

核准日期：2021年09月18日
修改日期：2022年03月01日



米力农注射液说明书

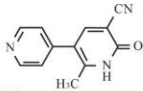
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【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】

本品主要成份为米力农。
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：C₁₂H₉N₃O

分子量：211.22

辅 料：乳酸、无水葡萄糖、注射用水。

【性 状】

本品为无色澄明液体。

【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】

按C₁₂H₉N₃O计：（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图监护，必须备有抢救心脏事件（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患者，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：

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

表1 根据患者体重（kg）计算的米力农（1mg/ml）负荷剂量（ml）

患者体重（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	0.375 μg/kg/min	0.59mg/kg	持续静脉滴注
标准	0.50 μg/kg/min	0.77mg/kg	
最大	0.75 μg/kg/min	1.13mg/kg	

在给予维持剂量前，应对从安瓿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。应严密监测患者。在临床对照研究中，大多数患者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“肾功能损害患者的剂量调整”，剂量应调整至最大血液动力学效应，而不超过1.13mg/kg/天。用药时间取决于患者的反应情况。

根据患者体重（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。

肾功能损害患者的剂量调整

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患者得到的结果表明，肾功能损伤显著延长米力农的终末清除半衰期。肾功能不全的患者需减慢输液速度，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】

不良反应按系统-器官类别和频率排列如下：非常常见（≥1/10）；常见（≥1/100，≤1/10）；不常见（≥1/1000，≤1/100）；罕见（≤1/10000，≤1/1000）；非常罕见（≤1/10000）；未知（无法根据现有数据进行估计）。

血液和淋巴系统疾病：

不常见：血小板减少症*

未知：红细胞计数和/或血红蛋白浓度减少

*在婴幼儿中，持续输注，血小板减少的风险显著增加。临床数据表明，与米力农相关的小血小板减少症在儿童中比在成人中更常见。

免疫系统疾病：

非常罕见：过敏性休克

新陈代谢和营养失调：

不常见：低钾血症

神经系统疾病：

常见：头痛，严重程度通常为轻到中度

不常见：震颤

心血管疾病：

常见：

•室性早搏

•非持续性或持续性室性心动过速

•室上性心律失常

•低血压

罕见：

•心室颤动

•心绞痛/胸部疼痛

非常罕见的：

•尖端扭转型室性心动过速

心律失常的发生率与米力农的剂量或血浆水平无关。这些心律失常很少危及生命。如果存在心律失常，则通常与某些潜在因素有关，如已存在的心律失常、代谢异常（如低钾血症）、地高辛水平异常和导管插入。临床数据显示，与米力农相关的心律失常在儿童中较在成人中少见。

呼吸、胸、纵隔疾病：

非常罕见：支气管痉挛

肝胆疾病：

不常见：肝功能异常

皮肤及皮下组织病变：

非常罕见：皮肤反应如皮疹

肾脏及泌尿系统疾病：

未知：肾功能衰竭，继发伴随性低血压

一般疾病和给药部位反应：

未知：输液部位反应

儿科人口

神经系统疾病：

未知：室间出血

先天性、家族性和遗传性疾病：

未知：动脉导管未闭***

***动脉导管未闭的关键后果与文献中所述的肺过度循环、连续肺水肿和出血、器官灌注减少、连续室间出血和坏死性小肠结肠炎（可能导致死亡）有关。目前还没有儿科人群的长期安全性数据。

【禁 忌】

对米力农或本品任何成分过敏者禁用。

严重低血容量患者禁用。

【注意事项】

警告：

一项在1088名III级和IV级心力衰竭患者中进行的多中心临床试验显示，长期口服米力农不能改善心衰症状，而且还会增加住院和死亡的风险。在该临床试验中，IV级心力衰竭患者具有特殊的致命性心血管反应的风险。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风险的证据。

静脉注射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，给予患者米力农治疗时，应使用连续心电图监护进行密切观察，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。有些患者注射或口服米力农，可增加室性异位搏动，包括非持续性室上性心动过速。多种药物的使用和联用，可增加充血性心力衰竭本身引起心律失常的潜在风险。使用米力农的患者在输液过程中应严密监测。

米力农可轻度缩短房室传导时间，在未用洋地黄控制的房扑、房颤患者中，可能使其心率增加。

在使用米力农治疗过程中，应监测患者的血压和心率，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，应在监测血压、心率和临床症状的条件下谨慎应用米力农。

提高心排量会导致排尿增多，可能需要减少利尿剂的用量。过度利尿引起钾流失，也需减少利尿剂的用量。钾流失过多会增加洋地黄化患者发生心律失常的风险。因此，在使用米力农之前或用药过程中需补钾以纠正低钾血症。

据报道，使用米力农注射液存在注射部位反应。因此，应持续监测输液部位，避免可能出现的渗漏。

在急性心肌梗塞中的应用：

目前尚无在急性心梗患者中使用米力农的临床研究。在获得急性心梗患者使用该药物的临床经验之前，不推荐使用。

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，会增加洋地黄化患者发生心律失常的风险。因此，在使用本品前或用药过程中需补钾以纠正低钾血症。

心力衰竭常伴发血红蛋白减少，包括贫血。由于存在血小板减少或贫血的风险，故需对血小板计数减少或血红蛋白减少的患者仔细监测相应的实验室参数。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尽管动物试验研究未发现药物诱导的胎儿损伤或其他对生殖功能有害影响的证据，但米力农在人类妊娠中的安全性尚未确定。在妊娠期，只有当确定用药的获益大于对胎儿的风险时，方可使用米力农。

哺乳期

缺乏米力农在人体乳汁中分泌的相关信息。哺乳期妇女在使用米力农时，需权衡母乳喂养对孩子的益处及治疗对母亲的益处，考虑是否停止哺乳或者停止治疗。

【儿童用药】

除了对成人提出的警告和注意事项外，还应考虑以下事项：

新生儿在接受心脏手术治疗期间，应监护包括心率和心律、经脐动脉导管或外周导管测量的全身动脉血压、中心静脉压、心脏指数、心输出量、全身血管阻力、肺动脉压和心房压等。应注意的实验室参数有血小板计数、血清钾、肝功能和肾功能。评估频率由基线值决定，有必要评估新生儿在治疗前后的反应。

文献显示，在肾功能受损的儿科患者中，米力农清除率明显下降，临床不良反应明显，但在儿科患者中特定肌酐清除率在什么剂量必须调整仍不清楚，因此不建议在该人群中使用米力农。

在儿科患者中，只有当患者血流动力学稳定时，才可开始使用米力农。

米力农可能引起血小板减少症，有脑室出血风险（即早产儿、低出生体重）的新生儿应慎用。在儿科患者的临床研究中，持续输液期间血小板减少的风险显著增加。临床数据表明，与米力农相关的小血小板减少症在儿童中比在成人中更为常见。

在临床研究中，米力农可能延缓儿童动脉导管的闭合。因此，若需要在有动脉导管未闭风险或患有动脉导管未闭的早产或足月婴儿中使用米力农，则必须权衡治疗收益和潜在风险。

【老年患者用药】

老年人无需采用特殊剂量。临床研究中接受米力农治疗的患者中90%年龄在45~70之间，平均年龄为61岁。在临床和统计学上各年龄组对米力农均显示有效，不良反应的发生率与年龄无关。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、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、法华令、安定、胰岛素以及补钾制剂。

化学上的相互作用：

将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，米力农可用药过量导致低血压，如果发生低血压，应减量或暂停用药，直至患者病情稳定。目前尚无特殊的解毒药，但应采用循环支持的一般措施。

【药物毒理】

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工酶的选择性抑制剂，该抑制作用与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。

在米力农的治疗血浆浓度范围（100ng/ml-300ng/ml）内观察到正性肌力作用和血管扩张作用。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。

毒理研究

遗传毒性

米力农在中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验中，在有代谢激活系统条件下结果为阳性；米力农Ames试验、小鼠淋巴瘤试验、微核试验和大鼠体内骨髓细胞染色体畸变试验结果为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予米力农32mg/kg/天，未见对雄性和雌性动物生育力的影响。

妊娠大鼠和妊娠兔于器官发生期分别经口给予米力农40mg/kg/天、12mg/kg/天，未见致畸作用。妊娠大鼠和妊娠兔分别静脉注射给予米力农剂量达3mg/kg/天（约为临床推荐最大人用剂量的2.5倍）、12mg/kg/天，未见致畸作用，在8和12mg/kg/天剂量下，在兔中可见胚胎吸收率增加。

致癌性

小鼠24个月经口给予米力农剂量达40mg/kg/天（约为体重50kg患者口服治疗剂量的50倍），未见致癌作用。大鼠24个月经口给予米力农5mg/kg/天（约为人口服治疗剂量的6倍），雌、雄大鼠分别经口给予米力农25mg/kg/天（约为人口服治疗剂量的30倍）18和20个月，均未见致癌作用。

其他毒性

大鼠和犬经口或静脉给予中毒剂量的米力农，可导致心肌变性/纤维化和心内膜出血，主要影响左室乳头肌，犬可见以动脉周围水肿和炎症为特征的冠状血管损伤。心肌/心内膜的变化与β-肾上腺素能受体激动剂如异丙肾上腺素导致的变化相似，而血管改变与米诺地尔和胍苯哒嗪导致的变化相似。在充血性心力衰竭患者推荐临床剂量范围内（1.13mg/kg/天），动物未见明显不良反应。

【药代动力学】

充血性心力衰竭患者静脉注射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。充血性心力衰竭患者以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】

中硼硅玻璃安瓿。

（1）5ml:5mg（按C₁₂H₉N₃O计）：4支/盒；

（2）10ml:10mg（按C₁₂H₉N₃O计）：2支/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准YBH12682021

【批准文号】

（1）5ml:5mg（按C₁₂H₉N₃O计）：国药准字H20113435

（2）10ml:10mg（按C₁₂H₉N₃O计）：国药准字H20113436

【药品上市许可持有人】

企业：朗天药业（湖北）有限公司

地址：湖北省黄石市下陆区大泉路120号

【生产企业】

企业名称：朗天药业（湖北）有限公司

地址：湖北省黄石市下陆区大泉路120号

电话号码：0714-6354581，6350072

传真号码：0714-6354581

邮政编码：435003

网 址：http://www.langtian.cn