

MILRINONE-BFS

Milrinon 1 mg/ml
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần:

Mỗi lọ chứa 10 ml chứa:
Thành phần hoạt chất: Milrinon 10 mg
Thành phần tá dược: Acid lactic, dextrose khan, nước cất pha tiêm
Dạng bào chế: Dung dịch tiêm.
Mô tả: Dung dịch không màu đến vàng nhạt
pH: 2,0 – 5,0

Chỉ định

Người lớn:

- Điều trị ngắn hạn suy tim sung huyết nghiêm trọng không đáp ứng với điều trị duy trì thông thường và điều trị bệnh nhân suy tim cấp, kể cả tình trạng sức khỏe xấu sau phẫu thuật tim.

Trẻ em

- Điều trị ngắn hạn (tối đa 35 giờ) suy tim sung huyết nghiêm trọng không đáp ứng với điều trị duy trì thông thường (glycosid, thuốc lợi niệu, thuốc giãn mạch và/hoặc enzym chuyển đổi angiotensin (ACE) thuốc ức chế), và điều trị ngắn hạn (tối đa 35 giờ) suy tim cấp tính, kể cả tình trạng sức khỏe xấu sau phẫu thuật tim.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm tĩnh mạch:

Người lớn:

Liều khởi đầu: 50 µg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 phút, sau đó truyền với liều lượng 0,375 µg/kg/phút - 0,75 µg/kg/phút tùy theo đáp ứng lâm sàng, nhưng không được vượt quá 1,13mg/kg/ngày.

Hướng dẫn về tốc độ truyền dịch milrinon nồng độ 200 µg/ml được chuẩn bị bằng cách pha loãng 10 ml dung dịch tiêm Milrinone-BFS vào 40 ml dung môi pha loãng. Các dung môi pha loãng có thể sử dụng như sau: dung dịch natri clorid 0,45%, natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Liều Milrinone-BFS (µg/kg/phút)	Tốc độ truyền (ml/kg/giờ)
0,375	0,11
0,400	0,12
0,500	0,15
0,600	0,18
0,700	0,21
0,750	0,22

Các dung dịch có nồng độ khác nhau có thể được sử dụng dựa vào mức yêu cầu về lượng chất lỏng của bệnh nhân. Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Trong suy tim sung huyết, bệnh nhân duy trì việc truyền trong 5 ngày, mặc dù thời gian thông thường để truyền là 48-72 giờ. Với tình trạng cấp tính sau phẫu thuật tim, không có sự chắc chắn rằng điều trị cần được duy trì trong thời gian > 12 giờ.

Bệnh nhân suy thận:

Cần điều chỉnh liều. Dữ liệu thu được từ các bệnh nhân suy thận nặng nhưng không có suy tim đã chứng minh rằng sự suy giảm chức năng thận làm tăng đáng kể thời gian bán thải của milrinon. Đối với bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng về suy thận, liều dung nạp không bị ảnh hưởng nhưng tốc độ truyền dịch duy trì được khuyến cáo sử dụng như sau:

Độ thanh thải (ml/phút/1,73 m²)	Liều Milrinone-BFS (mcg/kg/phút)	Tốc độ truyền dịch duy trì (ml/kg/giờ)
5	0,20	0,06
10	0,23	0,07
20	0,28	0,08
30	0,33	0,10
40	0,38	0,11
50	0,43	0,13

Tốc độ truyền dịch cần được điều chỉnh theo đáp ứng huyết động học.

Người cao tuổi: Cho đến nay chưa có khuyến cáo về liều lượng đặc biệt cần thiết trên đối tượng người cao tuổi.

Trẻ em:

Trong các nghiên cứu đã công bố, các liều được chọn cho trẻ sơ sinh và trẻ em gồm:

- Liều dung nạp tĩnh mạch: 50-75 µg/kg trong 30-60 phút.

- Tiêm truyền liên tục tĩnh mạch: Bắt đầu (dựa vào đáp ứng động học và các tác dụng không mong muốn khởi phát) ở liều 0,25-0,75 µg/kg/phút trong thời gian lên đến 35 giờ.

Trong các nghiên cứu lâm sàng về hội chứng cung lượng tim thấp ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 6 tuổi sau phẫu thuật đối với bệnh tim bẩm sinh, liều 75 µg/kg trong 60 phút, sau đó truyền 0,75 µg/kg/phút trong 35 giờ sẽ làm giảm đáng kể nguy cơ trầm trọng hơn hội chứng cung lượng tim thấp.

Kết quả nghiên cứu được động học phải được xem xét.

Suy thận:

Do thiếu dữ liệu nên không khuyến cáo sử dụng milrinon ở trẻ em bị suy thận.

Cần ống động mạch:

Chỉ sử dụng milrinon khi thật cần thiết ở trẻ sinh non hoặc trẻ sinh đủ tháng có nguy cơ cơn ống động mạch nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc

Hạ kali huyết nặng

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Việc sử dụng các thuốc kích thích như milrinon trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim có thể dẫn đến sự tăng mức tiêu thụ oxy cơ tim không mong muốn. Milrinone-BFS không được khuyến cáo sử dụng ngay sau nhồi máu cơ tim cấp tính cho đến khi an toàn và hiệu quả được thiết lập trong trường hợp này.

Cần theo dõi cẩn thận trong suốt quá trình điều trị bằng milrinon bao gồm: Huyết áp, nhịp tim, tình trạng lâm sàng, điện tim, cân bằng chất lỏng, điện giải và chức năng thận (creatinin huyết thanh).

Ở bệnh nhân bị tắc nghẽn động mạch chủ hoặc động mạch phổi trầm trọng hoặc hẹp dưới van động mạch chủ phì đại, không nên sử dụng milrinon để giảm tắc nghẽn. Trong những trường hợp này sử dụng các thuốc gây co thắt/giãn mạch có thể làm trầm trọng hơn sự tắc nghẽn lưu thông máu.

Loạn nhịp thất và rung tâm thất đã được quan sát thấy ở các đối tượng có nguy cơ cao được điều trị bằng milrinon. Ở một số bệnh nhân, sự gia tăng ngoại thu thất bao gồm nhịp thất nhanh không liên tục được quan sát thấy không ảnh hưởng đến an toàn và hiệu quả điều trị của bệnh nhân.

Nguy cơ loạn nhịp tim, biểu hiện trong suy tim có thể tăng lên do nhiều loại thuốc hoặc sự kết hợp của nhiều thuốc. Bệnh nhân sử dụng milrinon cần được theo dõi chặt chẽ trong khi truyền và sau khi ngừng truyền nếu có sự trầm trọng hơn của triệu chứng loạn nhịp tim.

Do milrinon giúp cải thiện sự dẫn truyền nút nhĩ thất, có thể làm tăng tần suất đáp ứng tâm thất ở bệnh nhân rung nhĩ hoặc cuồng động tâm nhĩ không kiểm soát. Cần xem xét các chỉ số xét nghiệm khi phối hợp điều trị với các thuốc kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ thất trước khi bắt đầu điều trị với milrinon và ngừng điều trị nếu xảy ra hiện tượng loạn nhịp.

Milrinon có thể gây hạ huyết áp do tác dụng giãn mạch, do đó, cần thận trọng khi sử dụng milrinon trên những bệnh nhân bị hạ huyết áp trước đó. Tốc độ truyền nên giảm hoặc dừng lại khi huyết áp bệnh nhân giảm mạnh.

Nếu thuốc lợi tiểu mạnh trước đây được xem là nguyên nhân giảm đáng kể áp lực tâm thất, milrinon cần được sử dụng thận trọng và theo dõi đồng thời huyết áp, nhịp tim và các triệu chứng lâm sàng.

Cải thiện cung lượng tim kèm với sự tăng bài tiết có thể dẫn đến cần giảm liều của thuốc lợi tiểu. Mất kali quá mức do tác dụng lợi tiểu có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Do đó, hạ kali máu nên được phòng ngừa bằng cách bổ sung kali trước hoặc trong khi sử dụng milrinon.

Giảm hemoglobin bao gồm thiếu máu thường xảy ra trong suy tim. Do nguy cơ giảm tiểu cầu hoặc gây thiếu máu, cần theo dõi cẩn thận các kết quả xét nghiệm trên các bệnh nhân có số lượng tiểu cầu hoặc hemoglobin giảm.

Các trường hợp có phản ứng tại chỗ truyền đã được báo cáo trong phản tác dụng không mong muốn. Do đó, cần phải duy trì giám sát cẩn thận vị trí truyền dịch để tránh sự thoát mạch.

Sử dụng ở người cao tuổi: Không có khuyến cáo đặc biệt trên đối tượng người cao tuổi. Không có tác dụng liên quan của tuổi tác tới tần suất tác dụng phụ. Nghiên cứu được động học đối chứng đã không cho thấy những thay đổi trong được động học của milrinon trên người cao tuổi.

Trên bệnh nhân suy thận: Cần phải điều chỉnh liều lượng

Trẻ em:

Những khuyến cáo sau cần được xem xét ngoài các thận trọng khi sử dụng thuốc trên người lớn.

Ở trẻ sơ sinh, sau phẫu thuật tim mở trong quá trình điều trị bằng milrinon, nên theo dõi nhịp tim, huyết áp động mạch toàn thân thông qua catheter động mạch rốn hoặc động mạch ngoại vi, áp lực tĩnh mạch trung tâm, chỉ số tim, cung lượng tim, sức cản của mạch máu toàn thân, áp lực động mạch phổi và áp lực tâm nhĩ. Các kết quả xét nghiệm cần được quan tâm gồm số lượng tiểu cầu, kali huyết, chức năng gan và chức năng thận. Tần suất đánh giá được xác định bằng các giá trị nền và cần đánh giá các phản ứng của trẻ sơ sinh đối với những thay đổi trong quá trình điều trị.

Tổng quan cho thấy bệnh nhân nhĩ có chức năng thận suy giảm có biểu hiện của suy giảm độ thanh thải milrinon và các tác dụng phụ đáng kể về mặt lâm sàng nhưng độ thanh thải creatinin cụ thể ở liều sử dụng vẫn chưa rõ ràng, do đó việc sử dụng milrinon không được khuyến cáo sử dụng cho các đối tượng này.

Ở bệnh trẻ em, milrinon chỉ nên bắt đầu sử dụng khi huyết động học ổn định

Cần lưu ý trẻ sơ sinh có các yếu tố nguy cơ xuất huyết trong thất (trẻ sinh non, trẻ nhẹ cân), vì milrinon gây giảm tiểu cầu. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em, nguy cơ giảm tiểu cầu đáng kể trong thời gian truyền. Dữ liệu lâm sàng cho thấy giảm tiểu cầu có liên quan đến milrinon thường thấy ở trẻ em hơn ở người lớn.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, milrinone có thể làm chậm sự đóng của ống động mạch ở trẻ em. Vì vậy, nếu sử dụng milrinone là cần thiết trên trẻ sinh non hoặc trẻ sinh đủ tháng có nguy cơ với ống động mạch, cần cân nhắc lợi ích sử dụng thuốc so với nguy cơ.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú
Sử dụng trên phụ nữ mang thai
Chỉ nên sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ của thuốc.
Sử dụng trên phụ nữ cho con bú
Không có đủ thông tin về việc bài tiết milrinone trong sữa mẹ. Cần cân nhắc ngừng cho con bú hay ngừng dùng thuốc khi sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai.
Ảnh hưởng đến khả năng lái xe, vận hành máy móc
Thuốc có tác dụng gây nhức đầu, ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.
Tương tác, tương kỵ của thuốc
Furosemid hoặc bumetanid không nên dùng đồng thời mạch khi tiêm milrinone nhằm tránh hiện tượng kết tủa.
Milrinone không nên pha loãng trong dung dịch natri bicarbonat.
Mặc dù theo lý thuyết milrinone có sự tương tác với các thuốc chẹn kênh calci nhưng không có bằng chứng về mặt lâm sàng.
Milrinone có tác dụng co thắt tốt trên bệnh nhân mà không gây nên những độc tính của glycosid.
Thay đổi về chất lỏng và điện giải cũng như nồng độ creatinin huyết thanh cần được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị với milrinone. Cải thiện cung lượng tim dẫn đến tăng lượng nước tiểu, do đó, cần giảm liều thuốc lợi tiểu. Sự mất kali do tác dụng lợi tiểu quá mức có thể dẫn đến những rối loạn về nhịp tim. Do đó, hạ kali máu nên được dự phòng bằng cách bổ sung kali trước hoặc trong khi sử dụng milrinone.

Tác dụng không mong muốn của thuốc
Tần số ADR được dựa trên thang điểm: Rất phổ biến ($\geq 1/10$); Phổ biến ($\geq 1/100 - <1/10$); Không phổ biến ($\geq 1/1.000 - <1/100$); Hiếm ($\geq 1/10.000 - <1/1.000$); Rất hiếm ($<1/10.000$); Không (phản ứng phụ được báo cáo sau khi thuốc được đưa ra ngoài thị trường)

Hệ cơ quan	Phản ứng phụ	Tần suất
Rối loạn máu và cơ quan tạo máu	Giảm tiểu cầu Giảm số lượng tế bào hồng cầu hoặc nồng độ hemoglobin Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, nguy cơ giảm tiểu cầu gia tăng đáng kể trong thời gian truyền. Dữ liệu lâm sàng cho thấy giảm tiểu cầu có liên quan đến milrinone phổ biến ở trẻ em hơn người lớn	Không phổ biến Không biết
Rối loạn hệ miễn dịch	Sốc phản vệ	Rất hiếm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ kali máu	Không phổ biến
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu: thường từ nhẹ đến trung bình Run Trẻ em: Xuất huyết trong thất	Phổ biến Không phổ biến Không rõ
Rối loạn trên tim mạch	Ngoại tâm thu trên tâm Nhịp tim thất trái nhanh dao động liên tục hoặc không Nhịp nhanh trên thất Hạ huyết áp Rung nhĩ Đau ngực Hội chứng khoảng QT kéo dài	Phổ biến Phổ biến Phổ biến Phổ biến Không phổ biến Không phổ biến Không rõ
Rối loạn trên da và mô dưới da	Phát ban	Rất hiếm
Rối loạn trên thận và tiết niệu	Suy thận thứ phát do hạ huyết áp kéo dài	Không rõ
Rối loạn toàn thân hoặc tại chỗ chung	Phản ứng tại vị trí truyền	Không rõ
Rối loạn di truyền bẩm sinh	Cần ống động mạch***	Không rõ

*** Các hậu quả nghiêm trọng của ống động mạch có liên quan đến sự quá tải tuần hoàn phổi, xuất huyết và giảm lưu thông toàn thân với xuất huyết trong thời liên tục kèm viêm ruột thừa hoại tử có thể dẫn đến tử vong.

Thông báo nguy cho bác sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn của thuốc.
Quá liều và cách xử trí
Dùng quá liều tiêm tĩnh mạch có thể gây hạ huyết áp (do tác dụng giãn mạch của thuốc) và loạn nhịp tim.
Nếu hiện tượng này xảy ra, cần giảm liều hoặc tạm ngừng sử dụng thuốc cho đến khi tình trạng bệnh nhân ổn định. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Tuy nhiên cần sử dụng các biện pháp chung để hỗ trợ tuần hoàn.

Đặc tính dược lý học
Nhóm tác dụng dược lý: Nhóm thuốc điều trị tim mạch, ức chế phosphodiesterase
Mã ATC: C01CE02
Milrinone là một chất tăng co cơ và giãn mạch, với tác dụng tăng nhịp nhẹ. Bên cạnh đó, milrinone cũng giúp cải thiện tình trạng suy tim tâm trương thất trái. Milrinone có sự khác biệt về cấu trúc và cơ chế tác dụng so với glycosid tim, catecholamin hay các chất ức chế men chuyển angiotensin. Bên cạnh đó, milrinone cũng là một chất ức chế chọn lọc isoenzym III phosphodiesterase trong cơ tim mạch. Milrinone gây tăng nhẹ dẫn truyền nút nhĩ thất nhưng không có tác động về điện sinh lý đáng kể nào.
Trong các nghiên cứu lâm sàng milrinone cho thấy sự cải thiện nhanh chóng các chỉ số huyết động học của bệnh suy tim sung huyết bao gồm cung lượng tim, huyết áp mao mạch phổi và sức kháng mạch máu, không có ảnh hưởng đáng kể nào lên nhịp tim hay mức tiêu thụ oxy của cơ tim. Sự cải thiện huyết động học khi sử dụng milrinone tiêm tĩnh mạch cũng với sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng trong suy tim sung huyết được đo bằng sự thay đổi mức phân loại theo Hiệp hội Tim mạch New York.
Đặc tính trẻ em:
Các tài liệu tổng quan được xây dựng từ các nghiên cứu lâm sàng trên những bệnh nhân được điều trị hội chứng cung lượng tim thấp sau phẫu thuật tim, sốc nhiễm khuẩn hoặc huyết áp tại phổi cao. Liều dùng bình thường là liều dùng nạp từ 50-75µg/kg trong 30-60 phút sau đó truyền tĩnh mạch từ 0,25-0,75 µg/kg/phút trong thời gian lên đến 35 giờ. Trong những nghiên cứu này, milrinone được chứng minh là giúp làm tăng cung lượng tim, giảm áp lực ổ đày tim, giảm sức đề kháng mạch máu phổi và hệ thống với sự thay đổi tối thiểu trên nhịp tim và mức tiêu thụ oxy của cơ tim.
Một số nghiên cứu đã mở rộng việc sử dụng milrinone ở trẻ em bị sốc nhiễm khuẩn huyết giảm tiết, tác dụng của milrinone lên tăng áp ngoài phổi sau hồi phục từ căn bệnh tử chứng Fallot, hiệu quả kết hợp giữa nitric oxid và milrinone với tuần hoàn phổi sau phẫu thuật Fontan.
Kết quả của những nghiên cứu này không mang tính kết luận. Do đó, việc sử dụng milrinone trong những chỉ định này không được khuyến cáo.

Đặc tính dược động học
Sau khi tiêm tĩnh mạch từ 12,5- 125 mcg/kg cho bệnh nhân suy tim sung huyết, milrinone có thể tích phân bố là 0,38l/kg/giờ, thời gian bán thải là 2,3 giờ, độ thanh thải là 0,13 l/kg/giờ. Sau khi truyền tĩnh mạch từ 0,2-0,7 mcg/kg/phút đối với bệnh nhân suy tim sung huyết, thuốc có thể tích phân bố khoảng 0,45 l/kg, thời gian bán thải trung bình là 2,4 giờ và độ thanh thải là 0,14 l/kg/giờ. Các thông số dược động học này không phụ thuộc vào liều và diện tích dưới đường cong phụ thuộc đáng kể vào liều.
Đường thải trừ chính của milrinone là qua nước tiểu. Sự thải trừ ở người bình thường qua nước tiểu rất nhanh, khoảng 60% tìm thấy sau 02 giờ đầu sau khi dùng và khoảng 90% sau 8 giờ đầu sau khi dùng. Độ thanh thải ở thận của milrinone trung bình xấp xỉ 0,3 l/phút với cơ chế bài tiết chủ động.
Trẻ em:
Milrinone được thải trừ ở trẻ em nhanh hơn so với người lớn, nhưng trẻ sơ sinh có độ thanh thải thấp hơn đáng kể so với trẻ em và trẻ sinh thiếu tháng có độ thanh thải thấp hơn. Do sự thải trừ nhanh hơn so với người lớn, nồng độ milrinone huyết tương ở trẻ thấp hơn so với người lớn. Ở trẻ em có chức năng thận bình thường, nồng độ milrinone huyết tương sau 6-12 giờ, truyền từ 0,5-0,75 mcg/kg/phút là khoảng 100-300 ng/ml.
Sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5-0,75 mcg/kg/phút cho trẻ mới sinh, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ sau phẫu thuật tim mở, milrinone có thể tích phân bố từ 0,35-0,9 l/kg và không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm tuổi. Sau khi truyền tĩnh mạch 0,5 mcg/kg/phút cho trẻ sơ sinh sinh non để tránh loãng máu toàn thân thấp sau sinh, milrinone có thể tích phân bố khoảng 0,5 l/kg.
Một số nghiên cứu về dược động học cho thấy ở trẻ em, độ thanh thải tăng khi tuổi càng tăng. Trẻ sơ sinh có độ thanh thải thấp hơn đáng kể so với trẻ em (3,4-3,8 ml/kg/phút so với 5,9-6,7 ml/kg/phút). Ở trẻ mới sinh, độ thanh thải milrinone khoảng 1,64 ml/kg/phút và trẻ sinh non khoảng 0,64 ml/kg/phút.
Milrinone có thời gian bán thải khoảng 2-4 giờ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ và 10 giờ ở trẻ sinh non.
Kết luận về liều tối ưu milrinone ở trẻ em để đạt được nồng độ huyết tương trên ngưỡng điều trị là cao hơn so với người lớn, nhưng liều tối ưu ở trẻ sinh non để đạt được nồng độ huyết tương trên ngưỡng điều trị là thấp hơn so với trẻ em.

Cần ống động mạch:
Milrinone được thải trừ bằng cách bài tiết qua thận và có phân bố chủ yếu ngoài tế bào cho thấy sự quá tải về chất lỏng và sự thay đổi huyết động liên quan đến sự cần ống động mạch có thể ảnh hưởng đến sự phân bố và bài tiết của milrinone.
Quy cách đóng gói:
Hộp 1 lọ x 10 ml, hộp 10 lọ x 10 ml.
Bảo quản:
Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.
Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.