

核准日期:2020年06月18日
修改日期:2020年12月01日
2021年09月17日

泰神素®

米力农注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名:米力农注射液

英文名:Milrinone Injection

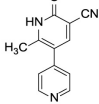
汉语拼音:Milinong Zhusheyue

【成份】

本品活性成份为米力农。

化学名称:1,6-二氢-2-甲基-6-氧代-[3,4'-双吡啶]-5-甲腈。

化学结构式:



分子式: C₁₃H₁₀N₄O

分子量: 211.22

辅料: 乳酸、氯化钠、注射用水。

【性状】 本品为无色的澄明液体。

【适应症】适用于急性失代偿性心力衰竭患者的短期静脉治疗。

【规格】 5ml:5mg

【用法用量】

患者接受本品治疗时应进行心电图监护, 必须具备有抢救心脏事件(包括危及生命的室性心律失常)的设备。大部分静脉应用米力农的临床经验主要来自正在使用地高辛和利尿剂的病人, 尚无使用米力农超过48小时临床试验经验。

米力农应按下列标准在给予负荷剂量后, 持续静脉滴注(维持剂量):

1) 负荷剂量: 50μg/kg, 缓慢给药, 在10分钟内注入, 见表1; 2) 维持剂量静脉滴注, 见表2。

表1. 根据病人体重(kg)计算的米力农(1mg/ml)负荷剂量(ml)

| 病人体重(kg) | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 负荷剂量(ml) | 1.5 | 2.0 | 2.5 | 3.0 | 3.5 | 4.0 | 4.5 | 5.0 | 5.5 | 6.0 |

表2. 维持剂量

| 维持剂量 | 输液速度 | 一天总剂量(24小时) | |
|------|----------------|-------------|--------|
| 最小 | 0.375μg/kg/min | 0.59mg/kg | 持续静脉滴注 |
| 标准 | 0.50μg/kg/min | 0.77mg/kg | |
| 最大 | 0.75μg/kg/min | 1.13 mg/kg | |

稀释至10或20ml(见维持剂量的稀释)可用于观察注射速度。

在给予维持剂量前, 瓶中的药物应稀释。稀释液为0.45%氯化钠注射液, 0.9%氯化钠注射液, 或5%葡萄糖注射液。表3为稀释至输液所需浓度200μg/ml所需的稀释液量, 以及最终体积。

表3. 稀释至输液所需浓度200μg/ml所需的稀释液量, 以及最终体积

| 所需输液浓度μg/ml | 米力农1mg/ml(ml) | 稀释液量(ml) | 总体积(ml) |
|-------------|---------------|----------|---------|
| 200 | 10 | 40 | 50 |
| 200 | 20 | 80 | 100 |

应根据血流动力学和临床反应调整输液速度。应严密监测病人。在临床对照研究中, 大多数病人的心输出量提高和肺动脉楔压降低是血流动力学状态改善的证据。注意: 参看“肾功能损害病人的剂量调整”, 剂量应调整至最大血液动力学效应, 但不超过1.13mg/kg/天。用药时间取决于病人的反应情况。根据病人体重(kg)选择维持剂量(ml/hr), 见表4。

表4. 采用浓度为200μg/ml米力农的输液速度(ml/hr)

| 维持剂量(μg/kg/min) | 病人体重(kg) | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|--|--|
| | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 | | |
| 0.375 | 3.4 | 4.5 | 5.6 | 6.8 | 7.9 | 9.0 | 10.1 | 11.3 | 12.4 | 13.5 | | |
| 0.400 | 3.6 | 4.8 | 6.0 | 7.2 | 8.4 | 9.6 | 10.8 | 12.0 | 13.2 | 14.4 | | |
| 0.500 | 4.5 | 6.0 | 7.5 | 9.0 | 10.5 | 12.0 | 13.5 | 15.0 | 16.5 | 18.0 | | |
| 0.600 | 5.4 | 7.2 | 9.0 | 10.8 | 12.6 | 14.4 | 16.2 | 18.0 | 19.8 | 21.6 | | |
| 0.700 | 6.3 | 8.4 | 10.5 | 12.6 | 14.7 | 16.8 | 18.9 | 21.0 | 23.1 | 25.2 | | |
| 0.750 | 6.8 | 9.0 | 11.3 | 13.5 | 15.8 | 18.0 | 20.3 | 22.5 | 24.8 | 27.0 | | |

如持续静脉输注, 建议使用校正的电子自动输液装置。

肾功能损害病人的剂量调整

从严重肾功能不全(肌酐清除率0-30ml/min)但从未有充血性心力衰竭的病人得到的结果表明, 肾功能损伤显著延长米力农的终末清除半衰期。肾功能不全的病人需减慢输液速度, 可参照下表调整输液速度。

| 肌酐清除率(ml/min/1.73m ²) | 输液速度(μg/kg/min) |
|-----------------------------------|-----------------|
| 5 | 0.20 |
| 10 | 0.23 |
| 20 | 0.28 |
| 30 | 0.33 |
| 40 | 0.38 |
| 50 | 0.43 |

【不良反应】

心血管系统:

接受米力农II期和III期临床试验的病人, 室性心律失常的发生率为12.1%; 室性异位搏动8.5%; 非持续性室性心动过速2.8%; 持续性室性心动过速1%; 心房颤动0.2% (2例病人有1种以上的心律失常)。Holter记录证实注射米力农可增加室性异位心律, 包括非持续性室性心动过速。致命的心律失常并不常发生, 并常与一些原有的因素有关, 如原有的心律失常、代谢异常(低钾血症)、地高辛浓度异常和插管。电生理学研究未发现米力农有致心律失常作用。应用米力农的病人中, 有3.8%发生室上性心律失常。室性心律失常和室上性心律失常的发生率与血浆米力农浓度无关。

其它心血管系统不良反应包括低血压(2.9%)和心绞痛/胸痛(1.2%)。

中枢神经系统:

2.9%应用米力农的病人发生头痛, 通常为轻度至中度。

其它作用:

已报道的其它不良反应包括: 低钾血症, 0.6%; 震颤, 0.4%; 血小板减少, 0.4%。曾有支气管痉挛的个案报道。

【禁忌】对米力农过敏的病人禁用。

【注意事项】

一般情况:

米力农不能用于严重梗阻性主动脉瓣或肺动脉瓣性疾病, 应代之以外科手术解除梗阻。与其他正性肌力药物一样, 米力农可能会加重主动脉瓣下肥厚狭窄引起的流出道梗阻。

在接受治疗的高危人群中, 可观察到室性和室上性心律失常。有些病人注射或口服米力农, 可增加室性异位搏动, 包括非持续性室上性心动过速。多种药物的应用和合用, 可增加充血性心力衰竭本身引起心律失常的潜在危险。应用米力农的病人在输液过程中应严密监测。

米力农可轻度缩短房室的传导时间, 表明其可能提高那些没有使用洋地黄治疗的房室扑动或心房颤动病人的心率室率。

心力农治疗过程中, 应监测血压和心率, 如发现血压过度降低, 应减慢输液速度或停止输液。

如果怀疑因使用强利尿剂而导致心脏充盈压显著降低, 此时应在监测血压、心率和临床症状的条件下谨慎应用米力农。

在急性心肌梗死中的应用

目前尚无在急性心肌梗死患者中应用米力农的临床研究。在获得急性心肌梗死患者应用该类药物的临床经验之前, 不推荐应用。

实验室检查

体液和电解质: 在应用米力农期间应注意监测体液和电解质变化及肾功能。心输出量增高导致多尿, 需减少利尿剂的用量。过度利尿引起钾丢失过多, 会增加洋地黄毒性。发生心律失常的危险性。因此, 在用米力农前或用药过程中需补钾以纠正低钾血症。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期:

尚未对孕妇进行适当的、严格的对照试验。在妊娠期, 只有当确定应用的益处大于对胎儿的危险时, 方可应用米力农。

哺乳期:

虽然尚不知米力农是否从乳汁排泄, 但哺乳期妇女应慎用。

【儿童用药】

本品对儿童使用的安全性和有效性尚未明确。

【老年患者用药】

老年人无需采用特殊剂量。接受米力农临床研究的患者中90%年龄在45~70之间,平均年龄为61岁。各年龄组在临床和统计学均有效,不良反应的发生与年龄无关。药代动力学对照研究未发现米力农的分布及清除与年龄相关。

【药物相互作用】

就目前已有的经验,米力农与下列药物合用未发现不良反应:洋地黄毒苷、利多卡因、奎尼丁、肝素、吗啡、哌嗪、硝酸异山梨酯、硝酸甘油、氯噻酮、速尿、双氢克尿噻、安体舒通、卡托普利、肝素、法华令、安定、胰岛素以及补钾制剂。

【化学上的相互作用】

当速尿加入含有米力农的注射液,会迅速发生化学反应而出现沉淀,因此速尿不能与米力农在同一静脉通路中输注。

【药物过量】

由于米力农有血管扩张作用,过多剂量米力农可导致低血压,如果发生低血压,应减量或暂时停药,直至病人病情稳定。目前尚无特殊的解毒药,但应采用支持血液循环的一般措施。

【药理毒理】

【药理作用】

米力农是正性肌力药物和血管扩张剂,几乎无变时性作用,其结构和作用方式与洋地黄毒苷和儿茶酚胺类药物不同。在产生正性肌力作用和扩血管作用的浓度下,米力农为心肌和血管平滑肌cAMP磷酸二酯酶第三峰同功酶的选择性抑制剂。抑制作用与cAMP介导的心肌细胞内钙离子浓度增高和心肌收缩力的增强相一致,亦与cAMP依赖的收缩蛋白磷酸化而导致血管平滑肌松弛相一致。另有实验证实,米力农不是β-肾上腺素受体激动剂,也不同于洋地黄类药物,并不抑制Na⁺-K⁺ATP酶活性。

在对充血性心力衰竭患者的研究中发现,米力农可以提高左心室压力增高的最大速率,这与药物剂量和血浆药物浓度相关。在对正常受试者的研究发现,米力农可引起左心室压力-容积曲线斜率增高,表明米力农具有直接正性肌力作用。对充血性心力衰竭患者,米力农还可引起与剂量和血浆药物浓度相关的前臂血流量增加,表明米力农具有扩张动脉血管作用。

正性肌力作用和血管扩张作用均是在米力农的治疗血浆浓度范围(100ng/ml~300ng/ml)内观察到的。除增强心肌收缩力外,米力农还通过改善左心室舒张期松弛而改善舒张功能。已有160例以上的慢性心力衰竭、与心脏手术相关的心力衰竭、心肌梗死引起的心力衰竭患者接受了米力农急性静脉给药的临床观察,总死亡数,包括治疗期间和停药后24小时以内为15例,小于0.9%,认为与药物无关。

对于心肌功能抑制所致的心功能不全的病人,米力农迅速增加心输出量、降低肺毛细血管楔压和血管阻力,伴轻度中心率增加,不增加心肌耗氧量。这些血流动力学改善与药物剂量和血浆米力农浓度相关。在非对照的临床研究中,患者血流动力学的改善伴有临床症状的改善。但在对照临床研究中没有评价其减轻症状的作用,大多数病人血流动力学指标在接受治疗5~15分钟内得以改善。

米力农治疗充血性心力衰竭时,先给予负荷剂量,然后以维持剂量静脉滴注。分别以负荷量37.5μg/kg,维持量0.375μg/kg/min;负荷量50μg/kg,维持量0.50μg/kg/min以及负荷量75μg/kg,维持量0.75μg/kg/min三个剂量组治疗充血性心力衰竭患者,平均心脏指数分别显著增高25%、38%和42%;肺毛细血管楔压分别降低20%、23%和36%;外周血管阻力分别降低17%、21%和37%。治疗期间心率无明显变化(分别增加3%、3%和10%)。平均动脉压在两个低剂量组下降5%,而最大剂量组下降17%。病人血流动力学改善可维持48小时,未发现作用减弱的证据。少数病人滴注米力农达72小时,无作用减弱的征象。

【用药时间取决于病人的反应】

米力农对于洋地黄化而无洋地黄中毒症状的病人具有满意的正性肌力作用。如果出现心房扑动/心房颤动,理论上,米力农可能轻度增加房室结传导而加快心率。在这种情况下,在用米力农之前应先用洋地黄毒苷。

已观察到米力农改善缺血性心脏病患者的左室功能。但左室功能改善并不引起心肌缺血临床症状和心电图改变。

以0.5μg/kg/min持续静脉滴注6至12小时,米力农稳态血浆浓度约为200ng/mL。血浆米力农浓度在150~250ng/mL之间时,米力农对心输出量和肺毛细血管楔压的影响接近最佳效应。

【毒理学】

以40mg/kg/天的剂量(约为体重50kg病人口服治疗剂量的50倍)给予小鼠口服米力农24个月,未发现致癌作用。以5mg/kg/天的剂量(约为人口服剂量的6倍)给予大鼠口服24个月,或以25mg/kg/天的剂量(约为口服治疗剂量的30倍)给予大鼠口服18个月;雌性大鼠口服20个月,均未发现致癌作用。在代谢激活系统存在的情况下,中华仓鼠卵巢染色体畸变分析阳性。从Ames试验、小鼠淋巴瘤试验、微核试验和大鼠体内骨髓分裂中期分析表明米力农无致突变作用。对大鼠的生殖系统研究表明,以32mg/kg/天的剂量口服米力农,对雄性和雌性的生育能力无影响。

在器官形成期分别给予孕鼠和孕兔口服40mg/kg/天和12mg/kg/天的米力农,未发现致畸作用。给怀孕大鼠或孕兔分别静脉注射3mg/kg/天(约为临床推荐最大剂量的2.5倍)和12mg/kg/天的米力农,然后在静脉给8mg/kg/天和12mg/kg/天时吸收率增加,但无致畸作用。

口服和静脉给予大鼠和狗中毒剂量的米力农,导致心肌变性/纤维化和心内膜充血,主要影响左室乳头肌。以动脉周围水肿和炎症为特征的冠状血管损伤只发生于狗。心肌/心内膜的变化与β-肾上腺素受体激动剂不良反应肾上腺素导致的变化相似,而血管改变与minoxidil和肝素吗啡导致的变化相似。在临床治疗充血性心力衰竭的推荐范围内(1.13mg/kg/天),未发现动物有明显不良反应。

【药代动力学】

充血性心力衰竭病人静脉注射12.5μg/kg-125μg/kg后,米力农分布容积为0.38L/kg,平均终末清除半衰期为2.3小时,清除速度为0.13L/kg/hr。充血性心力衰竭病人以0.20μg/kg/min-0.70μg/kg/min的速度静脉滴注,米力农分布容积为0.45L/kg,平均终末清除半衰期为2.4小时,清除速度为0.14L/kg/hr。这些药代动力学参数无剂量依赖性,但给药后血浆浓度/时间曲线下面积却有显著的剂量依赖性。约70%的米力农与血浆蛋白结合。

米力农主要通过尿液从人体排出。口服米力农后,主要以米力农(83%)和葡萄糖苷酸代谢产物(12%)经尿液排泄。在正常人,米力农通过尿液清除较快,大约60%的药物在给药后2小时内排出体外,90%的药物在给药后8小时排出。米力农的平均肾脏清除率为0.3L/min,说明米力农是以主动分泌的形式排泄。

【贮藏】

室温保存。

【包装】中性硼硅玻璃安瓿(无色);3支/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH00512020及《中国药典》2020年版二部

【批准文号】国药准字H20203078

【药品上市许可持有人】

公司名称:湖南华纳大药厂股份有限公司

注册地址:湖南浏阳生物医药园区

邮政编码:410331

联系电话:0731-85910590

传真号码:0731-85910590

网 址:http://www.warrant.com.cn

【生产企业】

企业名称:湖南华纳大药厂股份有限公司

生产地址:湖南浏阳生物医药园区

邮政编码:410331

电话号码:0731-85910590

传真号码:0731-85910590

网 址:http://www.warrant.com.cn