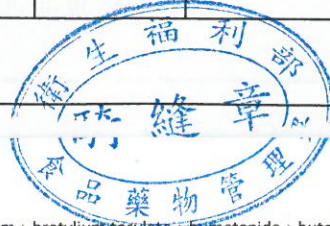


仿單標籤粘貼表

111-5-17

產品名稱	德效通注射劑 100 微毫克/毫升 Dexmedetomidine EVER PHARMA 100ug/ml Concentrate for Solution for Infusion	申請廠商	泰和碩藥品科技股份有限公司
衛生福利部食品藥物管理署給證號碼	衛部藥輸字第 027957 號		



德效通注射劑 100 微毫克/毫升

Dexmedetomidine EVER PHARMA 100 µg/ml Concentrate for Solution for Infusion

衛部藥輸字第 027957 號

本藥限由醫師使用

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每ml的dexmedetomidine注射劑含118 mcg dexmedetomidine HCl，相當於100 mcg(0.1 mg)的dexmedetomidine。

1.2 賦形劑

Sodium chloride、注射用水。此溶液無防腐劑，不含添加劑或化學安定劑。

1.3 劑型

注射劑。稀釋後使用。

1.4 藥品外觀

澄清、無色、等張溶液，pH值為4.5至7.0。

2 適應症

2.1 加護病房內鎮靜作用

Dexmedetomidine係供在加護病房治療期間初接受插管及人工呼吸器照護病人之鎮靜作用。使用人工呼吸器的病人可在拔管前、拔管時及拔管後持續輸注dexmedetomidine。對於拔管病人，毋需強制於拔管前停用dexmedetomidine。

2.2 手術鎮靜作用

Dexmedetomidine適用於非插管病人接受手術或其他程序前及/或手術或程序進行中之鎮靜作用。

手術鎮靜作用的維持	成年病人：通常在0.2至1 mcg/kg/hr的劑量範圍內調整，以達到期望的臨床效果。應調整維持輸注速率以達到鎮靜作用目標。 清醒的纖維光學插管病人：建議維持輸注速率為0.7 mcg/kg/hr，直到氣管內管穩固為止。 大於65歲的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5、6.6、6.7；藥物動力學特性，11】。
-----------	---

劑量調整

Dexmedetomidine與麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑、鴉片類同時使用可能會產生藥物效力學上的交互作用，可能需要降低dexmedetomidine或上述藥品的劑量【參見交互作用，7】。

用於腎臟或肝臟功能不全的成人病人，或是年老的病人可能須考慮降低劑量【參見警語及注意事項，5.1；特殊族群注意事項，6.5、6.6、6.7；藥物動力學特性，11】。

與其他輸液合用

由於物理相容性尚未確立，不可將dexmedetomidine與血液或血漿同時經由同一靜脈給藥導管進行輸注。

Dexmedetomidine已被證實與下列藥物同時使用時不相容：amphotericin B、diazepam。Dexmedetomidine已被證實與下列靜脈輸液相容：

0.9%氯化鈉溶液、5%葡萄糖溶液、20%甘露醇、alfentanil hydrochloride、amikacin sulfate、aminophylline、amiodarone hydrochloride、ampicillin sodium、ampicillin sodium-sulbactam sodium、atracurium besylate、atropine sulfate、azithromycin、

aztreonam、bretium tosylate、bumetanide、butophanol tartrate、calcium gluconate、cefazolin sodium、cefepime hydrochloride、cefoperazone sodium、cefotaxime sodium、cefotetan sodium、cefoxitin sodium、ceftazidime、ceftiozime sodium、ceftriaxone sodium、cefuroxime sodium、chlorpromazine hydrochloride、cimetidine hydrochloride、ciprofloxacin、cisatracurium besylate、clindamycin phosphate、dexamethasone sodium phosphate、digoxin、diltiazem hydrochloride、diphenhydramine hydrochloride、dobutamine hydrochloride、dolasetron mesylate、dopamine hydrochloride、doxycycline hyclate、droperidol、enalaprilat、ephedrine hydrochloride、epinephrine hydrochloride、erythromycin lactobionate、esmolol、etomidate、famotidine、fenoldopam mesylate、fentanyl citrate、fluconazole、furosemide、gatifloxacin、gentamicin sulfate、glycopyrrolate bromide、granisetron hydrochloride、haloperidol lactate、heparin sodium、hydrocortisone sodium succinate、hydromorphone hydrochloride、hydroxyzine hydrochloride、inamranone lactate、isoproterenol hydrochloride、ketorolac tromethamine、labetalol、乳酸林格氏液、levofloxacin、lidocaine hydrochloride、linezolid、lorazepam、magnesium sulfate、meperidine hydrochloride、methylprednisolone sodium succinate、metoclopramide hydrochloride、metronidazole、midazolam、mivacurium lactate、mivacurium chloride、morphine sulfate、nalbuphine hydrochloride、nitroglycerin、norepinephrine bitartrate、ofloxacin、ondansetron hydrochloride、pancuronium bromide、phenylephrine hydrochloride、piperacillin sodium、piperacillin sodium-tazobactam sodium、potassium chloride、procainamide hydrochloride、prochlorperazine edisylate、promethazine hydrochloride、propofol、ranitidine hydrochloride、rapacuronium bromide、remifentanyl hydrochloride、rocuronium bromide、sodium bicarbonate、sodium nitroprusside、succinylcholine、sufentanil citrate、sulfamethoxazole-trimethoprim、theophylline、thiopental sodium、ticarcillin disodium、ticarcillin disodium-clavulanate potassium、tobramycin sulfate、vancomycin hydrochloride、vecuronium bromide、verapamil hydrochloride和血漿代用品。

與天然橡膠的相容性

射液投與速率、抬高下肢和使用血管收縮劑。由於dexmedetomidine可能經由刺激迷走神經而加重心跳徐緩的狀況，醫護人員在使用時應先行準備應變。應考慮靜脈注射抗膽鹼藥物(如：glycopyrrolate、atropine)以改變迷走神經活性。在臨床試驗中，atropine和glycopyrrolate能有效處理大部分dexmedetomidine引起的心搏徐緩；然而，部分有明顯心血管功能不全的病人需要更積極的急救措施。

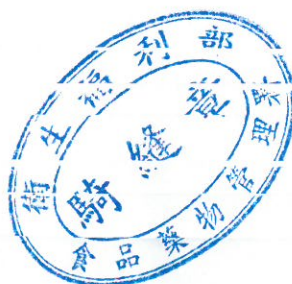
Dexmedetomidine用於患有嚴重的心臟阻斷及/或嚴重心室功能不全的病人，應小心使用。由於dexmedetomidine會降低交感神經系統的活性，因此可以預期在血容量過低、糖尿病或慢性高血壓病人及老年病人中，低血壓及/或心跳徐緩的作用可能會更顯著。在臨床試驗中，未觀察到併用dexmedetomidine與其他血管擴張劑或降低心跳節律的藥物(negative chronotropic agents)會產生藥效加成作用。然而，dexmedetomidine與這些藥物併用時仍應小心謹慎。

暫時性高血壓

曾觀察到使用dexmedetomidine發生暫時性高血壓的案例，主要發生於輸注初劑量時，這種現象與dexmedetomidine給藥初期對周邊血管的收縮作用有關。儘管可能需要降低初劑量之輸注速率，但這種暫時性高血壓通常不需要治療。

覺醒

曾觀察到有些接受dexmedetomidine治療的病人在受到刺激時有覺醒及警覺的情況。單獨出現這種情形而缺乏其他臨床徵象或症狀時，不應將這種現象視為是藥物無效的證據。



市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載



德效通注射劑 100 微毫克/毫升

Dexmedetomidine EVER PHARMA 100 µg/ml Concentrate for Solution for Infusion

衛部藥輸字第 027957 號

本藥限由醫師使用

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每ml的dexmedetomidine注射劑含118 mcg dexmedetomidine HCl，相當於100 mcg(0.1 mg)的dexmedetomidine。

1.2 賦形劑

Sodium chloride、注射用水。此溶液無防腐劑，不含添加劑或化學安定劑。

1.3 劑型

注射劑。稀釋後使用。

1.4 藥品外觀

澄清、無色、等張溶液，pH值為4.5至7.0。

2 適應症

2.1 加護病房內鎮靜作用

Dexmedetomidine係供在加護病房治療期間初接受插管及人工呼吸器照護病人之鎮靜作用。使用人工呼吸器的病人可在拔管前、拔管時及拔管後持續輸注dexmedetomidine。對於拔管病人，毋需強制於拔管前停用dexmedetomidine。

2.2 手術鎮靜作用

Dexmedetomidine適用於非插管病人接受手術或其他程序前及/或手術或程序進行中之鎮靜作用。

無論上述何種情況，靜脈輸注投與的時間皆不得超過24小時。

3 用法及用量

3.1 用法用量

給藥劑量原則

◆ 應依據個案狀況決定dexmedetomidine的劑量，並依照所期望的臨床反應進行劑量調整。

◆ Dexmedetomidine不得持續輸注超過24小時。

◆ Dexmedetomidine應以控制輸液裝置投與。

表1、給藥劑量資訊

適應症	用法用量
加護病房內鎮靜作用的起始	成年病人：以0.5~1 mcg/kg的初始劑量輸注超過10分鐘以上。 大於65歲的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5、6.6、6.7；藥物動力學特性，11】。
加護病房內鎮靜作用的維持	成年病人：以0.2至0.7 mcg/kg/hr的維持劑量輸注，應調整維持輸注速率，以達到期望的鎮靜效果。 大於65歲的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5、6.6、6.7；藥物動力學特性，11】。
手術鎮靜作用的起始	成年病人：以0.5~1 mcg/kg的初始劑量輸注超過10分鐘以上。侵入性較低的手術，如：眼科手術，以0.5 mcg/kg的初始劑量輸注超過10分鐘以上是適當的。 清醒的纖維光學插管病人：以1 mcg/kg的初始劑量輸注超過10分鐘以上。 大於65歲的病人：以0.5 mcg/kg的初始劑量輸注超過10分鐘以上【參見特殊族群注意事項，6.5】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5、6.6、6.7；藥物動力學特性，11】。
手術鎮靜作用的維持	成年病人：通常在0.2至1 mcg/kg/hr的劑量範圍內調整，以達到期望的臨床效果。應調整維持輸注速率以達到鎮靜作用目標。 清醒的纖維光學插管病人：建議維持輸注速率為0.7 mcg/kg/hr，直到氣管內管穩固為止。 大於65歲的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見特殊族群注意事項，6.5、6.6、6.7；藥物動力學特性，11】。

劑量調整

Dexmedetomidine與麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑、鴉片類同時使用可能會產生藥物效力學上的交互作用，可能需要降低dexmedetomidine或上述藥品的劑量【參見交互作用，7】。

用於腎臟或肝臟功能不全的成人病人，或是年老的病人可能須考慮降低劑量【參見警語及注意事項，5.1；特殊族群注意事項，6.5、6.6、6.7；藥物動力學特性，11】。

與其他輸液合用

由於物理相容性尚未確立，不可將dexmedetomidine與血液或血漿同時經由同一靜脈給藥導管進行輸注。

Dexmedetomidine已被證實與下列藥物同時使用時不相容：amphotericin B、diazepam。

Dexmedetomidine已被證實與下列靜脈輸注液相容：

0.9%氯化鈉溶液、5%葡萄糖溶液、20%甘露醇、alfentanil hydrochloride、amikacin sulfate、aminophylline、amiodarone hydrochloride、ampicillin sodium、ampicillin sodium-sulbactam sodium、atracurium besylate、atropine sulfate、azithromycin、

aztreonam、bretium tosylate、bumetanide、butophanol tartrate、calcium gluconate、cefazolin sodium、cefepime hydrochloride、cefoperazone sodium、cefotaxime sodium、cefotetan sodium、cefoxitin sodium、ceftazidime、ceftizoxime sodium、ceftriaxone sodium、cefuroxime sodium、chlorpromazine hydrochloride、cimetidine hydrochloride、ciprofloxacin、cisatracurium besylate、clindamycin phosphate、dexamethasone sodium phosphate、digoxin、diltiazem hydrochloride、diphenhydramine hydrochloride、dobutamine hydrochloride、dolasetron mesylate、dopamine hydrochloride、doxycycline hyclate、droperidol、enalaprilat、ephedrine hydrochloride、epinephrine hydrochloride、erythromycin lactobionate、esmolol、etomidate、famotidine、fenoldopam mesylate、fentanyl citrate、fluconazole、furosemide、gatifloxacin、gentamicin sulfate、glycopyrrolate bromide、granisetron hydrochloride、haloperidol lactate、heparin sodium、hydrocortisone sodium succinate、hydromorphone hydrochloride、hydroxyzine hydrochloride、inamrinone lactate、isoproterenol hydrochloride、ketorolac tromethamine、labetalol、乳酸林格氏液、levofloxacin、lidocaine hydrochloride、linezolid、lorazepam、magnesium sulfate、meperidine hydrochloride、methylprednisolone sodium succinate、metoclopramide hydrochloride、metronidazole、midazolam、milrinone lactate、mivacurium chloride、morphine sulfate、nalbuphine hydrochloride、nitroglycerin、norepinephrine bitartrate、ofloxacin、ondansetron hydrochloride、pancuronium bromide、phenylephrine hydrochloride、piperacillin sodium、piperacillin sodium-tazobactam sodium、potassium chloride、procainamide hydrochloride、prochlorperazine edisylate、promethazine hydrochloride、propofol、ranitidine hydrochloride、rapacuronium bromide、remifentanyl hydrochloride、rocuronium bromide、sodium bicarbonate、sodium nitroprusside、succinylcholine、sufentanil citrate、sulfamethoxazole-trimethoprim、theophylline、thiopental sodium、ticarcillin disodium、ticarcillin disodium-clavulanate potassium、tobramycin sulfate、vancomycin hydrochloride、vecuronium bromide、verapamil hydrochloride和血漿代替品。

與天然橡膠的相容性

相容性研究已證實dexmedetomidine可能被某些種類的天然橡膠所吸收，儘管dexmedetomidine是依據效果決定用量，仍建議使用由合成或上塗料的天然橡膠製成的給藥器材投藥。

3.2 調製方式

處理dexmedetomidine均須嚴守無菌操作。使用注射劑前，在溶液與容器許可的狀況下，都應目視檢查是否有微粒物質和變色情形。

Dexmedetomidine注射液，200 mcg/2 mL (100 mcg/mL)

使用dexmedetomidine之前，必須以0.9%氯化鈉溶液稀釋至所需要的濃度(4 mcg/mL)。無論是準備初始劑量或維持劑量，製備輸注溶液的方式都一樣。

準備輸注溶液時，抽出2 mL dexmedetomidine注射液，加入48 mL 0.9%氯化鈉溶液中使成為50 mL。輕搖混勻。

3.3 特殊族群用法用量

【參見表1】

4 禁忌《依文獻記載》

無。

5 警語及注意事項《依文獻記載》

5.1 警語與注意事項

投與藥物

Dexmedetomidine應只能由能熟練處理加護病房或手術室病人之人員投與。根據dexmedetomidine目前已知的藥理效果，於使用中應持續監測病人。

低血壓、心搏徐緩與竇性心跳停止

Dexmedetomidine用在一些具高迷走神經緊張力之年輕健康受試者或採用不同給藥方式(包括快速靜脈輸注或一次大量注射投與)時，曾被報告發生具臨床意義的心搏徐緩及竇性心跳停止。

報告顯示低血壓和心搏徐緩與dexmedetomidine輸注有關係。部分案例甚至導致死亡。如果需要醫療介入，治療方式可能包括減少或停止輸注dexmedetomidine、增加靜脈注射液投與速率、抬高下肢和使用血管收縮劑。由於dexmedetomidine可能經由刺激迷走神經而加重心跳徐緩的狀況，醫護人員在使用時應先行準備應變。應考慮靜脈注射抗膽鹼藥物(如：glycopyrrolate、atropine)以改變迷走神經活性，在臨床試驗中，atropine和glycopyrrolate能有效處理大部分dexmedetomidine引起的心搏徐緩；然而，部分有明顯心血管功能不全的病人需要更積極的急救措施。

Dexmedetomidine用於患有嚴重的心臟阻斷及/或嚴重心室功能不全的病人，應小心使用。由於dexmedetomidine會降低交感神經系統的活性，因此可以預期在血容量過低、糖尿病或慢性高血壓病人及老年病人中，低血壓及/或心跳徐緩的作用可能會更顯著。在臨床試驗中，未觀察到併用dexmedetomidine與其他血管擴張劑或降低心跳節律的藥物(negative chronotropic agents)會產生藥效加成作用。然而，dexmedetomidine與這些藥物併用時仍應小心謹慎。

暫時性高血壓

曾觀察到使用dexmedetomidine發生暫時性高血壓的案例，主要發生於輸注初劑量時，這種現象與dexmedetomidine給藥初期對周邊血管的收縮作用有關。儘管可能需要降低初劑量之輸注速率，但這種暫時性高血壓通常不需要治療。

覺醒

曾觀察到有些接受dexmedetomidine治療的病人在受到刺激時有覺醒及警覺的情況。單獨出現這種情形而缺乏其他臨床徵象或症狀時，不應將這種現象視為是藥物無效的證據。

戒斷

加護病房內鎮靜作用

施用長達7天後，不論劑量為何，12名(5%)成年受試者在停用dexmedetomidine後24小時內，發生至少1例藥物戒斷相關症狀，而7名(3%) dexmedetomidine成年受試者在停用dexmedetomidine後24至48小時，發生至少1例戒斷症狀。最常見戒斷症狀為噁心、嘔吐與躁動。停用dexmedetomidine後48小時內，發生需要介入治療之心跳過快與高血壓的頻率<5%。若停用dexmedetomidine後，發生心跳過快及/或高血壓，則須作支持性治療。

手術鎮靜作用

在成年受試者中，未曾有短時間輸注dexmedetomidine (<6小時)後停藥發生戒斷症狀的報告。

耐受性與藥效漸減性

使用dexmedetomidine超過24小時，與造成耐受性及藥效降低，以及劑量相關不良反應增加有關【參見副作用/不良反應，8.2】。

肝功能受損

由於dexmedetomidine清除率會隨肝功能受損的嚴重程度而降低，因此用於嚴重肝功能受損的病人應考慮降低劑量【參見用法及用量，3.1】。

5.2 藥物濫用及依賴性

尚未研究dexmedetomidine用於人體發生藥物依賴的可能性；然而，由於用於齧齒動物及靈長動物的研究已經證實dexmedetomidine具有類似clonidine的藥理作用，因此突然停用dexmedetomidine可能會造成類似clonidine的戒斷症狀【參見警語及注意事項，5.1】。

5.3 操作機械能力

目前尚無資訊。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

Dexmedetomidine hydrochloride不屬於管制藥品。

6 特殊族群注意事項《依文獻記載》

6.1 懷孕

懷孕分級C

懷孕婦女中並無充分且對照良好的試驗。在一項體外人類胎盤試驗中，dexmedetomidine會經由胎盤轉移。在一項懷孕大鼠試驗中，以皮下方式施用放射線標記之dexmedetomidine，發現dexmedetomidine會經由胎盤轉移。因此，預期人類胚胎應會接觸到藥物，只有在服藥效益大於對胎兒的風險時，才能在懷孕期間使用dexmedetomidine。

大鼠從胎兒器官發生期(妊娠第5至第16天)接受皮下注射dexmedetomidine最高達200 mcg/kg的劑量(大約相當於人類依據體表面積換算所建議之最大靜脈給藥劑量)，或免子從胎兒器官發生期(妊娠第6至第18天)接受靜脈注射dexmedetomidine最高達96 mcg/kg的劑量(大約相當於人類依據血漿藥物濃度-時間曲線下面積所建議之最大暴露劑量的一半)，並未觀察到致畸胎作用。然而，大鼠皮下注射200 mcg/kg的劑量則發現具胎兒毒性，證據為著床後流產增加及存活幼鼠減少，而劑量為20 mcg/kg (以mcg/m²為基礎換算，低於人類最高建議靜脈注射劑量)時無此作用。在另一項生殖研究中，懷孕的大鼠從妊娠第16天開始接受皮下注射，持續至哺乳期，在8至32 mcg/kg的劑量(以mcg/m²為基礎換算，低於人類最高建議靜脈給藥劑量)下會造成幼鼠體重減輕，另外，在32 mcg/kg的劑量下，會造成該組第二代後代胎兒及胚胎毒性和運動發育延遲。

陣痛與分娩

Dexmedetomidine用於陣痛與分娩之安全性尚未被研究。

6.2 哺乳

關於dexmedetomidine是否會分泌至人類乳汁仍未知。將放射線標記之dexmedetomidine皮下注射至授乳雌鼠，藥物會分泌至乳汁中，因為許多的藥物會分泌至乳汁中，所以如若投與dexmedetomidine給授乳婦時應小心。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無資訊

6.4 小兒

於兒童病人使用dexmedetomidine進行手術或加護病房鎮靜的安全性與療效尚未確立。已於兒童病人和新生兒病人中分別進行過1項評估者盲性試驗與2項開放性試驗來評估dexmedetomidine在加護病房的鎮靜療效。這些試驗並未達到其主要療效指標，提交的安全資料也不足以完整建立此類族群使用dexmedetomidine的安全性檔案。目前尚未對兒童病人使用dexmedetomidine進行手術鎮靜之療效進行評估。

6.5 老年人

目前已知 dexmedetomidine 大量經腎臟排除，因此腎功能受損的患者使用 dexmedetomidine 發生不良反應的風險可能較高。由於老年病患較可能腎臟功能減弱，用於老年病患時要謹慎選擇用藥劑量，同時監測腎臟功能可能有所幫助。

加護病房內鎮靜作用

臨床試驗中共有729位年齡在65歲(含)以上的受試者，有200位年齡在75歲(含)以上。大於65歲的病人使用dexmedetomidine之後產生心悸徐緩和低血壓的機率較高【參見警語及注意事項，5.1】。因此，用於大於65歲的病人可能要考慮降低劑量【參見用法及用量，3.1；藥物動力學特性，11】。

手術鎮靜作用

臨床試驗中共有131位年齡在65歲(含)以上的受試者，有47位年齡在75歲(含)以上。相較於不到65歲的病人(47%)，65歲以上(72%)及75歲以上(74%)病人使用dexmedetomidine後低血壓發生率較高。建議大於65歲的病人應考慮將初劑量降為以0.5 mcg/kg的初劑量輸注超過10分鐘以上，並降低維持輸注劑量。

6.6 肝功能不全

由於dexmedetomidine的清除率隨著肝功能受損嚴重程度而降低，用於肝功能受損的病人可能須考慮降低劑量【參見用法及用量，3.1；藥物動力學特性，11】。

6.7 腎功能不全

【參見特殊族群注意事項，6.5；藥物動力學特性，11】。

7 交互作用《依文獻記載》

麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑、鴉片類

與dexmedetomidine併用可能促進麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑及鴉片類的效果。特定研究已經確認與sevoflurane、isoflurane、propofol、alfentanil及midazolam合用會有增強作用。雖然dexmedetomidine與isoflurane、propofol、alfentanil及midazolam未顯示有藥物動力學上之交互作用，然而由於可能的藥效學交互作用，與dexmedetomidine併用時可能需將dexmedetomidine或同時使用的麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑及鴉片類藥品的劑量降低。

神經肌肉阻斷劑

在一項以10位健康志願者為對象的研究中，投與dexmedetomidine 45分鐘達到1 ng/mL的血中濃度後，對於rocuronium所造成的神經肌肉阻斷程度，在臨床上並無有意義的增加。

8 副作用/不良反應《依文獻記載》

8.1 臨床重要副作用/不良反應

◆ 低血壓、心悸徐緩及實性心跳停止【參見警語及注意事項，5.1】

◆ 暫時性高血壓【參見警語及注意事項，5.1】

與治療有關且用於加護病房內鎮靜作用與手術鎮靜作用的發生率都高過2%的最常見副作用包括：低血壓、心悸徐緩與口乾。

8.2 臨床試驗經驗

由於不同藥物的臨床試驗可能是在各種差異頗大的條件下進行的，在臨床試驗中觀察到一藥物的不良反應發生率無法直接與另一藥物的臨床試驗數據相比，而且可能無法反映臨床實務上觀察到的發生率。

加護病房內鎮靜作用

不良反應的資料來自於1,007位參與加護病房內鎮靜作用試驗中接受dexmedetomidine連續輸注治療之成年病人，平均總劑量為7.4 mcg/kg (範圍：0.8至84.1)，每小時平均劑量為0.5 mcg/kg/hr (範圍：0.1至6.0)，平均輸注時間為15.9小時(範圍：0.2至157.2)。病人的年齡介於17至88歲，其中43%為65歲以上；77%為男性，93%為白種人。表2列出因治療所引發且發生率>2%的不良反應。最常見的不良反應為低血壓、心悸徐緩和口乾【參見警語及注意事項，5.1】。

表2、發生率>2%的不良反應- 成人加護病房內接受鎮靜<24小時*之族群				
不良事件	所有使用 dexmedetomidine N=1,007 (%)	隨機分組使用 dexmedetomidine N=798 (%)	安慰劑 N=400 (%)	Propofol N=188 (%)
低血壓	25%	24%	12%	13%
高血壓	12%	13%	19%	4%
噁心	9%	9%	9%	11%
心悸徐緩	5%	5%	3%	0
心房顫動	4%	5%	3%	7%
發燒	4%	4%	4%	4%
口乾	4%	3%	1%	1%
嘔吐	3%	3%	5%	3%
血容量過低	3%	3%	2%	5%
肺膨脹不全	3%	3%	3%	6%
胸膜積水	2%	2%	1%	6%
精神激動	2%	2%	3%	1%
心悸過速	2%	2%	4%	1%
貧血	2%	2%	2%	2%
體溫升高	2%	2%	3%	0
寒顫	2%	2%	3%	2%
高血糖	2%	2%	2%	3%
組織缺氧	2%	2%	2%	3%
術後出血	2%	2%	3%	4%
肺水腫	1%	1%	1%	3%

低血鈣	1%	1%	0	2%
酸中毒	1%	1%	1%	2%
尿量減少	1%	1%	0	2%
竇性心搏過速	1%	1%	1%	2%
心室心搏過速	<1%	1%	1%	5%
喘鳴	<1%	1%	0	2%
周邊水腫	<1%	0	1%	2%

* 所有使用dexmedetomidine組別中與隨機使用dexmedetomidine組別中分別有26位受試者和10位受試者曾曝露超過24小時

不良反應資訊也有來自於在手術加護病房鎮靜的病人中進行的安慰劑對照、dexmedetomidine連續輸注試驗。該試驗中387位成年病人接受了不超過24小時之dexmedetomidine治療。治療中最常見的不良事件包括低血壓、高血壓、噁心、心搏徐緩、發燒、嘔吐、組織缺氧、心搏過速和貧血(見表3)。

表3、隨機分配安慰劑對照連續輸注<24小時加護病房鎮靜研究中所有接受dexmedetomidine治療之成年病人因治療所引發不良事件(發生率>1%)		
不良事件	隨機dexmedetomidine輸注 (N=387)	安慰劑 (N=379)
低血壓	28%	13%
高血壓	16%	18%
噁心	11%	9%
心搏徐緩	7%	3%
發燒	5%	4%
嘔吐	4%	6%
心房顫動	4%	3%
組織缺氧	4%	4%
心搏過速	3%	5%
出血	3%	4%
貧血	3%	2%
口乾	3%	1%
僵直	2%	3%
精神激動	2%	3%
高熱	2%	3%
疼痛	2%	2%
高血糖	2%	2%
酸中毒	2%	2%
胸膜積水	2%	1%
寡尿	2%	<1%
口渴	2%	<1%

在一對照臨床試驗，於加護病房鎮靜超過24小時之成年病人中，對dexmedetomidine與midazolam進行了比較。表4提供對接受長期連續輸注之加護病房病人進行的隨機活性對照鎮靜試驗Dexmedetomidine或midazolam治療組病人之主要治療引發不良事件。Dexmedetomidine組透過調整維持劑量速率範圍，引起劑量相關的緊急治療不良事件增加之受試者人數比例提供於表5。

表4、在對接受長期連續輸注之加護病房病人進行的隨機活性對照鎮靜試驗中，dexmedetomidine或midazolam治療組成年病人之主要治療引發不良事件		
不良事件	Dexmedetomidine (N=244)	Midazolam (N=122)
低血壓 ¹	56%	56%
需要介入之低血壓	28%	27%
心搏徐緩 ²	42%	19%
需要介入之心搏徐緩	5%	1%
收縮性高血壓 ³	28%	42%
心搏過速 ⁴	25%	44%
需要介入之心搏過速	10%	10%
舒張期高血壓 ³	12%	15%
高血壓 ³	11%	15%
需要介入之高血壓 ¹	19%	30%
低血鉀	9%	13%
發燒	7%	2%
精神激動	7%	6%
高血糖	7%	2%
便秘	6%	6%
低血糖	5%	6%
呼吸衰竭	5%	3%
急性腎衰竭	2%	1%
急性呼吸窘迫症候群	2%	1%
一般性水腫	2%	6%
低血鎂	1%	7%

¹ 包含任何種類的高血壓

² 低血壓之絕對定義為收縮壓<80 mmHg或舒張壓<50 mmHg；相對定義為收縮壓數值比輸注研究藥物前數值下降≤30%。

³ 心搏徐緩之絕對定義為<40 bpm；相對定義為比輸注研究藥物前數值下降≤30%。

³ 高血壓之絕對定義為收縮壓>180 mmHg或舒張壓>100 mmHg；相對定義為收縮壓數值比輸注研究藥物前數值升高≥30%。

⁴ 心搏過速之絕對定義為>120 bpm；相對定義為比輸注研究藥物前數值升高≥30%。

以下為dexmedetomidine組和midazolam組中發生率介於2-5%之不良事件，分別表示如下：急性腎衰竭(2.5%、0.8%)、急性呼吸窘迫症候群(2.5%、0.8%)和呼吸衰竭(4.5%、3.3%)。

表5、Dexmedetomidine組各調整維持劑量速率範圍內引起劑量相關的緊急治療不良事件增加之成年受試者人數(%)			
不良事件	Dexmedetomidine mcg/kg/hr		
	≤0.7* (N=95)	>0.7到≤1.1* (N=78)	>1.1* (N=71)
便秘	6%	5%	14%
精神激動	5%	8%	14%
焦慮	5%	5%	9%
周邊水腫	3%	5%	7%
心房顫動	2%	4%	9%
呼吸衰竭	2%	6%	10%
急性呼吸窘迫症候群	1%	3%	9%

* 整個試驗中，研究藥物給與的平均維持劑量

手術鎮靜作用

不良反應的資料來自於兩項手術鎮靜作用試驗中318位接受dexmedetomidine治療之成年病人，平均總劑量為1.6 mcg/kg (範圍：0.5至6.7)，每小時平均劑量為1.3 mcg/kg/hr (範圍：0.3至6.1)，平均輸注時間為1.5小時(範圍：0.1至6.2)。病人的年齡介於18至93歲，其中30%為65歲以上；52%為男性，61%為白種人。

表6列出因治療所引發且發生率>2%的不良反應。最常見的不良反應為低血壓、心搏徐緩和口乾【參見警語及注意事項，5.1】。生命跡象部分，不良反應的定義標準列於表格之後。在這兩項研究當中，dexmedetomidine組與對照組發生呼吸率降低與組織缺氧的情況相當。

表6、因治療而引發且發生率>2%的不良反應—手術鎮靜用的病人		
不良事件	Dexmedetomidine (N=318) n(%)	安慰劑 (N=113) n(%)
低血壓 ¹	54%	30%
呼吸抑制 ²	37%	32%
心搏徐緩 ³	14%	4%
高血壓 ⁴	13%	24%
心搏過速 ⁵	5%	17%
噁心	3%	2%
口乾	3%	1%
組織缺氧 ⁶	2%	3%
呼吸困難	2%	4%

¹ 低血壓之絕對定義為收縮壓<80 mmHg或舒張壓<50 mmHg；相對定義為收縮壓數值比輸注研究藥物前數值下降≤30%。

² 呼吸抑制之絕對定義為呼吸率(RR) <8次；相對定義為比基線期下降25%以上。

³ 心搏徐緩之絕對定義為<40 bpm；相對定義為比輸注研究藥物前數值下降≤30%。

⁴ 高血壓之絕對定義為收縮壓>180 mmHg或舒張壓>100 mmHg；相對定義為收縮壓數值比輸注研究藥物前數值升高≥30%。

⁵ 心搏過速之絕對定義為>120 bpm；相對定義為比輸注研究藥物前數值升高≥30%。

⁶ 組織缺氧之絕對定義為SpO₂<90%；相對定義為比基線期降低10%。

8.3 上市後經驗

以下為dexmedetomidine核准使用後發生的不良反應。由於這些反應是由人數不明的群體所自願通報，因此有可能無法準確的估算發生率或確認與藥物治療的因果關係。核准使用後，低血壓和心搏徐緩是最常見的、與使用dexmedetomidine有關的不良反應。

表7、Dexmedetomidine核准使用後發生的不良反應	
器官系統分類	不良反應項目
血液及淋巴系統異常	貧血
心臟異常	心律不整、心房顫動、房室阻斷、心搏徐緩、心跳停止、心臟不適、心臟期外收縮、心肌梗塞、心室上心搏過速、心搏過速、心室心律不整、心室心搏過速
眼睛異常	光幻視、視覺損傷
胃腸消化系統異常	腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐
全身和投藥部位狀況	寒顫、體溫過高、疼痛、發燒、口渴
肝膽系統異常	肝功能異常、血中膽紅素過高
實驗室檢查	Alanine aminotransaminase 升高、Aspartate aminotransferase升高、血鹼磷酸酶升高、血尿素氮(BUN)上升、心電圖 T 波 反 轉、Gamma-glutamyl

	transpepsidase升高、心電圖QT波延長
代謝及營養異常	酸中毒、高血鉀、低血糖、血容量減少、高血鈉
神經系統異常	抽搐、頭暈、頭痛、神經痛、神經炎、語言障礙
精神異常	躁動不安、困惑、譫妄、幻覺、錯覺
腎臟和泌尿系統異常	寡尿、多尿
呼吸系統、胸腔和縱膈異常	窒息、氣管痙攣、呼吸困難、血碳酸過多、換氣不足、組織缺氧、肺充血、呼吸性酸中毒
皮膚及皮下組織異常	排汗增加、瘙癢、紅疹、蕁麻疹
手術和醫療程序相關	輕度麻醉
心血管異常	血壓波動、出血、高血壓、低血壓

9 過量《依文獻記載》

在一項健康受試者使用建議劑量(0.2至0.7 mcg/kg/hr)或超過建議劑量的dexmedetomidine之研究中可看出其耐受性。此研究中所達到的最高血中濃度約為治療範圍上限的13倍。在2位血漿濃度最高的受試者所觀察到最值得注意的作用為第一級房室阻斷和第二級心臟阻斷。此房室阻斷並未被發現有血液動力學方面之危害，而心臟阻斷也在一分鐘內自然解除。

在加護病房鎮靜作用研究5位使用過量dexmedetomidine的成年病人中，有2位無症狀，其中一位在超過10分鐘的時間內使用2 mcg/kg的初劑量(建議初劑量的2倍)，另一位使用0.8 mcg/kg/hr的維持劑量。另有兩位病人在超過10分鐘的時間內使用2 mcg/kg初劑量則發生心搏徐緩及/或低血壓。1位使用大量初劑量未經稀釋dexmedetomidine(19.4 mcg/kg)之病人則是心跳停止但成功救醒。

10 藥理特性《依文獻記載》

10.1 作用機轉

Dexmedetomidine為選擇性 α_2 腎上腺接受體作用劑(agonist)，具鎮靜作用。動物試驗發現，以慢速靜脈輸注投與低劑量至中劑量(10-300 mcg/kg)可觀察到選擇性的 α_2 作用；而以慢速靜脈輸注高劑量(≥ 1000 mcg/kg)或快速靜脈輸注則可觀察到對 α_1 與 α_2 皆有活性。

10.2 藥效藥理特性 藥物效力學

在一項以健康受試者(N=10)為對象的研究中，以建議劑量範圍內(0.2-0.7 mcg/kg/hr)的劑量靜脈輸注投與 dexmedetomidine，呼吸速率及氧氣飽和度都維持在正常範圍內，而且沒有證據顯示 dexmedetomidine 在建議劑量範圍內(0.2-0.7mcg/kg/hr)會造成呼吸抑制。

動物藥理學和/或毒理學

接受單劑量 dexmedetomidine與接受鹽水對照相比較，犬隻對促腎上腺皮質激素(ACTH)激發之皮質醇反應並無差異。然而，相較於鹽水對照組，接受連續皮下輸注 dexmedetomidine 3 mcg/kg/hr 以及 10 mcg/kg/hr 一周後(曝露量估計在臨床範圍內)之犬隻對 ACTH 激發之皮質醇反應分別減少約 27%和 40%，這表示對腎上腺抑制劑呈劑量依賴性。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒性

致癌性、致突變性與對生殖力的損傷

尚未有dexmedetomidine對動物的致癌性研究。

體外試驗中，無論在細菌反轉突變分析(大腸桿菌和沙門桿菌)或哺乳動物細胞轉移突變分析(老鼠淋巴瘤)都發現，dexmedetomidine不會導致突變。在對dexmedetomidine所進行之體外人類淋巴瘤染色體畸變試驗中，在有犬鼠S9代謝活化的情況下，dexmedetomidine會導致染色體斷裂(clastogenic)，而在沒有犬鼠S9代謝活化的情況下則無此現象。相反地，在對dexmedetomidine所進行之體外人體淋巴瘤染色體畸變試驗中，無論是否存在人體S9代謝活化，dexmedetomidine皆不會導致染色體斷裂。儘管dexmedetomidine在NMRI小白鼠的體內微細胞核試驗(micronucleus test)也導致染色體斷裂，但並無對CD-1小白鼠造成染色體斷裂的證據。

雄性大鼠或雌性大鼠每天皮下注射(雄鼠在交配前10週投與，雌鼠在交配前3週及交配期間投與)最高達54 mcg/kg (以mcg/m²為基礎換算，低於人類最高建議輸注劑量)的劑量，結果發現dexmedetomidine並不會影響其生殖力。

11 藥物動力學特性《依文獻記載》

靜脈內投與dexmedetomidine後藥動學參數如下：快速分佈相之分佈半衰期($t_{1/2}$)約為6分鐘；末端(terminal)排除半衰期($t_{1/2}$)約為2小時；穩定狀態分佈體積(V_{ss})約為118 L。清除率推算約為39 L/h。用來推算清除率之平均體重為72 kg。

以靜脈輸注投與 dexmedetomidine 最長達 24 小時，在 0.2-0.7 mcg/kg/hr 的劑量範圍內，呈線性藥動學現象。表 8 整理出不同給藥條件下的主要藥物動力學參數：(在適當的初劑量之後)持續以 0.17 μ g/kg/hr 的速率靜脈輸注投與 dexmedetomidine(目標濃度為 0.3 ng/ml)達 12 及 24 小時；持續以 0.33 mcg/kg/hr 的速率靜脈輸注投與 dexmedetomidine(目標濃度為 0.6 ng/ml)達 24 小時；及持續以 0.70 mcg/kg/hr 的速率

靜脈輸注投與 dexmedetomidine(目標濃度為 1.25 ng/ml)達 24 小時。

參數	表8、藥物動力學參數(平均 $\pm$ 標準差)			
	初劑量輸注(分鐘)/總輸注時間(小時)			
	10分鐘/12小時	10分鐘/24小時	10分鐘/24小時	35分鐘/24小時
	Dexmedetomidine目標濃度(ng/ml)及劑量(mcg/kg/hr)			
	0.3/0.17	0.3/0.17	0.6/0.33	1.25/0.70
$T_{1/2}^*$ ，小時	1.78 $\pm$ 0.30	2.22 $\pm$ 0.59	2.23 $\pm$ 0.21	2.50 $\pm$ 0.61
CL，公升/小時	46.3 $\pm$ 8.3	43.1 $\pm$ 6.5	35.3 $\pm$ 6.8	36.5 $\pm$ 7.5
V_{ss} ，公升	88.7 $\pm$ 22.9	102.4 $\pm$ 20.3	93.6 $\pm$ 17.0	99.6 $\pm$ 17.8
Avg $C_{ss}^{\#}$ ，ng/ml	0.27 $\pm$ 0.05	0.27 $\pm$ 0.05	0.67 $\pm$ 0.10	1.37 $\pm$ 0.20

* 以整體平均及假標準差表示。

[#] Mean C_{ss} 為穩定狀態下 dexmedetomidine平均濃度(輸注12小時者於2.5-9小時取樣；輸注24小時者於2.5-18小時取樣)。

上述各組的初始劑量分別為0.5、0.5、1和2.2 mcg/kg。

以維持劑量(0.2至1.4 mcg/kg/hr)投與dexmedetomidine 24小時以上，dexmedetomidine的藥物動力學參數與其他試驗中投與dexmedetomidine未超過的24小時的藥物動力學參數相同。清除率(CL)、分佈體積(V)和半衰期($t_{1/2}$)分別為39.4 L/hr、152 L和2.67 hr。

穩定狀態下 dexmedetomidine 分佈體積(V_{ss})約為118公升。經由健康男性及女性志願受試者之血漿評估 dexmedetomidine 之蛋白質結合率：平均蛋白質結合率為94%，而且在不同的測試濃度下仍然不變。男性及女性之蛋白質結合率相似。相較於健康受試者，肝功能受損者的 dexmedetomidine 與血漿蛋白質結合率明顯減低。

針對 dexmedetomidine 之蛋白質結合置換體外試驗，fentanyl、ketorolac、theophylline、digoxin 和 lidocaine 已於該試驗執行，結果顯示 dexmedetomidine 的血漿蛋白質結合之變化極小。另外也針對 phenytoin、warfarin、ibuprofen、propranolol、theophylline 和 digoxin 被 dexmedetomidine 置換的可能性進行體外試驗研究，結果顯示這些化合物都不會被 dexmedetomidine 明顯的置換。

代謝

Dexmedetomidine 幾乎完全經由生物轉變(biotransformation)代謝，僅極少量原型藥物經由尿液和糞便排泄。生物轉變包括直接進行葡萄糖醛酸化(glucuronidation)和經由細胞色素P450所代謝。Dexmedetomidine 主要的代謝途徑為：直接經由 N-glucuronidation 作用產生去活性代謝物；經由一系列細胞色素酶(以 CYP2A6 為主，CYP1A2、CYP2E1、CYP2D6 和 CYP2C19 為輔)的脂肪酸羥基化產生 3-羥基-dexmedetomidine、3-羥基 dexmedetomidine 葡萄糖醛酸化和 3-羥基-dexmedetomidine；和經由 dexmedetomidine N-甲基化作用產生 3-羥基-N-甲基-dexmedetomidine、3-羥基-N-甲基-dexmedetomidine 和 N-甲基 O-葡萄糖醛酸化 dexmedetomidine。

排除

Dexmedetomidine 的末端排除半衰期($t_{1/2}$)約為 2 小時；推算其清除率約為 39 L/h。一項質量平衡研究證實，在經靜脈投與以放射線標示之 dexmedetomidine 九天之後，在尿液中測出平均 95%的放射活性，糞便中則有 4%。尿液中未偵測到原型藥物。在尿液中所偵測到的放射活性約有 85%是在輸注後 24 小時內排除至尿液中。分析排除至尿液的放射物質，發現經由 N-glucuronidation 作用產生的代謝物佔了經由尿液排除累積總量之 34%。此外，母藥經由脂肪酸羥基化所產生的 3-羥基 dexmedetomidine、3-羥基 dexmedetomidine 葡萄糖醛酸化和 3-羥基 dexmedetomidine 共佔了尿液中劑量約 14%。經由 N-甲基化作用產生 3-羥基 N-甲基 dexmedetomidine、3-羥基 N-甲基 dexmedetomidine 和 N-甲基 O-葡萄糖醛酸化 dexmedetomidine 共佔尿液中劑量約 18%。N-甲基代謝物本身在體內循環所佔比例少，無法在尿液中偵測到。尿液中的代謝物大約有 28%仍未鑑別出來。

性別

未觀察到 dexmedetomidine 之藥動學參數有性別差異。

老年病人

Dexmedetomidine 的藥動學參數特徵不會因年齡而改變。Dexmedetomidine 用於青年(18-40歲)、中年(41-65歲)和老年(>65歲)病人的藥物動力學性質並無差異。

肝功能受損

不同程度的肝功能受損之病人(Child-Pugh Class A、B或C)之 dexmedetomidine 清除率比健康受試者低。輕微、中度及嚴重肝功能受損病人的平均清除率依序為健康受試者的 74%、64%和 53%。遊離藥物的平均清除率依序為健康受試者的 59%、51%和 32%。

雖然 dexmedetomidine 是依病人的反應來調整劑量，但可能須依肝功能受損嚴重程度考慮降低劑量【參見用法及用量，3.1；警語及注意事項，5.1】。

腎功能受損

Dexmedetomidine 用於嚴重腎功能受損病人(肌酸酐廓清率 <30 mL/min)之藥動學參數(C_{max} 、 T_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 、CL、 V_{ss})與健康受試者並無顯著差異。然而，尚未研究評估 dexmedetomidine 代謝物在嚴重腎功能受損病人體內的藥物動力學性質。由於 dexmedetomidine 大部分的代謝物都經由尿液排除，嚴重腎功能受損病人長期輸注 dexmedetomidine 可能會發生代謝物蓄積於體內的情形【參見用法及用量，3.1；特殊

族群注意事項，6.7】。

藥物交互作用

體外研究：以人類肝臟微粒體進行之體外試驗顯示，不太可能與其他以細胞色素 P450 酵素為主要代謝途徑之藥物之間，有具臨床重要性之交互作用。

12 臨床試驗資料《依文獻記載》

有四項評估 dexmedetomidine 的安全性與效果的隨機、雙盲、安慰劑對照多中心臨床試驗，共包括有 1,185 位病人。

加護病房內鎮靜作用

有兩項評估 dexmedetomidine 用於外科加護病房(ICU)的效果與安全性的隨機、雙盲、平行分組、安慰劑對照多中心臨床試驗，受試者為 754 位初接受插管並使用人工呼吸器的病人。在這些試驗中，從開始以 dexmedetomidine 或安慰劑治療到拔管或是治療時間達 24 小時，以救援藥品(在第一個試驗中為 midazolam，在第二個試驗中則為 propofol)達到特定鎮靜級數(採用標準化 Ramsay 鎮靜分級)的用量需求來評估 dexmedetomidine 的鎮靜作用。表 9 為 Ramsay 鎮靜分級表。

表9、Ramsay鎮靜分級表	
臨床分數	達到鎮靜分級
6	睡著，沒反應
5	睡著，對輕叩眉間或嘈雜的聽覺刺激有遲緩的反應
4	睡著，對輕叩眉間或嘈雜的聽覺刺激有活躍的反應
3	病患對指令有反應
2	病患合作、自主且穩定
1	病患焦慮、不安、無法靜下來

在第一個研究中，經由隨機分組，有 175 位成年病人使用安慰劑，另 178 位病人最初先以 1 mcg/kg 的初劑量輸注 dexmedetomidine 10 分鐘以上，接著以 0.4 mcg/kg/hr 的劑量靜脈輸注(可在 0.2-0.7 mcg/kg/hr 的範圍內調整劑量)。為使 Ramsay 鎮靜指數維持在 ≥3 分，可對研究用藥的輸注速率進行調整。病人在必要時可使用救援藥品 midazolam 以增強研究用藥輸注之效果。此外，必要時可使用 morphine sulfate 止痛。本研究的主要結果測定是在插管的過程中維持鎮靜所需救援藥品(midazolam)的總用量。隨機分配至安慰劑組病人之 midazolam 總用量明顯較 dexmedetomidine 組病人多(參見表 10)。

另一主要前瞻性次級分析評估，通過比較插管過程中不需另外使用任何救援藥品即可使 Ramsay 鎮靜指數維持在 ≥3 分的病人百分比，對 dexmedetomidine 鎮靜作用進行了評估。Dexmedetomidine 組未使用任何 midazolam 救援即可使 Ramsay 鎮靜指數維持在 ≥3 分的百分比遠高於安慰劑組(參見表 10)。

表10、Midazolam作為插管過程中救援藥物之總用量(ITT) - 第一項研究			
研究一			
	安慰劑 N=175	Dexmedetomidine N=178	P value
Midazolam平均總用量(mg)	19 mg	5 mg	0.0011*
標準差	53 mg	19 mg	
Midazolam用量分級			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	<0.001**
0-4 mg	34 (19%)	36 (20%)	
>4 mg	98 (56%)	34 (19%)	

ITT (intention-to-treat，治療意向)族群包括所有參與隨機分組之病人。

* 治療中心之ANOVA模型

** 卡方檢定

一前瞻性次級分析研究對 dexmedetomidine 組與安慰劑組 morphine sulfate 的用量進行了比較。與安慰劑組病人相比，dexmedetomidine 組病人因疼痛而使用 morphine sulfate 的平均用量較少(分別為 0.47 mg/h 和 0.83 mg/h)。此外，dexmedetomidine 組病人中有 44% (178 位中有 79 位)完全沒有因疼痛而使用 morphine sulfate，而安慰劑組僅有 19% (175 位中有 33 位)。

在第二項研究中，經由隨機分組，有 198 位成年病人使用安慰劑，而另 203 位病人接受最初以 1 mcg/kg 的初劑量輸注 dexmedetomidine 10 分鐘以上，接著以 0.4 mcg/kg/hr 的劑量靜脈輸注(可在 0.2-0.7 mcg/kg/hr 的範圍內調整劑量)。為使 Ramsay 鎮靜指數維持在 ≥3 分，可對研究用藥的輸注速率進行調整。病人在必要時可使用救援藥品 propofol 以增強研究用藥輸注之效果。此外，必要時可使用 morphine sulfate 止痛。本研究的主要結果測定是在插管的過程中維持鎮靜所需救援藥品(propofol)的總用量。隨機分配至安慰劑組的病人之 propofol 總用量明顯多於 dexmedetomidine 組的病人(參見表 11)。

與安慰劑組比較，dexmedetomidine 組病人未使用 propofol 救援即可將 Ramsay 鎮靜指數維持在 ≥3 分的比例高出許多(參見表 11)。

表11、Propofol作為插管過程中救援藥物之總用量(ITT) - 第二項研究			
研究二			
	安慰劑 N=198	Dexmedetomidine N=203	P value
Propofol平均總用量(mg)	513 mg	72 mg	<0.0001*
標準差	782 mg	249 mg	
Propofol用量分級			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	<0.001**
0-50 mg	30 (15%)	43 (21%)	
>50 mg	121 (61%)	38 (19%)	

* 治療中心之ANOVA模型

** 卡方檢定

前瞻性次級分析研究對 dexmedetomidine 組與安慰劑組 morphine sulfate 的用量進行了比較。與安慰劑組病人相較，dexmedetomidine 組病人因疼痛而使用 morphine sulfate 的平均用量較少(分別為 0.43 mg/h 和 0.89 mg/h)。此外，dexmedetomidine 組病人中有 41% (203 位中有 83 位)完全沒有因疼痛而使用 morphine sulfate，而安慰劑組僅有 15% (198 位中有 30 位)。

一項對照試驗對 dexmedetomidine 和 midazolam 在加護病房鎮靜(使用超過 24 小時)的作用進行了比較，在主要療效指標上未顯示出 dexmedetomidine 相對於 midazolam 的優越性，病人達到充分鎮靜的時間百分比相當(81% 相較於 81%)。此外，使用 dexmedetomidine 超過 24 小時與耐受性、急速抗藥性和劑量相關的不良事件增加有關【參見副作用/不良反應，8.1、8.2】。

手術鎮靜作用

有兩項評估 dexmedetomidine 用於非插管病人手術或其他程序前及/或手術或其他程序中鎮靜作用的安全性與效果的隨機、雙盲、安慰劑對照多中心臨床試驗。第一項研究評估在監控麻醉照護的狀況下 dexmedetomidine 用在各種特定手術病人的鎮靜性質，第二項研究評估手術或進行診斷程序前 dexmedetomidine 用在清醒的纖維光學插管病人之狀況。

第一項研究使用標準化觀察者評估警覺/鎮靜級數(Standardized Observer's Assessment of Alter/Sedation Scale)為評估指標，以不須使用救援藥品 midazolam 就能達到特定鎮靜級數的病人比例來評估 dexmedetomidine 的鎮靜性質(參見表 12)。

表12、觀察者評估警覺/鎮靜級數表				
評估類別				
反應	說話	臉部表達	眼睛	總分
對正常音調說出名字能快速反應	正常	正常	眼神明亮、眼睛未下垂	5 (警覺)
對正常音調說出名字出現不活潑的反應	稍微變慢或不清楚	稍微放鬆	眼神呆滯或稍微下垂(不到眼睛的一半)	4
只有大聲及/或重複呼喊名字才有反應	發音含糊或明顯變慢	明顯放鬆(下巴鬆弛)	眼神呆滯且明顯下垂(超過眼睛的一半)	3
只有輕微的刺激或搖晃才有反應	說出來的字彙難以辨識	-	-	2
對輕微的刺激或搖晃沒有反應	-	-	-	1 (沈睡)

病人經由隨機分組分別以輸注 0.5 mcg/kg dexmedetomidine、1 mcg/kg dexmedetomidine 或安慰劑(生理食鹽水)的初劑量 10 分鐘以上，接著以 0.6 mcg/kg/hr 的維持劑量開始輸注，維持輸注劑量可在 0.2-1 mcg/kg/hr 的範圍內調整劑量，以達到目標鎮靜級數(觀察者評估警覺/鎮靜級數 ≤4 分)。病人在必要時可使用救援藥品 midazolam 以達到及/或維持觀察者評估警覺/鎮靜級數 ≤4 分。達到期望的鎮靜級數後進行局部或區域性麻醉阻斷。Dexmedetomidine 組與對照組的人口統計學特性相似。效果方面的結果顯示：用在非插管病人在接受手術或其他程序需要有關的麻醉照護之鎮靜作用時，dexmedetomidine 比對照組有較強的效果(參見表 13)。

第二項研究以使用救援藥品 midazolam 而使 Ramsay 鎮靜指數維持在 ≥2 分(參見表 9)的病人百分比來評估 dexmedetomidine 的鎮靜效果。病人經由隨機分組分別以 1 mcg/kg 的初劑量輸注 dexmedetomidine 或安慰劑(生理食鹽水)10 分鐘以上，接著以 0.7 mcg/kg/hr 的固定維持劑量輸注。達到期望的鎮靜級數後，氣道的局部化效果常即可發生。病人在必要時可使用救援藥品 midazolam 以達到及/或維持 Ramsay 鎮靜指數 ≥2 分。Dexmedetomidine 組與對照組的人口統計學特性相似。藥效方面的結果請見表 13。

表13、手術鎮靜作用研究的主要效果結果						
研究	初劑量輸注治療組	參與研究的病人數 ^a	不需要 midazolam 救援的人數比例(%)	相對於安慰劑的差距之信心區間 ^b	所用 midazolam 的總劑量(mg)平均(SD)	平均救援劑量的信心區間 ^b
研究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)
	安慰劑	63	3	-	4.1 (3.0)	-
研究2	Dexmedetomidine 1 mcg/kg	55	53	39 (20, 57)	1.1 (1.5)	-1.8 (-2.7, -0.9)
	安慰劑	50	14	-	2.9 (3.0)	-

^a ITT 族群定義為所有參與隨機分組且接受治療的病人。

^b 以連續性校正取正常近似值至二位數。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Dexmedetomidine hydrochloride 注射劑 100 微毫克/毫升·200 mcg/2 mL; 400 mcg/4 mL; 1000 mcg/10 mL 玻璃藥瓶裝或 200mcg/2 mL 玻璃安瓶裝·2 mL 透明玻璃注射瓶僅供單次使用。

13.2 效期

如外包装所示

13.3 儲存條件

儲存於控制下的室溫25°C以下。

14 病人使用須知

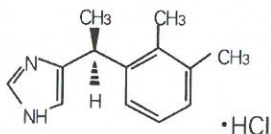
Dexmedetomidine為短期靜脈給藥鎮靜劑，應依據病人的個別狀況給藥，並依期待的臨床作用調整劑量。輸注dexmedetomidine期間須持續監測血壓、脈搏和氧濃度，若臨床上有需要，於停藥後也應繼續監測。

- ◆ 持續輸注dexmedetomidine 6小時以上時，在48小時以內可能有緊張、躁動不安及頭痛的情況，應告知病人要回報這些狀況。
- ◆ 此外，應告知病人在使用dexmedetomidine 48小時內，其他可能發生而須回報的症狀，包括：虛弱、困惑、排汗增加、體重減輕、腹痛、渴望攝取鹽分、腹瀉、便秘、頭暈或頭昏眼花。

15 其他

Dexmedetomidine hydrochloride注射劑是一種無菌、無熱原溶液，適合稀釋後靜脈輸注。Dexmedetomidine hydrochloride是medetomidine的S-鏡像異構物，其化學式為(+)-4-(S)-[1-[2,3-dimethylphenyl]ethyl]-1H-imidazolemonohydrochloride。

Dexmedetomidine分子量為236.7，分子式為C₁₃H₁₆N₂·HCl，結構式如下：



Dexmedetomidine hydrochloride為白色或近白色之粉末，易溶於水中，pKa為7.1，在辛醇：pH為7.4的水之分佈係數為2.89。

製造廠：Ever Pharma Jena GmbH

地址：Otto-Schott-Strasse 15 07745 Jena, Germany

二級包裝廠：Ever Pharma Jena GmbH

地址：Bruesseler Strasse. 18, 07747 Jena, Germany

藥商：泰和碩藥品科技股份有限公司

地址：臺北市中山區南京東路二段 206 號 7 樓