

МІЛРОН розчин для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/17552/02/02

від 16.07.2019

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.



**ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ**

[Handwritten signature]

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД

220x142

For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory only



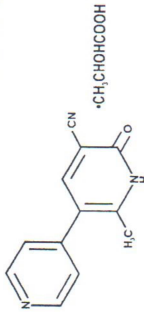
Milrinone Lactate Injection
MILRON 10 mg/10 ml

COMPOSITION:

Each ml contains:
Milrinone Lactate, to Milrinone USP 1 mg
Anhydrous Dextrose P 47 mg
Water for Injections IP q.s.

DESCRIPTION:

MILRON (Milrinone Lactate) Injection, is a new class of hydantoinicotropic/vasodilator agents with phosphodiesterase inhibitor activity, very distinct from digitalis glycosides or catecholamines. Milrinone Lactate, chemically is designated as 1-(6-Dihydro-2-methyl-6-oxo-1,3,4-dihydropyridin-5-yl)propanoic lactate and has the following structural formula: -CH₂CH(OH)COOH. Milrinone is an off-white to tan crystalline compound with a molecular weight of 217.12 and a molecular formula of C₁₁H₁₂N₂O₄. As the lactate salt, it is stable and colorless to pale yellow in solution. MILRON (Milrinone Lactate) Injection is available as sterile aqueous solutions of the lactate salt of Milrinone for injection or infusion intravenously. Milrinone Injection should be diluted prior to administration to patients intravenously.



CLINICAL PHARMACOLOGY:

Milrinone with little chronotropic activity is a positive inotropic and vasodilator, different in structure and mode of action from either the digitalis glycosides or catecholamines.

Milrinone is not a beta-adrenergic agonist nor does it inhibit sodium-potassium adenosine triphosphatase activity as do the digitalis glycosides. It is a selective inhibitor of peak III cAMP phosphodiesterase enzyme in cardiac and vascular muscle at relevant inotropic and vasorelaxant concentrations. This inhibitory action is consistent with cAMP-mediated increases in intracellular ionized calcium and contractile force in cardiac muscle, as well as with cAMP dependent contractile protein phosphorylation and relaxation in vascular muscle. Additional experimental evidence also indicates that clinical studies in patients with congestive heart failure have shown that Milrinone produces dose-related and plasma drug concentration-related increases in the maximum rate of increase of left ventricular pressure. While studies in normal subjects have shown that Milrinone produces an increase in the slope of the left ventricular pressure-dimension relationship, indicating a direct inotropic effect of the drug, Milrinone also produces dose-related and plasma concentration-related increases in forearm blood flow in patients with congestive heart failure, indicating a direct arterial vasodilator activity of the drug.

Both the inotropic and vasodilator effects have been observed over the therapeutic range of plasma milrinone concentrations of 100 ng/ml to 300 ng/ml. In addition to increasing myocardial contractility, Milrinone improves diastolic function as evidenced by improvements in left ventricular diastolic relaxation.

The acute administration of intravenous solutions of Milrinone has also been evaluated in clinical trials in excess of 1600 patients, with chronic heart failure, heart failure associated with cardiac surgery, and heart failure associated with myocardial infarction. The total number of deaths, either on therapy or shortly thereafter (24 hours) was 15, less than 0.5%, few of which were thought to be drug-related.

Pharmacokinetics: Following intravenous injections of 7.5 mg/kg to 125 mg/kg to congestive heart failure patients, Milrinone had a volume of distribution of 0.38 liters/kg, a mean terminal elimination half-life of 2.3 hours, and a clearance of 0.13 liters/kg/hr. Following intravenous infusions of 0.20 mg/kg/min to 0.70 mg/kg/min to congestive heart failure patients, the drug had a volume of distribution of about 0.45 liters/kg, a mean terminal elimination half-life of 2.4 hours, and a clearance of 0.14 liters/kg/hr. These pharmacokinetic parameters were not dose-dependent, and the area under the plasma concentration versus time curve following injections was significantly dose-dependent. Milrinone has been shown (by equilibrium dialysis) to be approximately 70% bound to human plasma protein.

The primary route of excretion of Milrinone in man is via the urine. The major urinary excretions of orally administered milrinone in man are milrinone (83%) and its O-glucuronide metabolite (12%). Elimination in normal subjects via the urine is rapid, with approximately 65% recovered within the first 6 hours following dosing and approximately 80% recovered within the first eight hours following dosing. The mean renal clearance of Milrinone is approximately 0.3 liters/min, indicative of active secretion.

Pharmacodynamics: In patients with heart failure due to depressed myocardial function, Milrinone produced a prompt dose and plasma concentration related increase in cardiac output and decreases in pulmonary capillary wedge pressure and vascular resistance, which were accompanied by mild-to-moderate

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: Twenty-four months of oral administration of Milrinone to mice at doses up to 40 mg/kg/day (about 50 times the human oral therapeutic dose in a 50-kg patient) was unassociated with evidence of carcinogenic potential. Neither was there evidence of carcinogenic potential when Milrinone was orally administered to rats at doses up to 5 mg/kg/day (about 6 times the human oral therapeutic dose) for twenty-four months or at 25 mg/kg/day (about 30 times the human oral therapeutic dose) for up to 18 months in males and 20 months in females. Whereas the Chinese hamster Ovary Chromosome Aberration Assay was positive in the presence of a metabolic activation system, results from the Ames Test, the Mouse Lymphoma Assay, the Micronucleus Test, and the *in vivo* Rat Bone Marrow Micronucleus Assay indicated an absence of mutagenic potential. In reproductive performance studies in rats, Milrinone had no effect on male or female fertility at oral doses up to 52 mg/kg/day.

Animal Toxicity: Oral and intravenous administration of toxic dosages of Milrinone to rats and dogs resulted in myocardial degeneration/fibrosis and endocardial hemorrhage, principally affecting the left ventricular papillary muscles. Coronary vascular lesions characterized by periaortal edema and inflammation had been observed in dogs only. The myocardial/endothelial changes are similar to those produced by beta-adrenergic receptor agonists such as isoproterenol, while the vascular changes are similar to those produced by nitroimid and hydralazine. Doses within the recommended clinical dose range (up to 1.13 mg/kg/day) for congestive heart failure patients have not produced significant adverse effects in animals.

Pregnancy - Teratogenic Effects: Pregnancy Category C: Oral administration of Milrinone to pregnant rats and rabbits during organogenesis produced no evidence of teratogenicity at dose levels up to 40 mg/kg/day and 12 mg/kg/day, respectively. Milrinone did not appear to be teratogenic when administered intravenously to pregnant rats at doses up to 3 mg/kg/day (about 4.5 times the maximum recommended clinical intravenous dose) or pregnant rabbits at doses up to 12 mg/kg/day, although an increased resorption rate was apparent at both 8 mg/kg/day and 12 mg/kg/day (intravenous) in the latter species. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Milrinone should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers: Caution should be exercised when Milrinone is administered to nursing women, since its unknown whether it is excreted in human milk.

Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Use in Elderly Patients: There are no special dosage recommendations for the elderly patient. Ninety percent of all patients administered Milrinone in clinical studies were within the age range of 45 to 70 years, with a mean age of 61 years. Patients in all age groups demonstrated clinically and statistically significant responses. No age-related effects on the incidence of adverse reactions have been observed. Controlled pharmacokinetic studies have not disclosed any age-related effects on the distribution and elimination of Milrinone.

ADVERSE REACTIONS:

Cardiovascular Effects: In patients receiving Milrinone in Phase II and III clinical trials, ventricular arrhythmias were reported in 12.1%. Ventricular ectopic activity, 8.3%; nonsustained ventricular tachycardia, 2.8%; sustained ventricular tachycardia, 1% and ventricular fibrillation, 0.2% (2 patients experienced more than one type of arrhythmia). Holter recordings demonstrated that in some patients injection of milrinone increased ventricular ectopy, including nonsustained ventricular tachycardia. Life-threatening arrhythmias were infrequent and when present have been associated with certain underlying factors such as preexisting arrhythmias, metabolic abnormalities (e.g. hypokalemia), abnormal digoxin levels and catheter insertion. Milrinone was not shown to be arrhythmogenic in an electrophysiology study. Supraventricular arrhythmias were reported in 3.8% of the patients receiving milrinone. The incidence of both supraventricular and ventricular arrhythmias has not been related to the dose or plasma milrinone concentration.

Other Cardiovascular adverse reactions include hypotension, 2.95 and angina/chest pain, 1.2%.

CNS Effects: Headaches, usually mild to moderate in severity, have been reported in 2.9% of patients receiving milrinone.

Other Effects: Other adverse reactions reported, but not definitely related to the administration of milrinone include hypokalemia, 0.6%; tremor, 0.4%; and thrombocytopenia, 0.4%.

Isolated spontaneous reports of bronchospasm have been received, and in the post-marketing experience, liver function test abnormalities have been reported.

WARNINGS: Whether given orally or by continuous or intermittent intravenous infusion, milrinone has not been shown to be safe or effective in the longer (greater than 48 hours) treatment of patients with heart failure. In a multicenter trial of 1088 patients with Class III and IV heart failure, long-term oral treatment with milrinone was associated with no improvement in symptoms and an increased risk of hospitalization and death. In this study, patients with Class IV symptoms appeared to be at particular risk of life-threatening cardiovascular reactions. There is no evidence that milrinone given by long-term continuous or intermittent infusion does not carry a similar risk.

The use of milrinone both intravenously and orally has been associated with increased ventricular arrhythmias, including non-sustained ventricular tachycardia. Long-term oral use has been associated with an increased risk of sudden death. Hence, patients receiving milrinone should be observed closely with the use of continuous electrocardiographic monitoring to allow the prompt detection and management of ventricular arrhythmias.

STORAGE INSTRUCTION:

Store at controlled room temperature between 15° to 30°C. Do not freeze. Protect from light.

PRESENTATION:

Each pack of MILRON contains Milrinone Lactate 10mg/10ml presented as a sterile, clear, colorless to pale yellow solution in 10ml ampoules with leaflet.

Mfd. in India by :
UNITED BIOTECH (P) LIMITED
Baghania, Baddi-Nalagarh Road,
Solani (H.P.) - 174 101



Handwritten signature

The maintenance dose in ml/hr by patient body weight (kg) may be determined by reference to the following table:

Maintenance Dose (mg/kg/min)	Patient Body Weight (kg)										
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	
0.75	3.4	4.5	5.6	6.8	7.9	9.0	10.1	11.3	12.4	13.5	
0.400	3.5	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	

When administering MIL-RON (Milirone lactate) by continuous infusion, it is advisable to use a calibrated electronic infusion device. Precautions during administration: MIL-RON (Milirone) should be inspected visually and should not be used if any particulate matter or discoloration is present. Do not use plastic containers in series connections as such series connections could cause an embolism.

Dosage Adjustment in Renal Impaired Patients:
Data obtained from patients with severe renal impairment (creatinine clearance = 0 to 30 ml/min) but without congestive heart failure have demonstrated that the presence of renal impairment significantly increases the terminal elimination half-life of Milirone. Reductions in infusion rate may be necessary in patients with renal impairment. For patients with clinical evidence of renal impairment, the recommended infusion rate can be obtained.

Creatinine Clearance (ml/min/1.73 m ²)	Infusion Rate (mg/kg/min)
5	0.20
10	0.23
20	0.28
30	0.33
40	0.38
50	0.43

OVERDOSAGE: Doses of Milirone may produce hypotension because of its vasodilator effect. If this occurs, administration of Milirone should be reduced or temporarily discontinued until the patient's condition stabilizes. No specific antidote is known, but general measures for circulatory support should be taken.

CONTRAINDICATIONS:
Milirone is contraindicated in patients who are hypersensitive to it.

PRECAUTIONS:

General: Milirone should not be used in patients with severe obstructive or pulmonary vascular disease in lieu of surgical relief of the obstruction. Like other inotropic agents, it may aggravate outflow tract obstruction in hypertrophic subaortic stenosis.

Supraventricular and ventricular arrhythmias have been observed in the high-risk population treated. In some patients, injections of Milirone and oral milirone have been shown to increase ventricular ectopy, including non-sustained ventricular tachycardia. The potential for arrhythmia, present in congestive heart failure itself, may be increased by many drugs or combinations of drugs. Patients receiving Milirone should be closely monitored during infusion.

Milirone produces a slight slowing of AV node conduction time, indicating a potential for an increased ventricular response rate in patients with atrial fibrillation which is not controlled with digoxin therapy.

During therapy with Milirone, blood pressure and heart rate should be monitored and the rate of infusion slowed or stopped in patients showing excessive decreases in blood pressure.

If prior vigorous diuretic therapy is suspected to have caused significant decreases in cardiac filling pressure, Milirone should be cautiously administered with monitoring of blood pressure, heart rate, and clinical symptomatology.

Use in Acute Myocardial Infarction: No clinical studies have been conducted in patients in the acute phase of post myocardial infarction. Until further clinical experience with this class of drugs is gained, milirone is not recommended in these patients.

Laboratory Tests: Fluid and Electrolytes: Fluid and electrolyte changes and renal function should be carefully monitored during therapy with Milirone.

Improvement in cardiac output with resultant diuresis may necessitate a reduction in the dose of diuretic. Potassium loss due to excessive diuresis may predispose digitalized patients to arrhythmias. Therefore, hypokalemia should be corrected by potassium supplementation in advance of or during use of Milirone.

Drug Interactions: No untoward clinical manifestations have been observed in limited experience with patients in whom Milirone was used concurrently with the following drugs: digitalis glycosides; lidocaine, quinidine, hydralazine, prazosin, isosorbide dinitrate, nitroglycerin, chlorothalidone, furosemide, hydrochlorothiazide, spironolactone, captopril, heparin, warfarin, diazepam, insulin, and potassium supplements.

Chemical Interactions: There is an immediate chemical interaction which is evidenced by the formation of a precipitate when furosemide is injected into an intravenous line of an infusion of Milirone. Therefore, furosemide should not be administered in intravenous lines containing Milirone.

increases in heart rate. Additionally, there is no increased effect on myocardial oxygen consumption. In uncontrolled studies, hemodynamic improvement during intravenous therapy with Milirone was accompanied by clinical symptomatic improvement, but the ability of Milirone to relieve symptoms was not been evaluated in controlled clinical trials. The great majority of patients experience improvements in hemodynamic function within 5 to 15 minutes of initiation of therapy.

In studies in congestive heart failure patients, Milirone when administered as a loading injection followed by a maintenance infusion produced significant mean initial increases in cardiac index of 25 percent, 38 percent, and 42 percent at dose regimens of 37.5 mg/kg (0.175 mg/kg/min), 50 mg/kg (0.50 mg/kg/min), and 75 mg/kg (0.75 mg/kg/min), respectively. Over the same range of loading injections and maintenance infusions, pulmonary capillary wedge pressure decreased by 20 percent, 29 percent, and 36 percent, respectively, while systemic vascular resistance significantly decreased by 17 percent, 21 percent, and 37 percent. Mean arterial pressure fell by up to 5 percent at the lower dose regimens, but by 17 percent at the highest dose. Pulses were enlarged for 48 hours maintained improvements in hemodynamic function, with no evidence of diminished response (tachyphylaxis). A smaller number of patients have received infusions of Milirone for periods up to 72 hours without evidence of tachyphylaxis. The duration of therapy extends beyond depend upon patient responsiveness. Milirone has a favorable inotropic effect in fully digitalized patients without causing signs of glycoside toxicity. Theoretically, in cases of atrial flutter/fibrillation, it is possible that milirone may increase ventricular response rate because of its slight enhancement of AV node conduction. In these cases, digitalis should be considered prior to the institution of therapy with Milirone. Improvement in left ventricular function in patients with ischemic heart disease has been observed. The improvement has occurred without inducing symptoms or electrocardiographic signs of myocardial ischemia.

The steady-state plasma Milirone concentrations after approximately 6 to 12 hours of unchanging maintenance infusion of 0.50 mg/kg/min are approximately 200 ng/ml. Near maximum favorable effects of Milirone on cardiac output and pulmonary capillary wedge pressure are seen at plasma milirone concentrations in the 150 ng/ml to 250 ng/ml range.

INDICATIONS AND USAGE:
Milirone (Milirone lactate) injection is indicated for the short-term intravenous treatment of patients with acute decompensated heart failure including patients with low output states following cardiac surgery.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:
Milirone should be administered with a loading dose followed by a continuous infusion (maintenance dose) according to the following guidelines. Loading Dose: 50 mg/kg. Administer slowly over 10 minutes.

The table below shows the loading dose in milliliters (ml) of Milirone (1 mg/ml) by patient body weight (kg).
Loading Dose (ml) Using 1 mg/ml Concentration

Patient Body Weight (kg)	
Kg	30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
ml	1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0

The loading dose may be given undiluted, but diluting to a rounded total volume of 10 or 20 ml (see Maintenance Dose for diluents) may simplify the visualization of the injection site.

MAINTENANCE DOSE

Infusion Rate	Total Daily Dose (24 hours)	
	0.375 mg/kg/min 0.50 mg/kg/min 0.75 mg/kg/min	0.59 mg/kg 0.77 mg/kg 1.13 mg/kg

Milirone drawn from ampoules should be diluted prior to maintenance dose administration. The diluents that may be used are 0.45% Sodium Chloride Injection, 0.9% Sodium Chloride Injection, or 5% Dextrose Injection. The table below shows the volume of diluent in milliliters (ml) that must be used to achieve 200 mg/ml concentration for infusion, and the resultant total volumes.

Desired Infusion Concentration (mg/ml)	Diluent (ml)		Total Volume (ml)
	Milirone Concentration (mg/ml)	Diluent (ml)	
200	10	40	50
200	20	80	100

The infusion rate should be adjusted according to hemodynamic and clinical response. Patients should be closely monitored in controlled clinical studies, most patients showed an improvement in hemodynamic status as evidenced by increases in cardiac output and reductions in pulmonary capillary wedge pressure.

See "Dosage Adjustment in Renally Impaired Patients." Dosage may be titrated to the maximum hemodynamic effect and should not exceed 1.13 mg/min. Duration of therapy should depend upon patient responsiveness.



МІЛРОН розчин для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення
№ UA/17552/01/01

від 16.07.2019

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

**ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ**



Мілрінону лактат розчин для ін'єкцій
МІЛРОН 10 мг / 10 мл

Для використання тільки лікарем чи в госпіталі чи в лабораторії
логотип виробника

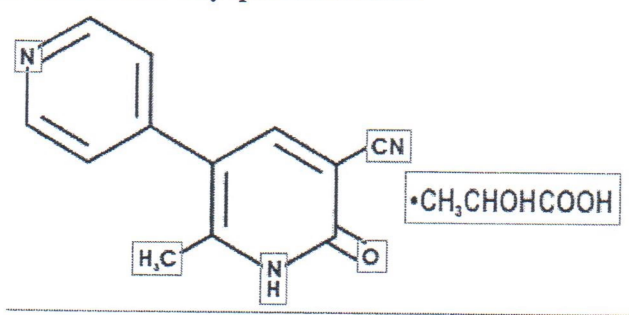
СКЛАД:

Кожен мл містить:

Мілрінону лактат, еквівалентно Мілрінону USP	1 мг
Декстроза безводна IP	47 мг
Вода для ін'єкцій IP	q.s.

Опис:

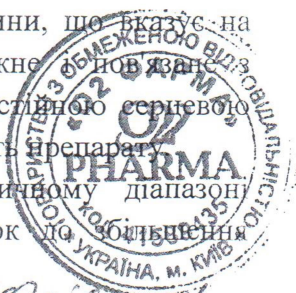
МІЛРОН (Мілрінону лактат) розчин для ін'єкцій, являє собою новий клас біпіридин інотропних/вазодилаторних агентів з активністю інгібітора фосфодіестерази, дуже відрізняється від глікозидів наперстянки або катехоламінів. Мілрінону лактат хімічно позначається як 1,6-Dihydro-2-methyl-6-oxo [3,4'-bipyridine]-5carbonitrile lactate та має наступну структурну формулу: $\text{=CH}_2\text{CHONCOOH}$. Мілрінон являє собою майже білу з коричневим відтінком кольору кристалічну сполуку з молекулярною масою 211,2 і молекулярною формулою $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. В якості лактатної солі вона стабільна і безбарвна до блідо-жовтого кольору в розчині. **МІЛРОН** (Мілрінону лактат) розчин для ін'єкцій доступні як стерильні водні розчини лактатної солі Мілрінону для ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій. Розчин для ін'єкцій Мілрінон слід розводити перед введенням пацієнтам внутрішньовенно.



КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ:

Мілрінон з незначною хронотропною активністю являє собою позитивний інотропний і судинорозширювальний ефект, що відрізняються за структурою і способом дії від глікозидів наперстянки або катехоламінів.

Мілрінон не є бета-адренергічним агоністом і не пригнічує активність натрій-калієвої аденозинтрифосфатази, як це роблять і глікозиди наперстянки. Ця інгібуюча дія узгоджується з опосередкованим сАМР збільшенням внутрішньоклітинного іонізованого кальцію і скорочувальної сили в серцевому м'язі, а також з сАМР-залежним фосфорилуванням білків і релаксацією в судинному м'язі. Додаткові експериментальні дані також вказують на те, що клінічні дослідження у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю показали, що Мілрінон виробляє дозозалежні та пов'язані з плазмою збільшення концентрації максимального показника підвищення тиску лівого шлуночка. У той час як дослідження у нормальних суб'єктів показали, що Мілрінон виробляє збільшення нахилу лівого шлуночка тиску-вимір відносини, що вказує на прямий інотропний ефект препарату. Мілрінон також виробляє дозозалежне пов'язане з плазмою збільшення концентрацією плазмове збільшення кровотоку передпліччя у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, що вказує на пряму артеріальну судинорозширювальну активність препарату. Обидва інотропні та вазодилаторні ефекти спостерігалися в терапевтичному діапазоні концентрацій мілрінону в плазмі від 100 нг/мл до 300 нг/мл. На додаток до збільшення



Handwritten signature or initials at the bottom right of the page.

скоротливості міокарда, Мілринон покращує діастолічну функцію, про що свідчать покращення діастолічної релаксації лівого шлуночка.

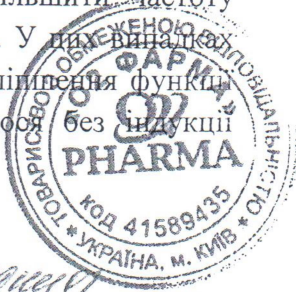
Одноразове введення внутрішньовенних розчинів Мілринон також оцінювався в клінічних дослідженнях, що перевищували 1600 пацієнтів, з хронічною серцевою недостатністю, серцевою недостатністю, пов'язаною з операцією на серці, і серцевою недостатністю, пов'язаною з інфарктом міокарда. Загальна кількість смертей, або на терапії, або незабаром після цього (24 години) становила 15, менше 0,9%, деякі з яких вважалися пов'язаними з лікарськими засобами.

Фармакокінетика: Після внутрішньовенних ін'єкцій 12,5 мкг/кг до 125 мкг/кг пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, Мілринон мав обсяг розподілу 0,38 л/кг, середній термін напіввиведення - 2,3 години, а кліренс - 0,13 л/кг/год. Після внутрішньовенних інфузій 0,20 мкг/кг/хв до 0,70 мкг/кг/хв пацієнтам із застійною серцевою недостатністю препарат мав об'єм розподілу близько 0,45 л/кг, середній термін напіввиведення - 2,4 години, і кліренс 0,14 л/кг/год. Ці фармакокінетичні параметри не залежали від дози, і площа під кривою концентрації плазми у порівнянні з кривою часу після ін'єкцій була значно залежною від дози. Показано, що Мілринон (шляхом рівноважного діалізу) приблизно 70% пов'язаний з білком плазми людини.

Основний шлях виведення Мілринон у людини - сеча. Основними екскрементами сечовипускального препарату мілрінону в організмі людини є мілрінон (83%) та його метаболіт 0-глюкуронід (12%). Виведення в нормальних суб'єктах через сечу відбувається швидко, приблизно 60% відновлюється протягом перших двох годин після введення дози і приблизно 90% відновлюється протягом перших восьми годин після дозування. Середній нирковий кліренс Мілринон становить приблизно 0,3 літра/хв, що свідчить про активну секрецію.

Фармакодинаміка: У пацієнтів з серцевою недостатністю внаслідок пригніченої функції міокарда, Мілринон викликав швидке збільшення дози та концентрації в плазмі крові, а також зниження тиску в легеновому капілярному кліні та судинного опору, які супроводжувалися від легкого до помірного збільшення частоти серцевих скорочень. Крім того, не спостерігається підвищеного впливу на споживання кисню міокардом. У неконтрольованих дослідженнях поліпшення гемодинаміки під час внутрішньовенної терапії Мілринон супроводжувалося клінічним поліпшенням симптомів, але здатність Мілринон до полегшення симптомів не оцінювалася в контрольованих клінічних випробуваннях. У переважній більшості пацієнтів відзначено поліпшення гемодинамічної функції протягом 5-15 хвилин після початку терапії.

У дослідженнях пацієнтів із застійною серцевою недостатністю Мілринон при введенні у вигляді завантажувальної ін'єкції з подальшою інфузійною підтримкою давали значне середнє початкове збільшення серцевого індексу на 25%, 38% і 42% при дозових режимах 37,5 мкг/кг/0,375 мкг/кг/хв, 50 мкг/кг/0,50 мкг/кг/хв і 75 мкг/кг/0,75 мкг/кг/хв відповідно. За той же діапазон завантаження ін'єкцій і інфузій підтримки, тиск легенового капілярного тиску істотно знизився на 20%, 23% і 36% відповідно, тоді як системний судинний опір значно знизився на 17%, 21% і 37%. Середній артеріальний тиск знизився до 5% при більш низьких дозових режимах, але на 17% при найвищій дозі. Пацієнти, які оцінювалися протягом 48 годин, підтримували поліпшення функції гемодинаміки, не маючи доказів зменшення відповіді (тахіфілаксія). Менша кількість пацієнтів отримували інфузії Мілринон протягом періодів до 72 годин без ознак тахіфілаксії. Тривалість терапії повинна залежати від реакції пацієнта. Мілринон має сприятливий інотропний ефект у повністю оцифрованих пацієнтів, не викликаючи ознак глікозидної токсичності. Теоретично, у випадках тріпотіння передсердь/фібриляції, можливо, що мілрінон може збільшити частоту шлуночкових скорочень через його незначне підвищення провідності AV вузла. У тих випадках, коли дигіталіс слід враховувати до початку терапії Мілриноном. Спостерігається поліпшення функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця. Покращення відбулося без індукції симптомів або електрокардіографічних ознак ішемії міокарда.



Мілрінон (дослідження)

Стационарні концентрації мілрінону в плазмі приблизно через 6-12 годин незмінної інфузійної підтримки 0,50 мкг/кг/хв становлять приблизно 200 нг/мл. Близько максимальних сприятливих ефектів Мілринон на серцевий викид і тиск легеневого капілярного клину спостерігаються при концентраціях мілрінону в плазмі в діапазоні 150 нг/мл до 250 нг/мл.

ПОКАЗАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ:

Розчин для ін'єкцій Мілринон (Мілрінону лактат) показана для короткочасного внутрішньовенного лікування пацієнтів з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, включаючи пацієнтів з низьким рівнем виходу після операції на серці.

ДОЗИ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:

Мілрінон слід вводити з навантажувальною дозою з подальшою безперервною інфузією (підтримуючою дозою) відповідно до наступних рекомендацій. Навантаження дози: 50 мкг/кг: Призначати повільно протягом 10 хвилин

У таблиці нижче показана навантажувальна доза в мілілітрах (мл) Мілрінону (1 мг/мл) вагою тіла пацієнта (кг)

Навантаження дози (мл) з використанням концентрації 1 мг/мл

Маса тіла пацієнта (кг)										
Кг	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
мл	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0

Навантажувальна доза може бути надана нерозбавленою, але розведення до округленого загального об'єму 10 або 20 мл (див. Дозування для розчинників) може спростити візуалізацію швидкості ін'єкції.

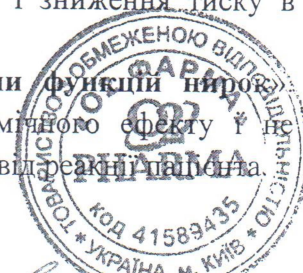
ПІДТРИМУЮЧЕ ДОЗУВАННЯ			
	Швидкість інфузії	Загальна добова доза (24 годин)	
Мінімум	0.375 мкг/кг/хв	0.59 мг/кг	Вводити як безперервну внутрішньовенну інфузію.
Стандарт	0.50 мкг/кг/хв	0.77 мг/кг	
Максимум	0.75 мкг/кг/хв	1.13 мг/кг	

Мілрінон, отриманий з ампул, слід розбавити перед введенням підтримуючої дози. Розчинниками, які можуть бути використані, є розчин хлориду натрію 0,45%, розчин натрію хлорид 0,9% або розчин 5% декстрози. Таблиця нижче показує об'єм розчинника в мілілітрах (мл), який необхідно використовувати для досягнення концентрації 200 мкг/мл для інфузії, і отриманих загальних об'ємів.

Бажана інфузія Концентрація мкг/мл	Мілрінон 1 мг/мл (мл)	Розчинник (мл)	Загальний об'єм (мл)
200	10	40	50
200	20	80	100

Швидкість інфузії слід регулювати відповідно до гемодинаміки та клінічної реакції. У контрольованих клінічних дослідженнях більшість пацієнтів показали поліпшення гемодинамічного статусу, про що свідчить збільшення серцевого викиду і зниження тиску в легеневоу капілярноу клині.

Примітка: Див. «Регулювання дозування у пацієнтів з порушеннями функції нирок». Дозування може бути поступово доведено до максимального гемодинамічного ефекту і не повинна перевищувати 1.13 мг/кг/день. Тривалість терапії повинна залежати від реакції пацієнта.



Handwritten signature

Підтримуюча доза в мл/год вагою тіла пацієнта (кг) може бути визначена за допомогою наступної таблиці: Швидкість інфузії Мілринон (мл/год) з використанням концентрації 200 мкг/мл

Підтримуюча доза (мкг/кг/хв)	Вага тіла пацієнта (кг)									
	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

При введенні препарату MILRON (Мілринону лактат) шляхом безперервної інфузії рекомендується використовувати калібрований електронний інфузійний пристрій.

Застереження під час введення препарату: МІЛРОН (Мілринон) слід візуально перевірити і не використовувати його, якщо наявні тверді частинки або зміна кольору. Не використовуйте пластикові контейнери послідовно, оскільки такі з'єднання можуть викликати повітряну емболію.

Коригування дозування у хворих з нирковою недостатністю:

Дані, отримані від пацієнтів з важким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну = 0 до 30 мл/хв), але без застійної серцевої недостатності, продемонстрували, що наявність порушень функції нирок значно збільшує термін напіввиведення Мілринону. Зменшення швидкості інфузії може бути необхідним у пацієнтів з порушенням функції нирок. Для пацієнтів з клінічними ознаками ниркової недостатності можна отримати рекомендовану швидкість інфузії.

Кліренс креатиніну (мл/хв/1.73 м2)	Швидкість інфузії (мкг/кг/хв)
5	0.20
10	0.23
20	0.28
30	0.33
40	0.38
50	0.43

ПЕРЕДОЗУВАННЯ: Дози Мілринон можуть викликати гіпотензію через його судинорозширювальний ефект. Якщо це відбувається, введення препарату Мілринон слід зменшити або тимчасово припиняється, поки стан пацієнта не стабілізується. Не відомо жодного специфічного антидоту, але слід вживати загальні заходи підтримки кровообігу.

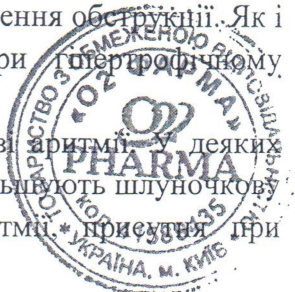
ПРОТИПОКАЗАННЯ:

Мілринон протипоказаний пацієнтам, у кого є підвищена чутливість до препарату.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:

Загальні положення: Мілринон не слід застосовувати у пацієнтів з важкою обструктивною хворобою аорти або пульмонологічного клапана, замість хірургічного полегшення обструкції. Як і інші інотропні агенти, може посилити обструкцію тракту відтоку при гіпертрофічному субаортичному стенозі.

У пацієнтів з високим ризиком спостерігалися надшлуночкові і шлуночкові аритмії у деяких хворих розчин для ін'єкцій Мілринон і орального мілринону показали, що збільшують шлуночкову ектопію, включаючи нестійку шлуночкову тахікардію. Можливість аритмії присутня при



Handwritten signature

застійній серцевій недостатності. Сама по собі може бути збільшена багатьма лікарськими засобами або комбінаціями лікарських засобів. Пацієнти, які отримують Мілрінон, повинні ретельно контролюватися під час інфузії.

Мілрінон спричиняє невелике скорочення часу проведення AV пучка, що вказує на можливість збільшення частоти шлуночкових відповідей у пацієнтів з миготінням передсердець/фібриляція, яка не контролюється терапією наперстянки.

Під час терапії Мілріноном слід контролювати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, а швидкість інфузії зменшується або припиняється, коли пацієнти виявляють надмірне зниження артеріального тиску.

Якщо підозрюється, що попередня активна діуретична терапія спричинила значне зниження тиску наповнення серця, Мілрінон слід обережно вводити моніторинг артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і клінічної симптоматики.

Використання при гострому інфаркті міокарда: не було проведено клінічних досліджень у пацієнтів у гострій фазі інфаркту міокарда. До подальших клінічних застосувань досвід цього класу препаратів отриманий, мілрінон не рекомендується у цих пацієнтів.

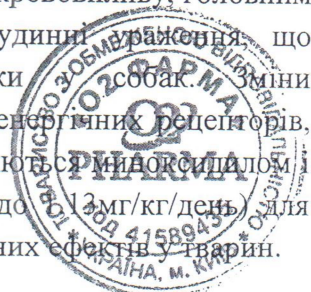
Лабораторні тести: рідина і електроліти: Під час терапії Мілріноном слід ретельно контролювати зміни рідини та електролітів та функцію нирок. Поліпшення серцевого викиду з результативним діурезом може зажадати зменшення дози сечогінного засобу. Можливо втрата калію через надмірний діурез попереджують оцифровані пацієнти до аритмій. Тому гіпокаліємію слід коригувати за допомогою добавок калію до або під час використання Мілрінону.

Взаємодія з іншими ліками: Не було виявлено жодних несприятливих клінічних проявів з обмеженим досвідом роботи з пацієнтами, у яких одночасно використовувався Мілрінон та наступні препарати: глікозиди наперстянки; лідокаїн, хінідин; гідралазин, празозин; ізосорбід динитрат, нітрогліцерин; хлорталідон, фуросемід, гідрохлортіазид, спіронолактон; каптоприл; гепарин, варфарин, діазепам, інсулін; і добавки калію.

Хімічні взаємодії: Існує негайна хімічна взаємодія, про що свідчить утворення преципітату, коли фуросемід вводять у внутрішньовенну лінію інфузії Мілрінон. Таким чином, фуросемід не слід вводити внутрішньовенно, у внутрішньовенні лінії з мілріноном.

Канцерогенез, мутагенез, погіршення фертильності: двадцять чотири місяці перорального введення Мілрінон мишам у дозах до 40 мг/кг/день (близько 50 разів пероральна терапевтична доза людини у пацієнта на 50 кг) не була пов'язана з ознаками канцерогенного потенціалу. Також не було ніяких ознак канцерогенного потенціалу, коли Мілрінон перорально вводили щурам у дозах до 5 мг/кг/добу (приблизно 6 разів більше, ніж пероральна терапевтична доза людини) протягом 24 місяців або 25 мг/кг/добу (приблизно 30 разів більше, ніж пероральна терапевтична доза людини) до 18 місяців у чоловіків і 20 місяців у жінок. Тоді як яєчник китайського хом'якаТест на хромосомні аберації був позитивним у присутності системи метаболічної активації, результатів тесту Еймса, лімфоми з мишами, Мікроядерний тест і in vivo метафазний аналіз кісткового мозку показали відсутність мутагенного потенціалу. У дослідженнях репродуктивної функції у щурів, Мілрінон не впливали на фертильність самців або самок при пероральних дозах до 32 мг/кг/добу.

Токсичність у тварин: Пероральне та внутрішньовенне введення токсичних доз Мілрінон щурам і собакам призводило до дегенерації міокарда/фіброзу та ендокардіального крововиливу, головним чином впливаючи на сосочкові м'язи лівого шлуночка. Коронарні судинні тромбози, що характеризуються периартеріальним набряком і запаленням тільки собак, зміни міокарда/ендокарда аналогічні тим, які виробляються агоністами бета-адренергічних рецепторів, таких як ізопротеренол, при цьому судинні зміни схожі з тими, які виробляються мидоксидилом і гідралазином. Дози в межах рекомендованого клінічного діапазону доз (до 13 мг/кг/день) для пацієнтів із застійною серцевою недостатністю не викликали значних побічних ефектів у тварин.



Handwritten signature

Вагітність: Тератогенні ефекти: Вагітність Категорія С: Пероральне введення Мілринон вагітним щурам і кроликам під час органогенезу не дало доказів тератогенності в дозах до 40 мг/кг/добу і 12 мг/кг/добу відповідно. Мілрінон не виявився тератогенним при введенні внутрішньовенно вагітним щурам у дозах до 3 мг/кг/добу (приблизно в 2,5 рази від максимально рекомендованої клінічної внутрішньовенної дози) або вагітних кроликів при дозах до 12 мг/кг/день, хоча підвищена швидкість резорбції була очевидною як у 8 мг/кг/добу, так і в 12 мг/кг/день (внутрішньовенно) у останнього виду. Немає адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок. Мілрінон слід використовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плоду.

Грудне годування: Необхідно проявляти обережність, коли Мілринон призначається годуючим жінкам, оскільки невідомо, чи виводиться він з молока людини.

Педіатричне застосування: Безпека та ефективність у педіатричних пацієнтів не встановлені.

Застосування у пацієнтів похилого віку: Для літніх пацієнтів не існує спеціальних рекомендацій щодо дозування. Дев'яносто відсотків всіх пацієнтів, які отримували Мілринон в клінічних дослідженнях, перебували у віці від 45 до 70 років, середній вік - 61 рік. Пацієнти всіх вікових груп продемонстрували клінічно і статистично значущі відклики. Не було виявлено вікових впливів на частоту побічних реакцій. Контрольовані фармакокінетичні дослідження не розкрили ніяких ефектів, пов'язаних з віком, щодо розподілу і елімінації Мілринон.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:

Серцево-судинні ефекти: У пацієнтів, які отримували Мілринон у клінічних дослідженнях II та III фаз, шлуночкові аритмії були зареєстровані у 12,1%: шлуночкова ектопічна активність, 8,5%; нестійка шлуночкова тахікардія, 2,8%; стійка шлуночкова тахікардія, 1% і фібриляція шлуночків, 0,2% (у 2 пацієнтів спостерігалось більше одного типу аритмії). Холтерівські записи показали, що у деяких хворих ін'єкція мілрінона збільшувала шлуночкову ектопію, включаючи незміщену шлуночкову тахікардію. Небезпечні для життя аритмії були нечасті, і в той час були пов'язані з певними основними факторами, такими як попередні аритмії, метаболічні порушення (наприклад, гіпокаліємія), аномальні рівні дигоксину та введення катетера. У дослідженні електрофізіології не було показано, що Мілрінон є аритмогенним. Надшлуночкові аритмії були зареєстровані у 3,8% пацієнтів, які отримували мілрінон. Частота як надшлуночкових, так і шлуночкових аритмій не пов'язана з дозою або концентрацією мілрінону в плазмі.

Інші побічні реакції серцево-судинної системи включають гіпотензію, 2,95 та стенокардію/більш у грудях, 1,2%.

Вплив на ЦНС: Головні болі, як правило, легкі до помірної тяжкості, були зареєстровані у 2,9% пацієнтів, які отримували мілрінон.

Інші ефекти: Інші побічні реакції, про які повідомлялося, але не визначено пов'язані з введенням мілрінону, включають гіпокаліємію, 0,6%; тремор, 0,4%; і тромбоцитопенія, 0,4%.

Були отримані окремі спонтанні повідомлення про бронхоспазм; і в постмаркетинговому досвіді повідомлялося про порушення функцій печінки.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ:

Незалежно від того, чи тривало перорально або переривчато внутрішньовенною інфузією, мілрінон не був безпечним або ефективним у більш тривалому (більше 48 годин) лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю. У багатоцентровому дослідженні 1088 пацієнтів з серцевою недостатністю III та IV класу тривале пероральне лікування мілріноном було пов'язано з відсутністю поліпшення симптомів і підвищеним ризиком госпіталізації та смерті. У дослідженні пацієнти з симптомами IV класу виявляли особливий ризик загрозливих для життя серцево-судинних реакцій. Немає жодних доказів того, що мілрінон, отриманий при тривалому безперервному або періодичному вливанні, не несе подібного ризику.



Handwritten signature

58

Застосування мілрінону як внутрішньовенно, так і перорально було пов'язано з підвищеною частотою шлуночкових аритмій, у тому числі без тривалої шлуночкової тахікардії. Тривале пероральне застосування пов'язане з підвищеним ризиком раптової смерті. Отже, пацієнтів, які отримують мілрінон, слід уважно спостерігати за використанням безперервного електрокардіографічного моніторингу для оперативного виявлення та лікування шлуночкових аритмій.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ:

Зберігати при контрольованій кімнатній температурі від 15 до 30 ° С. Не заморожувати. Зберігати у захищеному від світла місці.

ПАКУВАННЯ:

Кожна упаковка MILRON містить Мілрінону лактат 10mg/10ml, у вигляді стерильного, прозорого, безбарвного до блідо-жовтого розчину в ампулі 10 мл з інструкцією.

Вироблено в Індії:

ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД

Багбанія, Бадді-Налагарх роад,

округ Солан (ХП) - 174 101

логотип виробника



М.С.А. Девіссесу