

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Milrinone Zentiva 1 mg/mL soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 10 ml conține milrinonă 10 mg (sub formă de lactat).

Fiecare ml de soluție conține milrinonă 1 mg (sub formă de lactat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră, fără particule.

pH-ul soluției este 3,2-4 și osmolalitatea este 260-320 mOsm /kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Milrinone Zentiva 1 mg/mL este indicat pentru tratamentul de scurtă durată (48 ore) al insuficienței cardiace congestive severe care nu a răspuns la terapia convențională de menținere (cu glicozide cardiotonice, diuretice, vasodilatatoare și/ sau inhibitori ai enzimei de conversie (ECA).

Pe durata tratamentului cu perfuzia de milrinonă, se impune monitorizarea ECG, tensiunii arteriale.

Copii și adolescenți

Milrinona este indicată pentru tratamentul de scurtă durată (de până la 35 ore) al insuficienței cardiace congestive severe care nu a răspuns la terapia convențională de menținere (cu glicozide cardiotonice, diuretice, vasodilatatoare și/ sau inhibitori ai enzimei de conversie (ECA) și insuficiență cardiacă acută, inclusiv formele cu debit cardiac scăzut de după intervențiile chirurgicale cardiace.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu milrinonă trebuie început cu o doză inițială în funcție de greutate, ajungând la saturație, urmată apoi de o doză de întreținere continuă, bazată pe eficacitate, conform indicațiilor de mai jos.

Doza inițială

Doza inițială este de 50 de micrograme (0,05 mg) de milrionă/kg. Este administrată lent, într-un interval de 10 minute. Aceasta este urmată, de regulă, de o perfuzie continuă de întreținere. (Tabelul 1)

Doza de întreținere

Doza de întreținere este, în general, de 0,5 micrograme de milrionă/kg/minut. Cu toate acestea, aceasta poate fi cuprinsă între 0,375 micrograme de milrionă/kg/minut și 0,75 micrograme de milrionă/kg/minut. (Tabelul 2)

Nivelul dozei de întreținere trebuie ales pe baza efectului hemodinamic și a eficacității clinice. Doza zilnică nu trebuie să depășească 1,13 mg de milrionă/kg.

Tabelul 1. Doza inițială (Concentrație 1 mg/ml)

Greutatea corporală a pacientului (kg) comparativ cu valoarea dozei inițiale de milrionă

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

Tabelul 2. Doza de întreținere (pentru utilizare continuă)

	Dozaj (microgram/kg GC/min)	Doza zilnică (24 de ore) * mg/kg GC
doza minimă	0,375	0,59
doza standard	0,50	0,77
doza maximă	0,75	1,13

* „Doza zilnică (24 de ore)” (în mg/kg GC) se calculează de la doza respectivă (doza minimă, standard, maximă), la care se adaugă doza inițială (0,05 mg/kg GC)

Pentru a administra doza de întreținere, preparați o soluție perfuzabilă care conține 200 de micrograme de milrionă/ml. Aceasta se prepară adăugând 40 ml de soluție pentru transport la 10 ml de soluție injectabilă nediluată de milrionă. Soluțiile de diluare/pentru transport pot fi reprezentate de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

În funcție de doza de întreținere necesară (în micrograme/kg/minut), se obțin următoarele viteze de perfuzie (în mililitri/kg/oră) pentru soluția perfuzabilă preparată la o concentrație de 200 micrograme/ml (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Conversia dozei de întreținere în viteza de perfuzie corespunzătoare

Doza de întreținere (microgram/kg/minut)	Doza de întreținere (microgram/kg/oră)	Viteza de perfuzie* (mililitru/kg/oră)
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

* calculată pentru o soluție perfuzabilă care conține 200 de micrograme de milrinonă pe mililitru.

Sugari și copii

Studiile publicate au evidențiat faptul că, la sugari și copii, au fost utilizate următoarele doze:

Doza inițială administrată intravenos: între 50 și 75 micrograme/kg într-un interval de 30 până la 60 de minute.

Perfuzie intravenoasă continuă: administrarea dozei trebuie să se realizeze ținând cont în mod corespunzător de răspunsul hemodinamic și de posibila apariție a unor reacții adverse; viteza de perfuzie este cuprinsă între 0,25 și 0,75 micrograme/kg/min timp de până la 35 de ore.

În cadrul studiilor clinice realizate la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani cu sindrom de debit cardiac scăzut după corecția chirurgicală a cardiopatiei congenitale, administrarea unei doze inițiale de 75 de micrograme/kg într-un interval de 60 de minute și a perfuziei de întreținere ulterioare de 0,75 micrograme/kg/min timp de 35 de ore a redus riscul de apariție a sindromului de debit cardiac scăzut.

Trebuie să se țină cont de rezultatele studiilor farmacocinetice (vezi pct. 5.2). Copii cu insuficiență renală: Întrucât nu există date disponibile, nu se recomandă utilizarea milrinonei la copii cu funcție renală afectată (vezi pct. 4.4 pentru mai multe informații).

Persistența de canal arterial:

Atunci când se are în vedere utilizarea milrinonei la prematuri sau la nou-născuți ori la sugari cu persistență de canal arterial, trebuie să se evalueze beneficiul terapeutic în raport cu riscurile potențiale (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.2 și 5.3).

Pacienți vârstnici

Pe baza cunoștințelor actuale, este de așteptat ca, în cazul unei funcții renale normale, să nu fie necesară nicio recomandare specială cu privire la doze pentru această grupă de pacienți.

Pacienți cu insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală, excreția milrinonei este limitată. Prin urmare, este necesară ajustarea dozei. Recomandarea următoare este bazată pe date obținute de la pacienți cu insuficiență renală, fără insuficiență cardiacă, la care s-a observat o prelungire semnificativă a timpului de înjumătățire terminal al milrinonei.

Doza inițială este nemodificată. Doza de întreținere trebuie redusă în funcție de gradul de afectare funcțională (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Conversia dozei de întreținere reduse, la pacienții cu insuficiență renală, în viteza de perfuzie corespunzătoare

Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m ²),	Doza de întreținere (microgram/kg /minut)	Doza de întreținere (microgram/kg/oră)	Viteza de perfuzie * (mililitru/kg/oră).
5	0,20	12,0	0,06
10	0,23	13,8	0,07
20	0,28	16,8	0,08
30	0,33	19,8	0,10
40	0,38	22,8	0,11
50	0,43	25,8	0,13

* calculată pentru o soluție perfuzabilă care conține 200 de micrograme de milrinonă pe mililitru

Mod de administrare

Milrinone Zentiva este administrat prin injecție intravenoasă lentă sau prin perfuzie intravenoasă. Milrinone Zentiva nu trebuie amestecat cu alte soluții pentru transport decât cele menționate mai sus (vezi, de asemenea, pct. 6.2). În funcție de necesarul hidric al pacientului, se pot utiliza soluții de concentrații diferite.

Dacă nu este posibilă utilizarea imediată, soluția diluată nu trebuie utilizată după 24 de ore (vezi, de asemenea, pct. 6.3).

Pentru injecție, trebuie puncționată cea mai mare venă posibilă pentru a evita iritația locală. Trebuie evitată injecția extravasculară. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 48 de ore din cauza absenței dovezilor privind siguranța și eficacitatea în tratamentul pe termen lung al insuficienței cardiace congestive. La copii, durata tratamentului este de până la 35 de ore.

Până în prezent, există rezultate privind tratamentul insuficienței cardiace cu milrinonă doar în cazul în care aceasta se administrează concomitent cu un diuretic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la milrinonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Valvulopatie obstructivă aortică sau pulmonară severă,
- Cardiomiopatie obstructivă hipertrofică,
- Aneurism ventricular,
- Hipovolemie severă, netratată anterior,
- Infarct miocardic acut.

Milrinone Zentiva nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență cardiacă cauzată de hipertiroidism, miocardită acută sau cardiomiopatie amiloidă, deoarece experiența terapeutică este insuficientă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu flutter/fibrilație atrială trebuie să fie întotdeauna digitalizați sau tratați cu alte medicamente antiaritmice eficiente înainte de a li se administra milrinonă, cu excepția cazului în care nu există alte contraindicații, întrucât milrinona accelerează conducerea prin nodul AV și, astfel, poate favoriza aritmia ventriculară.

Pacienții cu insuficiență cardiacă severă sunt adesea expuși riscului de aritmii supraventriculare sau ventriculare sau sunt deosebit de susceptibili la apariția acestora. La unii pacienți, milrinona a crescut ectopia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară nesuținută (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții, în special cei cu aritmii ventriculare complexe, trebuie monitorizați permanent electrocardiografic și clinic pe durata tratamentului cu milrinonă, iar dozele trebuie ajustate cu atenție.

Dacă se suspectează că presiunile de umplere cardiacă au scăzut (de exemplu, din cauza tratamentului anterior cu diuretice), milrinona poate fi administrată doar după ce, în prealabil, s-au măsurat și corectat presiunile de umplere ventriculară (ZVD, PCWP), administrarea la pacienți fiind realizată sub observație clinică.

Injecția de milrinonă trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă. Insuficiența renală necesită ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Pe durata tratamentului cu milrinonă, trebuie să se verifice atât funcția renală (creatinina serică), cât și statusul hidroelectrolitic.

Trebuie să se aibă în vedere, de asemenea, faptul că îmbunătățirea debitului cardiac, indusă de milrinonă, care este la rândul său asociată cu o îmbunătățire a perfuziei renale și cu diureză crescută, poate necesita reducerea diureticelor. Pierderea de potasiu din cauza diurezei excesive poate favoriza apariția aritmiilor. În cazul unor niveluri scăzute de potasiu, trebuie efectuată substituția potasiului înainte sau în timpul tratamentului cu milrinonă.

Milrinona poate avea efect hipotensor din cauza acțiunii sale vasodilatatoare. Prin urmare, utilizarea injecției de milrinonă la pacienții hipotensivi trebuie analizată cu atenție, iar tratamentul trebuie inițiat cu o doză mică. Dacă există hipotensiune arterială excesivă pe durata tratamentului cu milrinonă, perfuzia trebuie întreruptă până când tensiunea arterială revine la normal. Dacă se are în vedere utilizarea repetată a injecției de milrinonă, trebuie să se aleagă o doză mai mică.

La pacienții cu număr scăzut de trombocite (<100.000/microlitru), injecția de milrinonă trebuie utilizată doar sub supraveghere atentă de laborator, întrucât s-ar putea produce, în unele cazuri, scăderi ulterioare ale numărului de trombocite (vezi pct. 4.8). La pacienții cu concentrații scăzute ale hemoglobinei (<10 g/l), injecția de milrinonă trebuie utilizată doar în condițiile unei monitorizări atente a numărului de eritrocite, întrucât concentrația hemoglobinei (și numărul de eritrocite) ar putea să scadă și mai mult. Nu există studii clinice controlate cu privire la utilizarea milrinonei timp de mai mult de 48 de ore. În cazul tratamentului cu milrinonă administrată intravenos, au fost raportate cazuri de reacții la locul perfuziei (vezi pct. 4.8). Prin urmare, locul perfuziei trebuie să fie atent monitorizat pentru a evita o posibilă extravazare.

Injecția de milrinonă nu trebuie utilizată la pacienți cu malabsorbție rară de glucoză-galactoză.

Copii și adolescenți

În afară de precauțiile și atenționările pentru adulți, următoarele aspecte trebuie luate în considerare în cazul copiilor:

În cazul unui tratament în desfășurare cu milrinonă după o intervenție chirurgicală pe cord deschis, trebuie monitorizate următoarele valori la nou-născuți: frecvența cardiacă și ritmul cardiac, tensiunea arterială sistemică cu ajutorul unui cateter arterial ombilical sau al unui cateter periferic, presiunea venoasă centrală, indicele cardiac, debitul cardiac, rezistența vasculară sistemică, presiunea în artera pulmonară și presiunea atrială. Trebuie să se monitorizeze următoarele valori de laborator: numărul de trombocite, potasiul seric, precum și funcția hepatică și renală.

Frecvența determinării depinde de nivelurile de la momentul inițial, fiind necesar să se monitorizeze răspunsul nou-născutului la orice schimbări de tratament. Din literatura de specialitate se cunoaște faptul că, la pacienții copii și adolescenți cu funcția renală afectată, clearance-ul milrinonei s-a redus semnificativ și au apărut reacții adverse relevante din punct de vedere clinic.

Cu toate acestea, încă nu este clar de la ce valoare specifică a clearance-ului creatininei este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea milrinonei la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

La pacienții copii și adolescenți, milrinona trebuie utilizată doar dacă pacientul este stabil din punct de vedere hemodinamic.

Trebuie să se acționeze cu precauție în cazul nou-născuților cu factori de risc pentru hemoragie intraventriculară (adică prematuri sau cu greutate mică la naștere), întrucât milrinona poate induce trombocitopenie. În cadrul studiilor clinice realizate la pacienți copii și adolescenți, riscul de trombocitopenie a crescut semnificativ odată cu durata perfuziei.

Datele clinice sugerează că trombocitopenia indusă de milrinonă este mai frecventă la copii decât la adulți (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice realizate la copii, se pare că milrinona a întârziat închiderea canalului arterial. Prin urmare, la prematuri și la nou-născuții cu risc de persistență de canal arterial sau care au această afecțiune, trebuie să se evalueze beneficiul terapeutic în raport cu riscurile potențiale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.2 și 5.3).

Pacienți vârstnici

Nu sunt disponibile recomandări speciale privind dozele pentru pacienți vârstnici. Studiile farmacocinetice controlate nu au demonstrat efecte legate de vârstă asupra distribuției și/sau eliminării milrinonei.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe 1 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Modificările hidroelectrolitice trebuie monitorizate la fel de atent ca și nivelul creatininei serice pe durata tratamentului cu milrinonă. Milrinona și diureticele pot să își potențeze reciproc efectele. Au fost observate efecte diuretice și hipokaliemice cumulative. Milrinona intensifică perfuzia renală prin

creșterea debitului cardiac, sporind efectul diureticelor, și poate astfel să necesite o reducere a dozei de diuretice.

Pierderea de potasiu din cauza diurezei excesive favorizează apariția aritmiilor la pacienții digitalizați. Prin urmare, trebuie corectată hipokaliemia înainte sau în timpul tratamentului cu milrinonă.

Administrarea concomitentă de agenți inotropi (de exemplu, dobutamină) poate crește efectele inotrop pozitive.

Pentru incompatibilități cu alte soluții, vezi pct. 6.2.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În prezent, experiența privind utilizarea milrinonei la femeile însărcinate este limitată sau inexistentă. Studiile realizate la animale nu au indicat existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea milrinonei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă milrinona sau metaboliții acesteia se excretă în laptele matern. Nu se poate exclude riscul pentru nou-născuți/copii. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau evitarea tratamentului cu milrinonă. Trebuie să se țină seama atât de beneficiul alăptării pentru copil, cât și de beneficiile tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse este bazată pe următoarele categorii:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

APARATE, SISTEME ȘI ORGANE	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie ¹	Scăderea numărului de hematii și a concentrației de hemoglobină		
Tulburări ale sistemului imunitar				Șoc anafilactic	

Tulburări metabolice și de nutriție		Hipokaliemie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ușoară până la moderat severă	Tremor			
Tulburări cardiace	Ectopie ventriculară, persistentă și nepersistentă Tahicardii ventriculare (vezi pct. 4.4), aritmie supraventriculară ²⁾ Hipotensiune arterială	Fibrilație ventriculară, angină pectorală, durere toracică		Torsada vârfurilor	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Bronhospasm	
Tulburări hepatobiliare		Valori anormale ale testelor funcției hepatice			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Reacții cutanate precum exantemul	
Tulburări renale și ale căilor urinare					Insuficiență renală ca rezultat al hipotensiunii arteriale însoțitoare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					Reacții la locul perfuziei

¹⁾ La sugari și copii, riscul de trombocitopenie a crescut semnificativ odată cu durata perfuziei. Datele clinice sugerează că trombocitopenia asociată cu milrinona este mai frecventă la copii decât la adulți (vezi pct. 4.4).

²⁾ Se pare că frecvența aritmiilor supraventriculare și ventriculare nu a fost asociată cu doza sau cu concentrația plasmatică. Au apărut aritmii care au pus viața în pericol în special din cauza istoricului de aritmii și/sau anomalii metabolice (de exemplu, hipokaliemie) și/sau niveluri crescute de digitalice sau cateterizare.

Datele clinice sugerează că aritmiile asociate cu milrinona sunt mai puțin frecvente la copii decât la adulți.

Milrinona determină o ușoară scurtare a timpului de conducere la nivelul nodului AV. Aceasta poate duce la creșterea alurii ventriculare la pacienții cu flutter/fibrilație atrială.

Copii și adolescenți:

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: hemoragie intraventriculară (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice

Cu frecvență necunoscută: persistență de canal arterial (vezi pct. 4.2, 4.4, 5.2 și 5.3).

Conform literaturii de specialitate, consecințele grave ale persistenței de canal arterial în funcție de combinația dintre hiperperfuzia pulmonară și edemul pulmonar, precum și de hemoragia pulmonară și perfuzia redusă la nivelul organelor, urmate de hemoragia intraventriculară și enterocolita necrozantă, pot fi letale.

Nu există încă date disponibile privind utilizarea pe termen lung la copii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele intoxicației

În caz de supradozaj al milrinonei, pot să apară hipotensiune arterială și aritmii cardiace.

Tratament în caz de supradozaj

În prezent, nu există un antidot specific cunoscut.

În caz de supradozaj, opriți perfuzia sau reduceți viteza de perfuzie până când starea pacientului se stabilizează. Este posibil să fie indicate măsuri simptomatice și de susținere a funcției circulatorii.

Dacă este necesar, trebuie avut în vedere tratament antiaritmie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai fosfodiesterazei, Codul ATC: C01CE02.

Milrinona este o substanță inotrop pozitivă și vasodilatatoare pozitivă, cu efecte slab cronotrope, batmotrope și dromotrope.

Aceasta diferă, ca structură și mod de acțiune, atât de glicozidele digitalice, cât și de catecolamine.

Milrinona este un inhibitor selectiv al izoenzimei peak III a fosfodiesterazei AMPc în miocard și tunica medie, la concentrații inotrope și vasorelaxante. Acest efect inhibitor duce la o creștere mediată de AMPc a Ca^{2+} intracelular în celula miocardică și a forței de contracție a miocardului, precum și la fosforilarea proteinelor contractile dependentă de AMPc.

În celulele tunicii medii, se produce o scădere mediată de AMPc a Ca^{2+} intracelular, ceea ce duce astfel la o relaxare a musculaturii vasculare. Există dovezi experimentale suplimentare care sugerează că milrinona nu este un agonist al receptorilor beta și nici nu prezintă similaritate cu efectul inhibitor asupra ATP-azei Na^+/K^+ al glicozidelor digitale.

Studiile clinice realizate la pacienți cu insuficiență cardiacă au arătat că milrinona crește viteza de creștere a presiunii ventriculare stânga maxime în funcție de doză și concentrația plasmatică. Studiile realizate la voluntari sănătoși au demonstrat o creștere a relației presiune ventriculară stângă-volum în timpul tratamentului cu milrinonă. Aceasta indică un efect inotrop direct al substanței. Milrinona a determinat, de asemenea, o creștere dependentă de doză și concentrația plasmatică a debitului sanguin la nivelul antebrațului la pacienții cu insuficiență cardiacă, indicând un efect vasodilatator direct asupra arterelor.

În plus față de creșterea contractilității miocardice, milrinona îmbunătățește funcția diastolică. Acest lucru s-a demonstrat prin îmbunătățirea relaxării diastolice ventriculare stânga.

La pacienții cu funcție miocardică afectată, injecția de milrinonă în intervalul de doze uzual a determinat creșterea indicelui cardiac și scăderea presiunii capilare pulmonare și a rezistenței vasculare. Frecvența cardiacă a crescut cu 3%-10%, în funcție de doză. Tensiunea arterială medie a scăzut, în funcție de doză, cu 5%-17%. Îmbunătățirile hemodinamice au fost corelate cu doza și concentrația plasmatică a milrinonei și au fost însoțite de o ameliorare a simptomelor clinice. La marea majoritate a pacienților s-a observat o îmbunătățire a parametrilor hemodinamici în decurs de cinci până la cincisprezece minute de la inițierea tratamentului.

Milrinona are, de asemenea, un efect inotrop pozitiv la pacienții digitalizați. Nu există dovezi cu privire la faptul că milrinona crește toxicitatea glicozidelor. Efectele aproximativ maxime ale milrinonei asupra debitului cardiac și a presiunii capilare pulmonare se obțin la concentrații plasmatiche ale milrinonei cuprinse între 150 ng/ml și 250 ng/ml.

Copii și adolescenți:

Din datele literaturii de specialitate au fost observate existența unor studii clinice realizate la pacienți tratați pentru sindrom de debit cardiac scăzut după intervenție chirurgicală pe cord din cauza șocului septic sau a hipertensiunii pulmonare. Doza uzuală a constat într-o doză inițială cuprinsă între 50 și 75 micrograme/kg într-un interval de 30 până la 60 de minute, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă de 0,25 până la 0,75 micrograme/kg/min timp de până la 35 de ore. În cadrul acestor studii, milrinona a demonstrat o creștere a debitului cardiac, o scădere a presiunii de umplere cardiacă și o scădere a rezistenței vasculare sistemice și pulmonare, precum și o modificare minimă a frecvenței cardiace și a consumului de oxigen al miocardului.

Există studii inadecvate cu privire la utilizarea îndelungată a milrinonei pentru a recomanda o durată mai mare de 35 de ore.

Unele studii au analizat utilizarea milrinonei la copii cu șoc septic non-hiperdinamic, efectul milrinonei asupra hipertensiunii pulmonare postoperatorii după un bypass pentru corectarea tetralogiei Fallot și efectul combinat al oxidului nitric și al milrinonei asupra circulației pulmonare după intervenția chirurgicală Fontan. Rezultatele studiului nu au fost concludente. Prin urmare, milrinona nu poate fi recomandată pentru aceste indicații.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile in vitro privind legarea de proteine au evidențiat faptul că, în funcție de metoda de determinare, milrinona este legată de proteine în proporție de 70-91% la concentrații plasmatiche relevante din punct de vedere terapeutic. Concentrațiile plasmatiche ale milrinonei la starea de echilibru sunt de aproximativ 200 ng/ml, la 6-12 ore după o perfuzie de întreținere constantă de 0,50 micrograme/kg/min.

După injecții intravenoase de 12,5 micrograme/kg până la 125 de micrograme/kg la pacienții cu insuficiență cardiacă, s-a înregistrat un volum de distribuție al milrinonei de 0,38 l/kg, un timp mediu de înjumătățire terminal de eliminare de 2,3 ore și un clearance de 0,13 l/kg/h. După perfuzii intravenoase de 0,20 micrograme/kg/min până la 0,7 micrograme/kg/min la pacienții cu insuficiență cardiacă, volumul de distribuție al substanței a fost de aproximativ 0,45 l/kg, timpul mediu de înjumătățire terminal de eliminare de 2,4 ore și un clearance de 0,14 l/kg/h. Acești parametri farmacocinetici nu au fost dependenți de doză. Cu toate acestea, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, după injecții, a fost dependentă de doză, în mod semnificativ. Prin ultracentrifugare, se poate arăta prezența milrinonei la concentrații plasmatice cuprinse între 70 și 400 de nanograme/ml și că aceasta este legată de proteinele plasmatice, la om, în proporție de până la 70%. Atât clearance-ul, cât și timpul de înjumătățire au fost prelungite la pacienții cu insuficiență cardiacă în raport cu funcția renală redusă a acestora, comparativ cu voluntarii sănătoși. Datele obținute de la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) au arătat că timpul de înjumătățire terminal de eliminare în cazul insuficienței renale este prelungit.

Copii și adolescenți:

Clearance-ul milrinonei este mai mare la copii decât la adulți; cu toate acestea, sugarii au un clearance semnificativ mai scăzut decât copiii, iar clearance-ul la nou-născuți prematuri este mai scăzut. Ca urmare a acestui clearance mai rapid, comparativ cu adulții, nivelurile plasmatice ale milrinonei la starea de echilibru sunt mai scăzute la copii decât la adulți. La copiii cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice ale milrinonei la starea de echilibru după 6-12 ore de perfuzie administrată continuu la 0,5 până la 0,75 micrograme/kg/min au fost de aproximativ 100 până la 300 ng/ml.

După perfuzia intravenoasă de 0,5 până la 0,75 micrograme/kg/min la nou-născuți, sugari și copii după o intervenție chirurgicală pe cord deschis, volumul de distribuției al milrinonei a fost de 0,35 până la 0,9 l/kg; nu au existat diferențe semnificative între grupele de vârstă. După perfuzia intravenoasă de 0,5 micrograme/kg/min la sugari născuți prematur pentru a preveni un debit sanguin sistemic foarte scăzut după naștere, milrinona a înregistrat un volum de distribuție de aproximativ 0,5 l/kg. Au existat diverse studii farmacocinetice care au demonstrat că, la copii, clearance-ul crește odată cu vârsta. La sugari se înregistrează un clearance semnificativ mai scăzut decât la copii (3,4-3,8 ml/kg/min, comparativ cu 5,9-6,7 ml/kg/min). La nou-născuți, clearance-ul milrinonei este de aproximativ 1,64 ml/kg/min, iar prematurii au un clearance chiar mai scăzut (0,64 ml/kg/min). Milrinona are un timp de înjumătățire mediu de 2 până la 4 ore la sugari și copii și un timp de înjumătățire terminal de eliminare mediu de 10 ore la sugarii născuți prematur. De aici s-a dedus că doza optimă de milrinonă pare a fi mai mare la pacienții copii și adolescenți decât la adulți pentru a obține niveluri plasmatice peste pragul de eficacitate farmacodinamică. Cu toate acestea, la sugarii născuți prematur, dozele par a fi mai mici decât la copii pentru a atinge niveluri plasmatice peste pragul de eficacitate farmacodinamică.

Persistenta de canal arterial:

Milrinona este eliminată prin excreție renală și are un volum de distribuție limitat la spațiul extracelular. Aceasta sugerează că încărcătura de volum și modificările hemodinamice datorate persistenței de canal arterial ar putea afecta distribuția și excreția milrinonei (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.2).

Metabolizare, excreție

La om, milrinona este excretată predominant în urină. Cele mai importante produse de excreție la om sunt milrinona (83%) și metabolitul său O-glucuronidă (12%). La persoanele sănătoase, excreția urinară este rapidă; aproximativ 60% din doză este recuperată în primele două ore de la administrare și aproximativ 90% în primele opt ore de la administrare. Clearance-ul renal mediu al milrinonei administrate intravenos este de aproximativ 0,3 l/min.; aceasta indică o secreție activă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

În cazul șoarecelui, DLD₅₀ după administrarea orală este de 137 mg/kg GC la masculi și 170 mg/kg la femele; în cazul șobolanului, DL₅₀ a fost de 91 mg/kg la masculi și de 153 mg/kg la femele.

În cazul iepurilor, după administrarea milrinonei pe cale intravenoasă, s-a produs o sângerare epicardică și endocardică focală și fibroză miocardică focală (în special în zona mușchiului papilar și a endocardului).

Toxicitate subacută

Toxicitatea subacută a fost testată pe șobolan și pe câine. În cazul câinilor, hemoragiile endocardice și fibroza miocardică s-au produs la toate grupurile tratate după administrarea cumulativă și fracționată de milrinonă în cantități puțin peste doza terapeutică.

Toxicitate subcronică și cronică

Administrarea de milrinonă pe cale orală și intravenoasă la șobolani, câini și maimuțe a dus la degenerarea miocardului, fibroză și sângerare subendocardică la dozele terapeutice sau, respectiv, la doze puțin peste cele terapeutice, în special în zona mușchilor papilari ai ventriculului stâng. Au fost observate leziuni ale vaselor coronare, caracterizate prin edem periarterial și inflamație, doar la câini.

Carcinogenitate

În cazul experimentelor pe termen lung, nu s-a detectat niciun potențial tumorigen la șobolani și la șoareci. În cazul șobolanilor, s-au produs hemoragii endocardice, precum și necroză și fibroză miocardică. În cazul șoarecilor, s-au detectat degenerarea miocardului și fibroză la cea mai mare doză. În cazul șoarecilor, s-au detectat necroză și ulcere la nivelul stomacului.

Mutagenitate

Un test de mutagenitate detaliat *in vitro* și *in vivo* a fost negativ.

Fertilitatea/toxicologia pentru funcția de reproducere

Milrinona nu a avut niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi și femele la doze orale de până la de 40 de ori dozele terapeutice obișnuite la om.

În studiile de toxicologie pentru funcția de reproducere realizate la șobolani și iepuri, la doze de până la de 10 ori (pe cale orală) și 2,5 ori (intravenos) din doza terapeutică obișnuită la om, nu au fost constatate dovezi de efecte teratogene.

Într-un studiu realizat la 3 generații (generația P, F1 și F2) de șobolani care au fost tratați cu milrinonă pe cale orală, nu a existat niciun efect asupra dezvoltării animalelor și asupra capacității lor de reproducere, nici la mamă, nici la pui, chiar și la cea mai mare doză (de 40 de ori doza terapeutică obișnuită la om).

Doza embrionară/fetală în raport cu concentrația serică maternă:

În cadrul unui studiu realizat la maimuțe însărcinate cărora li s-au administrat intravenos doze pentru om, s-a înregistrat o traversare placentară a milrinonei la făt. Raportul dintre valorile serice materne și nivelurile serice fetale a fost de 4: 1.

Animale tinere:

A fost efectuat un studiu preclinic pentru a investiga efectele de dilatare ale inhibitorilor PDE-3 asupra canalului arterial pe pui de șobolan născuți la termen și efectele diferențiale ale acestora pe feteși de șobolan maturi și imaturi. Dilatarea postnatală a canalului arterial indusă de milrinonă a fost studiată la trei doze (10, 1 și 0,1 mg/kg).

Efectele de dilatare ale milrinonei asupra canalului arterial fetal după constricția indusă de indometacină au fost evaluate prin administrarea concomitentă de milrinonă (10, 1 și 0,1 mg/kg) și de indometacină (10 mg/kg) la femele gestante de șobolani în ziua a 21-a (purtătoare de feteși maturi) și în ziua a 19-a (purtătoare de feteși imaturi). Acest studiu *in vivo* a demonstrat că milrinona cauzează o dilatare dependentă de doză a canalului arterial la fetus și stenoza canalului arterial după naștere.

Efectul de dilatare a fost mai pronunțat când injecția s-a realizat imediat după naștere, decât la o oră după naștere. În plus, studiul a arătat că un canal arterial imatur este mai sensibil la milrinonă decât canalul arterial matur (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.2).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glucoză anhidră,
(L)-acid lactic,
Acid lactic (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Furosemid sau bumetanid nu trebuie administrat în linii intravenoase care conțin injecția cu milrinonă, deoarece se produce precipitarea în amestecul constituit. Nu trebuie utilizată soluție pentru perfuzie intravenoasă de bicarbonat de sodiu pentru diluare.
În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Pentru medicamentul ambalat pentru comercializare -3 ani (conform RCP-prospect).
Pentru soluția diluată (cu clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5%) – 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru medicamentul ambalat pentru comercializare -Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.
A nu se congela.
Pentru soluția diluată – 24h la 20-25°C

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon de sticlă incoloră, transparentă de tip I, de 11mL, ce conține 10mL soluție, cu dop de cauciuc brombutilic gri închis de 22 mm și capsă flip-off Orange MT.
Cutie cu 10 flacoane de sticlă incoloră, transparentă de tip I, volum de umplere 10mL soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI PE MOTIVE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

Zentiva K.s.
U Kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37, Praga 10, Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI PE MOTIVE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

9/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI PE MOTIVE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

Data primei autorizări: August 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

