

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

COROTROPE inj
1 mg/1 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

10 ml injekčného roztoku obsahuje 10 mg milrinónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.
Číra, bezfarebná až svetložltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá intravenózna liečba zlyhania srdca a stavov s nízkym srdcovým výdajom po kardiochirurgických výkonoch.

V pediatrickej populácii je COROTROPE inj indikovaný na krátkodobú liečbu (do 35 hodín) závažného kongestívneho zlyhania srdca neodpovedajúceho na konvenčnú udržiavaciu liečbu (glykozidy, diuretiká, vazodilatanciá a/alebo ACE inhibítory) a na krátkodobú liečbu (do 35 hodín) pediatrických pacientov s akútnym zlyhaním srdca vrátane stavov s nízkym výdajom po operácii srdca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Liečba milrinónom sa začína podaním bolusovej dávky, po ktorej nasleduje kontinuálna infúzia podľa schémy:

Začiatková dávka: 50 µg/kg telesnej hmotnosti, podávaná pomaly (10 minút).

Udržiavacia dávka: infúzia 0,375 až 0,750 µg/kg/min. Rýchlosť infúzie je potrebné upraviť podľa hemodynamickej a klinickej odpovede. Maximálna denná dávka je 1,13 mg/kg. Možno použiť roztoky rôznych koncentrácií, v závislosti od individuálneho stavu pacienta. Možno použiť niektoré z nasledujúcich roztokov: 0,45% roztok chloridu sodného, 0,9% roztok chloridu sodného alebo 5% roztok glukózy. COROTROPE inj sa nesmie riediť v intravenózne infúzii uhličitanu sodného. Dĺžka trvania liečby závisí od individuálnej odpovede pacienta. Infúzia sa však nemá podávať dlhšie ako 5 dní, zvyčajne sa podáva počas 48 až 72 hodín.

Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek: Vyžaduje sa úprava dávky. Úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek vyplýva z údajov získaných od pacientov s častou poruchou funkcie obličiek ale bez kongestívneho srdcového zlyhania, u ktorých dochádza k signifikantnému

zvýšeniu terminálneho polčasu eliminácie milrinónu. Začiatková dávka nie je ovplyvnená, ale môže byť potrebné zníženie rýchlosti infúzie pri udržiavacej dávke, v závislosti od závažnosti renálneho poškodenia (klírens kreatinínu, pozri tabuľku):

Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Rýchlosť infúzie (µg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

Podávanie

Nižšie uvedená tabuľka ukazuje závislosť množstva začiatkovej dávky v mililitroch (ml) milrinónu (1 mg/ml) od telesnej hmotnosti pacienta (kg).

ZAČIATOČNÁ DÁVKA (ml) (pri koncentrácii 1 mg/ml)

Telesná hmotnosť pacienta (kg) vs začiatkový objem milrinónu (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

Začiatková dávka sa môže podávať nezriedená, ale zriedenie v zaokrúhlenom objeme 10 ml alebo 20 ml môže zjednodušiť vizualizáciu rýchlosti injekcie (10 minútová perióda).

UDRŽIAVACIA DÁVKA (kontinuálna intravenózna infúzia)

	Rýchlosť infúzie	Celková denná dávka (24 hod)
Minimum	0,375 µg/kg/min	0,59 mg/kg
Štandard	0,50 µg/kg/min	0,77 mg/kg
Maximum	0,75 µg/kg/min	1,13 mg/kg

K vhodným roztokom patrí 0,9 % alebo 0,45 % fyziologický roztok, alebo sterilný 5 % roztok glukózy. COROTROPE inj sa nesmie riediť s uhličitanom sodným. Zriedený roztok sa musí použiť do 24 hodín.

Pediatrická populácia:

V publikovaných štúdiách boli vybrané tieto dávky pre dojčatá a deti:

- Intravenózna úvodná dávka: 50 až 75 µg/kg podávaná v priebehu 30 až 60 minút.
- Intravenózna kontinuálna infúzia: začína sa v závislosti od hemodynamickej odpovede a možného nástupu nežiaducich účinkov v rozsahu dávok 0,25 až 0,75 µg/kg/min podávaných po dobu do 35 hodín.

V klinických štúdiách týkajúcich sa syndrómu nízkeho srdcového výdaja u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov po korekčnej operácii vrodenej srdcovej vady úvodná dávka 75 µg/kg počas 60 minút, po

ktorej nasledovala infúzia 0,75 µg/kg/min po dobu 35 hodín, významne znížila riziko rozvoja syndrómu nízkeho srdcového výdaja.

Je potrebné vziať do úvahy výsledky farmakokinetických štúdií (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek:

Pre nedostatok údajov sa milrinón v pediatrickej populácii s poruchou funkcie obličiek neodporúča (ďalšie informácie sú uvedené v časti 4.4).

Ductus arteriosus apertus:

Ak je potrebné použiť milrinón u predčasne narodených detí alebo dojčiat s ductus arteriosus apertus alebo s takýmto rizikom, musí sa porovnať potreba liečby oproti potenciálnym rizikám (pozri časti 4.4, 4.8, 5.2 a 5.3).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na milrinón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Ťažká hypovolémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientov liečených milrinónom je potrebné starostlivo monitorovať a sledovať krvný tlak, frekvenciu srdca, klinický stav, elektrokardiogram, príjem a výdaj tekutín, hladiny elektrolytov a funkciu obličiek (t.j. hladinu sérového kreatinínu).

U pacientov s ťažkou stenózou aorty alebo pľúcnice, alebo subaortálnou stenózou pri hypertrofickej kardiomyopatii (KMP) nesmie byť milrinón použitý namiesto chirurgického zvládnutia obštrukcie. Podobne ako iné inotropné/vazodilatačné látky môže v týchto prípadoch zhoršiť prietok cez miesto stenózy.

Použitie pozitívne inotropných látok ako je napr. milrinón počas akútnej fázy infarktu myokardu, môže zapríčiniť nežiaduce zvýšenie spotreby kyslíka myokardom. Napriek tomu, že milrinón nezvyšuje spotrebu kyslíka myokardom u pacientov s chronickým zlyhaním srdca, u pacientov v akútnej fáze IM je potrebná zvýšená opatrnosť.

Milrinón môže vyvolať hypotenziu v dôsledku jeho vazodilatačného účinku, preto sa má podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí majú hypotenziu už pred začiatkom liečby. U pacientov s výrazným poklesom krvného tlaku po podaní milrinónu je potrebné liečbu prerušiť až do úpravy krvného tlaku. V ďalšej liečbe možno pokračovať pri zníženej rýchlosti infúzie.

U vysoko rizikovej skupiny pacientov liečených milrinónom sa môžu vyskytnúť supraventrikulárne a komorové arytmie. U niektorých pacientov môže milrinón indukovať komorovú ektopickú aktivitu vrátane nepretrvávajúcej komorovej tachykardie. Vzhľadom na potenciálne riziko arytmie, ktoré vždy existuje pri zlyhaní srdca, a ktoré sa zvyšuje podávaním ďalších liekov a ich kombinácií, je potrebné pacientov liečených milrinónom počas podávania infúzie starostlivo monitorovať.

U pacientov s flutterom alebo fibriláciou predsiení môže milrinón zrýchliť komorovú odpoveď. U týchto pacientov je vhodná predchádzajúca digitalizácia alebo podanie antiarytmík spomaľujúcich AV prevod, keďže milrinón vyvoláva mierne zrýchlenie AV prevodu.

Ak sa očakáva výrazný pokles plniaceho srdcového tlaku v dôsledku predchádzajúcej intenzívnej diuretickej terapie, musí sa milrinón podávať so zvýšenou opatrnosťou a za súčasného sledovania krvného tlaku, frekvencie srdca a klinickej symptomatológie.

Počas liečby je potrebné monitorovať tiež príjem a výdaj tekutín, hladiny elektrolytov a sérového kreatinínu. Zlepšenie minútového vývrhového objemu srdca s následným zvýšením diurézy môže vyžadovať zníženie dávok diuretík.

Straty draslíka spôsobené excesívnou diurézou môžu viesť u digitalizovaných pacientov k arytmiám. Preto je potrebné hypokaliémiu korigovať suplementáciou draslíka pred alebo počas liečby milrinómom.

Pri srdcovom zlyhaní dochádza často k zníženiu hemoglobínu, vrátane anémie. Vzhľadom na riziko trombocytopenie alebo anémie, je potrebné pozorné sledovanie príslušných laboratórnych parametrov u pacientov so zníženým počtom krvných doštičiek alebo zníženým hemoglobínom.

Nie sú skúsenosti v kontrolovaných štúdiách s infúziou milrinónu počas dlhšieho času ako 48 hodín. Boli hlásené reakcie v mieste podania infúzie pri intravenózne terapii (pozri časť 4.8). Z uvedeného dôvodu je nevyhnutné neustále pozorné monitorovanie miesta podania infúzie, aby sa predišlo nožnej extravazácii.

Neexistujú žiadne špeciálne odporúčania na podávanie milrinónu geriatrickým pacientom. Kontrolované farmakokinetické štúdie nedokázali žiadne zmeny farmakokinetiky u starších pacientov.

Pediatrická populácia:

V porovnaní s upozorneniami a opatreniami uvedenými pre dospelých je potrebné v pediatrickej populácii zvažovať aj tieto ďalšie upozornenia a opatrenia:

U novorodencov po otvorenej operácii srdca počas liečby COROTROPOM inj sa musí monitorovať aj frekvencia a rytmus srdca, systémový arteriálny krvný tlak cez katéter pupočníkovej tepny alebo cez periférny katéter, centrálny venózný tlak, srdcový index, srdcový výdaj, systémová vaskulárna rezistencia, pľúcny arteriálny tlak a atriálny tlak. Laboratórne hodnoty, ktoré sa majú sledovať: počet krvných doštičiek, sérový draslík, funkcia pečene a funkcia obličiek. Frekvencia vyhodnocovania je podmienená základnými hodnotami a je potrebné vyhodnocovať odpoveď novorodenca na zmeny v liečbe.

Literárne zdroje preukázali, že u pediatrických pacientov so zhoršenou funkciou obličiek je významné zhoršenie klirensu milrinónu a vyskytli sa klinicky významné vedľajšie účinky. Stále nie je jasná hodnota klirensu kreatinínu, pri ktorej je nutné upraviť dávky u pediatrických pacientov. Preto sa používanie milrinónu v tejto populácii neodporúča (pozri časť 4.2).

U pediatrických pacientov sa liečba milrinómom má začať iba vtedy, ak je pacient hemodynamicky stabilný.

U novorodencov s rizikovým faktorom intraventrikulárneho krvácania (t.j. predčasne narodené deti, nízka pôrodná hmotnosť) je nutná opatrnosť, nakoľko milrinón môže indukovať trombocytopeniu. V klinických štúdiách u pediatrických pacientov riziko trombocytopenie významne stúpa s časom trvania infúzie. Klinické údaje svedčia o tom, že trombocytopenia súvisiaca s milrinómom je častejšia u detí ako u dospelých (pozri časť 4.8).

V klinických štúdiách sa zistilo, že milrinón spomaľuje uzatváranie ductus arteriosus apertus v pediatrickej populácii. Preto ak je potrebné použiť milrinón u predčasne narodených detí alebo dojčiat s ductus arteriosus apertus alebo s takýmto rizikom, musí sa porovnať potreba liečby oproti potenciálnym rizikám (pozri časti 4.2, 4.8, 5.2, a 5.3).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek má byť dávka upravená (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Milrinón sa nesmie podávať v jednej infúzii s furosemidom alebo bumetanidom (pozri „Inkompatibility“), aby sa predišlo precipitácii. Rovnako sa nesmie rozpúšťať v roztoku uhličitanu sodného (pozri časť 6.2).

Počas liečby je potrebné monitorovať hladiny elektrolytov, príjem a výdaj tekutín a hladiny sérového kreatinínu. Zlepšenie minútového vývrhového objemu srdca s následným zvýšením diurézy môže vyžadovať zníženie dávok diuretík.

Straty draslíka spôsobené excesívnou diurézou môžu viesť u digitalizovaných pacientov k arytmiám. Preto je potrebné hypokaliémiu korigovať suplementáciou draslíka pred alebo počas liečby milrinónom.

Súčasný podávanie inotropných látok zvyšuje pozitívne inotropný účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Hoci štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé farmakologické účinky na plod alebo reprodukčnú toxicitu, bezpečnosť milrinónu v gravidite zatiaľ nebola stanovená. Milrinón sa smie podávať v gravidite, len ak potenciálny prínos preváži nad potenciálnym ohrozením plodu.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní milrinónu do materského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu milrinónom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky boli definované podľa databázy tried orgánových systémov a frekvencie za použitia nasledovnej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: trombocytopenia *

Neznáme: zníženie počtu červených krviniek a/alebo koncentrácie hemoglobínu

*U dojčiat a detí riziko trombocytopenie významne stúpa s časom trvania infúzie. Klinické údaje svedčia o tom, že trombocytopenia súvisiaca s milrinónom je častejšia u detí ako u dospelých (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hypokaliémia

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy

Menej časté: tremor

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: komorová ektopická aktivita, komorová tachykardia (nepretrvávajúca alebo pretrvávajúca), supraventrikulárne arytmie, hypotenzia

Menej časté: komorová fibrilácia, bolesti na hrudníku typu angíny pectoris

Veľmi zriedkavé: *torsades de pointes*

Výskyt supraventrikulárnych a komorových arytmií nesúvisí s dávkou ani hladinou milrinónu v plazme. Život ohrozujúce arytmie nie sú časté a ak sa vyskytnú, sú často spojené s určitými už existujúcimi faktormi ako sú pre-existujúce arytmie, metabolické abnormality (napr. hypokaliémia), abnormálne hladiny digoxínu alebo katetrizácia. Klinické údaje svedčia o tom, že arytmia súvisiaca s milrinónom je menej častá u detí ako u dospelých.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: bronchospazmus

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: abnormality pečeňových testov

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: reakcie kože, akými sú vyrážky

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: zlyhanie obličiek, sekundárne k súčasnej hypotenzii

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme: reakcie v mieste podania infúzie

Pediatrická populácia:

Poruchy nervového systému

Neznáme: intraventrikulárne krvácanie (pozri časť 4.4)

Vrodené, familiárne a genetické poruchy

Neznáme: ductus arteriosus apertus*** (pozri časti 4.2, 4.4, 5.2 a 5.3)

***Podľa literárnych zdrojov kritické dôsledky ductus arteriosus apertus súvisia s kombináciou nadmernej pľúcnej cirkulácie s následným pľúcny opuchom a krvácaním a zníženej orgánovej perfúzie s následným intraventrikulárnym krvácaním a nekrotizujúcou enterokolitídou s možným fatálnym koncom.

Dlhodobé údaje o bezpečnosti pre pediatrickú populáciu zatiaľ nie sú k dispozícii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky: Vysoké dávky milrinónu môžu spôsobiť hypotenziu alebo arytmie.

Liečba: Pri ich výskyte musí byť podávanie milrinónu prerušené až do stabilizácie stavu.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum, v prípade potreby je nutná symptomatická liečba vedúca k podpore krvného obehu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaká, Inhibítory fosfodiesterázy
ATC kód: C01CE02.

Mechanizmus účinku

Štúdie uskutočnené na izolovanom myokarde a cievnych tkanivách ukázali, že milrinón patrí medzi pozitívne inotropné a priamo vazodilatačne pôsobiace látky. Na experimentálnych zvieracích modeloch so zlyhaním srdca pôsobí milrinón pozitívne inotropne a vazodilatačne s miernym pozitívnym chronotropným účinkom.

Hlavným mechanizmom účinku milrinónu je inhibícia cyklického adenosínmonofosfátu /cAMP/-fosfodiesterázy /frakcie III, PDE III alebo CGI-PDE/ s prevládajúcim účinkom v myokarde a cievach. Následný vzostup koncentrácie cAMP vedie v myocytoch k vzostupu dostupnosti ionizovaného vápnika počas systoly a k rýchlejšej spotrebe Ca počas diastoly a v svalovine cievnej steny vedie k zníženiu dostupnosti vápnika a tým k jej relaxácii.

Milrinón nezvyšuje citlivosť myofibrilárnych proteínov ku kalciumu.

Milrinón nepôsobí na beta-adrenergné receptory, neinhibuje Na-K adenosíntrifosfatázovú aktivitu ako srdcové glykozidy. Jeho inotropná aktivita sa dobre udržiava v prítomnosti inotropných koncentrácií dopamínu alebo ouabaínu.

Milrinón potencuje inotropnú aktivitu beta-adrenergných agonistov. Jeho vazodilatačné účinky sú oslabené v prítomnosti ouabaínu.

Farmakodynamické štúdie u pacientov s komorovou dysfunkciou potvrdili priamy účinok na kontraktilitu, t.j. pozitívny inotropný účinok a priamy vazodilatačný účinok.

Inotropný a vazodilatačný účinok bol pozorovaný pri plazmatickej koncentrácii presahujúcej rozmedzie 100-300 ng/ml.

U pacientov so zníženou funkciou myokardu začiatková dávka spôsobí rýchle, významné zvýšenie srdcového výdaja, úpravu pľúcneho kapilárneho tlaku v zaklivení a systémovej cievnej rezistencie, len s nepatrnými zmenami srdcovej frekvencie (vzostup) a stredného arteriálneho tlaku (pokles). Sledované dávky sa pohybovali v rozmedzí od 12,5 do 125 µg/kg a boli podávané rýchlosťou 100 µg/s. K spomenutým hemodynamickým zmenám dochádza bez výrazného vzostupu spotreby kyslíka v myokarde.

Milrinón znižuje pľúcnu cievnu rezistenciu.

Okrem myokardiálnej kontraktility milrinón zlepšuje diastolickú funkciu, zlepšením relaxácie svaloviny ľavej komory v diastole.

Všeobecné

V štúdiu, ktorá bola zameraná na stanovenie terapeuticko- dávky, sa 189 pacientom so zlyhaním srdca podával milrinón. Po bolusovej dávke bola podávaná udržiavacia infúzia, dosiahlo sa výrazné priemerné začiatkové zvýšenie kardiálneho indexu o 25 %, 38 % a 42 % pri dávkovacej schéme 37,5 µg/kg / 0,375 µg/kg/min (n=26), 50 µg/kg / 0,5 µg/kg/min (n=95) resp. 75 µg/kg / 0,75 µg/kg/min (n=15).

Pľúcny kapilárny tlak v zaklivení sa výrazne znížil o 17 %, 21 % resp. 36 % a systémová cievna rezistencia sa výrazne znížila o 17 %, 21 % resp. 37 %. Udržiavacia dávka 25 µg/kg/min nebola účinná (n=53). U väčšiny pacientov došlo k zlepšeniu hemodynamických funkcií počas 5-15 minút od začatia liečby.

Srdcová frekvencia zostala vo všeobecnosti nezmenená (zvýšenia od 3, 3 resp 10 %). Stredný arteriálny tlak sa znížil do 5 % pri dvoch nižších dávkovacích intervaloch, ale pri najvyšších dávkach o 17 %. Súčasne podávanými liekmi u väčšiny pacientov boli diuretiká a srdcové glykozidy.

U pacientov hodnotených po 48 hodinách (a v menšej skupine hodnotenej do 72 hodín) sa zachovali zlepšené hemodynamické funkcie, bez evidentne zníženej terapeuticko- odpovede (tachyfyxiacie).

Hemodynamické zlepšenie bolo sprevádzané zlepšením klinických symptómov. Výsledky ďalších dvoch terapeutických štúdií u 40 a 105 pacientov so zlyhaním srdca potvrdili vyššie uvedené výsledky.

Trvanie liečby závisí od reakcie pacienta. Pacienti sú udržiavaní na infúzii milrinónu do 5 dní.

Milrinón má priaznivý hemodynamický účinok u plne digitalizovaných pacientov, bez prítomnosti príznakov digitálisovej toxicity.

Ischemická choroba srdca

Chronická

U pacientov so zlyhaním srdca pri ischemickej chorobe srdca milrinón spôsobuje zlepšenie funkcie ľavej komory bez vyvolania ďalších symptómov alebo elektrokardiografických príznakov ischémie myokardu. U 20 pacientov so stabilnou angínou s obmedzenou toleranciou záťaže bez zjavného zlyhania srdca, nespôsobil milrinón exacerbáciu angíny a zlepšil toleranciu záťaže, nebol však sledovaný efekt placebo.

Akútna

U 101 pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu srdca počas akútnej fázy IM, milrinón pri štandardnej dávke zlepšil globálne kardiálne funkcie. Pri akútnej fáze IM sa však milrinón musí podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Kardiochirurgia

U 99 pacientov s akútnym zlyhaním srdca sledovaných v pooperačnej fáze milrinón v rovnakých dávkach, ktoré sú účinné u nechirurgických pacientov spôsobil vysoko signifikantné zvýšenie srdcového indexu, v rozsahu od 34 do 44 % počas 60 minút, ako aj zníženie pľúcneho kapilárneho tlaku v zaklivení a systémovej cievnej rezistencie. Tieto zmeny boli sledované počas 12 hodinovej liečby. Srdcová frekvencia mala tendenciu k zvýšeniu a stredný arteriálny tlak k zníženiu, ale tieto zmeny boli mierne a neboli klinicky významné.

Podobné výsledky sa získali v ďalších klinických štúdiách u 60 pacientov s neprimeraným srdcovým výdajom po úspešnom odpojení od mimotelového obehu.

V dvojito zaslepenej klinickej štúdií boli 30 pacienti s rizikom zlyhania odpojenia od mimotelového obehu randomizovaní do dvoch skupín s podávaním milrinónu alebo placebo 15 minút pred odpojením od mimotelového obehu. Odpojenie bolo úspešné u všetkých pacientov s podávaným milrinónom, ale u 10 z 15 pacientov v placebovej skupine bolo potrebné podávať prídavnú liečbu na umožnenie úspešného odpojenia od mimotelového obehu.

Pediatrická populácia

V prehľade literatúry sa identifikovali klinické štúdie s pacientmi liečenými na syndróm nízkeho srdcového výdaja po operácii srdca, septickom šoku alebo pľúcnej hypertenzii. Obvyklé dávkovanie pozostávalo z úvodnej dávky 50 až 75 µg/kg podávanej 30 až 60 minút, po ktorej nasledovala intravenózna kontinuálna infúzia 0,25 až 0,75 µg/kg/min v trvaní 35 hodín. V týchto štúdiách preukázal milrinón nárast srdcového výdaja, pokles srdcového plniaceho tlaku a pokles systémovej a pľúcnej vaskulárnej rezistencie s minimálnymi zmenami tepovej frekvencie a spotrebe kyslíka myokardom.

Neexistujú dlhodobé štúdie s milrinónom postačujúce na to, aby bolo možné odporučiť podávanie milrinónu dlhšie ako 35 hodín.

Niektoré štúdie preskúmali pediatrické použitie milrinónu u pacientov s nonhyperdynamickým septickým šokom (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); účinok milrinónu na pľúcnu hypertenziu po bypasse po korekčnej operácii Fallotovej tetralógie (Chu et al., 2000); kombinovaný účinok oxidu dusíka a milrinónu na pľúcnu cirkuláciu po Fontanovej operácii (Cai et al., 2008).

Výsledky týchto štúdií boli nepresvedčivé. Preto sa používanie milrinónu v týchto indikáciách neodporúča.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní *intravenózne* injekcie milrinónu pacientom so srdcovým zlyhaním v dávke 12,5-125 µg/kg boli zistené tieto parametre:

- distribučný objem 0,38 l/kg
- priemerný polčas eliminácie 2,3 hod
- klírens 0,13 l/kg/hod

Po podaní infúzie obdobným pacientom v dávke 0,2-0,7 µg/kg/min boli zaznamenané nasledujúce údaje:

- distribučný objem 0,45 l/kg
- priemerný polčas eliminácie 2,6 hod
- klírens 0,14 l/kg/hod

Tieto farmakokinetické vlastnosti neboli závislé od veľkosti dávky. Hodnota AUC (plocha pod krivkou koncentrácie v čase) po injekčnom podaní bola závislá na dávke.

Viac ako 70 % milrinónu je viazaných na plazmatické bielkoviny. Táto hodnota bola zistená pri plazmatických koncentráciách 70-400 ng/ml.

Milrinón je primárne vylučovaný močom. 83 % perorálne podaného milrinónu sa vylučuje v nezmenenej forme a 12 % sa vylučuje ako O-glukuronidový metabolit.

Eliminácia močom je u zdravých jedincov rýchla, približne 60 % sa vylúči počas prvých dvoch hodín po podaní a asi 90 % do 8 hodín po podaní. Priemerný klírens je približne 0,3 l/min, čo svedčí pre aktívnu sekréciu.

Pediatrická populácia

Milrinón sa odbúrava rýchlejšie u detí ako u dospelých, ale dojčatá majú významne nižší klírens ako deti a predčasne narodené deti majú ešte nižší klírens. V dôsledku tohto rýchlejšieho klírnsu v porovnaní s dospelými boli plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave u detí nižšie ako u dospelých. V pediatrickej populácii s normálnou funkciou obličiek boli plazmatické koncentrácie milrinónu v rovnovážnom stave po 6 až 12 hodinovej kontinuálnej infúzii 0,5 až 0,75 µg/kg/min približne 100 až 300 ng/ml.

Po intravenózne infúzii 0,5 až 0,75 µg/kg/min u novorodencov, dojčiat a detí po otvorenej operácii srdca bol distribučný objem u milrinónu v rozsahu od 0,35 do 0,9 litrov/kg, pričom rozdiely naprieč vekovými skupinami neboli významné. Po intravenózne infúzii 0,5 µg/kg/min na zabránenie nízkemu systémovému odtoku po narodení u veľmi predčasne narodených detí má milrinón distribučný objem približne 0,5 litrov/kg.

Niekoľko farmakokinetických štúdií preukázalo, že v pediatrickej populácii sa klírens zvyšuje s vekom. Dojčatá majú významne nižší klírens ako deti (3,4 až 3,8 ml/kg/min oproti 5,9 až 6,7 ml/kg/min). U novorodencov bol klírens milrinónu približne 1,64 ml/kg/min a u predčasne narodených detí ešte nižší (0,64 ml/kg/min).

Milrinón má priemerný terminálny polčas 2 až 4 hodiny u dojčiat a u detí a priemerný terminálny polčas eliminácie u predčasne narodených dojčiat 10 hodín.

Záver bol, že u pediatrických pacientov optimálna dávka milrinónu na dosiahnutie plazmatickej koncentrácie prekračujúcej prah farmakodynamickej účinnosti je vyššia ako u dospelých, ale u predčasne narodených novorodencov je optimálna dávka na dosiahnutie plazmatickej hladiny prekračujúcej prah farmakodynamickej účinnosti nižšia ako u detí.

Ductus arteriosus apertus

Milrinón sa vylučuje renálnou exkréciou a má distribučný objem, ktorý je obmedzený na extracelulárny priestor, čo naznačuje, že objemové preťaženie a hemodynamické zmeny spájajúce sa s ductus arteriosus apertus môžu mať vplyv na distribúciu a vylučovanie milrinónu (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.3).

5.3. Predklinické údaje

Mláďatá zvierat:

Vykonala sa predklinická štúdia na objasnenie dilatačných účinkov inhibítorov PDE 3 na ductus u mláďat potkanov narodených blízko termínu a ich rozdielnych účinkov na mláďatá potkanov narodených blízko termínu a predčasne narodenými. Postnatálna dilatácia ductus arteriosus milrinónom sa skúmala pri troch dávkach (10, 1 a 0,1 mg/kg). Dilatačné účinky milrinónu vo fetálnom ductus kontrahovanom indometacínom sa skúmali simultánnym podaním milrinónu (10, 1 a 0,1 mg/kg) a indometacínu (10 mg/kg) potkaním matkám v deň D21 (blízko termínu) a D19 (predčasný termín). Táto štúdia *in vivo* preukázala, že v závislosti od dávky milrinón indukuje dilatáciu fetálneho a postnatálneho zúženého ductus arteriosus. Dilatačné účinky boli silnejšie pri injekcii hneď po narodení ako pri injekcii 1 hodinu po narodení. Štúdia navyše preukázala, že ductus arteriosus u predčasne narodených je citlivejší na milrinón ako ductus arteriosus u donosených mláďat (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.2).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina mliečna
glukóza
hydroxid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Milrinón sa nemôže podávať v infúzii spolu s furosemidom alebo bumetanidom, aby sa predišlo precipitácii.

Rovnako sa nesmie rozpúšťať v roztoku uhličitanu sodného.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote 15-25 °C. Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené ampulky s obsahom 10 ml, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

1, 5, 10 ampuliek po 10 ml.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok sa má pred podaním skontrolovať vizuálne. Nemá sa podať, ak obsahuje akékoľvek čiastočky, alebo ak sa zmenila jeho farba.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0222/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júna 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023