



长舒宁®

盐酸右美托咪定注射液说明书

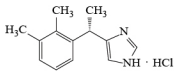
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称:盐酸右美托咪定注射液
英文名称:Desmetomidine Hydrochloride Injection
汉语拼音:Yansuan Youmeituomiding Zhusheyey

【成份】

本品主要成份为盐酸右美托咪定。
化学名称:(+)-4-(S)-1-(2,3-二甲苯基)乙基)-1H-咪唑啉盐。
化学结构式:



分子式: $C_{14}H_{16}N_2 \cdot HCl$
分子量:236.74
辅料:氯化钠、注射用水

【性状】

本品为无色的澄明液体。

【适应症】

1.用于行全身麻醉的手术患者气管插管和机械通气时的镇静;
2.用于重症监护治疗期间开始插管和使用呼吸机病人的镇静,本品连续输液不可超过24h。

【规格】

2ml : 0.2mg (按 $C_{14}H_{16}N_2$ 计)

【用法用量】

成人剂量:配成 $4\mu g/ml$ 浓度以 $1\mu g/kg$ 剂量缓慢推注10min,随后以 $0.2\sim 0.7\mu g/kg/h$ 维持输注。维持剂量的输注速率应根据患者获得期望的镇静效果。

配制方法:本品在给药前必须用0.9%的氯化钠溶液稀释达浓度 $4\mu g/ml$,可取出2ml本品加入48ml 0.9%的氯化钠注射液中,形成总量50ml溶液,轻轻摇动使均匀混合。操作过程中必须始终维持严格的无菌操作。

静脉用药前应向药检查药品有无颗粒物质和颜色是否改变。

用量调整:由于可能的药理学相互作用,当本品与其他麻醉剂、镇静剂、安眠药或阿片类药物同时给药时可能需要减少给药剂量(见药物相互作用)。

肝、肾功能损伤的患者和老年患者可能需要考虑减少给药剂量。
药品相容性:因为物理相容性尚不确定,本品不应与血液或血浆通过同一静脉导管同时给予。当本品与以下药物同时给予时显示不相容:两性霉素B,地西泮。

当本品与以下注射剂同时给予时已经显示了相容性:0.9%的氯化钠注射液,5%的葡萄糖注射液。

已经证实一些类型的天然橡胶可能吸附本品,建议使用合成的或有涂层的橡胶注射器给药装置。

【不良反应】

由于临床试验是在多种不同情况下进行的,因此一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物进行直接比较,而且可能无法反映实际临床应用中观察到的不良反应情况。国外研究报告使用盐酸右美托咪定注射液与以下严重不良反应有关:

低血压;心动过缓和窦性停搏(见注意事项);
一过性高血压(见注意事项)。

国外研究报道与序贯相关的发生率大于2%的最常见不良反应为低血压、心动过缓及口干。

以下(包括上市后情况)为国外临床研究中发生的不良反应情况:

重症监护室(ICU)患者镇静:

不良反应发生率源于重症监护室的1007例患者接受持续输注盐酸右美托咪定注射液镇静的试验。平均给药量为 $7.4\mu g/kg$ (范围:0.8-84.1),每小时平均剂量为 $0.5\mu g/kg/hr$ (范围:0.1-6.0),平均输注时间为15.9小时(范围:0.2-157.2)。试验人群在17至83岁之间,43% ≥ 65 岁,男性占77%,93%为高加索人。表1为发生率 $\geq 2\%$ 的不良反应,最常见的不良反应为低血压、心动过缓及口干。

表1:发生率 $\geq 2\%$ 的不良反应——重症监护室患者镇静的受试人群

身体系统/不良反应	右美托咪定 全部治疗 N=1007	右美托咪定 随机治疗 N=798	安慰剂 N=400	丙泊酚 N=188
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血管方面				
低血压	248 (25%)	191 (24%)	48 (12%)	25 (13%)
高血压	123 (12%)	101 (13%)	76 (19%)	7 (4%)
胃肠道反应				
恶心	90 (9%)	73 (9%)	36 (9%)	20 (11%)
口干	35 (4%)	22 (3%)	4 (1%)	1 (1%)
呕吐	34 (3%)	26 (3%)	21 (5%)	6 (3%)
心脏方面				
心动过缓	52 (5%)	36 (5%)	10 (3%)	0
心动过速	44 (4%)	37 (5%)	13 (3%)	14 (7%)
窦性心动过速	20 (2%)	15 (2%)	2 (1%)	2 (1%)
窦性心动过速	6 (1%)	6 (1%)	4 (2%)	4 (2%)
室性心动过速	4 (0%)	4 (1%)	3 (1%)	9 (5%)
全身性及给药部位症状				
发热	35 (4%)	31 (4%)	15 (4%)	8 (4%)
高热	19 (2%)	16 (2%)	12 (3%)	0

寒战	17 (2%)	14 (2%)	13 (3%)	4 (2%)
外周性水肿	4 (0%)	2 (0%)	2 (1%)	4 (2%)
代谢及营养障碍				
血容量减少	31 (3%)	22 (3%)	9 (2%)	9 (5%)
高血糖	17 (2%)	15 (2%)	7 (2%)	5 (3%)
低血钙	7 (1%)	7 (1%)	0	4 (2%)
酸中毒	6 (1%)	5 (1%)	4 (1%)	4 (2%)
呼吸、胸部及纵膈障碍				
肺不张	29 (3%)	23 (3%)	13 (3%)	12 (6%)
胸膜渗出	23 (2%)	16 (2%)	4 (1%)	12 (6%)
缺氧	16 (2%)	13 (2%)	8 (2%)	5 (3%)
肺水肿	9 (1%)	9 (1%)	3 (1%)	5 (3%)
哮喘	4 (0%)	4 (1%)	1 (0%)	4 (2%)
精神症状				
谵症	20 (2%)	16 (2%)	11 (3%)	1 (1%)
血液及淋巴系统障碍				
贫血	19 (2%)	18 (2%)	7 (2%)	4 (2%)
损伤、中毒及并发症				
给药后出血	15 (2%)	13 (2%)	10 (3%)	7 (4%)
观察				
排尿量减少	6 (1%)	6 (1%)	0	4 (2%)

程序镇静:

不良反应信息源自于两项程序镇静的试验,这两项试验中共有318例患者接受了盐酸右美托咪定注射液治疗,平均剂量为 $1.6\mu g/kg$ (范围:0.5-6.7),每小时平均剂量为 $1.3\mu g/kg$ (范围:0.3-6.1),平均输注时间为1.5小时(范围:0.1-6.2)。试验人群在18至93岁之间,30%的患者 ≥ 65 岁,男性占52%,61%为高加索人。

表2为发生率 $\geq 2\%$ 的药物不良反应,最常见的不良反应为低血压、心动过缓及口干。表中的备注为生命体征指标报告为不良反应的预先设定标准。两项试验中患者呼吸速率下降和缺氧的发生率在盐酸右美托咪定注射液给药组和对照组均相似。

表2:发生率 $\geq 2\%$ 的不良反应——程序镇静的受试人群

身体系统/不良反应	盐酸右美托咪定注射液 N=318	安慰剂 N=113
	n(%)	n(%)
血管方面		
低血压 ¹	173 (54%)	34 (30%)
高血压 ²	41 (13%)	27 (24%)
呼吸、胸部及纵膈障碍		
呼吸抑制 ³	117 (37%)	36 (32%)
缺氧 ⁴	7 (2%)	3 (3%)
呼吸缓慢	5 (2%)	5 (4%)
心脏方面		
心动过缓 ⁵	45 (14%)	4 (4%)
心动过速 ⁶	17 (5%)	19 (17%)
胃肠道反应		
恶心	10 (3%)	2 (2%)
口干	8 (3%)	1 (1%)

1. 低血压的绝对和相对定义为:收缩压 $< 80mmHg$ 或比试验药物输注前值低30%以上,或舒张压 $< 50mmHg$ 。
2. 高血压的绝对和相对定义为:收缩压 $\geq 180mmHg$ 或比试验药物输注前值高30%以上,或舒张压 $\geq 100mmHg$ 。
3. 心动过缓的绝对和相对定义为每分钟心跳次数 < 40 次或比输注前值低30%以下。
4. 心动过速的绝对和相对定义为每分钟心跳次数 > 120 次或比输注前值高30%以上。
5. 呼吸抑制的绝对和相对定义为呼吸频率 < 8 次/分钟或比输注前值低25%以上。
6. 缺氧的绝对和相对定义为 $SpO_2 < 93\%$ 或比输注前值低了10%。

上市后情况:
下列不良反应是盐酸右美托咪定注射液获准上市后观察到的。由于这些不良反应是由样本人数尚不明确的用药人群自发报告的,因此不能确切地估计其发生频率和确定与药物的因果关系。
低血压和心动过缓是盐酸右美托咪定注射液获准上市后最常见的不良反应。

表3:盐酸右美托咪定注射液上市后出现的不良反应

身体系统	首选项
全身	发热、高热、血容量减少、浅麻醉、疼痛、僵硬
心血管系统(总体情况)	血压波动、心脏病、高血压、低血压、心肌梗死
中枢及外周神经系统	头晕、头痛、神经痛、神经炎、言语障碍、抽搐
胃肠道系统	腹痛、腹泻、呕吐、恶心
心脏和节律障碍	心率不齐、室性心律不齐、心动过缓、缺氧、房室传导阻滞、心跳停止、期外收缩、心房纤维颤动、心脏传导阻滞、T波倒置、心动过速、室上性心动过速、室性心动过速

肝胆系统病症	γ-谷氨酰转氨酶升高、肝肾功能异常、胆红素升高、丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高
有或无意识障碍	酸中毒、呼吸性酸中毒、高钾血症、碱性磷酸酶升高、口渴、低血糖
精神症状	意识、混乱、妄想、幻觉、幻想
红细胞异常	贫血
肾脏疾病	血液尿素氮增加、少尿
呼吸系统	呼吸窘迫、支气管痉挛、呼吸困难、高碳酸血症、通气不足、缺氧、肺充血
皮肤附属器官	出汗增加、皮疹、痒疹、荨麻疹
血管	出血
视觉障碍	闪光幻觉、视觉异常

【禁忌】
对本品及其成份过敏者禁用。

【注意事项】
本品只能由专业人士在具备医疗监护设备的条件下使用。由于本品的已知药理学作用，患者输注本品时应进行连续监测。

一 血压、心动过缓和窦性停搏：
血压下降或心动过缓可通过不同的给药方式(如快速静脉注射或推注)的健康青年志愿者给予本品后发生临床明显的。心动过缓和窦性停搏。

有报道血压过低和心动过缓与本品输注有关。如果需治疗，可能包括减少或停止本品输注，增加补液体的输注，抬高下肢。如有必要，应给予升高血压的药物。因为本品有可能加剧迷走神经刺激的心动过缓，临床医生应该做好充分的准备。应该考虑静脉给予抗胆碱能药物(例如，格隆溴铵、阿托品)减轻迷走神经的刺激。在临床实践中，阿托品或格隆溴铵在治疗本品引起的大多数心动过缓事件中有效。然而，在一些有严重心动过缓不能耐受的患者中，要求进一步的急救手段。

当对晚期卵巢传导阻滞/慢严重的患者给予本品时应该小心谨慎。因为本品降低了交感神经系统的活性，在血管量过轻、糖尿病或慢性高血压以及老年患者中可能会出现更多的血压过缓和/或心动过缓。

当给予其他血管扩张剂或负性肌力作用药物时，同时给予本品可能有附加的药效影响，应该谨慎给药。一过性高血压：
出现一过性高血压主要在负负荷期间观察到，与本品的外周血管收缩作用有关。一过性高血压通常不需要治疗，然而降低负负荷输注速度可能是理想的。

一 给予本品给患者当受到刺激时，可观察到是自觉的和谐定的。在没有任何临床征象和症状的情况下，以下一些不良反应应该被认为是本品无效的征象。
停药症状：

重症监护室患者的镇静：如果本品给药超过24小时且突然停止，可导致或导致另一种α₂肾上腺素能激动剂可产生相似的效果。因此本品，在给药期间和停药后，可能引起头痛、激动和头晕，但通常随着血压迅速的升高和血药浓度较高的被清除。

程序镇静：短期输注本品(≤6小时)停药后未出现停药症状。

肝肾功能：
由于右美托咪定的清除率随着肝脏损伤的严重程度下降，对于肝功能损伤的患者应该考虑降低剂量。

依赖性：
右美托咪定在人体中的潜在依赖性还没有研究。然而，由于在啮齿动物和灵长类动物中的研究已证明，右美托咪定可作为固定剂有相应的药理学作用，突然停止本品可能产生不可逆的停药症状。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
在孕期中未进行充分良好的临床研究，右美托咪定只有在潜在好处大于胎儿/乳儿的危险时才可以在此类患者中使用。

本品尚待与母乳喂养的安全性尚未研究。因此，在哺乳和生产期间应暂时停止不推荐本品。
尚不清楚本品是否分泌到乳汁中。放射性的同位素示踪的右美托咪定皮下给予哺乳的雌鼠后可在乳汁分泌。因此，在许多药物在入乳分泌，哺乳期间应应当慎用本品。

【儿童用药】
本品在18岁以下的儿童患者的安全性和有效性尚不明确。因此，本品不推荐用于这些人群。

【老年患者】
已知右美托咪定主要通过肾脏排泄，该药在肾功能损伤的人群中发生不良反应的危险性更大。年老的病人可能肾功能降低，因此对年老的病人应当谨慎选择剂量，并且监测肾功能可能降低。

国外临床研究中，重症监护室患者的镇静试验中共有729例患者≥65岁，200例≥75岁，在65岁以上患者中，给予本品后心动过缓和低血压的发生率较高。因此65岁以上患者使用本品时考虑降低给药剂量。程序镇静的临床试验中共有131例患者≥65岁，47例≥75岁，但血压的发生率65岁或以上为72%、75岁或以上为74%、65岁或以上患者有47%。因此65岁以上患者使用本品时应减少负负荷量，建议0.15μg/kg，输注10分钟。

【药物相互作用】
麻醉剂/镇静剂/催眠剂/阿片类：
同时给予右美托咪定和麻醉剂、镇痛药和阿片类药物可能导致各自药理作用的增强。国外研究报道已经确定了给予右美托咪定与七氟烷、异氟烷、丙泊酚、阿芬太尼和咪唑啉的影响。右美托咪定与七氟烷、异氟烷、丙泊酚、阿芬太尼和咪唑啉之间没有药理学相互作用。然而，由于不同的药理学相互作用，当同时给予本品时，可能降低本品或同时给药的麻醉剂、镇痛药、催眠药和阿片类药物的药理学作用。

神经肌肉阻滞：
在一项对10个健康志愿者的国外研究中，盐酸右美托咪定给约45分钟，血浆浓度为1ng/ml时没有导致与罗库溴铵相关的神经肌肉阻滞作用的明显增强。

【药物过量】
国外资料显示：在一项耐受性临床试验中，对健康志愿者给予右美托咪定剂量达到或超过了0.2-0.7μg/kg/h，最大血浆浓度为1.6ng/ml是在治疗范围内疗程的13倍。在达到最大血浆浓度的两名受试者中观察到最显著的影响是一度房室传导阻滞和二心室传导阻滞，随后房室传导阻滞和心室传导阻滞在一分钟内自然缓解，未发生血液动力学的影响。

在重症监护病房的患者镇静的研究中，5例患者过量接受了盐酸右美托咪定。这些患者中2例没有症状报告—1例患者接受了2μg/kg/h的剂量10分钟(推荐剂量剂量的两倍)，一例患者接受了0.8μg/kg/h的维持输注剂量，其他两例接受了2μg/kg/h的负负荷输注10分钟的患者出现心动过缓和/或低血压。一例接受推注未稀释的盐酸右美托咪定负负荷量(1.9μg/kg)的患者出现心搏骤停，并得到成功抢救。

【药理毒理】
药理学作用：
右美托咪定是一种对选择性α₂肾上腺素受体激动剂，具有镇静作用。动物模型静脉输注右美托咪定10-300μg/kg时可见对α₂受体的选择性作用，但在较高剂量下(≥1000μg/kg)缓慢静脉输注或快速静脉注射给药时则对α₁受体均有作用。

遗传毒性：
右美托咪定细菌回复突变试验、小鼠淋巴瘤细胞试验结果为阴性。右美托咪定体外人淋巴细胞染色体畸变试验在大剂量S₀代谢活化条件下结果为阴性，但在无S₀代谢活化条件下结果为阳性，存在或无S₀代谢活化条件下结果均为阴性。NMRI小鼠体内微核试验结果为阴性，而CD-1小鼠体内微核试验结果为阴性。

生殖毒性：
雄性和雌性大鼠分别于交配前10期和直至交配期间皮下注射给予右美托咪定剂量54μg/kg(根据体表面积计算，低于人静脉注射最大推荐剂量)，未见对生育力的影响。

大鼠于妊娠第5-16天皮下注射给予右美托咪定剂量高达200μg/kg(根据体表面积计算，相当于人静

脉注射最大推荐剂量)，免于于妊娠第6-18天皮下注射剂量高达96μg/kg(根据体表面积AUC，大约为人静脉注射最大推荐剂量)的人体暴露量的一半)，未见对胎仔的影响。但是，大鼠在剂量为200μg/kg时约见胎仔增多，或为胎仔出生后死亡增加、活胎数减少，无影响剂量为20μg/kg(根据体表面积计算，低于人静脉注射最大推荐剂量)。

大鼠妊娠第16至哺乳期皮下注射给予右美托咪定剂量3.32μg/kg(根据体表面积计算，低于人静脉注射最大推荐剂量)时子代体重减轻。32μg/kg剂量组F2代未见胚胎与胎仔增多，以及运动发育迟滞。妊娠大鼠皮下注射给予放射性标记的右美托咪定，可见胎仔滞留。

其他：
大鼠皮下给予右美托咪定，对促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激的血浆皮质醇无明显影响；但是，犬连续皮下注射盐酸右美托咪定3.10μg/kg/h一周后(暴露量估计在临床暴露量范围内)，ACTH刺激的血浆皮质醇反应比生理盐水对照分别减少约27%和40%，提示药物依赖性肾上腺抑制。

【药代动力学】
国外研究资料显示：在健康志愿者中(N=10)的研究中，当静脉输注给药范围在0.2-0.7μg/kg/h时，呼吸器和脑组织浓度均在正常范围内。未见呼吸抑制。

静脉注射后，右美托咪定的药代动力学参数如下：快速分布相分布半衰期(t_{1/2α})约为6min；终末消除半衰期(t_{1/2β})约为2h；稳态分布容积(Vs)大约为118L，清除率大约为39L/h，血浆清除率的平均体重为72kg。静脉输注本品0.2-0.7μg/kg/h直到24h，右美托咪定呈现线性药动力学。表7列出了(在接受适当的负荷剂量的)分别持续12和24小时输注盐酸右美托咪定0.17μg/kg/h(目标浓度为0.3mg/ml)、24小时输注0.33μg/kg/h(目标浓度为0.6mg/ml)和24小时输注0.70μg/kg/h(目标浓度为1.25mg/ml)时的主要药代动力学参数。

表6药代动力学参数(Mean±SD)

参数	负负荷输注时间(min)/总输注时间(h)			
	10min/12h	10min/24h	10min/24h	35min/24h
	右美托咪定的目标血浆浓度(ng/ml)和剂量(μg/kg/h)			
t _{1/2β} (h)	0.3/0.17	0.3/0.17	0.6/0.33	1.25/0.70
CL(L/h)	1.78±0.30	2.22±0.59	2.23±2.1	2.50±0.61
CL(L/h)	46.3±8.3	43.1±6.5	53.3±6.8	36.5±7.5
Vs(L)	88.7±22.9	102.4±20.3	93.6±17.0	99.6±17.8
AVG _{CS} (ng/ml)	0.27±0.05	0.27±0.05	0.67±0.10	1.37±0.20

可作为观测和/或报告标准偏差。
#AVG_{CS}—右美托咪定的平均稳态浓度。(12h输注时,2.5-9小时取样,24h)时输注的1.25-1.8小时取样)。

分布：
右美托咪定的稳态分布容积(V_d)大约为118L。在正常健康男性和女性志愿者的血浆中，右美托咪定与白蛋白进行了广泛结合。在不同浓度的试验中其平均蛋白结合率为94%，男性和女性的蛋白结合率十分相似。与健康受试者相比，肝损伤受试者右美托咪定与白蛋白结合力的功能明显下降。

体外研究观察了芬太尼、酮咯酸、苯胺、地高辛和利多卡因给予右美托咪定结合蛋白的结果，未见观察到右美托咪定与蛋白结合的改变。体外又研究了妥英酮、仲林林、布洛芬、普萘洛尔、苯磺酸地高辛和蛋白结合右美托咪定改变的结果，结果表明似乎没有妥英酮的蛋白结合或右美托咪定结合蛋白的改变。

右美托咪定几乎完全被生物转化，极少以原型从尿中排出。生物转化的代谢途径包括葡萄糖苷化和细胞色素P450介导的代谢。右美托咪定的主要代谢途径为：直接N-甲基化(生成非活性代谢物)；脂肪酰基作用(主要是由CYP2A6介导)产生3-羟基右美托咪定、3-羟基右美托咪定葡萄糖苷及3-羟基右美托咪定；右美托咪定-N-甲基化产生3-羟基-N-甲基右美托咪定、3-羟基-N-甲基右美托咪定和N-甲基-葡萄糖苷右美托咪定。

清除：
右美托咪定的终末消除半衰期(t_{1/2β})大约为2h，清除率大约为39L/h。在重量平衡研究中静脉输注放射性标记的右美托咪定2天后平均95%放射性活性物质从尿中回收，4%在粪便中。尿中可检测到输注右美托咪定形式。输注本品24h后大约95%的放射性物质从尿中回收。尿液排出的放射成分中证实为右美托咪定葡萄糖苷占53.4%。另外，脂肪酰基作用产物3-羟基右美托咪定、3-羟基右美托咪定葡萄糖苷和3-羟基右美托咪定占14%。右美托咪定-N-甲基化产生的3-羟基-N-甲基右美托咪定、3-羟基-N-甲基右美托咪定和N-甲基-葡萄糖苷葡萄糖苷占大约18%。N-甲基代谢物本身是次要循环形式，在尿中未检测到。大约28%的尿中物质未被识别。

右美托咪定的药代动力学未观察到性别差异。

老年患者：
右美托咪定的药代动力学特性不随年龄而改变。年轻(18-40岁)、中年(41-65)和老年(≥65岁)受试者中右美托咪定的药代动力学无差异。

儿童患者：
右美托咪定在18岁患者的药代动力学特性未研究。

肾功能损伤：
在不同程度肾功能损伤受试者(Child-Pugh分级A、B或C)，右美托咪定的清除率值要比健康受试者低。轻、中、重度肾功能损伤受试者的平均清除率分别为正常健康受试者的74%、64%和53%。高剂量的清除率分别为正常健康受试者的59%、53%和32%。

尽管各剂量给药都达到效果，但肾功能损伤患者或许需要减少给药剂量(见用法用量、注意事项)。

肾功能损伤：
严重肾功能损伤受试者(肌酐清除率<30ml/min)右美托咪定的药代动力学(C_{max}、T_{max}、AUC、t_{1/2α}、CL和V_d)与肾功能正常受试者相比无明显差异。但是，肾功能损伤患者右美托咪定药代动力学未受评价，因为大多数数据来源于尿排泄。肾功能损伤患者长期输注可能造成代谢物蓄积(见用法用量)。

【贮藏】
密封，避光，不超过30°C保存。

尽管各剂量给药都达到效果，但肾功能损伤患者或许需要减少给药剂量(见用法用量、注意事项)。

【有效期】24个月

【批准文号】国家药品监督管理局注册证号H06H08A0201

【执行标准】国家药典YH2013542

【包装】0.1g/支/盒

企业名称：南京正大天晴制药有限公司
地址：南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码：210038
联系电话：025-85109999

传 真：025-85803122
网 址：http://www.njctq.com

【生产企业】
企业名称：南京正大天晴制药有限公司
生产地址：南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码：210038
联系电话：025-85109999

传 真：025-85803122
网 址：http://www.njctq.com



南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHENG TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.