

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Milrinon Makpharm 1 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina:

Ena ampula z 10 ml raztopine vsebuje 10 mg milrinona.

1 ml raztopine vsebuje 1 mg učinkovine milrinon.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml vsebuje 51,71 mg glukoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina brez delcev; pH vrednost: 3,2–4,0; osmolalnost 250–350 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Milrinon Makpharm je indicirano za kratkotrajno zdravljenje (do 48 ur) hudega kroničnega srčnega popuščanja, neodzivnega na kardiotonične glikozide, diuretike, vazodilatatorje in/ali zaviralce angiotenzinske konvertaze (zaviralce ACE).

Pri pediatrični populaciji je zdravilo Milrinon Makpharm indicirano za kratkotrajno zdravljenje (do 35 ur) hudega kongestivnega srčnega popuščanja, ki se ne odziva na konvencionalno vzdrževalno zdravljenje (glikozidi, diuretiki, vazodilatatorji in/ali zaviralci ACE), in za kratkotrajno zdravljenje (do 35 ur) pediatričnih bolnikov z akutnim srčnim popuščanjem, vključno z nizkim srčnim iztisom (LCOS - low cardiac output syndrome) po operaciji srca.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Najprej se daje počasna intravenska injekcija, ki ji sledi neprekinjena infuzija (vzdrževalni odmerek) v skladu s spodnjimi navodili za odmerjanje.

Odmerjanje

Odrasli

Začetni (polnilni) odmerek

Začetni odmerek je 50 mikrogramov (μg) milrinona/kg, ki se daje počasi v obdobju 10 minut.

Vzdrževalni odmerek

Vzdrževalni odmerek je med 0,375 in 0,75 $\mu\text{g/kg/min}$. Hitrost infundiranja je treba prilagoditi glede na hemodinamični in klinični odziv bolnika.

Največji dnevni odmerek je 1,13 mg/kg in se ga ne sme prekoračiti.

Začetni (polnilni) odmerek
(koncentracija 1 mg/ml)

Telesna masa bolnika (kg) v primerjavi z začetnim odmerkom milrinona										
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

Začetni odmerek se lahko daje nerazredčen, vendar se za lažji pretok priporoča razredčitev do končnega volumna 10 ali 20 ml.

Vzdrževalni odmerek
(za neprekinjeno (kontinuirano) zdravljenje)

	Odmerek	Dnevni odmerek (24 ur)*
Najmanjši odmerek	0,375 µg/kg/min	0,59 mg/kg
Standardni odmerek	0,50 µg/kg/min	0,77 mg/kg
Največji odmerek	0,75 µg/kg/min	1,13 mg/kg

* Dnevni odmerek (24 ur) (v mg/kg telesne mase) se izračuna tako, da se sešteje ustrezen odmerek (minimalni, standardni, maksimalni) in količina začetnega odmerka (0,05 mg/kg telesne mase).

Navodila za odmerjanje in hitrost infundiranja

Hitrost infundiranja za raztopine s koncentracijami 100, 150 in 200 µg/ml

Odmerek milrinona (µg/kg/min)	Hitrost infundiranja (ml/kg/uro) koncentracija raztopine 1 (100 µg/ml)	Hitrost infundiranja (ml/kg/uro) koncentracija raztopine 2 (150 µg/ml)	Hitrost infundiranja (ml/kg/uro) koncentracija raztopine 3 (200 µg/ml)
0,375	0,22	0,15	0,11
0,400	0,24	0,16	0,12
0,500	0,30	0,20	0,15
0,600	0,36	0,24	0,18
0,700	0,42	0,28	0,21
0,750	0,45	0,30	0,22

Koncentracija raztopine 1: 50 ml raztopine milrinona, razredčene s 450 ml topila, ali 20 ml raztopine milrinona s 180 ml topila.

Koncentracija raztopine 2: 75 ml raztopine milrinona, razredčene s 425 ml topila, ali 20 ml raztopine milrinona s 113 ml topila.

Koncentracija raztopine 3: 100 ml raztopine milrinona, razredčene s 400 ml topila, ali 20 ml raztopine milrinona z 80 ml topila.

Pediatrična populacija

V objavljenih kliničnih študijah pri novorojenčkih, otrocih in mladostnikih so bili uporabljeni naslednji odmerki:

- Intravenski bolus: 50 do 75 µg/kg, ki se daje v obdobju 30 do 60 minut.
- Neprekinjena (kontinuirana) intravenska infuzija: med 0,25 in 0,75 µg/kg/min do 35 ur, ki se začne na podlagi hemodinamičnega odziva in morebitnega pojava neželenih učinkov.

V kliničnih študijah, v katerih so proučevali sindrom nizkega srčnega iztisa (LCOS) po korektivnem kirurškem posegu prirojene srčne bolezni pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let, se je tveganje za sindrom nizkega srčnega iztisa znatno zmanjšalo z uporabo intravenskega bolusa v odmerku 75 µg/kg danem v obdobju 60 minut, ki mu je sledila infuzija 0,75 µg/kg/min v obdobju 35 ur.

Upoštevati je treba rezultate farmakokinetičnih študij (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Izkušnje kažejo, da pri normalnem delovanju ledvic ni potreben poseben režim odmerjanja.

Bolniki z okvaro ledvic

Izkušnje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic brez srčnega popuščanja so pokazale, da je razpolovni čas izločanja milrinona znatno podaljšan. To ne vpliva na začetni (polnilni) odmerek, vendar bo morda potrebno zmanjšanje vzdrževalnega odmerka, odvisno od resnosti ledvične insuficience (očistek kreatinina) v skladu z naslednjo preglednico:

očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	milrinon-hitrost infundiranja (µg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

Pediatrična populacija z ledvično insuficienco

Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba milrinona pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro ni priporočljiva (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Persistenčni odprti arteriozni duktus (PDA - persistent (patent) ductus arteriosus)

Če je pri nedonošenčkih ali donošnih novorojenčkih s tveganjem za odprti arteriozni duktus (persistentni Botallov duktus) potrebno dajanje milrinona, mora zdravnik skrbno pretehtati možne koristi zdravljenja glede na morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.2 in 5.3).

Način uporabe

Za intravensko uporabo kot injekcija ali infuzija.

Zdravilo Milrinon Makpharm se lahko meša samo s 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze. Glede na bolnikove potrebe po tekočini se lahko uporabijo raztopine različnih koncentracij. Milrinona se ne sme redčiti z natrijevim hidrogenkarbonatom (bikarbonatom).

Razredčeno raztopino je treba porabiti v 24 urah (glejte poglavje 6.3).

Če pride do razbarvanja, flokulacije ali, če se pojavijo delci, je treba ampulo zavreči (glejte poglavje 6.6).

Da bi se izognili lokalnemu draženju na mestu injiciranja, injicirajte v največjo možno veno. Ekstravaskularnemu injiciranju se morate izogniti.

Trajanje zdravljenja je odvisno od bolnikovega odziva na zdravljenje. Trajanje ne sme presegati 48 ur, saj ni izkušenj z infundiranjem milrinona, ki bi trajalo dlje kot 48 ur.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda obstruktivna aortna in/ali pulmonalna stenoza.
- Hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija.
- Amiloidna kardiomiopatija.
- Akutni miokardni infarkt.
- Akutni miokarditis.
- Ventrikularna anevrizma.
- Huda hipovolemija.
- Supraventrikularne aritmije, ki niso nadzorovane z zdravili.

Upoštevati je treba splošne kontraindikacije za infuzijsko zdravljenje (pljučni in možganski edem, hiperhidracija, ledvična disfunkcija in dekompenzirano srčno popuščanje).

Milrinona in furosemda ali bumetanida se ne sme dajati po isti intravenski liniji (glejte poglavji 4.5 in 6.2).

Milrinona se ne sme redčiti z natrijevim hidrogenkarbonatom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Milrinon Makpharm se sme uporabljati le v kliničnih enotah, kjer je osebje dovolj seznanjeno z njegovo uporabo.

Med zdravljenjem z milrinonom je treba skrbno spremljati krvni tlak, srčni utrip, splošno klinično stanje, elektrokardiogram, centralni venski ali pljučni kapilarni tlak, ravnovesje tekočin in elektrolitov ter delovanje ledvic (npr. kreatinin v serumu).

Pri bolnikih s hudo obstruktivno boleznijo aorte in/ali pljučnih zaklopk ali hipertrofično subaortno stenozo zdravljenje z milrinonom ne more nadomestiti kirurškega posega. Zdravilo Milrinon Makpharm lahko, tako kot druga zdravila z inotropnimi/vazodilatatornimi lastnostmi, poslabša obstrukcijo iztočnega trakta pri hipertrofični subaortni stenozi.

Uporaba zdravil s pozitivnim inotropnim učinkom, kot je milrinon, v akutni fazi po miokardnem infarktu lahko povzroči neželjeno povečanje porabe kisika v miokardu (MVO_2 - myocardial oxygen consumption). Milrinon je zato kontraindiciran v akutni fazi miokardnega infarkta, da ne bi povečal MVO_2 pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Razen če ni kontraindicirano, je treba bolnike z atrijskim plapolanjem/fibrilacijo pred dajanjem zdravila Milrinon Makpharm vedno zdraviti z digitalisovimi glikozidi ali z drugimi antiaritmiki, saj lahko milrinon pospeši prevajanje v atrioventrikularnem vozlu (AV) in tako izzove ventrikularne aritmije.

Pri skupini z visokim tveganjem, ki je bila zdravljena z milrinonom, so bile opažene supraventrikularne in ventrikularne aritmije.

Bolniki s hudim srčnim popuščanjem imajo pogosto oziroma so še posebej nagnjeni k razvoju življenjsko nevarnih supraventrikularnih/ventrikularnih aritmij. Pri nekaterih bolnikih je milrinon povečal ventrikularno ektopijo, vključno s prehodno tahikardijo (glejte poglavje 4.8).

Zato je med zdravljenjem z milrinonom, zlasti pri bolnikih s kompleksnimi ventrikularnimi srčnimi aritmijami, potrebno stalno elektrokardiografsko spremljanje in skrbno prilagajanje odmerka.

Če obstaja sum na zmanjšano polnjenje ventriklov zaradi intenzivnega predhodnega zdravljenja z diuretiki, je treba zdravilo Milrinon Makpharm dajati šele po izmeri in izenačitvi tlaka v ventriklih, pri čemer je treba skrbno spremljati krvni tlak, srčni utrip in druge klinično pomembne parametre.

Med zdravljenjem z milrinonom je treba skrbno spremljati ravnovesje tekočine in elektrolitov ter raven kreatinina v serumu. Izboljšanje srčnega iztisa kot posledica zdravljenja z zdravilom Milrinon Makpharm in izboljšanje ledvične perfuzije s povečano diurezo lahko zahtevata zmanjšanje uporabe diuretikov. Pomanjkanje kalija zaradi prekomernega izločanja urina lahko pri bolnikih, ki jemljejo digitalisove glikozide, povzroči aritmije. Če so ravni kalija znižane, je treba pred ali med zdravljenjem z milrinonom nadomestiti kalij.

Milrinon lahko zaradi svojih vazodilatatornih lastnosti povzroči hipotenzijo. Zato je potrebna previdnost pri dajanju milrinona bolnikom, ki so imeli pred zdravljenjem hipotenzijo ali pri katerih je med zdravljenjem z milrinonom prišlo do izrazitega padca krvnega tlaka.

Pri bolnikih s hipotenzijo je treba zdravljenje z milrinonom začeti z manjšim odmerkom. Če se med zdravljenjem zaradi vazodilatatornega učinka milrinona pojavi prekomerna hipotenzija, je treba

infundiranje prekiniti, dokler se krvni obtok ne stabilizira, nato pa ga, če se z zdravljenjem nadaljuje, ponovno začeti z manjšim odmerkom.

Znižane ravni hemoglobina, vključno z anemijo, se pogosto pojavijo na začetku srčnega popuščanja. Pri bolnikih z zmanjšanim številom trombocitov ($< 100\,000/\mu\text{l}$) ali zmanjšano koncentracijo hemoglobina ($< 10\text{ g/l}$) je treba zdravilo Milrinon Makpharm uporabljati le s skrbnim laboratorijskim spremljanjem, ker lahko v posameznih primerih pride do nadaljnjega zmanjšanja števila trombocitov ali koncentracije hemoglobina (in števila eritrocitov) (glejte poglavje 4.8).

Izkušenj iz nadzorovanih preskušanj infundiranja milrinona, ki je trajalo dlje kot 48 ur, ni. Poročali so o primerih reakcij na mestu infundiranja milrinona (glejte poglavje 4.8). Zato je treba mesto infundiranja skrbno nadzorovati, da se prepreči ekstrapazacija.

Starejši

Pri starejših bolnikih niso potrebni dodatni previdnostni ukrepi. S starostjo povezani neželeni učinki niso bili ugotovljeni. Nadzorovane farmakokinetične študije niso pokazale sprememb v farmakokinetičnih parametrih pri starejših bolnikih.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Poleg posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov, opisanih za odrasle, je treba upoštevati naslednje:

Pri novorojenčkih po operaciji na odprtem srcu je treba med zdravljenjem z zdravilom Milrinon Makpharm spremljati srčni utrip in srčni ritem, sistemski arterijski krvni tlak prek popkovničnega arterijskega katetra ali perifernega katetra, centralni venski tlak, srčni indeks (CI), srčni iztis, sistemski žilni upor, tlak v pljučni arteriji in atrijski tlak. Laboratorijski parametri, ki jih je treba spremljati, so število trombocitov, raven kalija v serumu, vrednosti jetrne in ledvične funkcije. Pogostnost kontrol je odvisna od izhodiščnih vrednosti in odziva novorojenčka na spremembe v terapiji.

Razpoložljive študije kažejo, da je pri pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prišlo do znatnega zmanjšanja očistka milrinona in klinično pomembnih neželenih učinkov. Vendar pa specifična hitrost očistka kreatinina, pri kateri je potrebno prilagajanje odmerka pri pediatričnih bolnikih, še ni znana, zato uporaba milrinona pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Pri pediatričnih bolnikih se zdravljenje z milrinonom sme začeti šele, ko je bolnik hemodinamsko stabilen.

Milrinon je treba uporabljati previdno pri novorojenčkih z dejavniki tveganja za intraventrikularno krvavitev (npr. nedonošenček, nizka porodna masa), ker lahko milrinon povzroči trombocitopenijo. V pediatričnih kliničnih preskušanjih se je tveganje za trombocitopenijo znatno povečalo s trajanjem infuzije. Klinični podatki kažejo, da se trombocitopenija, povezana z milrinonom, pogosteje pojavlja pri otrocih kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Klinične študije kažejo, da milrinon upočasni zapiranje odprtega arterioznega duktusa pri pediatričnih bolnikih. Če je torej milrinon indiciran pri nedonošenčkih ali donošenih novorojenčkih s tveganjem za odprti arteriozni duktus, je treba terapevtsko potrebo skrbno pretehtati glede na morebitna tveganja (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.2 in 5.3).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

To zdravilo vsebuje 0,5 g glukoze v enem odmerku (10 ml).

Uporaba zdravila Milrinon Makpharm lahko da pozitivne rezultate pri dopiškimi kontrolah.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če se furosemid ali bumetanid dajeta sočasno z milrinonom, se tvori oborina. Zato milrinona in furosemid ali bumetanida ne smete injicirati prek iste intravenske linije (glejte poglavje 6.2).

Milrinona se ne sme redčiti z natrijevim hidrogenkarbonatom.

Med zdravljenjem z milrinonom je treba skrbno spremljati spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov ter raven kreatinina v serumu. Ker lahko zdravilo Milrinon Makpharm poveča srčni iztis in s tem izboljša diurezo, bo morda treba zmanjšati odmerek diuretikov. Izguba kalija zaradi prekomerne diureze lahko pri bolnikih, ki jemljejo digitalisove glikozide, povzroči aritmije. Zato je treba hipokaliemijo pred ali med zdravljenjem z milrinonom odpraviti z dodatki kalija.

Pri sočasni uporabi milrinona in diuretikov so opazili dodatni diuretični in hipokaliemični učinek. Ker milrinon izboljša perfuzijo ledvic, se lahko učinek diuretikov okrepi.

Če se sočasno dajejo inotropne učinkovine (npr. dobutamin), se lahko pozitivni inotropni učinki okrepijo.

Milrinona se ne sme dajati sočasno z drugimi zdravili, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki o združljivosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Čeprav študije na živalih ne kažejo, da bi uporaba milrinona povzročala poškodbe zarodka ali druge neželene učinke na reproduktivni sistem, varnost uporabe milrinona med nosečnostjo pri ljudeh še ni bila ugotovljena. Zdravila Milrinon Makpharm se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni zadostnih podatkov o izločanju milrinona v materino mleko.

Zdravnik mora odločiti, ali je treba prekiniti dojenje ali zdravljenje z zdravilom Milrinon Makpharm, pri čemer mora upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu milrinona na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija*			zmanjšanje števila rdečih krvničk in/ali koncentracije hemoglobina
Bolezni imunskega sistema					anafilaktični šok	
Presnovne in prehranske motnje			hipokaliemija			

Bolezni živčevja		blagi do zmerni glavoboli	tremor			
Srčne bolezni		ventrikularna ekstrasistola, kratkotrajna ali dolgotrajna ventrikularna tahikardija (glejte poglavje 4.4), supra-ventrikularne aritmije, hipotenzija	ventrikularna fibrilacija, angina pectoris/ bolečine v prsnem košu		<i>torsades de pointes</i>	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					bronho-spazem	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalni rezultati jetrnih testov			
Bolezni kože in podkožja					kožne reakcije, kot so izpuščaj, eksantem	
Bolezni sečil						edem, sekundarna odpoved ledvic zaradi sočasne hipotenzije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					anafilaktični šok	reakcije na mestu injiciranja

** Pri dojenčkih in otrocih se je tveganje za trombocitopenijo znatno povečalo s trajanjem infuzije. Klinični podatki kažejo, da se trombocitopenija, povezana z milrinonom, pogosteje pojavlja pri otrocih kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4).*

Srčne bolezni

Pogostost supraventrikularnih in ventrikularnih aritmij ni odvisna od odmerka ali plazemskih ravni milrinona. Življenjsko nevarne aritmije so povezane z obstoječimi dejavniki tveganja, kot so že obstoječe aritmije, presnovne nepravilnosti (npr. hipokaliemija), nenormalne ravni digoksina in kateterizacija. Klinični podatki kažejo, da so aritmije, povezane z milrinonom, pri otrocih manj pogoste kot pri odraslih.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Če se zdravilo pomotoma injicira zunaj vene, se lahko pojavijo reakcije na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija:

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost: intraventrikularna krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Prirojene, družinske in genetske bolezni

Neznana pogostnost: odprti arteriozni duktus *** (glejte poglavja 4.2, 4.4, 5.2 in 5.3).

*** Kot je opisano v literaturi, so lahko kritične posledice odprtega arterioznega duktusa (PDA) kombinacija prekomernega pljučnega krvnega obtoka s pljučnim edemom in krvavitvijo, pa tudi zmanjšana perfuzija organov z intraventrikularno krvavitvijo in nekrotizirajočim enterokolitisom s potencialno smrtnim izidom.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatričnih bolnikih še niso na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki milrinona lahko povzročijo hipotenzijo in srčno aritmijo. Če se to zgodi, je treba uporabo zdravila Milrinon Makpharm začasno prekiniti, dokler se krvni obtok ne stabilizira. Specifični antidot za milrinon ni znan. Uvesti je treba splošne podporne ukrepe za podporo in stabilizacijo krvnega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, zaviralci fosfodiesteraze; oznaka ATC: C01CE02.

Mehanizem delovanja

Milrinon je pozitivno inotropna in vazodilatatorna spojina z majhnim kronotropnim učinkom. Po strukturi in mehanizmu delovanja se razlikuje od digitalisovih glikozidov, kateholaminov in zaviralcev ACE.

Milrinon je selektivni zaviralec fosfodiesteraze, ki razgrajuje cAMP (ciklični adenzin-3',5'-monofosfat), tipa 3 v srčni in žilnih mišicah pri koncentracijah, ki imajo inotropni in vazorelaksantni učinek. V kardiomiocitih ta zaviralni učinek vodi do povečane količine znotrajceličnega kalcija in s cAMP posredovane kontraktilne moči miokarda, pa tudi do fosforilacije od cAMP odvisnih kontraktilnih beljakovin. V celicah gladkih mišic žil pride do zmanjšanja količine znotrajceličnega ioniziranega kalcija, uravnanega s cAMP, kar vodi do sprostitve žilne muskulature. Nadaljnje eksperimentalne ugotovitve kažejo, da milrinon ni agonist beta-receptorjev in, za razliko od digitalisovih glikozidov, tudi ne zavira aktivnosti encima Na^+/K^+ -ATPaze.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale, da milrinon, odvisno od odmerka in koncentracije v plazmi, povzroči povečanje največje hitrosti naraščanja tlaka v levem prekatu (ventriklu). Študije pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da se razmerje med tlakom in volumnom levega prekata poveča z dajanjem milrinona, kar kaže na neposreden inotropni učinek. Milrinon pri bolnikih s srčnim popuščanjem povzroči tudi od odmerka in koncentracije v plazmi odvisno povečanje pretoka krvi v podlakti, kar kaže na neposreden vazodilatatorni učinek na arterije.

Poleg povečanja kontraktilnosti miokarda milrinon izboljša diastolično funkcijo, kar dokazuje izboljšana diastolična relaksacija levega prekata.

Pri veliki večini bolnikov je prišlo do izboljšanja hemodinamskih parametrov v 5–15 minutah po začetku zdravljenja.

Milrinon kaže tudi pozitiven inotropni učinek pri bolnikih, ki se zdravijo z digitalisovimi glikozidi. Dokazov, da milrinon povečuje toksičnost glikozidov, ni. Učinki milrinona na srčni iztis in pljučni zagoditveni tlak (PCWP - pulmonary capillary wedge pressure), blizu največjim, so opaženi pri plazemskih koncentracijah milrinona 150–250 ng/ml.

Pediatrična populacija

V pregledu literature so bile opredeljene klinične študije pri bolnikih: s sindromom nizkega srčnega iztisa po operaciji srca, s septičnim šokom, ali s pljučno hipertenzijo. Običajni odmerki so bili začetni (bolusni) odmerki 50–75 µg/kg, ki so ga dajali v 30–60 minutah, nato je sledila neprekinjena intravenska infuzija 0,25–0,75 µg/kg/min do 35 ur. V teh študijah je dajanje milrinona povzročilo povečanje srčnega iztisa, zmanjšanje polnilnega tlaka srca ter zmanjšanje sistemskega in pljučnega žilnega upora, pri čemer so bile spremembe srčnega utripa in porabe kisika v miokardu minimalne.

Študije o dolgotrajnejši uporabi niso zadostne, da bi lahko priporočili uporabo milrinona, daljšo od 35 ur.

Nekatere klinične študije so preučevale uporabo milrinona pri pediatričnih bolnikih z ne-hiperdinamičnim septičnim šokom (šok brez drugače tipično povečane srčne funkcije in vazodilatacije) (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); učinek milrinona na pljučno hipertenzijo (po vstavitvi šanta) po korekciji Fallotove tetralogije (Chu et al., 2000); ter kombinirani učinek dušikovega(II) oksida in milrinona na pljučni krvni obtok po Fontanovi operaciji (Cai et al., 2008).

Rezultati teh študij niso bili dokončni. Zato se uporabe milrinona pri teh indikacijah ne more priporočiti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

In vitro študije vezave na beljakovine so pokazale, da se, odvisno od metode določanja, 70–91 % milrinona veže na plazemske beljakovine v terapevtsko relevantnih koncentracijah. Plazemska koncentracija milrinona v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 200 ng/ml 6–12 ur po neprekinjeni vzdrževalni infuziji 0,50 µg/kg/min.

Po intravenskih injekcijah 12,5–125 µg/kg pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bil volumen porazdelitve učinkovine 0,38 l/kg/uro, povprečni končni razpolovni čas izločanja 2,3 ure in očistek 0,13 l/kg/uro.

Po intravenski infuziji 0,20–0,70 µg/kg/min pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bil volumen porazdelitve učinkovine približno 0,45 l/kg, končni razpolovni čas izločanja 2,4 ure in očistek 0,14 l/kg/uro. Ti farmakokinetični parametri niso bili odvisni od odmerka, medtem ko je bila površina pod krivuljo (AUC) pomembno odvisna od odmerka.

Uporaba ultracentrifugiranja je pokazala, da se do 70 % milrinona veže na beljakovine v človeški plazmi pri plazemskih koncentracijah 70–400 ng/ml.

Biotransformacija in izločanje

Milrinon se izloča predvsem skozi ledvice, z urinom. Le majhen del danega odmerka se izloči z blatom. Glavni sestavini v urinu sta nespremenjeni milrinon (83 %) in O-glukuronid (12 %). Pri zdravih osebah je izločanje skozi ledvice hitro; približno 60 % odmerka se izloči v prvih dveh urah in približno 90 % v prvih osmih urah po dajanju. Povprečni ledvični očistek je približno 0,3 l/min, kar kaže na aktivno sekrecijo.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta tako očistek kot razpolovni čas izločanja podaljšana sorazmerno z njihovim zmanjšanim delovanjem ledvic v primerjavi z zdravimi osebami. Podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina = 0–30 ml/min) kažejo, da je končni razpolovni čas izločanja pri okvari ledvic podaljšan.

Pediatrična populacija

Očistek milrinona je pri otrocih hitrejši kot pri odraslih. Pri novorojenčkih je očistek bistveno manjši kot pri otrocih, pri nedonošenčkih pa je očistek še manjši. Zaradi tega hitrejšega očistka v primerjavi z odraslimi so bile plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih nižje kot pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic so bile plazemske koncentracije milrinona v stanju dinamičnega ravnovesja po neprekinjeni infuziji 0,5–0,75 µg/kg/min po 6–12 urah približno 100–300 ng/ml.

Po intravenski infuziji 0,5–0,75 µg/kg/min pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih po operaciji na odprtem srcu je bil volumen porazdelitve milrinona 0,35–0,9 l/kg, brez pomembne razlike med starostnimi skupinami. Pri zelo majhnih nedonošenčkih je bil volumen porazdelitve po intravenski infuziji 0,5 µg/kg/min - ki so jo dajali z namenom preprečitve nizkega sistemskega pretoka krvi/srčnega iztisa po rojstvu - približno 0,5 l/kg.

Več farmakokinetičnih študij je pokazalo, da se očistek pri pediatričnih bolnikih povečuje s starostjo. Dojenčki imajo bistveno manjši očistek kot otroci (3,4–3,8 ml/kg/min v primerjavi s 5,9–6,7 ml/kg/min). Pri novorojenčkih je bila hitrost očistka milrinona približno 1,64 ml/kg/min. Nedonošenčki so imeli še manjši očistek (0,64 ml/kg/min). Milrinon ima povprečni končni razpolovni čas izločanja 2–4 ure pri novorojenčkih in otrocih ter povprečni končni razpolovni čas izločanja 10 ur pri nedonošenčkih.

Zaključimo lahko, da mora biti optimalni odmerek milrinona pri pediatričnih bolnikih večji kot pri odraslih, da se dosežejo plazemske koncentracije nad pragom farmakodinamične učinkovitosti. Pri nedonošenčkih pa mora biti optimalni uporabljeni odmerek s katerim se dosežejo plazemske koncentracije nad pragom farmakodinamične učinkovitosti manjši kot pri otrocih.

Odpri arteriozni duktus

Milrinon se izloča skozi ledvice in ima volumen porazdelitve, omejen na zunajcelični prostor, kar kaže na to, da lahko hipervolemija in hemodinamske spremembe, povezane z odprtim arterioznim duktusom, vplivajo na porazdelitev in izločanje milrinona (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Peroralno in intravensko dajanje milrinona podganam, psom in opicam v terapevtskih ali nekoliko večjih odmerkih je povzročilo degeneracijo miokarda, fibrozo in subendokardialno krvavitev, zlasti na področju papilarnih mišic levega prekata.

Lezije koronarnih arterij so opazili le pri psih.

Mutageni in kancerogeni potencial

Dolgoročne študije niso pokazale tumorogenega potenciala pri podganah in miših. Pri podganah so se pojavile endokardialne krvavitve ter miokardna nekroza in fibroza. Pri miših so pri največjem odmerku odkrili miokardno degeneracijo in fibrozo. V želodcih miši so našli nekrozo in razjede. Testi mutagenosti *in vitro* in *in vivo* so bili negativni.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Milrinon pri peroralnih odmerkih do 40-kratnika terapevtskega odmerka za ljudi ni vplival na plodnost samcev ali samic podgan. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih ni bilo dokazov o teratogenosti pri odmerkih do 10-kratnika (peroralno) in 2,5-kratnika (i.v.) terapevtskega odmerka za ljudi.

V študijah treh generacij pri podganah, ki so prejemale milrinon peroralno, ni bilo opaziti nobenih učinkov na razvoj živali ali njihovih mladičev, niti pri največjem odmerku (40-kratnik terapevtskega odmerka za ljudi).

Pri opicah, ki so prejele intravenske terapevtske odmerke za ljudi, so opazili prenos milrinona skozi placento na plod. Razmerje v količini milrinona med materinim in plodovim serumom je bilo 4:1.

Mlade živali

V predklinični študiji so preučevali učinke zaviralcev fosfodiesteraze tipa 3 (PDE3) na dilatacijo duktusa pri novorosjenih podganah ter razlike v učinkih pri novorosjenih in prezgodaj skotenih podganah. Postnatalno dilatacijo arterioznega duktusa z milrinonom so proučevali pri treh odmerkih (10 mg/kg, 1 mg/kg in 0,1 mg/kg). Učinke z milrinonom inducirane dilatacije fetalnega arterioznega duktusa, zoženega z indometacinom, so proučevali s sočasnim dajanjem milrinona (10 mg/kg, 1 mg/kg in 0,1 mg/kg) in indometacina (10 mg/kg) podganjim samicam 21. dan (blizu roka skotitve) in 19. dan (pred rokom skotitve). Ta *in vivo* študija je pokazala, da milrinon inducira od odmerka odvisno dilatacijo zoženega fetalnega in postnatalnega arterioznega duktusa. Dilatacijski učinek pa je bil večji tudi, ko je bila injekcija dana takoj po skotitvi, kot če je bila dana 1 uro po skotitvi. Poleg tega je študija pokazala, da je arteriozni duktus pri nedonošenih živalih občutljivejši na milrinon kot arteriozni duktus pri donošenih živalih (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.2).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mlečna kislina (za uravnavanje pH)
brezvodna glukoza
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Furosemida ali bumetanida se ne sme dajati v intravenskih linijah, ki vsebujejo zdravilo Milrinon Makpharm, saj lahko pride do nastanka oborin. Natrijevega hidrogenkarbonata se ne sme uporabljati za redčenje za intravensko infuzijo.

Zdravila Milrinon Makpharm ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Infuzijske raztopine je treba razredčiti, kot je priporočeno, s 4,5 mg/ml (0,45 %) natrijevim kloridom, 9 mg/ml (0,9 %) natrijevim kloridom ali 50 mg/ml (5 %) glukozo.

Kemijska in fizikalna stabilnost razredčenih raztopin je bila dokazana za 24 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml ampule iz prozornega stekla tipa I.
Pakiranje vsebuje 1 ali 5 ampul v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsebina ampule je namenjena samo za enkratno uporabo. Preostalo raztopino je treba zavreči.

Priprava raztopine za injiciranje in infundiranje

Zdravilo Milrinon Makpharm bo dal zdravnik ali medicinska sestra, saj ga je treba dati v obliki injekcije ali infuzije.

Uporabiti je treba sveže pripravljene raztopine. Za pogoje shranjevanja po pripravi/redčenju glejte poglavje 6.3.

Za **intravensko uporabo** v obliki injekcije ali infuzije.

Zdravilo Milrinon Makpharm se lahko meša samo s 4,5 mg/ml (0,45-odstotno) ali 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze. Glede na potrebe bolnika po tekočini se lahko uporabijo raztopine različnih koncentracij. Razredčena raztopina se mora porabiti v 24 urah (glejte poglavje 6.3).

Zdravilo je treba vizualno pregledati in če vsebuje delce ali kaže spremembo barve, se raztopine ne sme uporabiti.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10 000 Zagreb
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/26/03341/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 7. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 6. 2026