

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Asicord 1 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Asicord je sterilný roztok milrinónu, ktorý zodpovedá 1 mg milrinónu v 1 ml. Pomocné látky so známym účinkom: sodík.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát. Číra, bezfarebná až bledožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Asicord sa používa na krátkodobú liečbu (48 hodín) závažného kongestívneho zlyhávania srdca, ktoré neodpovedá na konvenčnú udržiavaciu liečbu (glykozidy, diuretiká, vazodilatátory a/alebo inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE)).

Deti

Asicord sa používa na krátkodobú liečbu (do 35 hodín):

- závažného kongestívneho zlyhávania srdca, ktoré neodpovedá na konvenčnú udržiavaciu liečbu (glykozidy, diuretiká, vazodilatátory a/alebo inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE)).
- akútneho srdcového zlyhania vrátane stavov slabého výkonu srdca po operácii srdca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Len na intravenózne podanie.

Dávkovanie

Dospelí:

Asicord sa má podať formou nárazovej dávky 50 µg/kg podanej počas 10 minút, po ktorej zvyčajne nasleduje kontinuálna infúzia v dávkovaní vytitrovanom v rozmedzí 0,375 µg/kg/min až 0,75 µg/kg/min (štandard 0,5 µg/kg/min) podľa hemodynamickej odpovede a možného výskytu nežiaducich účinkov ako napr. hypertenzia a arytmie. Celková dávka nemá presiahnuť celkovú dávku 1,13 mg/kg/deň.

Nasledujúca tabuľka poskytuje pomoc na udržiavanie rýchlosti podávania infúzie vychádzajúcu z roztoku milrinónu 200 µg/ml pripraveného pridaním 400 ml rozpúšťadla na 100 ml injekčného roztoku (40 ml rozpúšťadla na 10 ml ampulku alebo prípadne 80 ml na 20 ml ampulku).

Udržiavacia dávka (mikrogram /kg/min)	Udržiavanie infúzie (mikrogram /kg/h)	200µg/ml rýchlosť podávania (ml/kg/h)
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

Na základe požiadaviek na tekutiny u pacienta sa môže použiť roztok rôznej koncentrácie. Dĺžka trvania liečby má závisieť od odpovede pacienta.

Staršie osoby:

Doterajšia skúsenosť naznačuje, že u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie sú potrebné žiadne osobitné odporúčania na dávkovanie. U starších osôb môže byť znížený renálny klírens a v takýchto prípadoch sa môžu vyžadovať nižšie dávky Asicordu.

Porucha funkcie obličiek:

Vyžaduje sa úprava dávkovania. Úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek vychádza z údajov získaných od pacientov s bežnou poruchou funkcie obličiek, ale bez kongestívneho zlyhávania srdca, u ktorých sa vyskytujú signifikantné zvýšenia terminálneho polčasu eliminácie milrinónu. Nárazová dávka nie je ovplyvnená, ale môže byť potrebné zníženie rýchlosti udržiavacej infúzie v závislosti od závažnosti (klírens kreatinínu) poruchy funkcie obličiek (pozri tabuľku nižšie):

Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Udržiavacia dávka (mikrogram/kg/min)	200 µg/ml rýchlosť podania (ml/kg/h)
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

Pediatriká populácia:

Vybrané dávky pre dojčatá a deti v publikovaných štúdiách boli:

- Intravenózna nárazová dávka: 50 až 75 µg/kg podaných počas 30 až 60 minút.
- Intravenózna kontinuálna infúzia: s podávaním v rozmedzí od 0,25 až 0,75 µg/kg/min počas až 35 hodín sa má začať na základe hemodynamickej odpovede a možného výskytu nežiaducich účinkov.

V klinických štúdiách syndrómu slabého výkonu srdca u dojčiat a detí mladších ako 6 rokov po korektívnom chirurgickom zákroku kongenitálneho ochorenia srdca, nárazová dávka 75 µg/kg počas 60 minút, po ktorej nasledovala infúzia 0,75 µg/kg/min počas 35 hodín, signifikantne znížila riziko vzniku syndrómu slabého výkonu srdca.

Do úvahy sa majú vziať výsledky farmakokinetických štúdií (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek:

Vzhľadom na nedostatok údajov sa používanie milrinónu neodporúča u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (ďalšie informácie, pozri, prosím, v časti 4.4).

Otvorený ductus arteriosus:

Ak sa vyžaduje použitie milrinónu u predčasne narodených dojčiat alebo u dojčiat

narodených v termíne s rizikom otvoreného *ductus arteriosus* alebo s otvoreným *ductus arteriosus*, musí terapeutická potreba prevažovať nad možnými rizikami (pozri časti 4.4, 4.8, 5.2 a 5.3).

Spôsob podávania

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri v časti 6.6.

Musí sa predísť extravasnému podaniu. Aby sa predišlo miestnemu podráždeniu má sa použiť najväčšia žila. Počas liečby Asicordom sa má pokračovať v pozornom sledovaní, zahŕňajúcom tlak krvi, srdcovú frekvenciu, klinický stav, elektrokardiogram, rovnováhu tekutín, elektrolyty a funkciu obličiek (t.j. sérový kreatinín). Musí byť k dispozícii vybavenie na okamžitú liečbu možných vedľajších účinkov na srdce (napr. život ohrozujúce ventrikulárne arytmie). Rýchlosť infúzie sa má upraviť na základe hemodynamickej odpovede.

Dĺžka liečby sa má určiť na základe klinickej odpovede. Pacienti nesmú dostávať infúziu počas viac ako 48 hodín z dôvodu nedostatočného dôkazu o bezpečnosti a účinnosti pri dlhodobej liečbe kongestívneho zlyhávania srdca (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná hypovolémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Milrinón sa neodporúča okamžite po akútnom infarkte myokardu, pokiaľ nebola v tejto situácii potvrdená bezpečnosť a účinnosť. Použitie pozitívne inotropných látok ako napr. milrinónu v akútnej fáze po infarkte myokardu môže viesť k nežiaducemu zvýšeniu spotreby kyslíka myokardom (MVO₂). Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov v akútnej fáze infarktu myokardu napriek tomu, že milrinón nezvyšuje MVO₂ u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca.

Počas liečby Asicordom sa má pokračovať v pozornom sledovaní zahŕňajúcom tlak krvi, srdcovú frekvenciu, klinický stav, elektrokardiogram, rovnováhu tekutín, elektrolyty a funkciu obličiek (t.j. sérový kreatinín). Na okamžitú liečbu možných vedľajších účinkov na srdce (napr. život ohrozujúce ventrikulárne arytmie) musí byť k dispozícii vybavenie.

U pacientov so závažným obštrukčným ochorením chlopní aorty alebo pľúcnice alebo s hypertrofickou subaortálnou stenózou (KMP) sa milrinón nemá používať namiesto chirurgického odstránenia obštrukcie. Tak ako iné liečivá s inotropnými/vazodilatačnými vlastnosťami, aj milrinón môže v týchto prípadoch zhoršiť prietok cez obštrukciu.

U vysoko rizikovej skupiny pacientov liečenej milrinónom sa pozorovali supraventrikulárne a ventrikulárne arytmie. U niektorých pacientov sa pozorovala ventrikulárna ektopická aktivita vrátane ventrikulárnej tachykardie, ktorá bola dočasná. Vzhľadom na potenciálne riziko arytmie, ktoré pri zlyhaní srdca vždy existuje a ktoré sa zvyšuje podávaním ďalších liekov a ich kombináciou, je potrebné pacientov liečených milrinónom počas podávania infúzie starostlivo sledovať a **ak sa objavia arytmie, infúzia sa má zastaviť**.

U pacientov s flutterom alebo fibriláciou predsieni existuje možnosť zrýchlenia ventrikulárnej odpovede. U týchto pacientov sa má zväziť predchádzajúca digitalizácia alebo liečba inými liečivami

na predĺženie prevodu atrio-ventrikulárnym uzlom, keďže milrinón spôsobuje mierne zrýchlenie prevodu AV uzlom.

Milrinón môže vyvolať hypotenziu ako dôsledok jeho vazodilatačného účinku, preto sa má podávať s opatnosťou pacientom, ktorí majú hypotenziu pred začiatkom liečby. U pacientov s výrazným poklesom krvného tlaku po podaní Asicordu je potrebné liečbu prerušiť až do úpravy hypotenzného účinku a potom pokračovať v liečbe, ak je to potrebné pri zníženej rýchlosti infúzie.

Ak sa očakáva výrazný pokles plniaceho srdcového tlaku v dôsledku predchádzajúcej intenzívnej liečby diuretikami, má sa milrinón podávať so zvýšenou opatnosťou a za súčasného sledovania krvného tlaku, frekvencie srdca a klinicky relevantných príznakov.

Počas liečby je potrebné starostlivo monitorovať tiež zmeny tekutín a hladín elektrolytov ako aj hladiny sérového kreatinínu. Zlepšenie výkonu srdca s následným zvýšením diurézy môže vyžadovať zníženie dávok diuretika.

Strata draslíka spôsobená rozsiahlou diurézou môžu viesť u digitalizovaných pacientov k arytmiám. Preto je potrebné hypokaliémiu korigovať suplementáciou draslíka pred alebo počas používania Asicordu.

Pri srdcovom zlyhávaní 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 trombocytov alebo zníženým hemoglobínom.

Nie sú skúsenosti v kontrolovaných štúdiách s infúziou milrinónu počas obdobia presahujúceho 48 hodín. Boli hlásené reakcie v mieste podania infúzie pri intravenózne liečbe milrinónom (pozri časť 4.8). Z uvedeného dôvodu je nevyhnutné neustále pozorné sledovanie miesta podania infúzie, aby sa predišlo novej extravazácii.

Pediatrická populácia

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

U novorodencov po otvorenej operácii srdca počas liečby Asicordom sa musí sledovať 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 má liečba milrinónom začať iba vtedy, ak je pacient hemodynamicky stabilný.

U novorodencov s rizikovým faktorom intraventrikulárneho krvácania (t.j. predčasne narodené dojča, nízka pôrodná hmotnosť) je nutná opatnosť, keďže 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 milrinónom je častejšia u detí ako u dospelých (pozri časť 4.8).

V klinických štúdiách sa zistilo, že milrinón spomaľuje uzatváranie ductus arteriosus apertus u pediatrických pacientov. Preto ak je potrebné použiť milrinón u predčasne narodených detí alebo

dojčiat s ductus arteriosus apertus alebo s takýmto rizikom, musí sa zväžiť potreba liečby oproti potenciálnym rizikám (pozri časti 4.2, 4.8, 5.2, a 5.3).

Osobitné skupiny pacientov:

Neexistujú žiadne osobitné odporúčania pre starších pacientov (pozri časť 4.2). Nepozorovali sa žiadne účinky na výskyt nežiaducich udalostí, ktoré súviseli s vekom. Kontrolované farmakokinetické štúdie nepreukázali farmakokinetické zmeny u starších pacientov.

Asicord sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa vyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inkompatibility: pozri časť 6.2.

Furosemid a bumetanid sa nesmie podávať v intravenózných súpravách obsahujúcich milrinóniumlaktát, aby sa predišlo vyzrážaniu.

Milrinón sa nesmie riediť roztokom uhličitanu sodného na intravenóznú infúziu.

Počas liečby milrinónom je potrebné pozorne sledovať zmeny tekutín a elektrolytov, ako aj sérové hladiny kreatinínu. Zlepšenie srdcového výkonu a s následným zvýšením diurézy môže vyžadovať zníženie dávky diuretika. Straty draslíka spôsobené nadmernou diurézou môžu viesť u digitalizovaných pacientov k arytmiám. Preto je potrebné hypokaliémiu korigovať suplementáciou draslíka pred alebo počas liečby milrinónom.

Súbežné 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 iné škodlivé účinky na reprodukčnú funkciu, 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 Asicordom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Pozri časť 5.3

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 reakcie boli zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu použitím nasledujúcich konvencií:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z

dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombocytopénia*			Zníženie počtu červených krviniek a/alebo koncentrácie hemoglobínu
Poruchy imunitného systému					anafylaktický šok	
Poruchy metabolizmu a výživy			hypokaliémia			
Poruchy nervového systému		bolesti hlavy, zvyčajne miernej až stredne závažnosti	tremor			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		ektopická činnosť komory ventrikulárna tachykardia (dočasná alebo trvalá) supra-ventrikulárna arytmia hypotenzia	ventrikulárna fibrilácia, angína pectoris/bolest' hrudníka		<i>torsades de pointes</i>	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					bronchospazmus	

Poruchy pečene a žlčových ciest			abnormálne pečeňové testy			
Poruchy kože a podkožného tkaniva					kožné reakcie ako napr. vyrážka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania						reakcia v mieste podania infúzie

* U dojčiat a detí sa riziko trombocytopenie štatisticky signifikantne zvýšilo s trvaním infúzie. Klinické údaje naznačujú, že trombocytopenia súvisiaca s milrinómom je častejšia u detí ako u dospelých (pozri časť 4.4).

Nedokázal sa výskyt supraventrikulárnych a komorových arytmií v súvislosti s dávkou ani hladinou milrinónu v plazme. Život ohrozujúce arytmie 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 milrinómom je menej častá u detí ako u dospelých.*

Pediatrická populácia:

Poruchy nervového systému

Neznáme: intraventrikulárne krvácanie (pozri časť 4.4)

Vrodené, familiárne a genetické poruchy

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

*** Podľa literárnych zdrojov kritické dôsledky otvoreného ductus arteriosus 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 u pediatrických pacientov 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 vyvolať hypotenziu (vzhľadom na jeho vazodilatačný účinok) a srdcovú arytmiu.

Liečba:

Podávanie milrinónu sa má prerušiť dovtedy, kým sa stav pacienta stabilizuje. Nie je známe žiadne špecifické antidotum milrinónu, ale vo všeobecnosti sa majú vykonať opatrenia na podporu cirkulácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiologiká, srdcové stimulanciá s výnimkou srdcových glykozidov, inhibítory fosfodiesterázy
ATC kód: C01CE02.

Mechanizmus účinku

Milrinón je inotropná látka a vazodilatátor s malým chronotropným účinkom. Zlepšuje tiež diastolickú relaxáciu ľavej komory. Od digitálistových glykozidových katecholamínov alebo inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa odlišuje štruktúrou a spôsobom účinku.

Farmakodynamické účinky

Milrinón je selektívny inhibítor izoenzýmu fosfodiesterázy (PDE III) vo svaloch srdca a ciev. Spôsobuje mierne zosilnenie vodivosti A-V uzla, ale žiadne iné významné elektrofyzikálne účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických štúdiách sa preukázalo, že milrinón spôsobuje rýchle zlepšenie hemodynamických ukazovateľov kongestívneho zlyhávania srdca vrátane výkonu srdca, plniaceho tlaku pľúcnych kapilár a vaskulárnej rezistencie, bez klinicky významného účinku na srdcovú frekvenciu alebo spotrebu kyslíka myokardom.

Hemodynamické zlepšenie počas intravenózneho liečby milrinónom je sprevádzané zlepšením klinických príznakov kongestívneho zlyhávania srdca, meraných podľa zmeny v klasifikácii *New York Heart Association*.

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 nárazovej 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 spotreby kyslíka myokardom.

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

Niektoré štúdie preskúmali použitie milrinónu u pediatrických 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

Absorpcia a distribúcia

Výskumy väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro* preukázali, že 70 – 91 % milrinónu sa viaže na bielkoviny pri terapeuticky relevantných plazmatických koncentráciách. Šesť až dvanásť hodín po stálom pretrvávaní infúzie 0,50 mikrogramov/kg/min, sú rovnovážne plazmatické koncentrácie milrinónu približne 200 ng/ml.

Po podaní intravenózneho injekcie milrinónu pacientom s insuficienciou srdca v dávke 12,5

mikrogramov až 125 mikrogramov/kg, bol distribučný objem 0,38 l/kg a priemerný terminálny polčas eliminácie 2,3 hodiny a klírens 0,13 l/kg/h.

Po podaní intravenózneho inžekcie milrinónu pacientom s insuficienciou srdca v dávke 0,20 mikrogramov až 0,7 mikrogramov/kg bol distribučný objem liečiva približne 0,45 l/kg a priemerný terminálny polčas eliminácie 2,4 hodiny a klírens 0,14 l/kg/h. Tieto farmakokinetické parametre neboli závislé od dávky. Naproti tomu, plocha pod krivkou času plazmatickej koncentrácie bola po podaní inžekcií signifikantne závislá od dávky. S pomocou ultracentrifugovania by sa mohlo preukázať, že 70 % milrinónu sa viaže na plazmatické bielkoviny pri plazmatických koncentráciách v rozmedzí 70 a 400 nanogram/ml.

U pacientov s insuficienciou srdca boli klírens a biologický polčas predĺžené v súlade s ich, na rozdiel od zdravých jedincov, poruchou funkcie obličiek. Údaje o pacientoch so závažnou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) preukázali, že v prípadoch renálnej insuficiencie je terminálny polčas eliminácie predĺžený.

Biotransformácia a eliminácia

U ľudí sa milrinón vo veľkej miere vylučuje močom. Najdôležitejšími produktmi sekrécie u ľudí sú milrinón (83 %) a jeho o-glukuronidový metabolit (12 %). Vylučovanie do moču u zdravých jedincov prebieha rýchlo; približne 60 % dávky sa vylúči počas prvých dvoch hodín po podaní a približne 90 % do prvých ôsmich po podaní. Priemerný renálny klírens i.v. milrinónu je približne 0,3 l/min, čo naznačuje 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 milrinónu 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 intravenózneho infúzii 0,5 až 0,75 µg/kg/min u novorodencov, dojčiat a detí po otvorenej operácii srdca bol distribučný objem milrinónu v rozsahu od 0,35 do 0,9 litrov/kg, pričom rozdiely naprieč vekovými skupinami neboli významné. Po intravenózneho 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 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.

Otvorený ductus arteriosus:

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 otvoreným ductus arteriosus môžu mať vplyv na distribúciu a vylučovanie milrinónu (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.3).

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Po perorálnom podaní je LD₅₀ pre samcov myší 137 mg/kg a pri samiciach myší 170 mg/kg, zatiaľ čo LD₅₀ pri samcoch potkanov je 91 mg/kg a pri samiciach potkanov 153 mg/kg.

Po intravenóznom podaní milrinónu sa u králikov objavujú epikardiálne a endokardiálne hemorágie a fokálne fibrózy myokardu (najmä v papilárnom svale a v endokardiálnych miestach).

Subakútna toxicita

Subakútna toxicita sa skúmala u potkanov a psov. U psov sa objavili endokardiálne hemorágie a fibrózy myokardu vo všetkých liečených skupinách po kumulatívnom a rozdelenom podávaní milrinónu v množstvách, ktoré boli vyššie ako terapeutická dávka.

Subchronická a chronická toxicita

Perorálne a intravenózne podanie milrinónu potkanom, psom a opiciam v terapeutických dávkach alebo v dávkach vyšších ako je terapeutická dávka vedie k degeneráciám myokardu, fibróze a najmä v oblasti papilárneho svalu ľavej komory k subendokardiálnym hemorágiám.

Lézie koronárnych ciev charakterizované periarteriálnym edémom a zápalom sa pozorovali len u psov.

Karcinogenita

V dlhodobých štúdiách sa nezaznamenala žiadna možnosť tvorby nádoru u potkanov a myší. U potkanov sa objavili endokardiálne krvácania a nekrózy a fibrózy myokardu. U myší sa pri najvyšších dávkovaniach zaznamenali degenerácie a fibrózy myokardu. V žalúdkoch myší sa pozorovali nekrózy a vredy.

Mutagenita

Podrobné *in vitro* a *in vivo* testy mutagenity priniesli negatívne výsledky.

Fertilita/reprodukčná toxicita

Milrinón pri perorálnych dávkach až do 40-násobku zvyčajnej terapeutickkej dávky u ľudí nespôsobil účinky na fertilitu samcov a samíc potkanov.

Štúdie reprodukčnej toxikológie u potkanov a králikov nepriniesli žiadny dôkaz o teratogénnom účinku pri dávkach až do 10-násobku (perorálnej) a 2,5-násobku (i.v.) zvyčajnej terapeutickkej dávky u ľudí.

V štúdiu, ktorá zahŕňala 3 generácie (generácia P, F1, F2) potkanov liečených perorálne milrinónom, sa u matiek a ich potomkov nezaznamenal žiadny účinok na vývoj zvierat a na ich schopnosť reprodukovať sa, dokonca ani pri najvyššej dávke (40-násobok zvyčajnej terapeutickkej dávky u ľudí.)

Embryonálna/fetálna dávka v súvislosti so sérovou koncentráciou u matky:

Diaplacentárny prenos milrinónu na plod sa zdokumentoval v štúdiu gravidných opíc, ktorým sa intravenózne podávali terapeutické dávky pre ľudí. Pomer sérových hodnôt u matky k sérovým hladinám u plodu bol 4:1.

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
voda na injekcie
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Nasledujúce liečivo(á) alebo roztok na rekonštitúciu/nariedenie sa nesmú podávať súbežne:
Furosemid alebo bumetanid sa nesmú podávať intravenóznymi súpravami obsahujúcimi milrinón, pretože dochádza k vyzrážaniu.
Milrinón sa nesmie riediť intravenóznym roztokom uhličitanu sodného.
Pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje o kompatibilite, Asicord sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky pri neotvorenom balení.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 72 hodín pri izbovej teplote (15 – 25 °C) alebo v podmienkach uchovávania v chladničke (2 – 8 °C).
Z mikrobiologického hľadiska sa má nariedený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania pri používaní a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a zvyčajne čas nemá presiahnuť 24 hodín pri uchovávaní pri (2 °C až 8 °C), pokiaľ nariedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie (pozri časť 6.3).
Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné ampulky zo skla typu 1 po 10 ml a 20 ml, balené do škatúl po 10. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzne roztoky nariedené podľa odporúčania roztokom chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %), chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo glukózy 50 mg/ml (5 %) sa majú pred použitím čerstvo pripraviť.

Nariedený roztok sa pred podaním má vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Viedeň Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0395/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. decembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026