 3 หัวใจเต้นช้าผิดปกติได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น น้อยกว่า 40 ครั้งต่อนาที หรือต่ำกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
- 4 ความดันเลือดสูงได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น ความดันเลือดซิสโตลิกมากกว่า 180 มิลลิเมตรปรอทหรือสูงกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 หรือความดันเลือดไดแอสโตลิกมากกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท
- 5 หัวใจเต้นเร็วผิดปกติได้รับการกำหนดในเชิงสัมบูรณ์และในเชิงเปรียบเทียบให้เป็น มากกว่า 120 ครั้งต่อนาที หรือสูงกว่าค่าก่อนการให้ยาที่ศึกษาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 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 ภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ (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 มีเน็ง ปวดศีรษะ ปวดประสาท ประสาทอักเสบ พูดผิดปกติ
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 ยายับยั้งกล้ามเนื้อประสาท

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

## 10 การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

### 10.1 สตรีตั้งครรภ์

#### สรุปข้อมูลความเสี่ยง

ข้อมูลที่มีอยู่จากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการตีพิมพ์และรายงานผู้ป่วยตลอดช่วงหลายทศวรรษของการใช้ยา dexmedetomidine ที่ให้ทางหลอดเลือดดำในระหว่างตั้งครรภ์ไม่ได้รับรู้ถึงความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดที่รุนแรงและการแท้งที่เกี่ยวข้องกับยา อย่างไรก็ตาม การสัมผัสยาที่ได้รายงานนั้นพบว่าเกิดขึ้นหลังช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ข้อมูลที่มีอยู่ส่วนใหญ่มาจากการศึกษาที่มีการสัมผัสยาที่เกิดขึ้นในขณะที่ทำการผ่าท้องทำคลอด และการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้รับรู้ถึงผลไม่พึงประสงค์ที่มีต่อมารดาหรือการประเมินสภาพทารกแรกเกิด (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 โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่ขนาดยาดำกว่าขนาดยาทางคลินิกในช่วงท้ายของการตั้งท้องไปจนถึงช่วงให้นมและหย่านม (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 แนะนำให้สตรีคอยสังเกตถึงอาการหงุดหงิดของทารกที่กินนมแม่ 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 การศึกษาเหล่านี้ไม่ตรงตามเกณฑ์ของจุดยุติปฐมภูมิซึ่งประสิทธิผลของการศึกษา และข้อมูลความปลอดภัยที่ยืนยันไม่เพียงพอต่อการระบุลักษณะความปลอดภัยของ Precedex สำหรับประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างครบถ้วนสมบูรณ์ ยังไม่มีการศึกษาประเมินการใช้ 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 ในพลาสมาของอาสาสมัครเพศชายและเพศหญิงที่มีสุขภาพปกติดี การจับกับโปรตีนเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 94 และคงที่ในความเข้มข้นต่างๆ ในพลาสมาที่ถูกทดสอบ 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 นอกกร่างกายและไม่ปรากฏว่าสารประกอบชนิดใดเหล่านี้ถูกทดแทนโดย Precedex อย่างมีนัยสำคัญ

## การกำจัดยา

### เมตาบอลิซึม

Dexmedetomidine ผ่านการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพเกือบสมบูรณ์โดยมี dexmedetomidine ที่ไม่เปลี่ยนแปลงน้อยมากถูกขับออกมาทางปัสสาวะและอุจจาระ การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพมีทั้งปฏิกิริยา glucuronidation โดยตรงและเมตาบอลิซึมที่มี cytochrome P450 เป็นตัวกลาง (cytochrome P450 mediated metabolism) วิธีเมตาบอลิซึมหลักของ dexmedetomidine คือ การทำปฏิกิริยา N-glucuronidation โดยตรงให้เป็นเมตาบอลิต์ที่ไม่มีผลในการรักษา 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 เมตาบอลิต์ N-methyl โดยตัวเองนั้นเป็นส่วนประกอบรองในกระแสเลือดและไม่สามารถตรวจพบได้ในปัสสาวะ ประมาณร้อยละ 28 ของเมตาบอลิต์ในปัสสาวะนั้นยังไม่ได้ถูกระบุว่าเป็นสารใด

## 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 ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ได้รับ 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 ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 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/หรือเรียกช้่าเท่านั้น	ลากเสียงหรือช้าอย่างชัดเจน	ผ่อนคลายเต็มที่มาก (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) 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 มีข้อบ่งใช้สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อให้สงบระยะสั้น 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 มีนงง หรือหน้ามืด
- แนะนำให้มารดาที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ที่ได้รับ Precedex คอยสังเกตถึงอาการผิดปกติของทารกที่กินนมแม่ [ดูหัวข้อ การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ (10.2)]

## 18 ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด