核准日期：2011年08月15日
修改日期：2013年11月08日
2014年11月25日
2020年10月15日
2021年02月02日
2021年07月06日
2022年01月12日

恩华®

一思®

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：Dexmedetomidine Hydrochloride Injection

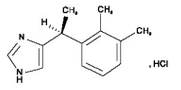
汉语拼音：Yansuan Youmeituomiding Zhusheye

【成份】

本品活性成份为盐酸右美托咪定。

化学名称：（+）-4-（S）-[1-（2，3-二甲基苯基）乙基]-1H-咪唑盐酸盐

化学结构式：



分子式：$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$

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）用于重病监护治疗期间开始插管和使用呼吸机病人的镇静，本品连续输注不可超过24h。

【规格】

按$C_{13}H_{16}N_2$计 （1）1ml:0.1mg （2）2ml:0.2mg

【用法用量】

成人剂量：配成4μg/ml浓度以1μg/kg剂量缓慢滴注10min，随后以0.2~0.7μg/kg/h维持输注。维持剂量的输注速率应调整至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4μg/ml。可取出1ml本品加入24ml0.9%的氯化钠注射液中形成总的25ml溶液，或2ml本品加入48ml0.9%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。

静脉用药前应肉眼检查药品有无颗粒物质和颜色是否改变。

剂量调整：

由于可能的药效学相互作用，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。

当本品与以下注射液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，20%甘露醇注射液，乳酸钠林格溶液。

已经证实一些类型的天然橡胶可能吸收本品，建议使用合成的或有涂层的橡胶垫给药装置。

【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。国外研究报道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）

国外研究报道与治疗相关的发生率大于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

不良反应信息来源于重症监护室的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。平均总剂量为7.4 μg/kg（范围：0.8~84.1），每小时平均剂量为0.5 μg/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88岁之间，43%≥65岁，男性占77%，93%为高加索人。表1为发生率>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1:发生率>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
心房颤动	44 (4%)	37 (5%)	13 (3%)	14 (7%)
心动过速	20 (2%)	15 (2%)	17 (4%)	2 (1%)
窦性心动过速	6 (1%)	6 (1%)	2 (1%)	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%)
高烧	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%)

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。平均总剂量为1.6 μg/kg（范围：0.5~6.7），每小时平均剂量为1.3 μg/kg/hr（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>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。表中的脚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>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[5]	117 (37%)	36 (32%)
缺氧[6]	7 (2%)	3 (3%)
呼吸缓慢	5 (2%)	5 (4%)
心脏方面		
心动过缓[3]	45 (14%)	4 (4%)
心动过速[4]	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<80 mmHg 或比试验药物输注前值低30%以下，或舒张压<50 mmHg。

[2]高血压的绝对和相对定义为：收缩压>180 mmHg或比试验药物输注前值高30%以上，或舒张压>100 mmHg。

[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<每分钟8次或比基线下降了25%以上。

[6]缺氧的绝对和相对定义为SpO_2 <90%或比基线减少了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、高烧、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
心率和节律障碍	心律不齐、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-谷氨酰转肽酶升高、肝功能异常、血胆红素升高、丙氨酸氨基转肽酶升高、天冬氨酸氨基转肽酶升高
代谢及营养障碍	酸中毒、呼吸性酸中毒、高钾血症、碱性磷酸酯酶升高、口渴、低血糖
精神症状	激越、混乱、妄想、幻觉、幻想
红细胞异常	贫血

身体系统	首选项
肾脏疾病	血液尿素氮增加、少尿
呼吸系统	呼吸暂停、支气管痉挛、呼吸困难、高碳酸血症、通气不足、缺氧、肺充血
皮肤及附属器	出汗增加，瘙痒，皮疹，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作用，患者输注本品时应该进行连续监测。

低血压、心动过缓和窦性停搏

有报道迷走神经张力高的或不同给药方式（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。如果需要治疗，可能包括减少或停止本品输注，增加静脉液体的流速，抬高下肢，以及使用升高血压的药物。因为本品有可能加剧迷走神经刺激引起的心动过缓，临床医生应该做好干预的准备。应该考虑静脉给予抗胆碱能药物（例如，格隆溴铵、阿托品）减轻迷走神经的紧张性。在临床试验中，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，在一些有明显的心血管功能不良的患者中，要求更进一步的急救手段。

当对有晚期心脏传导阻滞和/或严重的心室功能不全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活性，在血容量过低、糖尿病或慢性高血压以及老年患者中可能会发生更多的血压过低和/或心动过缓。

当给予其他血管扩张剂或负性频率作用药物时，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荷剂量期间观察到，与本品的外围血管收缩作用有关。一过性高血压通常不需要治疗，然而降低负荷输注速度可能是理想的。

觉醒力

一些给予本品的患者当受到刺激时，可观察到是觉醒的和警觉的。在没有其他临床体征和症状的情况下，仅此一项是不应该被认为是本品无效的证据。

停药症状

重症监护室患者的镇静：如果本品给药超过24小时并且突然停止，可能导致与报道的另一种α$_2$肾上腺素能激动剂可乐定相似的停药症状。这些症状包括紧张、激动和头疼，伴随或跟随着血压迅速的升高和血浆中儿茶酚胺浓度的升高。

程序镇静：短期输注本品(<6小时)停药后未出现停药症状。

肝脏损伤

由于右美托咪定的清除率随着肝脏损伤的严重程度下降，对于肝脏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经证明右美托咪定与可乐定具有相似的药理学作用，突然中止本品可能产生可乐定样的停药症状。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在孕妇中未进行充分良好的临床研究。右美托咪定只有在潜在的好处大于对胎儿潜在的危险时才可以在孕妇中使用。

本品对待产和生产孕妇的安全性尚未研究。因此，在待产和生产期间包括剖宫产术时不推荐本品。

尚不知道本品是否分泌到人乳中。放射性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中分泌。因为许多药物在人乳中分泌，哺乳期妇女应当慎用本品。

【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。

【老年用药】

已知右美托咪定主要通过肾脏排泄，该药在肾功能损伤的病人中发生不良反应的危险性更大。年老的病人肾功能降低，因此对年老的病人应当谨慎选择剂量，并且监测肾脏功能可能是有用的。

国外临床研究中，重症监护室患者镇静试验中共有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需考虑降低剂量。程序镇静的临床试验中共有131例患者≥65岁，47例≥75岁。低血压的发生率65岁或以上为72%、75岁或以上为74%，65岁以上患者为47%。因此65岁以上患者使用本品时应当减少负荷剂量，建议以0.5 μg/kg，输注10分钟以上。

【药物相互作用】

麻醉剂/镇静剂/催眠药/阿片类

同时给予本品和麻醉剂、镇静剂、催眠药和阿片类可能导致各自药理作用的增强。国外研究报道已经确定了盐酸右美托咪定与七氟烷、异氟烷、丙泊酚、阿芬太尼和咪达唑仑的影响。右美托咪定和七氟烷、异氟烷、丙泊酚、阿芬太尼和咪达唑仑之间没有药动学相互作用。然而，由于可能的药效学相互作用，当同时给予本品时，可能要求降低本品或伴随的麻醉剂、镇静剂、催眠药和阿片类药物的剂量。

神经肌肉的阻滞

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

【药物过量】

国外资料显示：在一项耐受性临床研究中，对健康志愿者给予盐酸右美托咪定剂量达到或超过了0.2~0.7 μg/kg/hr，最大血浆浓度大约是治疗范围上限的13倍。在达到最高剂量的两名受试者中观察到的最显著的影响是一度房室传导阻滞和二度心脏传导阻滞，随后房室传导阻滞和心脏传导阻滞在一分钟内自然消除，未发现血液动力学的影响。

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；一例患者接受了2 μg/kg负荷剂量10分钟（推荐负荷剂量的两倍），一例患者接受了0.8 μg/kg/hr的维持输注剂量。其他两例接受2 μg/kg负荷剂量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荷剂量（19.4 μg/kg）的患者出现心跳停止，并得到成功救治。

【药理毒理】

药理作用

右美托咪定是一种相对选择性α$_2$-肾上腺素受体激动剂，具有镇静作用。动物缓慢静脉输注右美托咪定10~300 μg/kg时可见对α$_2$-肾上腺素受体的选择性作用，但在较高剂量下（≥1000 μg/kg）缓慢静脉输注或快速静脉注射给药时对α$_1$-和α$_2$-受体均有作用。

毒理研究

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鼠S9代谢活化条件下结果为阳性，但在无大鼠S9代谢活化条件下结果为阴性，在有或无人S9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阳性，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周和3周直至交配期间皮下注射给予右美托咪定剂量达54 μg/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200 μg/kg（根据体表面积计算，相当于人静脉注射最大推荐剂量）、家兔于妊娠第6~18天皮下注射剂量高达96 μg/kg（根据血浆药物AUC，大约为人静脉注射最大推荐剂量的人体暴露量的一半），未见致畸作用。但是，大鼠在剂量为200 μg/kg时可见胎仔毒性，表现为着床后丢失增加、活胎数减少，无影响剂量为20 μg/kg（根据体表面积计算，低于人静脉注射最大推荐剂量）。

大鼠自妊娠第16天至哺乳期间皮下注射给予右美托咪定，在剂量为8、32 μg/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，32 μg/kg剂量组F2代还可见胚胎与胎仔毒性，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，可见胎盘转运。

其他

犬单次给予右美托咪定，对促肾上腺皮质激素（ACTH）刺激的皮质醇反应无明显影响；但是，犬连续皮下输注盐酸右美托咪定3、10 μg/kg·h一周后（暴露量估计在临床暴露量范围内），ACTH刺激的皮质醇反应比生理盐水对照组分别减少约27%和40%，提示剂量依赖性肾上腺抑制。

【药代动力学】

国外研究资料显示：在健康志愿者（N=10）的研究中，当静脉输注剂量范围为0.2~0.7 μg/kg/hr时，呼吸率和氧饱和度保持在正常范围内，未见呼吸抑制。

静脉输注后，右美托咪定的药代动力学参数如下：快速分布相的分布半衰期（$t_{1/2}$）约为6 min；终末消除半衰期（$t_{1/2}$）约为2 h；稳态分布容积（Vss）大约为118 L。清除率大约为39 L/h。评价清除率的平均体重为72 kg。

静脉输注本品0.2~0.7 μg/kg/hr直到24小时，右美托咪定呈现线性动力学。表4列出了（在接受适当的负荷剂量后）分别持续12和24小时输注盐酸右美托咪定0.17 μg/kg/hr（目标浓度为0.3ng/ml）、24小时输注0.33 μg/kg/hr（目标浓度为0.6 ng/ml）和24小时输注0.70 μg/kg/hr（目标浓度为1.25 ng/ml）后的主要药代动力学参数。

表4. 药代动力学参数（Mean ± SD）

参数	负荷输注(min)/ 总输注时间(h)			
	10min/12h	10min/24h	10min/24h	35min/24h
	右美托咪定的目标浓度(ng/mL)和剂量(μg/kg/h)			
	0.3/0.17	0.3/0.17	0.6/0.33	1.25/0.70
$t_{1/2}$*, h	1.78 ± 0.30	2.22 ± 0.59	2.23 ± 0.21	2.50 ± 0.61
CL, L/h	46.3 ± 8.3	43.1 ± 6.5	35.3 ± 6.8	36.5 ± 7.5
Vss, L	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

* 作为调和平均值和伪拟标准偏差。

Avg Css=右美托咪定的平均稳态浓度。(12小时输注的2.5~9小时取样，24小时输注的2.5~18小时取样)。

分布：

右美托咪定的稳态分布容积（Vss）大约为118 L。在正常健康男性和女性志愿者的血浆中，对右美托咪定的蛋白结合进行了评价。在不同的浓度试验中其平均蛋白结合率为94%；男性和女性的蛋白结合率相似。与健康受试者相比，肝损伤受试者右美托咪定与血浆蛋白结合的功能明显下降。

体外研究观察了芬太尼、酮咯酸、茶碱、地高辛和利多卡因取代右美托咪定结合蛋白的可能，结果未观察到右美托咪定血浆蛋白结合率的改变。体外又研究了苯妥英钠、华法林、布洛芬、普奈洛尔、茶碱和地高辛的蛋白结合被右美托咪定取代的可能，结果表明似乎没有药物的蛋白结合被右美托咪定明显取代。

代谢：

右美托咪定几乎完全被生物转化，极少以原形从尿和粪便中排出。生物转化包括直接葡萄苷酸化和细胞色素P450介导的代谢。右美托咪定的主要代谢途径为：直接N-葡萄苷酸化成非活性代谢产物；脂肪羟基化作用（主要由CYP2A6介导）产生3-羟基右美托咪定、3-羟基右美托咪定葡糖苷酸及3-羧基右美托咪定；右美托咪定N-甲基化产生3-羟基N-甲基右美托咪定、3-羧基N-甲基右美托咪定和N-甲基O-葡糖苷酸右美托咪定。

清除：

右美托咪定的终末消除半衰期（$t_{1/2}$）大约为2h，清除率大约为39L/h。质量平衡研究证实静脉输注放射性标记的右美托咪定9天后平均95%的放射活性物质从尿中回收，4%在粪便中。尿中未检测到右美托咪定原形。输注本品后24小时内大约85%的放射活性物质从尿中排出。尿中排出的放射活性物质分段分离证实为N-葡萄苷酸化产物占34%。另外，脂肪羟基化作用产物3-羟基右美托咪定、3-羟基右美托咪定葡糖苷酸和3-羧酸右美托咪定大约占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-羧基N-甲基右美托咪定和N-甲基O-葡糖苷酸右美托咪定大约占18%。N-甲基代谢产物本身是次要循环成分，在尿中未检测到。大约28%的尿代谢物未被识别。

性别：

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岁)和老年(>65岁)受试者中右美托咪定的药代动力学无差异。

儿科患者：

右美托咪定在儿科患者的药代动力学特性未被研究。

肝功能损伤：

在不同程度肝功能损伤受试者（Child-Pugh分类A、B或C），右美托咪定的清除率值比健康受试者低。轻、中和重度肝功能损伤受试者的平均清除率值分别为正常健康受试者的74%、64%和53%，游离药物的平均清除率分别为正常健康受试者的59%、51%和32%。

尽管本品给药需达到效果，但是肝功能损伤患者或许需要考虑减少给药剂量（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：<30 ml/min）右美托咪定的药代动力学（C_{max}、T_{max}、AUC、$t_{1/2}$、CL和V_{ss}）与健康受试者相比无明显差异。但是，肾功能损伤患者右美托咪定代谢物的药代动力学未被评价。因为大多数代谢物从尿中排出，肾功能损伤患者长期输注很可能造成代谢物蓄积（见用法用量）。

【贮藏】

不超过30℃密闭保存。

【包装】

中硼硅玻璃安瓿。1ml:0.1mg规格：5支/盒；2ml:0.2mg规格：1支/盒，2支/盒，5支/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

YBH00412021

【批准文号】

1）1ml：0.1mg（按$C_{13}H_{16}N_2$计）国药准字H20133331

2）2ml：0.2mg（按$C_{13}H_{16}N_2$计）国药准字H20110085

【上市许可持有人】

药品上市许可持有人：江苏恩华药业股份有限公司

注册地址：徐州经济技术开发区杨山路18号

【生产企业】

企业名称：江苏恩华药业股份有限公司

生产地址：徐州高新技术产业开发区

邮政编码：221000

电话号码：4009002262

传真号码：0516-87767118

网　　址：http://www.nhwa-group.com

117-3-08

江苏恩华药业股份有限公司
Nhwa Pharma.Corporation