

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Milrinone Zentiva, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 10 ml fiolka zawiera 10 mg milrinonu (w postaci mleczanu).

Każdy mililitr roztworu zawiera 1 mg milrinonu (w postaci mleczanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do białego roztwór, praktycznie wolny od cząstek stałych.

pH roztworu wynosi 3,2 – 4,0, a osmolalność 260 – 320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Krótkotrwała terapia (do 48 godzin) ciężkiej niewydolności serca, która nie jest skutecznie leczona z użyciem konwencjonalnych leków (glikozydów nasercowych, leków moczopędnych, leków rozszerzających naczynia krwionośne i inhibitorów konwertazy angiotensyny [ACE]).

W czasie leczenia z użyciem wlewu milrinonu należy stale monitorować EKG i ciśnienie tętnicze.

Dzieci

U dzieci milrinon jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 35 godzin) zastoinowej niewydolności serca niereagującej na standardowe leczenie podstawowe (glikozydy nasercowe, leki moczopędne, leki rozszerzające naczynia i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE]) oraz w krótkotrwałym leczeniu (do 35 godzin) u dzieci z ostrą niewydolnością serca, w tym w zespołach małego rzutu po operacjach kardiochirurgicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie milrinonem należy rozpocząć od zależnej od masy ciała, początkowej dawki nasycającej, a następnie w infuzji ciągłej podawać dawkę podtrzymującą w oparciu o skuteczność leczenia, na podstawie wytycznych przytoczonych poniżej.

Dawka początkowa

Dawka początkowa wynosi 50 mikrogramów (0,05 mg) milrinonu na kg mc. Dawkę tę należy podawać powoli przez 10 minut. Następnie zwykle podaje się dawkę podtrzymującą we wlewie ciągłym (Tabela 1).

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca zwykle wynosi 0,5 mikrograma milrinonu na kg mc. na minutę. Może jednak mieścić się w zakresie od 0,375 mikrogramów milrinonu/kg mc./min. do 0,75 mikrograma milrinonu/kg mc./min (Tabela 2).

Poziom dawki podtrzymującej należy wybrać w oparciu o efekt hemodynamiczny i skuteczność kliniczną.

Dawka dobową milrinonu nie powinna przekraczać 1,13 mg/kg mc.

Tabela 1. Dawka początkowa (stężenie 1 mg/ml)
Masa ciała pacjenta (kg) a dawka początkowa milrinonu

mc. (kg)	30	40	50	60	70	80	90	100	110
ml	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,5	6,0

Tabela 2. Dawka podtrzymująca (do ciągłego podawania)

	Dawka (mikrogram/kg mc./min)	Dawka dobową (24 godziny)* mg/kg mc.
dawka minimalna	0,375	0,59
dawka standardowa	0,50	0,77
dawka maksymalna	0,75	1,13

* Dawkę dobową (w mg/kg mc.) oblicza się z odpowiadającej jej dawki (minimalnej, standardowej, maksymalnej) plus dawka początkowa (0,05 mg/kg mc.)

W celu podania dawki podtrzymującej należy przygotować roztwór do infuzji zawierający 200 mikrogramów milrinonu na ml. Należy dodać 40 ml roztworu nośnikowego do 10 ml nierozcieńczonego roztworu milrinonu do wstrzykiwań. Do rozcieńczania, jako roztworów nośnikowych można użyć następujących roztworów do infuzji: 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy do infuzji.

W zależności od wymaganej dawki podtrzymującej (w mikrogramach/kg mc./min) przygotowany roztwór do infuzji w stężeniu 200 mikrogramów/ml jest podawany z następującą szybkością infuzji (w mililitrach/kg mc./godz.) (patrz Tabela 3).

Tabela 3. Dawka podtrzymująca i odpowiadająca jej szybkość infuzji

Dawka podtrzymująca (mikrogram/kg mc./min.)	Dawka podtrzymująca (mikrogram/kg mc./godz.)	Szybkość infuzji (mililitr/kg mc./godz.)
0,375	22,5	0,11
0,400	24,0	0,12
0,500	30,0	0,15
0,600	36,0	0,18
0,700	42,0	0,21
0,750	45,0	0,22

*obliczono dla roztworu do infuzji o stężeniu 200 mikrogramów milrinonu na mililitr.

Niemowlęta i dzieci

Z opublikowanych danych wynika, że u niemowląt i dzieci stosowano następujące dawki:

- Dożylna dawka początkowa: 50 do 75 mikrogramów/kg mc. podawane w ciągu 30 do 60 minut.

- Ciągła infuzja dożylna: dawki należy podawać w oparciu o odpowiedź hemodynamiczną i uwzględniając możliwy początek wystąpienia działań niepożądanych; szybkość infuzji wynosi od 0,25 do 0,75 mikrograma/kg mc./min. przez okres do 35 godzin.

W badaniach klinicznych u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat z zespołem małego rzutu serca po operacji naprawczej wrodzonej wady serca dawka nasycająca wynosząca 75 mikrogramów/kg mc. podawana w ciągu 60 minut, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 0,75 mikrograma/kg mc./min podawana w infuzji przez 35 godzin zmniejszyły ryzyko zespołu małego rzutu serca. Należy wziąć pod uwagę wyniki badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Dzieci z zaburzeniami czynności nerek:

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania milrinonu u dzieci z zaburzoną czynnością nerek (więcej informacji patrz punkt 4.4).

Przetrwały przewod tętniczy:

Rozważając stosowanie lub ryzyko stosowania milrinonu u wcześniaków lub noworodków oraz niemowląt z przetrwałym przewodem tętniczym, należy ocenić stosunek korzyści z leczenia do potencjalnego ryzyka (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.2 i 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o obecną wiedzę oczekuje się, że u pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie będą konieczne żadne szczególne zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wydalanie milrinonu jest zmniejszone. Dlatego też konieczna jest modyfikacja dawki. Następujące zalecenia oparto na danych uzyskanych w badaniach pacjentów z zaburzoną czynnością nerek bez niewydolności krążenia, u których końcowy okres półtrwania milrinonu ulegał istotnemu wydłużeniu.

Dawka początkowa pozostaje bez zmian. Dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć w zależności od stopnia zaburzeń czynnościowych (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Przeliczenie ograniczonej dawki podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek na odpowiadającą jej szybkość infuzji

Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²),	Dawka podtrzymująca (mikrogram/kg mc./min.)	Dawka podtrzymująca (mikrogram/kg mc./godz.)	Szybkość infuzji* (mililitr/kg mc./godz.)
5	0,20	12,0	0,06
10	0,23	13,8	0,07
20	0,28	16,8	0,08
30	0,33	19,8	0,10
40	0,38	22,8	0,11
50	0,43	25,8	0,13

*obliczono dla roztworu do infuzji o stężeniu 200 mikrogramów milrinonu na mililitr

Sposób podawania

Milrinone Zentiva jest podawany powoli we wstrzyknięciu dożylnym lub we wlewie dożylnym. Milrinone Zentiva nie należy mieszać z roztworami nośnikowymi innymi niż te, które wymieniono powyżej (patrz też punkt 6.2). W zależności od zapotrzebowania pacjenta na płyny można zastosować roztwory o różnych stężeniach.

Jeżeli nie jest możliwe podanie natychmiastowe, rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 24 godzin (patrz też punkt 6.3).

W przypadku wstrzyknięcia należy wybrać największą możliwą żyłę, aby uniknąć miejscowego podrażnienia. Należy unikać podania pozanaczyniowego. Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin ze względu na brak dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego leczenia zastoinowej niewydolności serca. U dzieci czas trwania leczenia wynosi do 35 godzin.

Dostępne do tej pory wyniki badań dotyczą wyłącznie leczenia niewydolności serca za pomocą milrinonu przy jednoczesnym podawaniu leku moczopędnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na milrinon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Ciężka postać zwężenia zastawki aorty lub tętnicy płucnej,
- Kardiomiopatia przerostowa zaporowa,
- Tętniak komory serca,
- Ciężka, uprzednio nieleczona hipowolemia,
- Ostry zawał mięśnia sercowego.

Leku Milrinone Zentiva nie wolno stosować u pacjentów z niewydolnością serca spowodowaną nadczynnością tarczycy, ostrym zapaleniem mięśnia sercowego lub kardiomiopatią amyloidową z powodu niewystarczającego doświadczenia w stosowaniu takiego leczenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z trzepotaniem lub migotaniem przedsionków należy w każdym przypadku przed podaniem milrinonu podać glikozydy naparstnicy lub inne skuteczne leki przeciwaritmiczne, jeżeli nie ma innych przeciwwskazań, ponieważ milrinon przyspiesza przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym i może w ten sposób przyczynić się do zaburzeń częstości rytmu komór. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca często występuje ryzyko nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca lub są oni szczególnie podatni na ich wystąpienie. U niektórych pacjentów milrinon zwiększał częstość dodatkowych skurczów komorowych, w tym nieutralonego częstoskurczu komorowego (patrz punkt 4.8). Dlatego w czasie leczenia milrinonem należy stale monitorować zapis elektrokardiograficzny i stan kliniczny pacjentów, a w szczególności pacjentów ze złożonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca, oraz dokładnie dostosować dawkowanie. Jeżeli podejrzewa się obniżenie ciśnienia napełniania się serca (np. z powodu wcześniejszego leczenia z użyciem leków moczopędnych), milrinon można podać wyłącznie po uprzednim pomiarze i korekcji ciśnienia wypełniania się komór (ZVD, PCWP), a pacjentom lek podaje się pod obserwacją kliniczną. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania milrinonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek wymagają dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

W czasie leczenia z użyciem milrinonu należy monitorować zarówno czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy), jak i gospodarkę wodno-elektrolitową.

Należy również rozważyć fakt, że poprawa objętości minutowej serca spowodowana podawaniem milrinonu wiąże się z poprawą perfuzji nerek i nasiloną diurezą, w związku z czym może być konieczne zmniejszenie dawek leków moczopędnych. Utrata potasu związana z nasileniem diurezy może przyczynić się do wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Dlatego przy niskich poziomach potasu należy wdrożyć suplementację potasu przed i w trakcie leczenia milrinonem.

Milrinon może wywołać spadek ciśnienia tętniczego krwi na skutek rozszerzenia naczyń krwionośnych. W związku z tym należy zachować ostrożność, rozważając podanie milrinonu pacjentom z obniżonym ciśnieniem tętniczym, a terapię należy rozpocząć od małej dawki. Jeżeli w czasie leczenia milrinonem wystąpi nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego, infuzję należy przerwać.

do czasu normalizacji ciśnienia tętniczego. Jeśli rozważa się ponowne użycie milrinonu, wówczas należy zastosować mniejszą dawkę.

U pacjentów z obniżonym poziomem płytek krwi (<100 000 /mikrolitr) milrinon można stosować wyłącznie wraz ze ścisłym monitorowaniem wyników badań laboratoryjnych, ponieważ w niektórych przypadkach następowało dalsze obniżenie liczby płytek krwi (patrz punkt 4.8). U pacjentów z obniżonym stężeniem hemoglobiny (<10 g/l) milrinon można stosować wyłącznie przy ścisłym monitorowaniu wyników oznaczeń czerwonych krwinek, ponieważ może nastąpić dalsze obniżenie stężenia hemoglobiny (i liczby erytrocytów).

Brak jest danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania milrinonu przez okres dłuższy niż 48 godzin.

W czasie stosowania dożylnego milrinonu obserwowano przypadki odczynów w miejscu podania (patrz punkt 4.8). Dlatego należy dokładnie obserwować miejsce podania, aby uniknąć potencjalnego wynacznienia.

Milrinonu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującym zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dzieci i młodzież

U dzieci należy dodatkowo rozważyć następujące ostrzeżenia i środki ostrożności, poza tymi opisanymi dla osób dorosłych:

U noworodków po operacjach na otwartym sercu w czasie leczenia milrinonem należy monitorować następujące parametry: tętno i rytm serca, ciśnienie tętnicze w krążeniu ogólnym poprzez cewnik w tętnicy pępowinowej lub cewnik obwodowy, centralne ciśnienie żyłne, wskaźnik sercowy, rzut serca, opór naczyniowy w krążeniu ogólnym, ciśnienie w tętnicy płucnej oraz ciśnienie w przedsionkach serca. Należy monitorować następujące wyniki badań laboratoryjnych: liczba płytek krwi, stężenie potasu w surowicy, czynność wątroby i nerek.

Częstotliwość oznaczeń zależy od wartości wyjściowych; konieczne jest monitorowanie odpowiedzi noworodka na wszelkie zmiany w terapii. W literaturze opisano, że u dzieci i młodzieży z zaburzoną czynnością nerek klirens milrinonu był istotnie zmniejszony i występowały klinicznie istotne działania niepożądane.

Na chwilę obecną nie została jednak określona konkretna wartość klirensu kreatyniny, przy której należy dostosować dawkowanie u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży. W związku z tym nie zaleca się stosowania milrinonu w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Stosowanie milrinonu u dzieci i młodzieży należy rozpocząć tylko wtedy, gdy pacjent jest stabilny hemodynamicznie.

Należy zachować ostrożność u noworodków z czynnikami ryzyka krwawienia dokomorowego (tj. u wcześniaków lub noworodków o niskiej masie urodzeniowej), ponieważ milrinon może wywołać małopłytkowość. W badaniach klinicznych w populacji dzieci i młodzieży ryzyko małopłytkowości istotnie wzrastało wraz z czasem trwania infuzji.

Dane kliniczne sugerują, że małopłytkowość wywołana milrinonem występuje częściej u dzieci niż u dorosłych (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z udziałem dzieci milrinon wydawał się opóźniać zamykanie przewodu tętniczego. Dlatego u wcześniaków i noworodków z przetrwałym przewodem tętniczym lub z ryzykiem wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego należy ocenić stosunek korzyści z leczenia do potencjalnego ryzyka (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.2 i 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Kontrolowane badania farmakokinetyki nie ujawniły związanych z wiekiem różnic w dystrybucji i (lub) eliminacji milrinonu.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zmiany gospodarki wodno-elektrolitowej należy monitorować w czasie terapii milrinonem tak dokładnie, jak stężenie kreatyniny w surowicy. Milrinon i leki moczopędne mogą wzajemnie

wzmocnić swoje działanie. Obserwowano skumulowane działanie diuretyczne i hipokaliemiczne. Milrinon zwiększa perfuzję nerek poprzez poprawę rzutu serca, wzmacniając tym samym działanie leków moczopędnych. W związku z tym konieczna może być redukcja dawki leków moczopędnych. Utrata potasu spowodowana nadmierną diurezą może przyczynić się do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy. Dlatego też przed lub w trakcie leczenia milrinonem należy skorygować hipokaliemię.

Równoczesne stosowanie leków o działaniu inotropowym (np. dobutaminy) może zwiększać dodatni efekt inotropowy.

Niezgodności z innymi roztworami: patrz punkt 6.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Obecnie brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania milrinonu u kobiet w ciąży, bądź doświadczenie to jest niewielkie. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na konieczność zachowania ostrożności, kobiety w ciąży powinny unikać stosowania milrinonu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy milrinon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka i (lub) dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też odstąpić od leczenia milrinonem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych oparto o następujące kategorie:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi oraz układu chłonnego		Małopłytkowość ¹⁾	Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i stężenia hemoglobiny		
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokaliemia			

Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego	Drżenie			
Zaburzenia serca	Komorowe skurcze dodatkowe, nieutrwalone lub utrwalone Częstoskurcz komorowy (patrz punkt 4.4), Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca ²⁾ Niedociśnienie tętnicze	Migotanie komór, dusznica bolesna, bóle w klatce piersiowej		Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Skurcz oskrzeli	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Reakcje skórne, takie jak wykwity	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Niewydolność nerek w wyniku towarzyszącego niedociśnienia tętniczego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					Odczyn w miejscu podawania wlewu

¹⁾ U niemowląt i dzieci ryzyko wystąpienia małopłytkowości istotnie wzrastało wraz z czasem trwania infuzji. Dane kliniczne sugerują, że małopłytkowość związana ze stosowaniem milrinonu występuje częściej u dzieci niż u dorosłych (patrz punkt 4.4).

²⁾ Częstość występowania nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca nie wydawała się być związana z dawką leku lub stężeniem milrinonu w osoczu. Zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca były związane z występującymi w wywiadzie zaburzeniami rytmu serca i (lub) zaburzeniami metabolicznymi (np. hipokaliemią) oraz (lub) ze stosowaniem dużych dawek glikozydów naparstnicy lub założeniem cewnika.

Dane kliniczne wskazują, że związane z milrinonem zaburzenia rytmu serca występują rzadziej u dzieci niż u osób dorosłych.

Stosowanie milrinonu prowadzi do niewielkiego skrócenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Stan ten może prowadzić do zwiększenia rytmu komorowego u pacjentów z trzepotaniem lub migotaniem przedsionków.

Dzieci i młodzież:

Choroby układu nerwowego

Częstość nieznana: krwawienie dokomorowe (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne

Częstość nieznana: przetrwały przewod tętniczy (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.2 i 5.3).

Zgodnie z literaturą ciężkie następstwa przetrwałego przewodu tętniczego, związane z występującym jednocześnie nadmiernym przepływem krwi przez płuca z obrzękiem płuc i krwotokiem oraz zmniejszoną perfuzją narządów, po czym następuje krwawienie dokomorowe i martwicze zapalenie jelit, mogą prowadzić do zgonu.

Nie są jeszcze dostępne długoterminowe dane dotyczące stosowania leku u dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Przedawkowanie milrinonu może objawiać się niedociśnieniem tętniczym i zaburzeniami rytmu serca.

Leczenie w przypadku przedawkowania

Na tę chwilę nie jest znane specyficzne antidotum.

W przypadku przedawkowania wlew milrinonu należy przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji do czasu stabilizacji stanu pacjenta. Może być wskazane leczenie objawowe i zastosowanie produktów podtrzymujących czynność układu krążenia. W razie konieczności należy rozważyć leczenie zaburzeń rytmu serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory fosfodiesterazy.

Kod ATC: C01CE02.

Milrinon jest związkiem o działaniu inotropowym dodatnim i rozszerzającym naczynia krwionośne, wywierającym niewielkie działanie chronotropowe, batmotropowe i dromotropowe.

Pod względem budowy i mechanizmu działania różni się on zarówno od glikozydów naporstnicy, jak i od katecholamin.

W stężeniach inotropowych i rozkurczających naczynia krwionośne milrinon jest selektywnym inhibitorem izoenzymu fosfodiesterazy cAMP typu III w mięśniu sercowym i błonie środkowej naczyń. To działanie hamujące prowadzi do związanego z cAMP zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} w miocytach oraz siły skurczu mięśnia sercowego, jak też do zależnej od cAMP fosforylacji białek kurczliwych.

W komórkach błony środkowej naczyń następuje związany z cAMP spadek wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} , co prowadzi do rozkurczu mięśni naczyń. Kolejne dowody pochodzące z badań eksperymentalnych wskazują, że milrinon nie działa jak agonista receptorów beta ani nie przypomina mechanizmem działania glikozydów naparstnicy, które hamują aktywność pompy sodowo-potasowej.

Badania kliniczne obejmujące pacjentów z niewydolnością serca wykazały, że milrinon zwiększa wartość maksymalnego wzrostu ciśnienia w lewej komorze w zależności od dawki i stężenia w osoczu. Badania prowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały zwiększenie związku ciśnienia w lewej komorze z jej objętością w czasie stosowania milrinonu. Wskazuje to na bezpośrednie działanie inotropowe produktu. U pacjentów z niewydolnością serca stosujących milrinon stwierdzono też zależne od dawki i stężenia w osoczu zwiększenie przepływu krwi w przedramieniu, co wskazuje na bezpośrednie działanie rozszerzające tętnice.

Oprócz zwiększenia kurczliwości mięśnia sercowego milrinon poprawia funkcję rozkurczową. Wykazano to poprzez poprawę relaksacji lewej komory w czasie rozkurczu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego wstrzyknięcie milrinonu w zwyczajowych dawkach zwiększyło wskaźnik sercowy i zmniejszyło ciśnienie w naczyniach włosowatych płuc oraz obwodowy opór naczyniowy. Częstość rytmu serca zwiększyła się od 3% do 10% w zależności od podanej dawki. Średnia wartość ciśnienia tętniczego zmniejszyła się od 5% do 17% w zależności od podanej dawki. Poprawa parametrów hemodynamicznych korelowała z podaną dawką i stężeniem milrinonu w osoczu i towarzyszyła jej poprawa w zakresie objawów klinicznych. Znacząca większość pacjentów wykazywała poprawę parametrów hemodynamicznych w czasie 5–15 minut od rozpoczęcia leczenia.

Milrinon wykazuje też dodatnie działanie inotropowe u pacjentów, którym podano glikozydy naparstnicy. Brak dowodów na zwiększanie przez milrinon toksyczności glikozydów. Przy stężeniach milrinonu w osoczu w zakresie od 150 do 250 ng/ml uzyskiwano mniej więcej maksymalne działanie milrinonu na rzut serca i ciśnienie w naczyniach włosowatych płuc.

Dzieci i młodzież:

W przeglądzie piśmiennictwa zidentyfikowano badania kliniczne z udziałem pacjentów leczonych z powodu zespołu małego rzutu po operacji kardiologicznej, wstrząsie septycznym lub nadciśnieniu płucnym. Zazwyczaj stosowane dawkowanie obejmowało dawkę początkową, która wynosiła od 50 do 75 mikrogramów/kg mc., podawaną przez 30 do 60 minut, a następnie od 0,25 do 0,75 mikrograma/kg mc./min w ciągłym wlewie dożylnym przez okres do 35 godzin. W omawianych badaniach milrinon spowodował zwiększenie rzutu serca, zmniejszenie ciśnienia napelniania się serca oraz zmniejszenie systemowego oraz płucnego oporu naczyniowego, przy minimalnych zmianach częstotliwości rytmu serca i zużycia tlenu przez mięsień sercowy.

Wyniki badań dotyczących dłuższego stosowania milrinonu nie są wystarczające, aby zalecać jego podawanie przez okres dłuższy niż 35 godzin.

W niektórych badaniach oceniono stosowanie milrinonu u dzieci z niehiperdynamiczną postacią wstrząsu septycznego, a także wpływ milrinonu na pooperacyjne nadciśnienie płucne po chirurgicznej korekcji wad w tetralogii Fallota oraz wpływ jednoczesnego zastosowania tlenu azotu i milrinonu na krążenie płucne po operacji Fontana. Wyniki tych badań były niejednoznaczne. W związku z tym nie można zalecić milrinonu w tych wskazaniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach wiązania białek *in vitro* wykazano, że – w zależności od metody oznaczenia – milrinon w istotnych z terapeutycznego punktu widzenia stężeniach wiąże się z białkami osocza w 70–91%. Stężenia milrinonu w stanie stacjonarnym wynoszą około 200 ng/ml w czasie sześciu do dwunastu godzin po stabilnej infuzji podtrzymującej o szybkości 0,50 mikrograma/ kg mc./min.

Po wstrzyknięciu dożylnym 12,5 do 125 mikrogramów/kg mc. w grupie pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono objętość dystrybucji milrinonu na poziomie 0,38 l/kg mc., średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 2,3 godziny i klirens na poziomie 0,13 l/kg/godz.

Po wlewie dożylnym 0,20 do 0,7 mikrograma/kg mc./min. w grupie pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono objętość dystrybucji milrinonu na poziomie 0,45 l/kg mc., średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 2,4 godziny i klirens na poziomie 0,14 l/kg/godz.

Te parametry farmakokinetyczne nie były zależne od dawki. Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu w czasie była jednak w sposób istotny zależna od dawki. Metodą ultrawiorowania wykazano, że milrinon jest obecny w osoczu w stężeniach od 70 do 400 nanogramów/ml, a wiązanie z białkami osocza wynosi do 70%.

W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami u pacjentów z niewydolnością serca wydłużone były zarówno klirens, jak i okres półtrwania zgodnie z ograniczeniem czynności nerek.

Dane pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) wykazały wydłużony okres półtrwania w fazie eliminacji.

Dzieci i młodzież:

Klirens milrinonu jest wyższy u dzieci niż u dorosłych, jednak niemowlęta mają istotnie niższy klirens niż dzieci, a u wcześniaków jest on jeszcze niższy. Z powodu szybszego niż u dorosłych klirensu stężenia osoczowe milrinonu w stanie stacjonarnym były niższe u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi.

U dzieci z prawidłową czynnością nerek stężenia osoczowe milrinonu w stanie stacjonarnym po 6–12 godzinach ciągłego wlewu z szybkością 0,5 do 0,75 mikrograma/kg mc./min wynosiły około 100–300 ng/ml.

Po wlewie dożylnym z szybkością 0,5 do 0,75 mikrograma/kg mc./min u noworodków, niemowląt i dzieci po operacji kardiologicznej na otwartym sercu objętość dystrybucji milrinonu wynosiła od 0,35 do 0,9 l/kg bez znaczących różnic w poszczególnych grupach wiekowych.

Po infuzji dożylnej z szybkością 0,5 mikrograma/kg mc./min u niemowląt urodzonych przedwcześnie, podanej w celu zapobiegnięcia bardzo niskiemu przepływowi krwi w krążeniu ogólnoustrojowym po urodzeniu, objętość dystrybucji milrinonu wynosiła około 0,5 l/kg mc.

W różnych badaniach farmakokinetyki wykazano, że u dzieci klirens zwiększa się wraz z wiekiem. Niemowlęta mają znacząco niższy klirens niż dzieci (3,4–3,8 ml/kg mc./min. w porównaniu z 5,9–6,7 ml/kg mc./min.). U noworodków klirens milrinonu wynosi około 1,64 ml/kg mc./min., a u wcześniaków jest jeszcze niższy (0,64 ml/kg mc./min.).

Milrinon ma średni końcowy okres półtrwania wynoszący od 2 do 4 godzin u niemowląt i dzieci oraz 10 godzin u wcześniaków.

Na tej podstawie stwierdzono, że optymalna dawka milrinonu, w wyniku podania której można uzyskać stężenia w osoczu powyżej progu farmakodynamicznej skuteczności, jest większa dla dzieci i młodzieży niż dla dorosłych. Jednakże u wcześniaków optymalna dawka do uzyskania stężeń w osoczu powyżej progu skuteczności farmakodynamicznej wydaje się być niższa niż dla dzieci.

Przetrwiał przewód tętniczy:

Milrinon jest eliminowany na drodze wydalania nerkowego, a jego objętość dystrybucji jest ograniczona do przestrzeni pozakomórkowej. Sugeruje to, że objętość płynów oraz zmiany hemodynamiczne związane z przetrwiałym przewodem tętniczym mogą mieć wpływ na dystrybucję i wydalanie milrinonu (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.2).

Metabolizm i wydalanie

U ludzi milrinon jest głównie wydalany z moczem. Najważniejszymi produktami wydalonymi u ludzi są milrinon (83%) oraz jego metabolit O-glukuronian (12%). U osób zdrowych wydalanie milrinonu w

moczu odbywa się szybko; około 60% podanej dawki jest wydalane w ciągu dwóch godzin od podania, a około 90% po ośmiu godzinach od podania. Średni klirens nerkowy milrinonu po podaniu dożylnym wynosi około 0,3 l/min., co wskazuje na czynne wydalanie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

U myszy dawka LD₅₀ po podaniu doustnym wynosi 137 mg/kg mc. dla samców i 170 mg/kg mc. dla samic. U szczurów dawka LD₅₀ dla samców wynosiła 91 mg/kg mc., a dla samic 153 mg/kg mc. U królików po podaniu dożylnym milrinonu występowało ogniskowe krwawienie nasierdziowe i wsierdziowe oraz ogniskowe zwłóknienie mięśnia sercowego (szczególnie mięśnia brodawkowatego i okolic wsierdzia).

Toksyczność podostra

Toksyczność podostrą badano na szczurach i psach. We wszystkich grupach leczonych psów występowały krwotoki wsierdziowe i zwłóknienie mięśnia sercowego po skumulowanym i frakcjonowanym podaniu milrinonu w dawkach nieco przekraczających dawkę terapeutyczną.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Po doustnym i dożylnym podaniu milrinonu szczurom, psom i małpom, w dawkach odpowiednio: terapeutycznych lub nieznacznie przekraczających dawki terapeutyczne, obserwowano zwyrodnienie mięśnia sercowego, zwłóknienie oraz krwotoki podwsierdziowe, szczególnie w okolicy mięśnia brodawkowatego lewej komory. Zmiany w tętnicach wieńcowych, cechujące się okołotętnicznym obrzękiem i stanem zapalnym, obserwowano wyłącznie u psów.

Rakotwórczość

W badaniach długoterminowych nie odnotowano działania rakotwórczego u szczurów i myszy. U szczurów występowały krwotoki wsierdziowe, a także martwica i zwłóknienie mięśnia sercowego. U myszy stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe i zwłóknienie mięśnia sercowego po podaniu najwyższej dawki. U myszy stwierdzono też zmiany martwicze i owrzodzenia żołądka.

Mutagenność

Szczegółowe badania mutagenności w warunkach *in vitro* i *in vivo* dały wynik ujemny.

Płodność i toksyczność reprodukcyjna

Milrinon nie wykazywał wpływu na płodność samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 40-krotnie przekraczających dawki terapeutyczne dla ludzi.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów i królików nie stwierdzono działania teratogennego po podaniu dawek przekraczających 10-krotnie typową dawkę terapeutyczną dla ludzi (dla dawek podawanych doustnie) i 2,5-krotnie (dla dawek podawanych dożylnie).

W badaniu trójpokoleniowym (pokolenie P, F1, F2) na szczurach leczonych milrinonem podawanym doustnie nie stwierdzono wpływu na rozwój zwierząt i ich zdolności reprodukcyjne, co dotyczyło zarówno matek, jak i miotu, nawet po podaniu najwyższej dawki (40-krotnie przekraczającej typową dawkę terapeutyczną dla ludzi).

Ekspozycja zarodka lub płodu w stosunku do stężenia w surowicy matki

Przenikanie milrinonu przez łożysko do płodu udokumentowano w badaniu u ciężarnych małp, którym dożylnie podawano dawki dla ludzi. Stosunek stężenia w surowicy matki do stężenia w surowicy płodu wynosił 4:1.

Młode zwierzęta:

Przeprowadzono badanie przedkliniczne oceniające wpływ inhibitorów PDE 3 na rozszerzenie przewodu tętniczego u młodych szczurów urodzonych w terminie i różnic w działaniu u dojrzałych i niedojrzałych płodach szczura. Pourodzeniowe rozszerzanie przewodu tętniczego przez milrinon było badane z zastosowaniem trzech dawek (10, 1 i 0,1 mg/kg mc.).

Rozszerzający wpływ milrinonu na płodowy przewod tętniczy po jego zwężeniu przy użyciu indometacyny był badany poprzez równoczesne podanie milrinonu (10, 1 i 0,1 mg/kg mc.) i indometacyny (10 mg/kg mc.) ciężarnym samicom szczura w 21. dniu ciąży (płód dojrzały) i w 19. dniu ciąży (płód niedojrzały). W tym badaniu *in vivo* wykazano, że milrinon powoduje zależne od dawki rozszerzenie przewodu tętniczego u płodów oraz zwężenie przewodu tętniczego u młodych szczurów po urodzeniu.

Działanie rozszerzające było silniejsze po wstrzyknięciu leku bezpośrednio po urodzeniu w porównaniu z podaniem 1 godzinę po urodzeniu. Dodatkowo badanie wykazało, że niedojrzały przewod tętniczy jest bardziej wrażliwy na działanie milrinonu niż dojrzały (patrz część 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas (L)-mlekowy

Glukoza

Woda do wstrzykiwań

Kwas mlekowy (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Podawanie furosemidu lub bumetanidu i milrinonu tą samą linią do infuzji dożylnych powoduje wytrącenie osadu. Do rozcieńczania nie należy stosować wodorowęglanu sodu do infuzji dożylnych.

W związku z brakiem badań zgodności, produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami.

6.3 Okres ważności

3 lata dla zamkniętego produktu leczniczego.

Po rozcieńczeniu: Roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 20°C do 25°C gdy rozcieńczono go 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do infuzji. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zastosowany natychmiast, chyba że metoda rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik.

Nie przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Milrinone Zentiva, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji jest dostępny w fiolkach z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutylowej z uszczelnieniem typu *flip off* w tekturowym pudełku. Każda fiołka zawiera 10 ml roztworu.

Dostępne wielkości opakowań: 1 lub 10 fiołek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja rozcieńczania i podawania

Roztwory do infuzji należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Do przygotowania roztworów do infuzji należy użyć następujących rozcieńczalników:

- 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji
- 5% roztwór glukozy do infuzji

Dawka początkowa

Dawka początkowa wynosi 50 mikrogramów (0,05 mg) milrinonu/kg i jest podawana w powolnym wlewie przez co najmniej 10 minut. Następnie zwykle podaje się dawkę podtrzymującą we wlewie ciągłym.

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca zwykle wynosi 0,5 mikrogramów milrinonu/kg mc./min. Może jednak mieścić się w zakresie od 0,375 mikrogramów milrinonu/kg mc./min. do 0,75 mikrograma milrinonu/kg mc./min.

Aby podać dawkę podtrzymującą, należy przygotować roztwór do infuzji zawierający 200 mikrogramów milrinonu/ml. Przygotowuje się ją przez dodanie 40 ml roztworu nośnikowego do 10 ml nierozcieńczonego roztworu milrinonu do wstrzykiwań. Roztworem nośnikowym mogą być: 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy do infuzji.

Szybkości podawania:

Dorośli

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące szybkości podawania infuzji podtrzymującej na podstawie roztworu zawierającego 200 mikrogramów milrinonu na ml.

Dawka podtrzymująca (mikrogram/kg mc./min.)	Szybkość infuzji* (mililitr/kg mc./godz.)
0,375	0,11
0,400	0,12
0,500	0,15
0,600	0,18
0,700	0,21
0,750	0,22

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zalecane są następujące szybkości infuzji podtrzymującej z użyciem roztworu do infuzji opisanego powyżej.

Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²),	Dawka podtrzymująca (mikrogram/kg mc./min.)	Szybkość infuzji* (mililitr/kg mc./godz.)
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

Szybkość infuzji należy dostosować na podstawie odpowiedzi hemodynamicznej, patrz punkt 4.2. Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku i należy je wyrzucić natychmiast po pierwszym użyciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10,
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO