

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COROTROPE, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg milrynonu (*Milrinonum*).

1 ampułka 10 ml zawiera 10 mg milrynonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

COROTROPE jest przeznaczony do krótkotrwałej terapii dożylną niewydolności krążenia, w tym zespołów małego rzutu po operacjach kardiochirurgicznych.

U dzieci produkt leczniczy Corotrope jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 35 godzin) ciężkiej zastoinowej niewydolności serca niereagującej na konwencjonalne leczenie podtrzymujące (glikozydy, 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 milrynonem rozpoczyna się dawką nasycającą, podając następnie dawkę podtrzymującą w infuzji ciągłej według poniższego schematu.

W razie konieczności, podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Corotrope z innym leczeniem przeciwnadciśnieniowym należy odpowiednio dostosować dawkowanie.

Dorośli

Dawka nasycająca: 50 µg/kg mc. podane powoli dożylnie przez co najmniej 10 minut.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkę nasycającą milrynonu (dla stężenia 1 mg/ml) w mililitrach w przeliczeniu na masę ciała pacjenta (kg).

DAWKA NASYCAJĄCA (ml)

(dla stężenia 1 mg/ml)

Masa ciała pacjenta (kg) a dawka nasycająca milrynonu (ml)										
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

Dawkę nasycającą można podawać w postaci nierozcieńczonej, jednak rozcieńczenie do zaokrąglonej objętości całkowitej wynoszącej 10 ml lub 20 ml może ułatwić obserwację natężenia infuzji (w czasie 10 minut).

Do rozcieńczenia zawartości ampułki można użyć następujących roztworów: 0,45% chlorku sodu, 0,9% chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Produktu leczniczego Corotrope nie należy rozcieńczać wodorowęglanem sodu. Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Dawka podtrzymująca: 0,375 do 0,75 µg/kg mc./min zgodnie z poniższą tabelą. Szybkość podawania należy dostosować do odpowiedzi hemodynamicznej i klinicznej. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 1,13 mg/kg mc. Można podawać roztwory o różnych stężeniach, w zależności od zapotrzebowania pacjenta na płyny.

DAWKA PODTRZYMUJĄCA

	Szybkość podawania	Całkowita dawka dobową
Minimum	0,375 µg/kg mc./min	0,59 mg/kg
Standardowo	0,50 µg/kg mc./min	0,77 mg/kg
Maksymalnie	0,75 µg/kg mc./min	1,13 mg/kg

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkowanie produktu (patrz punkt 4.4.). Dane uzyskane na podstawie badań przeprowadzonych u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ale bez cech niewydolności krążenia wykazały, że w przypadku niewydolności nerek okres półtrwania milrynonu w surowicy ulega znacznemu wydłużeniu.

Nie ma potrzeby zmiany dawki początkowej, ale dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć zgodnie z poniższą tabelą:

Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m ²)	Szybkość podawania (µg/kg mc./min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

Czas trwania leczenia należy dostosować do obserwowanej poprawy stanu pacjenta.

Nie stosować dłużej niż przez 5 dni.

Dzieci i młodzież

W opublikowanych badaniach dawki stosowane u niemowląt i dzieci były następujące:

- dożylna dawka nasycająca: 50 do 75 µg/kg mc. podawane w ciągu 30 do 60 minut.
- ciągła infuzja dożylna: należy rozpocząć w oparciu o odpowiedź hemodynamiczną i uwzględniając możliwy początek wystąpienia działań niepożądanych pomiędzy 0,25 do 0,75 µg/kg mc./min przez okres do 35 godzin.

W badaniach klinicznych dotyczących zespołu małego rzutu serca u niemowląt i dzieci poniżej 6 lat po operacji naprawczej wrodzonej wady serca dawka nasycająca 75 µg/kg podawana w ciągu 60 minut, a następnie dawka 0,75 µg/kg mc./min podawana w infuzji przez 35 godzin istotnie zmniejszyły ryzyko rozwoju zespołu małego rzutu serca.

Należy wziąć pod uwagę wyniki badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zaburzona czynność nerek:

Ze względu na brak danych, stosowanie milrynonu nie jest zalecane u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (więcej informacji patrz punkt 4.4).

Przetrwały przewód tętniczy:

W przypadku, gdy pożądane jest zastosowanie milrynonu u wcześniaków i noworodków z przetrwałym przewodem tętniczym lub zagrożonych wystąpieniem przetrwałego przewodu tętniczego, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.2 i 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych zaleceń dla pacjentów w podeszłym wieku. Nie zaobserwowano związku między częstością występowania objawów niepożądanych a wiekiem pacjenta. Kontrolowane badania farmakokinetyczne nie ujawniły związanych z wiekiem różnic w dystrybucji i wydalaniu milrynonu.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór w ampułce jest bezbarwny i klarowny.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na milrynon lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciężka hipowolemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Podczas leczenia milrynonem należy dokładnie monitorować ciśnienie krwi, częstość akcji serca, stan kliniczny, EKG, równowagę płynową, elektrolity i czynność nerek (np. stężenie kreatyniny w surowicy krwi).

U pacjentów z ciężką postacią zwężenia zastawki aorty lub tętnicy płucnej oraz z przerostowym zwężeniem podzastawkowym aorty, milrynon nie może zastąpić chirurgicznego usunięcia zwężenia. Tak jak inne leki o działaniu inotropowym dodatnim i (lub) rozszerzającym naczynia krwionośne może nasilać objawy zwężenia drogi odpływu krwi u pacjentów z przerostowym zwężeniem podzastawkowym aorty.

Stosowanie leku o działaniu inotropowym dodatnim, jakim jest milrynon, w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego może prowadzić do niepożądanego zwiększenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy (MVO_2). W związku z tym u pacjentów w ostrej fazie zawału serca należy zachować dużą ostrożność w podawaniu milrynonu. Milrynon nie zwiększa MVO_2 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Milrynon może wywołać spadek ciśnienia tętniczego krwi na skutek rozszerzenia naczyń krwionośnych. W związku z tym, należy zachować ostrożność stosując milrynon u pacjentów, u których przed włączeniem leczenia stwierdza się obniżone ciśnienie tętnicze krwi. U pacjentów, u których w czasie leczenia milrynonem wystąpi nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Stosowanie produktu leczniczego należy wznowić z mniejszą częstością infuzji, po uzyskaniu prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi.

W czasie leczenia u pacjentów z grupy dużego ryzyka obserwowano komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu serca. U niektórych pacjentów milrynon zwiększał częstość komorowych skurczów dodatkowych, w tym częstoskurczu komorowego.

Ponieważ skłonność do zaburzeń rytmu spowodowana niewydolnością krążenia może być zwiększona podczas stosowania wielu produktów leczniczych lub ich skojarzeń, pacjenci leczeni milrynonem powinni być w czasie podawania produktu dokładnie monitorowani (częstość akcji serca, objawy kliniczne, EKG, gospodarka wodno-elektrolitowa i czynność nerek).

Milrynon powoduje zwiększenie przewodnictwa przedsionkowo – komorowego. U pacjentów z trzepotaniem i migotaniem przedsionków milrynon może zwiększyć częstość rytmu komór. U tych pacjentów należy rozważyć wstępne podanie naparstnicy lub innych leków wydłużających czas przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym.

W przypadku, gdy przyczyną znacznego obniżenia ciśnienia napływu krwi do komór może być stosowane ostatnio intensywne leczenie moczopędne, milrynon należy podawać ostrożnie, kontrolując ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca i objawy kliniczne.

W czasie leczenia milrynonem należy kontrolować gospodarkę wodno-elektrolitową i stężenie kreatyniny w surowicy krwi. Nasilenie diurezy spowodowane zwiększeniem objętości minutowej serca może spowodować konieczność zmniejszenia dawek środków moczopędnych.

Utrata potasu związana z nasileniem diurezy może predysponować pacjentów, szczególnie - leczonych glikozydami naparstnicy do zaburzeń rytmu serca. Dlatego, hipokaliemię należy wyrównywać przed i w trakcie leczenia milrynonem.

U pacjentów z niewydolnością serca często obserwuje się obniżony poziom hemoglobiny, również niedokrwistość. W związku z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii lub niedokrwistości, należy ściśle monitorować odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z obniżonym stężeniem płytek krwi lub hemoglobiny.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy dostosować dawkowanie produktu (patrz punkt 4.2.).

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania milrynonu w infuzji przez okres dłuższy niż 48 godzin.

Obserwowano przypadki odczynów w miejscu podania (patrz punkt 4.8). Dlatego należy starannie obserwować miejsce podania, aby unikać podania pozanaczyniowego.

Nie ma specjalnych zaleceń dla pacjentów w podeszłym wieku. Nie zaobserwowano związku między częstością występowania objawów niepożądanych a wiekiem pacjenta. Kontrolowane badania farmakokinetyczne nie ujawniły związanych z wiekiem różnic w dystrybucji i wydalaniu milrynonu.

Dzieci i młodzież

Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności należy wziąć pod uwagę dodatkowo, oprócz tych opisanych u dorosłych.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci, milrynon wydawał się opóźniać zamykanie przewodu tętniczego. Dlatego, należy ocenić stosunek korzyści terapeutycznych do potencjalnego ryzyka (patrz punkt 4.8).

U noworodków po operacjach na otwartym sercu w czasie leczenia produktem leczniczym Corotrope, monitorowanie powinno obejmować ocenę tętna i rytmu serca, ciśnienia tętniczego w krążeniu

ogólnym poprzez cewnik w tętnicy pępowinowej lub cewnik obwodowy, centralnego ciśnienia żylnego, wskaźnika sercowego, rzutu serca, oporu naczyniowego w krążeniu ogólnym, ciśnienia w tętnicy płucnej oraz ciśnienia w przedsionkach serca. Należy wykonać następujące badania laboratoryjne: liczba płytek krwi, stężenie potasu w surowicy, badania czynnościowe wątroby i nerek. Częstotliwość oceny zależy od wartości wyjściowych; konieczna jest ocena reakcji noworodka na zmiany w terapii.

W literaturze fachowej opisano, że u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek klirens milrynonu był w istotny sposób zmniejszony i występowały klinicznie istotne działania niepożądane, jednakże nie została określona konkretna wartość klirensu kreatyniny, przy której należy dokonać modyfikacji dawkowania u tych pacjentów. W związku z tym stosowanie milrynonu w tej populacji nie jest zalecane (patrz punkt 4.2).

U dzieci i młodzieży należy rozpocząć stosowanie milrynonu tylko wtedy, gdy pacjent jest stabilny hemodynamicznie.

Należy zachować ostrożność u noworodków z czynnikami ryzyka krwawienia dokomorowego (tj. u wcześniaków, noworodków o niskiej masie urodzeniowej), ponieważ milrynon może powodować trombocytopenię. W badaniach klinicznych w populacji dzieci i młodzieży, ryzyko trombocytopenii istotnie wzrastało wraz z czasem trwania infuzji. Dane kliniczne sugerują, że trombocytopenia związana ze stosowaniem milrynonu występuje częściej u dzieci niż u dorosłych (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych milrynon wydawał się zwalniać zamykanie przewodu tętniczego w populacji dzieci. Dlatego w przypadkach, gdy pożądane jest zastosowanie milrynonu u wcześniaków i noworodków z przetrwałym przewodem tętniczym lub zagrożonych wystąpieniem przetrwałego przewodu tętniczego, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka wynikające z zastosowania produktu leczniczego Corotrope (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.2 i 5.3).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w ampułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wstrzyknięcie furosemidu lub bumetanidu i milrynonu do tego samego zestawu do wstrzykiwań dożylnych powoduje wytrącenie osadu. Tak więc furosemidu ani bumetanidu nie należy podawać z milrynonem tym samym zestawem kroplówkowym.

Nie należy rozcieńczać milrynonu w roztworze wodorowęglanu sodu (patrz punkt 6.2.).

Ze względu na ograniczone dane dotyczące interakcji nie należy mieszać produktu leczniczego Corotrope z innymi lekami.

Podczas podawania milrynonu należy ściśle monitorować zaburzenia wodno-elektrolitowe oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi. Poprawa rzutu serca i w konsekwencji diurezy może wymagać zmniejszenia dawkowania leku moczopędnego.

Utrata potasu spowodowana wzmożoną diurezą, może predysponować pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy do występowania zaburzeń rytmu serca. W związku z tym, przed włączeniem produktu leczniczego Corotrope lub w trakcie jego stosowania należy uzupełniać potas.

Równoczesne stosowanie innych leków o działaniu inotropowym nasila dodatni efekt inotropowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i płodność

Mimo, że w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono szkodliwego działania leku na płód ani też szkodliwego wpływu na reprodukcję, nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania milrynonu u kobiet w ciąży. Milrynon może być stosowany w ciąży, w przypadku gdy spodziewane korzyści przeważają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania milrynonu do mleka kobiecego. Milrynon może być stosowany w okresie karmienia piersią, w przypadku gdy spodziewane korzyści przeważają potencjalne ryzyko.

4.7 Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Corotrope na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, a częstość ich występowania jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: trombocytopenia*

Częstość nieznana: zmniejszenie stężenia czerwonych krwinek i (lub) hemoglobiny

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hipokaliemia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, na ogół łagodne lub o umiarkowanym nasileniu.

Niezbyt często: drżenia

Zaburzenia serca

Często: komorowe skurcze dodatkowe, nieutrwalony lub utrwalony częstoskurcz komorowy (patrz punkt 4.4), nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze

Niezbyt często: migotanie komór, dławica piersiowa - bóle w klatce piersiowej

Bardzo rzadko: zaburzenia typu *torsade de pointes*

Częstość występowania zarówno komorowych jak i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca nie była związana z dawką produktu i stężeniem milrynonu we krwi. Zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca są często związane z pewnymi stanami, takimi jak występujące wcześniej zaburzenia rytmu serca, zaburzenia metaboliczne (np. hipokaliemia), nieprawidłowe stężenie digoksyny we krwi i założenie cewnika. Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że zaburzenia rytmu serca związane ze stosowaniem milrynonu występują rzadziej u dzieci niż u dorosłych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: reakcje skórne, takie jak wysypka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: niewydolność nerek, wtórna do współistniejącego niedociśnienia tętniczego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: odczyn w miejscu podania infuzji

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Dzieci i młodzież

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: krwawienie dokomorowe (patrz punkt 4.4)

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Częstość nieznana: przetrwały przewod tętniczy *** (patrz punkt 4.2, 4.4, 5.2 i 5.3)

*** Ciężkie następstwa przetrwałego przewodu tętniczego są związane z występującym jednocześnie nadmiernym przepływem krwi przez płuca, powodującym obrzęk płuc i krwotok, oraz zmniejszoną perfuzją narządów, powodującą krwawienie dokomorowe i martwicze zapalenie jelit, co, jak opisano w literaturze, może kończyć się zgonem.

Nie są jeszcze dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Corotrope u dzieci i młodzieży.

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>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie dużych dawek milrynonu może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego i zaburzenia rytmu serca.

W takich przypadkach podawanie milrynonu należy przerwać aż do ustabilizowania się stanu klinicznego pacjenta. Specyficzne antidotum nie jest znane. Należy zastosować leczenie objawowe oraz stosować środki wspomagające układ krążenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki pobudzające pracę serca, z wyłączeniem glikozydów nasercowych; inhibitory fosfodiesterazy.

Kod ATC: C 01 CE 02

Milrynon jest syntetycznym związkiem o działaniu inotropowym dodatnim i rozszerzającym naczynia krwionośne. Mechanizm działania milrynonu polega na selektywnym hamowaniu izoenzymu fosfodiesterazy cyklicznego AMP (frakcja III, PDE III lub CGI-PDE). W wyniku zahamowania przez milrynon hydrolizy c-AMP zwiększa się jego stężenie w mięśniu sercowym i błonie mięśniowej naczyń. Zwiększone stężenie c-AMP zwiększa dostępność zjonizowanego wapnia w kardiomiocytach podczas skurczu i przyspiesza jego wewnątrzkomórkowe przemieszczenia w czasie skurczu, jak też zmniejsza dostępność wapnia w komórkach mięśni gładkich naczyń i powoduje ich rozkurcz. Milrynon nie zwiększa wrażliwości białek włókien mięśniowych na wapń. Milrynon nie wchodzi w reakcję z adrenergicznymi receptorami beta ani nie hamuje zależnej od ATP pompy sodowo-potasowej, jak czynią to glikozydy naparstnicy. Aktywność inotropowa jest zachowana w obecności inotropowych stężeń dopaminy oraz ouabainy.

Badania właściwości farmakodynamicznych, przeprowadzone z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności komór, wykazały bezpośredni wpływ leku na kurczliwość, to znaczy dodatnie działanie inotropowe, jak również bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia. Przerwanie stosowania leków sympatykomimetycznych może także przyczynić się do nasilenia uogólnionego działania rozszerzającego naczynia u leczonych pacjentów.

Przy stężeniach milrynonu w osoczu krwi w zakresie od 100 do 300 ng/ml obserwowano zarówno działanie inotropowe, jak i działanie rozszerzające naczynia.

U pacjentów z zaburzeniem czynności mięśnia sercowego podanie mleczanu milrynonu we wstrzyknięciu, w dawce nasycającej, szybko powoduje znaczącą poprawę pojemności minutowej serca, ciśnienia zaklinowania w naczyniach włosowatych płuc oraz poprawę obwodowego oporu naczyniowego. Jednocześnie dochodzi jedynie do niewielkich zmian częstotliwości rytmu serca (nieznaczne zwiększenie) oraz ciśnienia tętniczego krwi (nieznaczne obniżenie). Dawki podawane wynosiły od 12,5 do 125 µg/kg. Podawano je z szybkością 100 µg/s. Poprawa parametrów hemodynamicznych zachodziła bez zwiększenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy.

Milrynon zmniejsza opór w krążeniu płucnym.

Oprócz zwiększania kurczliwości mięśnia sercowego, milrynon poprawia czynność rozkurczową, na co wskazuje poprawa relaksacji mięśnia lewej komory w okresie rozkurczowym.

Uwagi ogólne

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem 189 pacjentów z niewydolnością serca, zaprojektowanym w celu określenia dawki terapeutycznej mleczanu milrynonu, początkowo podawano dawkę nasycającą, a następnie produkt w infuzji podtrzymującym. Stwierdzono początkowo niewielkie zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. ejection fraction, EF%). Wynosiło ono odpowiednio 25%, 38% i 42% przy testowanych dawkach 37,5 µg/kg/0,375 µg/kg/min (n=26), 50 µg/kg/0,5 µg/kg/min (n=95) oraz 75 µg/kg/0,75 µg/kg/min (n=15).

Stwierdzono znaczne zmniejszenie ciśnienia zaklinowania w naczyniach włosowatych płuc, o odpowiednio 17%, 21% i 36%. Równocześnie stwierdzono znaczne obniżenie układowego oporu naczyniowego o odpowiednio 17%, 21% i 37%. Dawka podtrzymująca 25 µg/kg/min była nieskuteczna (n=53 pacjentów). U znacznej większości pacjentów stwierdzono poprawę czynności hemodynamicznej w ciągu pierwszych 5 oraz 15 minut po rozpoczęciu leczenia.

Ogólnie nie stwierdzono zmiany częstotliwości akcji serca (odpowiednio zwiększenie 3,3% i 10%). Średnie ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się o maksymalnie 5% przy stosowaniu dwóch mniejszych dawek oraz 17% przy stosowaniu produktu w największej dawce. U znacznej większości pacjentów stosowano równocześnie inne leki, w tym leki moczopędne oraz pochodne naparstnicy.

Pacjenci byli obserwowani przez okres 48 godzin (mniejsza liczba pacjentów była obserwowana przez 72 godziny). Stwierdzono poprawę czynności hemodynamicznej bez cech zmniejszania się siły działania farmakologicznego (bez cech zjawiska tachyfilaksji).

Poprawa czynności hemodynamicznej była związana z poprawą w zakresie objawów klinicznych.

Przeprowadzono dwa dodatkowe badania kliniczne z udziałem odpowiednio 40 i 105 pacjentów z niewydolnością serca. W badaniach tych uzyskano podobne wyniki, jak w badaniu opisywanym powyżej.

Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi pacjenta. Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali mleczan milrynonu w postaci infuzji przez okres 5 dni.

Mleczan milrynonu ma korzystny wpływ na parametry hemodynamiczne u pacjentów przyjmujących produkty naparstnicy. Lek ten nie powoduje objawów zatrucia naparstnicą.

Choroba niedokrwienna serca

Przewlekła: u pacjentów z wtórną niewydolnością serca w przebiegu choroby niedokrwiennej serca mleczan milrynonu poprawia czynność lewej komory, nie wywołując objawów podmiotowych lub zmian elektrokardiograficznych związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego.

W grupie 20 pacjentów ze stabilną dławicą piersiową i ograniczoną tolerancją na wysiłek, bez objawów niewydolności serca, mleczan milrynonu nie powodował nasilenia dławicy. Stwierdzono poprawę tolerancji na wysiłek, ale nie określono efektu placebo związanego z przyjmowaniem produktu.

Ostra: w badaniu z udziałem 101 pacjentów z niewydolnością serca w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego mleczan milrynonu podawany w standardowej dawce poprawiał czynność serca. Niemniej jednak, podawanie milrynonu w ostrym stadium zawału mięśnia sercowego należy starannie rozważyć (patrz punkt 4.4.1)

Kardiochirurgia

W badaniu z udziałem 99 pacjentów z ostrą niewydolnością serca po zabiegu operacyjnym na sercu, mleczan milrynonu w takich samych dawkach, jakie okazały się skuteczne w leczeniu pacjentów niepoddawanych leczeniu operacyjnemu, powodował bardzo znaczne zwiększenie frakcji wyrzutowej, w zakresie od 34% do 44% w okresie 60 minut, a także zmniejszenie ciśnienia zaklinowania w naczyniach włosowatych płuc oraz obwodowego oporu naczyniowego. Zmiany te obserwowano we wszystkich przypadkach przez cały okres 12 godzin leczenia. Jak się wydaje, częstotliwość akcji serca zwiększa się a ciśnienie krwi zmniejsza się, jednak zmiany te były łagodne i nie miały znaczenia klinicznego.

Podobne wyniki uzyskano w dodatkowym badaniu klinicznym z udziałem 60 pacjentów z nieprawidłową pojemnością minutową serca po zabiegu z krążeniem pozaustrojowym, który przebiegał prawidłowo.

W badaniu z podwójnie ślepą próbą 30 pacjentów z ryzykiem niewydolności serca po stosowaniu krążenia pozaustrojowego podzielono losowo na dwie grupy. W jednej grupie 15 pacjentów przyjmowało milrynon a w drugiej grupie 15 pacjentów przyjmowało placebo. Pacjenci otrzymywali badany lek 15 minut przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego. W grupie pacjentów, którzy przyjmowali mleczan milrynonu, uzyskano dobre wyniki po stosowaniu krążenia pozaustrojowego.

Natomiast w grupie pacjentów, którzy otrzymywali placebo, konieczne było podawanie dodatkowych leków w celu skutecznego przeprowadzenia krążenia pozaustrojowego.

Dzieci i młodzież

W piśmiennictwie naukowym opisano badania kliniczne z udziałem pacjentów leczonych z powodu zespołu niskiego rzutu po operacji kardiochirurgicznej, wstrząsu septycznego lub nadciśnienia płucnego. Zazwyczaj stosowane dawkowanie obejmowało dawkę nasycającą, która wynosiła od 50 do 75 $\mu\text{g/kg}$ mc. podawaną przez 30 do 60 minut, a następnie od 0,25 do 0,75 $\mu\text{g/kg}$ mc. /min w ciągłej infuzji dożylniej przez okres do 35 godzin. W omawianych badaniach milrynon spowodował zwiększenie rzutu serca, zmniejszenie ciśnienia napełniania serca oraz zmniejszenie oporu naczyniowego w krążeniu ogólnym i płucnym, przy minimalnych zmianach częstotliwości rytmu serca i zużycia tlenu przez mięsień sercowy.

Wyniki badań nad dłuższym stosowaniem milrynonu nie są wystarczające, aby zalecać podawanie milrynonu przez okres dłuższy niż 35 godzin.

W niektórych badaniach oceniono stosowanie milrynonu u dzieci i młodzieży z niehiperdynamiczną formą wstrząsu septycznego (Barton i in., 1996; Lindsay i in., 1998); wpływ milrynonu na pooperacyjne nadciśnienie płucne po chirurgicznej korekcji wad w tetralogii Fallota (Chu i in., 2000); wpływ jednoczesnego zastosowania tlenu azotu i milrynonu na krążenie płucne po operacji Fontana (Cai i wsp., 2008).

Wyniki tych badań były niejednoznaczne, dlatego nie można zalecić stosowania milrynonu w wymienionych wskazaniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu dożylnym 12,5 do 125 $\mu\text{g/kg}$ mc. w grupie pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono następujące parametry farmakokinetyczne milrynonu:

- objętość dystrybucji 0,38 l/kg mc.;
- okres półtrwania w fazie eliminacji 2,3 godziny;
- klirens 0,13 l/kg mc./godz.

Po podaniu milrynonu we infuzji dożylniej z szybkością 0,20 do 0,70 $\mu\text{g/kg/min}$ u pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono następujące parametry farmakokinetyczne:

- objętość dystrybucji około 0,45 l/kg mc.;
- okres półtrwania w fazie eliminacji 2,6 godz.;
- klirens 0,14 l/kg mc./godz.

Te parametry farmakokinetyczne nie były zależne od dawki. Wartość parametru farmakokinetycznego AUC była zależna od dawki.

Wykazano (metodą ultrawiwowania), że milrynon wiąże się z białkami osocza w ponad 70%. Osiąga on stężenie w osoczu krwi 70 do 400 ng/ml.

Milrynon jest wydalany głównie w moczu. Po podaniu doustnym 83% milrynonu występuje w moczu w postaci niezmienionej, a 12% ma postać O-glukuronianu.

U zdrowych osób wydalenie milrynonu w moczu odbywa się szybko; około 60% podanej dawki jest wydalone w ciągu 2 godzin i około 90% po 8 godzinach od podania.

Klirens nerkowy milrynonu wynosi około 0,3 l/min. Wskazuje to na czynne wydalenie przez nerki.

Dzieci i młodzież

Milrynon jest szybciej eliminowany z ustroju dzieci niż dorosłych, jednak niemowlęta mają istotnie niższy klirens niż dzieci, a klirens u wcześniaków jest jeszcze niższy. Z powodu szybszego klirensu stężenia osoczowe milrynonu w stanie stacjonarnym były niższe u dzieci niż u dorosłych. U dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek osoczowe stężenia milrynonu w stanie stacjonarnym po

6–12 godzinach ciągłej infuzji z szybkością 0,5 do 0,75 µg/kg mc./min wynosiły około 100–300 ng/ml.

Po infuzji dożylniej z szybkością 0,5 do 0,75 µg/kg mc./min u noworodków, niemowląt i dzieci po operacji kardiochirurgicznej na otwartym sercu, objętość dystrybucji milrynonu wynosi od 0,35 do 0,9 l/kg mc. bez istotnych różnic w poszczególnych grupach wiekowych. U wcześniaków urodzonych długo przed wyznaczonym terminem, po infuzji dożylniej milrynonu z szybkością 0,5 µg/kg mc./min, podanego w celu zapobieżenia wpływowi krwi z krążenia ogólnego po urodzeniu, objętość dystrybucji milrynonu wynosi około 0,5 l/kg mc.

W kilku badaniach farmakokinetycznych wykazano, że u dzieci i młodzieży klirens leku wzrasta wraz z wiekiem pacjenta. Niemowlęta mają istotnie niższy klirens (3,4–3,8 ml/kg mc./min) niż dzieci (5,9–6,7 ml/kg/min). U noworodków klirens milrynonu wynosił około 1,64 ml/kg mc./min, a u wcześniaków był jeszcze niższy (0,64 ml/kg mc./min).

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

Stwierdzono, że optymalna dawka, w wyniku podania której uzyskiwano stężenia milrynonu w osoczu powyżej progu farmakodynamicznej skuteczności, dla dzieci i młodzieży jest większa niż dla dorosłych, przy czym powyżej zdefiniowana optymalna dawka dla wcześniaków jest mniejsza niż dla dzieci.

Przetrwiał przewód tętniczy:

Milrynon jest eliminowany na drodze wydzielania nerkowego, a jego objętość dystrybucji jest ograniczona do przestrzeni pozakomórkowej, co sugeruje, że nadmiar płynów oraz zmiany hemodynamiczne związane z przetrwiałym przewodem tętniczym mogą mieć wpływ na dystrybucję i wydzielanie milrynonu (patrz część 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Młode zwierzęta

Przeprowadzono niekliniczne badanie oceniające wpływ inhibitorów fosfodiesterazy typu 3 (ang. PDE 3, *Phosphodiesterase 3 inhibitors*) na rozszerzenie przewodu tętniczego u młodych szczurów urodzonych w terminie i różnic w porównaniu z dojrzałymi i niedojrzałymi płodami szczurzymi. Pourodzeniowe rozszerzanie przewodu tętniczego przez milrynon było badane z zastosowaniem trzech dawek (10, 1 i 0,1 mg/kg mc.). Rozszerzający wpływ milrynonu na płodowy przewód tętniczy zwężony działaniem indometacyny był badany poprzez równoczesne podanie milrynonu (10, 1 i 0,1 mg/kg) oraz indometacyny (10 mg/kg) ciężarnej samicy szczura w 21 dniu ciąży (płód dojrzały) i w 19 dniu ciąży (płód niedojrzały). Omawiane badanie *in vivo* wykazało, że milrynon powoduje zależne od dawki rozszerzenie zwężonego przewodu tętniczego u płodów szczurzych oraz młodych szczurów po urodzeniu. Działanie rozszerzające było silniejsze w przypadku wykonania iniekcji bezpośrednio po porodzie w porównaniu z wykonaniem jej 1 godzinę później. Dodatkowo badanie wykazało, że niedojrzały przewód tętniczy jest bardziej wrażliwy na działanie milrynonu niż dojrzały (patrz część 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas mlekowy

Głukoza bezwodna

Woda do wstrzykiwań

Sodu wodorotlenek i/lub kwas mlekowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wstrzyknięcie furosemidu lub bumetanidu i milrynonu do tego samego zestawu do iniekcji dożylnych powoduje wytrącenie osadu. Tak więc furosemidu ani bumetanidu nie należy podawać z milrynonem tym samym zestawem kroplówkowym.

Nie należy rozcieńczać milrynonu w roztworze wodorowęglanu sodu.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek po 10 ml z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

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

Produkty lecznicze do podawania dożylnego przed zastosowaniem należy obejrzeć i nie należy ich stosować w przypadku zauważenia strąceń lub zmiany barwy produktu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82, Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4705

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 grudnia 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 marca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO