

普利斯德注射劑100微公絲/公撮

衛署藥輸字第024002號

Precedex Injections 100 mcg/ml

本藥限由醫師使用 (Dexmedetomidine Hydrochloride concentrate solution for infusion)

【處方資訊摘要】
本摘要並未包含安全而有效地使用dexmedetomidine hydrochloride所需要的全部資訊。請參閱Precedex完整處方資料。
Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) 注射劑於稀釋後供靜脈輸注使用

_____ 近期重大修訂 _____
適應症，手術鎮靜作用 (1.2) 10/2008
用法用量，手術鎮靜作用 (2.2) 10/2008
不良反應，臨床研究經驗 (6.1) 10/2008
臨床研究，手術鎮靜作用 (14.2) 10/2008
警語與注意事項，停藥 (5.5) 10/2012
用於特定族群，懷孕(8.1) 10/2012

_____ 適 應 症 _____
Precedex 為高選擇性 α 2腎上腺接受體作用劑，適用於：
◆使用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。(1.1)
◆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。(1.2)
無論上述何種情況，靜脈輸注投與Precedex的時間，皆不得超過24小時。

_____ 用 法 用 量 _____
◆依據個別病人狀況與所需要的臨床效果調整Precedex的劑量。(2.1)
◆使用控制輸液裝置投與Precedex。(2.1)
◆給藥前先將藥瓶中的藥液以0.9%氯化鈉溶液稀釋至所需濃度 (4 mcg/mL)。(2.4)
加護病房內鎮靜作用：通常以 0.5-1 mcg/kg的初劑量輸注超過10分鐘以上做為初始給藥，接著以0.2至0.7 mcg/kg/hr的維持劑量輸注。(2.2)
手術鎮靜作用：通常以0.5-1 mcg/kg的初劑量輸注超過10分鐘以上做為初始給藥，而後在0.2至1 mcg/kg/hr的維持劑量範圍內調整以達到所需的臨床效果。
其他劑量：建議用於65歲以上或清醒的纖維光學插管病人。(2.2)

_____ 劑型與強度 _____
200 mcg/2 mL (100mcg/mL)，於玻璃藥瓶中 (3)

_____ 禁 忌 _____
無 (4)

_____ 警 語 與 注 意 事 項 _____
◆監控：使用Precedex治療時，須持續監控病人狀況。(5.1)
◆心搏徐緩與實性心跳停止：曾發生於具高迷走緊張性的年輕健康受試者，或發生於採用不同給藥方式的情況下，如快速靜脈注射或單次大量注射。(5.2)
◆低血壓與心搏徐緩：可能需要醫療介入。用於血量過低、糖尿病或慢性高血壓與老年病人身上可能更為顯著。用於嚴重的心臟阻斷或嚴重心室功能不全的病人時，須謹慎為之。(5.2)
◆與其他血管擴張劑或降低心跳節律的藥物同時使用：由於具有藥物效力學上的加成效應，須謹慎使用。(5.2)
◆暫時性高血壓：主要發生於輸注初劑量時，可考慮降低初劑量的輸注速率。(5.3)
◆覺醒：病人可能在受到刺激時會有覺醒/覺警的狀況；單獨出現這種狀況時，不應將之視為藥物無效的證據。(5.4)

_____ 不 良 反 應 _____
◆最常見的不良反應（發生率>2%）為低血壓、心搏徐緩與口乾。(6.1)
_____ 藥 品 交 互 作 用 _____
麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑、鴉片類：具有促進藥效的效果。同時使用時，可能需要降低Precedex或上述藥品的劑量。(7.1)
_____ 使 用 於 特 定 族 群 _____
◆老年病人：應考慮降低劑量 (2.2, 2.3, 5.1, 8.5)
◆肝功能受損：應考慮降低劑量 (2.1, 2.2, 2.3, 5.6, 8.6)
◆腎功能受損：應考慮降低劑量 (2.1, 2.2, 2.3, 8.7)

病人，毋需強制於拔管前停用Precedex。
1.2 手術鎮靜作用
Precedex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。無論以上何種適應狀況，Precedex皆不得持續輸注超過24小時。

2.用法用量
2.1 決定給藥劑量的原則
◆應依據個案狀況決定Precedex的劑量，並依照所期望的臨床反應進行劑量調整。
◆Precedex不得持續輸注超過24小時。
◆Precedex應以控制輸液裝置投與。

表一、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的初劑量輸注超過10分鐘以上。 65歲以上病人：應考慮降低劑量【參見用於特定族群，8.5節】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見用於特定族群，8.5, 8.6, 8.7節；臨床藥理學，12.3節】。
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。 65歲以上病人：應考慮降低劑量【參見8.5節：用於特定族群】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見用於特定族群，8.5, 8.6, 8.7節；臨床藥理學，12.3節】。
手術鎮靜作用的起始	成年病人：以0.5-1 mcg/kg的初劑量輸注超過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的初劑量輸注超過10分鐘以上。 65歲以上病人：以0.5 mcg/kg的初劑量輸注超過10分鐘以上【參見用於特定族群，8.5節】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見用於特定族群，8.5, 8.6, 8.7節；臨床藥理學，12.3節】。
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，直到氣管內管暢為止。 65歲以上病人：應考慮降低劑量【參見用於特定族群，8.5節】。 肝或腎功能受損的病人：應考慮降低劑量【參見用於特定族群，8.5, 8.6, 8.7節；臨床藥理學，12.3節】。

2.3 劑量調整
由於Precedex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Precedex或上述藥品的劑量【參見藥品交互作用，7.1節】。用於腎臟或肝臟功能不全，或是年老的病患可能須考慮降低劑量【參見警語與注意事項，5.6節；用於特定族群，8.5, 8.6, 8.7節；臨床藥理學，12.3節】。

2.4 製備溶液
使用Precedex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，且均須嚴守無菌操作。準備輸注溶液時，抽出2 ml Precedex，加入48 ml 0.9%氯化鈉溶液中使成為50 mL。輕搖混勻。
使用注射製劑前，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及變色情形。

2.5 與其他輸液合用
由於物理相容性尚未確立，不可將Precedex與血液或血漿同時經由同一靜脈給藥套管進行輸注。
曾發現Precedex與下列藥物同時使用時不相容：amphotericin B、diazepam。
Precedex已證實與下列靜脈輸注液及藥品相容：

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、brevilium 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、inamranione 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、mirlnone 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。

2.6 與天然橡膠的相容性
相容性研究已證實Precedex可能被某些種類的天然橡膠所吸收，儘管Precedex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襯墊製成的給藥器材投藥。

3. 劑型與強度
200 mcg/2 mL (100mcg/mL)，於玻璃藥瓶中

4. 禁忌
無
5. 警語與注意事項
5.1 投與藥物
Precedex應只能由能熟練處理加護病房或手術室病患之人員投與。根據Precedex目前已知的藥理效果，於使用中應持續監測病人。
5.2 低血壓、心搏徐緩與實性心跳停止
Precedex用在一些具高迷走神經緊張力之年輕健康受試者或是以快速靜脈注射或採用不同給藥方式（包括一次大量注射投與）時，曾發生與Precedex有關、且具臨床意義的心搏徐緩及實性心跳停止。

輸注 Precedex 導致發生低血壓或心搏徐緩的案例並不少見，依據臨床試驗2005-005及2005-006，發生 mild, moderate及severe hypotension之機率於使用本藥組為42.5%，11.3%及0.6%（placebo組為23.0%，6.2%，0.9%），而發生 mild, moderate及severe bradycardia之機率於使用本藥組為10.7%，3.5%及0%（placebo組為3.5%，0%，0%）。如果需要醫療介入，治療方式可能包括減少或停止輸注 Precedex、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Precedex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Precedex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。
Precedex用於患有嚴重的心臟阻斷及/或嚴重心室功能不全的患者，應小心使用。由於Precedex會降低交感神經系統的活性，可以預期用於血量過低、糖尿病或慢性高血壓病患及老年患者時，低血壓及/或心跳徐緩的作用可能會更顯著。在需要使用其他血管擴張劑或降低心跳節律的藥物 (negative chronotropic agents) 時，同時投與Precedex可能會有藥效加成作用，應小心使用。

5.3 暫時性高血壓
曾有使用Precedex發生暫時性高血壓的案例，主要發生於輸注初劑量時，這種現象與本品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。

5.4 覺醒
曾觀察到有些接受Precedex治療的患者在受到刺激時有覺醒及覺警的情況。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。

5.5 停藥
加護病房內鎮靜作用
持續使用Precedex超過24小時而後遽然停藥將可能導致與另一個 α 2腎上腺素作用劑clonidine類似的戒斷症狀，這些症狀包括在血壓及血中catecholamine 濃度快速升高之後或同時間發生緊張、不安及頭痛等。
施用長達7天後，不論劑量為何，12名(5%)受試者在停用Precedex後24小時內，發生至少1例藥物戒斷相關症狀，而7名(3%)Precedex受試者在停用Precedex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Precedex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Precedex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
未曾有短時間輸注Precedex(<6小時)後停藥發生戒斷症狀的報告。(因此，對於使用>6小時之病患，仍應告知其發生戒斷症狀之可能性。)

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。

5.6 肝功能受損
由於Precedex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患者應考慮降低劑量。【參見用法用量，2.2節】

6. 不良反應
6.1 臨床研究經驗

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。
使用Precedex與下列嚴重不良反應有關：
◆低血壓、心搏徐緩及實性心跳停止【參見警語與注意事項，5.2節】
◆暫時性高血壓【參見警語與注意事項，5.3節】
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、心搏徐緩與口乾。
加護病房內鎮靜作用
不良反應的資料來自於1007位參與加護病房內鎮靜作用試驗中接受Precedex連續輸注治療之病患，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。表二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、心搏徐緩與口乾【參見警語與注意事項，5.2節】。

表二、因治療而引發且發生率>2%的不良反應－加護病房內鎮靜用的患者				
身體系統/不良事件	所有使用 Precedex N=1007	隨機分組使用 Precedex N=798	安慰劑 N=400	Propofol N=188
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管疾病				
低血壓	248 (25%)	191 (24%)	48 (12%)	25 (13%)
高血壓	123 (12%)	101 (13%)	76 (19%)	7 (4%)
胃腸道疾病				
噁心	90 (9%)	73 (9%)	36 (9%)	20 (11%)
口乾	35 (4%)	22 (3%)	4 (1%)	1 (1%)
嘔吐	34 (3%)	26 (3%)	21 (5%)	6 (3%)
心臟疾病				
心搏徐緩	52 (5%)	36 (5%)	10 (3%)	0
心房顫動	44 (4%)	37 (5%)	13 (3%)	14 (7%)
心搏過速	20 (2%)	15 (2%)	17 (4%)	2 (1%)
實性心跳過速	6 (1%)	6 (1%)	2 (1%)	4 (2%)
心室心搏過速	4 (0%)	4 (1%)	3 (1%)	9 (5%)
一般疾病與注射部位問題				
發燒	35 (4%)	31 (4%)	15 (4%)	8 (4%)

體溫升高	19 (2%)	16 (2%)	12 (3%)	0
寒顫	17 (2%)	14 (2%)	13 (3%)	4 (2%)
周邊水腫	4 (0%)	2 (0%)	2 (1%)	4 (2%)
代謝與營養疾病				
血量過低	31 (3%)	22 (3%)	9 (2%)	9 (5%)
高血糖	17 (2%)	15 (2%)	7 (2%)	5 (3%)
低血糖	7 (1%)	7 (1%)	0	4 (2%)
酸中毒	6 (1%)	5 (1%)	4 (1%)	4 (2%)
呼吸、胸廓與縱膈疾病				
肺陷落	29 (3%)	23 (3%)	13 (3%)	12 (6%)
肋膜滲液	23 (2%)	16 (2%)	4 (1%)	12 (6%)
組織缺氧	16 (2%)	13 (2%)	8 (2%)	5 (3%)
肺水腫	9 (1%)	9 (1%)	3 (1%)	5 (3%)
氣喘	4 (0%)	4 (1%)	1 (0%)	4 (2%)
精神疾病				
躁躁不安	20 (2%)	16 (2%)	11 (3%)	1 (1%)
血液與淋巴系統疾病				
貧血	19 (2%)	18 (2%)	7 (2%)	4 (2%)
創傷、中毒與術後併發症				
術後出血	15 (2%)	13 (2%)	10 (3%)	7 (4%)
研究				
尿量減少	6 (1%)	6 (1%)	0	4 (2%)

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Precedex治療之病患，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。

表三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、心搏徐緩與口乾【參見警語與注意事項，5.2節】。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，Precedex 組與對照組發生呼吸率降低與組織缺氧的情況相當。

表三、因治療而引發且發生率>2%的不良反應－手術鎮靜用的患者		
身體系統/不良事件	隨機分組使用Precedex N=318	安慰劑 N=113
	n (%)	n (%)
血管疾病		
低血壓 ¹	173 (54%)	34 (30%)
高血壓 ²	41 (13%)	27 (24%)
呼吸、胸廓與縱膈疾病		
呼吸抑制 ⁶	117 (37%)	36 (32%)
組織缺氧 ⁵	7(2%)	3 (3%)
呼吸困難	5 (2%)	5 (4%)
心臟疾病		
心搏徐緩 ³	45 (14%)	4 (4%)
心搏過速 ⁴	17 (5%)	19 (17%)
胃腸道疾病		
噁心	10 (3%)	2 (2%)
口乾	8 (3%)	1 (1%)

1. 低血壓定義為收縮壓<80 mm-Hg或比輸注研究藥物前低30%以上，或是舒張壓 <50 mm-Hg。
2. 高血壓定義為收縮壓>180 mm-Hg或比輸注研究藥物前高30%以上，或是舒張壓 >100 mm-Hg。
3. 心搏徐緩定義為每分鐘<40下或比輸注研究藥物前減少30%以上。
4. 心搏過速定義為每分鐘>120下或比輸注研究藥物前多30%以上。
5. 呼吸抑制定義為呼吸率(RR) <8 次或比基期減少25%以上。
6. 組織缺氧定義為SpO2 <90%或比基期降低10%。

6.2 上市後經驗
以下為Precedex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Precedex有關的不良反應。

表四、Precedex核准使用後發生的不良反應	
人體系統	不良反應項目
全身	發燒、體溫升高、血量不足、輕微麻醉、疼痛、寒顫
一般心血管疾病	血壓波動、心臟不適、高血壓、低血壓、心肌梗塞
中樞及週邊神經系統疾病	頭暈、頭痛、神經痛、神經炎、語言障礙、抽搐
胃腸系統疾病	腹痛、腹瀉、嘔吐、噁心
心跳速率及節律疾病	心律不整、心房心律不整、心搏徐緩、組織缺氧、房室阻斷、心跳停止、心臟期外收縮、心房顫動、心臟阻斷、T 波反轉、心搏過速、心室上心搏過速、心室心搏過速
肝膽系統疾病	Gamma-glutamyl transpepsidase 升高、肝功能異常、血中膽紅素過高、alanine transaminase 升高、aspartate aminotransferase 升高

This Artwork is property of : Pfizer Inc.	
Type: Circular	Front Color
Product name: 普利斯德注射劑100公撮	 K 全紅
Item code: P0163805	
Pharma code:	Back Color
Size: 420x297 mm	 K 全紅
Date(mm/dd/yy): 05/25/18 10:40	
 Long Yih Printing Company TEL : (02) 77091988 0935874015	WARNING: Proof color may not reflect true Pantone color. Artworks may not be altered.

代謝及營養疾病	酸中毒、呼吸酸中毒、高血鉀、鹼磷酸酶升高、口渴、低血糖
精神疾病	躁躁不安、困惑、譫妄、幻覺、錯覺
紅血球疾病	貧血
呼吸系統疾病	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
皮膚及附屬器官疾病	排汗增加
視覺疾病	光幻視、視覺異常

7. 藥品交互作用

7.1 麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑、鴉片類

與Precedex併用可能促進麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑與鴉片類的效果，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Precedex與sevoflurane、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Precedex併用時可能需將Precedex或同時使用的麻醉劑、鎮靜劑、催眠劑與鴉片類藥品的劑量降低。

7.2 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Precedex 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. 用於特定族群

8.1 懷孕

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Precedex。

懷孕分級C：大鼠從妊娠第5至第16天接受皮下注射Precedex最高達200 mcg/kg的劑量，或兔子從妊娠第6至第18天接受靜脈注射Precedex最高達96 mcg/kg的劑量，並未觀察到致畸胎作用。以mcg/m² 為基礎換算，大鼠注射的劑量約為人類最高建議劑量的2倍。根據血漿曲線下面積的數值，兔子所暴露的藥量幾乎與人類最高建議靜脈注射劑量相等。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，無此作用的劑量為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）。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 的劑量下會造成幼鼠體重減輕，在 32 mcg/kg 的劑量（以mcg/m² 為基礎換算，低於人類最高建議靜脈注射劑量）下，會造成第二代後代胎兒及胚胎毒性。Precedex在32 mcg/kg 的劑量（以mcg/m² 為基礎換算，低於人類最高建議靜脈注射劑量）下，也會造成幼鼠運動發展遲緩。在 2 mcg/kg 的劑量（以mcg/m² 為基礎換算，低於人類最高建議靜脈注射劑量）下則無此作用。

懷孕大鼠皮下注射放射標記之Precedex會經胎盤傳送。

對懷孕婦女並無適當且良好的對照試驗。懷孕期間Precedex只可在衡量治療效益大於對胎兒危險性時使用。

8.2 分娩

Precedex用於分娩之安全性尚未被研究，因此不建議用在分娩時，包括剖腹生產。

8.3 授乳婦

關於Precedex是否會分泌至人類乳汁仍未知。將放射標像記之Precedex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，所以投與Precedex給授乳婦時應小心。

8.4 用於兒童

尚未有臨床研究證實Precedex用於小於18歲的兒童之安全性與效果，因此不建議將本藥使用於這類患者。

8.5 用於老年人

目前已知Precedex大量經腎臟排除，因此腎功能受損的患者使用本藥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歲以上的受試者，有200位年齡在75歲以上。65歲以上的病患使用Precedex之後產生心搏徐緩和低血壓的機率較高【參見警語與注意事項，5.2節】。因此，用於65歲以上的病患可能要考慮降低劑量【參見用法用量，5.2節；臨床藥理學，12.3節】。

手術鎮靜作用

臨床試驗中共有131位年齡在65歲以上的受試者，有47位年齡在75歲以上。相較於不到65歲的病人(47％)，65歲以上(72％)及75歲以上(74％)病患使用Precedex後低血壓發生率較高。建議用於65歲以上的病患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。

8.7 肝功能受損

由於Precedex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。【參見用法用量，2.2節；臨床藥理學，12.3節】。

8.6 腎功能受損

【參見用於特定族群，8.5節；臨床藥理學，12.3節】。

9. 濫用和成癮

9.1 管制藥品

Precedex（dexmedetomidine hydrochloride）不屬於管制藥品。

9.2 成癮性

尚未研究Precedex用於人體發生藥物依賴的可能性；然而，由於用於醫齒動物及靈長動物的研究已經證實Precedex具有類似clonidine的藥理作用，因此突然停用Precedex可能會造成類似clonidine的戒斷症狀【參見警語與注意事項，5.5節】。

10. 過量

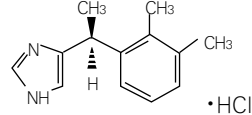
在一項健康受試者使用建議劑量(0.2 至 0.7 mcg/kg/hr)或超過建議劑量的Precedex之研究中可看出其耐受性，此研究中所達到的最高血中濃度約為治療範圍上限的13倍。在2位血漿濃度最高的受試者所觀察到最值得注意的作用為第一級房室阻斷和第二級心臟阻斷。此房室阻斷並未被發現有血液動力學方面之危害，而心臟阻斷也在一分鐘內自然解除。

在加護病房鎮靜作用研究 5 位使用過量Precedex 的病患中，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。另有兩位病患在超過 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Precedex（19.4 mcg/kg)之病患則是心跳停止但成功救醒。

11. 說明

Precedex（Dexmedetomidine hydrochloride）注射劑是一種無菌、無熱原溶液，適合稀釋後靜脈輸注用。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的水之分布係數為 2.89。Precedex為澄清、無色、等張溶液，pH值為4.5至7.0。每 ml 的 Precedex 含 118 mcg dexmedetomidine HCl，相當於100 mcg的 dexmedetomidine及9 mg的sodium chloride在水中。此溶液無防腐劑，不含添加劑或化學安定劑。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Precedex為高選擇性 α₂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 α₂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 α₁與 α₂皆有活性。

12.2 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Precedex，呼吸速率及氧氣飽和度都維持在正常範圍內，而且沒有證據顯示本藥在建議劑量範圍內（0.2-0.7 mcg/kg/hr）會造成呼吸抑制。

12.3 藥物動力學

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(t1/2)約為6分鐘；末端(terminal)排除半衰期(t1/2)約為2小時；穩定狀態分佈體積(Vss)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。表五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0.17µg/kg/hr的速率靜脈輸注投與Precedex(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Precedex（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Precedex（目標濃度為1.25 ng/ml) 達24小時。

表五、藥物動力學參數（平均±標準差）				
參數	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
	Precedex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
T1/2*，小時	1.78±0.30	2.22±0.59	2.23±0.21	2.50±0.61
CL，公升/小時	46.3±8.3	43.1±6.5	35.3±6.8	36.5±7.5
Vss，公升	88.7±22.9	102.4±20.3	93.6±17.0	99.6±17.8
Avg Css [#] ，ng/ml	0.27±0.05	0.27±0.05	0.67±0.10	1.37±0.20

* 以整體平均及假標準變異表示。

[#] Avg Css＝穩定狀態下Precedex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）。

分佈

穩定狀態下dexmedetomidine分佈體積（Vss）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%，而在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Precedex與血漿蛋白質結合率明顯減低。

針對dexmedetomidine之蛋白質結合被fentanyl、ketorolac、theophylline、digoxin和lidocaine置換的可能性之活體外試驗結果顯示：Precedex的血漿蛋白質結合之變化極小。而活體外試驗也研究phenytoin、warfarin、ibuprofen、propranol、theophylline和digoxin被Precedex置換的可能性，結果顯示這些化合物都不會被Precedex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尿苷酸化 (glucuronidation) 和經由細胞色素P450所代謝。Dexmedetomidine主要的代謝途徑為：1.直接經由N-glucuronidation作用產生去活性代謝物；2.經脂肪酸羥基化(主要媒介為CYP2A6)產生3-羥基dexmedetomidine、尿苷酸3-羥基dexmedetomidine和3-羥基dexmedetomidine；和3.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-尿苷酸dexmedetomidine。

【排除】

Dexmedetomidine的末端排除半衰期（t1/2）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、尿苷酸3-羥基dexmedetomidine和3-羧酸dexmedetomidine共佔了尿液中總劑量約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-尿苷酸dexmedetomidine共佔尿液中總劑量約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Precedex之藥動學參數有性別差異。

老年病患：

Precedex的藥動學參數變化曲線不會因年齡而改變。Precedex用於青年（18－40歲）、中年（40－65歲）和老年（＞65歲）病患的藥物動力學性質並無差異。

兒童：

Precedex用於兒童之藥動學參數變化曲線尚未經研究。

肝功能受損：

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

雖然Precedex是依病患的反應來調整劑量，但可能須依肝功能受損嚴重程度考慮降低劑量【參見用法用量，2.2節；警語與注意事項，5.6節】。

腎功能受損：

Precedex用於嚴重腎功能受損病患（肌酸酐廓清率<30 mL/min）之藥動學參數（Cmax、Tmax、AUC、t1/2、CL、Vss）與健康受試者並無顯著差異。然而，尚未研究評估Precedex代謝物在嚴重腎功能受損病患體內的藥物動力學性質。由於本藥大部分的代謝物都經由尿液排除，嚴重腎功能受損病患長期輸注本藥可能會發生代謝物蓄積於體內的情形【參見用法用量，2.2節；用於特定族群，8.7節】。

藥品交互作用：

活體外研究：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。

13. 非臨床毒性

13.1 致癌、突變和對生殖力的損傷

尚未有Precedex對動物的致癌性研究。

活體外試驗中，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所進行之活體外人類淋巴瘤染色體畸變試驗中，在有S9代謝活化的情況下，dexmedetomidine會導致染色體斷裂(clastogenic)，而在沒有S9代謝活化的情況下則無此現象。儘管dexmedetomidine 在NMR/小白鼠的活體內微細胞核試驗 (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。

雄大鼠或雌大鼠每天皮下注射最高達 64 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，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，結果發現本藥並不會影響其生殖力。

14. 臨床試驗

有四項評估 Precedex 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 1185 位病患。

14.1 加護病房鎮靜作用

有兩項評估Precedex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患者。在這些試驗中，從開始以Precedex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Precedex的鎮靜作用。表六為Ramsay鎮靜分級表。

表六、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位患者使用安慰劑，另178位患者最初先以1mcg/kg的初劑量輸注Precedex 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）。研究用藥的輸注速率調整在使Ramsay鎮靜指數維持在≥3分，患者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的患者之midazolam總用量較Precedex組的患者多(參見表七)。

另一評估Precedex鎮靜作用的前瞻性次級分析，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分的患者百分比。Precedex組完全未使用任何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(參見表七)。

表七、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	Precedex N= 178	P value
Midazolam平均總用量(mg) 標準差	19 mg 53 mg	5 mg 19 mg	0.0011*
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患者。

* 治療中心之ANOVA模型

** 卡方檢定

前瞻性次級分析研究亦比較Precedex組與安慰劑組morphine sulfate的用量。與以安慰劑治療的患者比較，以Precedex治療的患者因疼痛而使用morphine sulfate的平均用量較少(0.47mg/h vs 0.83 mg/h)。此外，以Precedex治療的患者有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位患者使用安慰劑，另203位患者最初以1 mcg/kg的初劑量輸注Precedex 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）。研究用藥的輸注速率調整在使Ramsay鎮靜指數維持在≥3分，患者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符(propofol)的總用量。隨機分配至安慰劑組的患者之propofol總用量明顯多於Precedex組的患者（參見表八）。與安慰劑組比較，Precedex組的患者未使用propofol救援即可將Ramsay鎮靜指數維持在≥3分的比例高出許多（參見表八）。

表八、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	Precedex N＝203	P value
propofol平均總用量（mg）標準差	513 mg 782 mg	72 mg 249 mg	<0.0001*

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比較Precedex組與安慰劑組morphine sulfate的用量。與以安慰劑治療的患者比較，以Precedex治療的患者因疼痛而使用morphine sulfate的平均用量較少（0.43 mg/h vs 0.89 mg/h）。此外，以Precedex治療的患者有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）。

14.2 手術鎮靜作用

有兩項評估Precedex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Precedex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Precedex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Precedex的鎮靜性質（參見表九）。

表九、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 Precedex、1 mcg/kg Precedex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）。患者在必要時可使用救援藥品midazolam以達到及/或維觀察者評估警覺/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。Precedex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監控的麻醉照護之鎮靜作用時，Precedex比對照組有較強的效果（參見表十）。

第二項研究以不需使用任何救援藥品midazolam即可使Ramsay鎮靜指數維持在≥2分(參見表六)的患者百分比來評估Precedex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Precedex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。患者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。Precedex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十。

表十、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	需要midazolam的總劑量(mg)平均(SD)
研究1	Precedex 0.5 mcg/kg	134	40	37 (27, 48)	1.4 (1.7)
	Precedex 1 mcg/kg	129	54	51 (40, 62)	0.9 (1.5)
研究2	安慰劑	63	3	-	4.1 (3.0)
	Precedex 1 mcg/kg	55	53	39 (20, 57)	1.1 (1.5)
	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患者。

b. 以連續性校正正取近常似值至二位數。

16. 包裝/儲存與處置

Precedex（dexmedetomidine hydrochloride）注射劑，200 mcg/ 2ml（100 mcg/ml)於2mL透明玻璃注射瓶中。玻璃注射瓶僅供單次使用。

編號