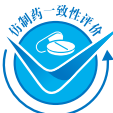


核准日期：2023年4月23日
 修改日期：2023年9月25日

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



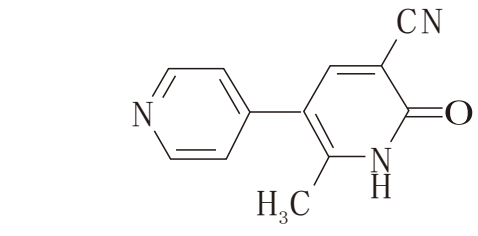
【药品名称】

通用名称：米力农注射液
 英文名称：Milrinone Injection
 汉语拼音：Milinong Zhushuye

【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-甲脒
 化学结构式：



分子式：C₁₄H₁₄N₄O

分子量：211.22

辅料：乳酸（处方量为1.12mg/ml）、无水葡萄糖（处方量为47mg/ml）、氢氧化钠（pH调节）、注射用水

【性状】

本品为无色至浅黄色澄明液体。

【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】

（1）5ml:5mg （2）10ml:10mg

【用法用量】

患者接受米力农治疗时应进行密切心电监护，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于正在使用地高辛和利尿剂的病人，尚无使用米力农超过48小时的临床试验经验。

本品应按下列标准，在给予负荷剂量后，持续静脉滴注维持剂量：

- 负荷剂量50 μg/kg，缓慢静脉给药，在10分钟内注入，见表1。
- 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

给予负荷剂量可不稀释，但稀释至10或20ml（见维持剂量的稀释），便于观察注射速度。

表2. 维持剂量

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

在给予维持剂量前，应对从安瓶中抽出的米力农注射液进行稀释，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为稀释至输液浓度200 μg/ml需要的稀释液量，以及最终体积。

表3. 稀释至输液所需浓度200 μg/ml所需的稀释液量，以及最终体积

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

应通过血液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根压降低，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”，剂量应调整至达到最大血液动力学效应，而不超过1.13mg/kg/day。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），可参照表4计算：

表4. 采用浓度为200 μg/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，建议使用经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）但不伴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

接受本品I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％；室颤0.2％（2例病人有1种以上的心律失常）。Holter记录证实注射本品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本品有致心律失常作用。应用本品的病人中，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】

对本品过敏的病人禁用。

【注意事项】

警告：
 在1088名III级和IV级心力衰竭病人进行的多中心临床试验中，长期口服米力农不能改善症状，而且还会增加住院和死亡的危险。在该临床试验中，IV级心力衰竭病人具有特殊的致命性心血管反应的危险。尚没有米力农长期（超过48小时）连续或间断静脉给药不会导致相似危险的证据。

静脉和口服米力农会增加室性心律失常的发生率，包括非持续性的室性心动过速。长期口服米力农会增加猝死风险。因此，给予病人米力农治疗时，应使用连续心电监护进行密切观察，以便及时发现和处理室性心律失常。

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，本品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结的传导时间，在未用洋地黄控制的房扑、房颤病人中，可能使其心室率增加。

米力农治疗过程中，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。

在急性心肌梗塞中的应用:

目前尚无在急性心梗患者中应用米力农的临床研究。在获得急性心梗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，会增加洋地黄化病人发生心律失常的危险性。因此，在用本品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

虽然尚不知本品是否从乳汁排泄，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确定。

【老年用药】

老年人无需采用特殊剂量。接受米力农临床研究的病人中90％年龄在45～70岁之间，平均年龄为61岁。各年龄组在临床和统计学方面均有效，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：洋地黄毒甙、利多卡因、奎尼丁、胍苯哒嗪、哌唑嗪、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、华法林、安定、胰岛素以及钾制剂。

化学上的相互作用：

当速尿加入含有米力农的注射液中，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，过量可导致低血压。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和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1600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。

毒理研究

遗传毒性

在代谢活化条件下，中华仓鼠卵巢染色体畸变试验

结果为阳性。Ames试验、小鼠淋巴瘤试验、微核试验和大鼠体内骨髓试验结果为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予米力农32mg/kg/天，未见对雄性和雌性生育力的明显影响。

妊娠大鼠和妊娠兔分别经口给予米力农40mg/kg/天和12mg/kg/天；妊娠大鼠和妊娠兔静脉注射米力农3mg/kg/日（约为临床推荐最大剂量的2.5倍）和12mg/kg/日，未见对母体和子代生长发育的明显影响。

大鼠和犬经口给予和静脉注射给予中毒剂量的米力农，可见心肌变性/纤维化和心内膜出血，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犬。心肌/心内膜的变化与β-肾上腺素受体激动剂如异丙肾上腺素导致的变化相似，而血管改变与minoxidil和胍苯哒嗪导致的变化相似。

致癌性

小鼠经口给予米力农40mg/kg/天（约为体重50kg人口服治疗剂量的50倍）24个月，未见致癌作用。大鼠经口给予米力农5mg/kg/天（约为人口服剂量的6倍）24个月，或大鼠经口给予米力农25mg/kg/天（约为人口服治疗剂量的30倍）18个月；雌性大鼠经口给药20个月，均未未见致癌作用。

【药代动力学】

充血性心脏病病人静脉注射12.5 μg/kg-125 μg/kg后，本品分布容积为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。充血性心脏病病人以0.20 μg/kg/min-0.70 μg/kg/min的速度静脉滴注，本品分布容积为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％）和葡萄糖苷酸化代谢产物（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】

密闭，不超过25℃保存，不得冷冻。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射液用覆聚四氟乙烯/六氟丙烯的共聚物膜氯化丁基橡胶塞，抗生素瓶用铝塑组合盖；10瓶/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】YBH03212023

【批准文号】

10ml：10mg 国药准字H20233501；
 5ml：5mg 国药准字H20233500

【药品上市许可持有人】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司
 注册地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢
 邮政编码：641000
 电话号码：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）

传真号码：0832-8808111

网 址：http://www.huiyupharma.com

【生产企业】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司
 生产地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢
 邮政编码：641000
 联系方式：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）

传 真：0832-8808111

网 址：http://www.huiyupharma.com

Artwork Panel	Artwork Ref: Pemetrexed-PIL-CN	Barcode:	Artwork Code:
	Version No: 01	Date: 02/24-2022	Colour References: PMS1 K100 PMS2 C100 M40 Y0 K0 PMS3 C30 M0 Y0 K0
Product: Pemetrexed	Pack Type: PIL	Substrate Weight: 40gsm	如果非汇宇场地包装 说明书印刷时需要确认是否折叠 HUIYU by Design
Client: Sichuan Huiyu Pharmaceutical Ltd	Dimensions: 240 535mm	Fonts: 方正小标宋-GBK, 宋体, 华文宋中	