

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asicord 1 mg/ml koncentrát pro infúzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Asicord je sterilní roztok milrinoni lactas odpovídající milrinonum 1 mg v 1 ml.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infúzní roztok. Čirá, bezbarvá až slabě nažloutlá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Asicord je indikován ke krátkodobé léčbě (48 hodin) závažného městnavého srdečního selhání v případě, že není účinná běžná udržovací léčba (glykosidy, diuretika, vasodilatancia a/nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory))

Děti

Asicord je indikován ke krátkodobé léčbě (nejvýše 35 hodin)

- závažného městnavého srdečního selhání v případě, že není účinná běžná udržovací léčba (glykosidy, diuretika, vasodilatancia a/nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory))
- akutního srdečního selhání včetně nízkého srdečního výdeje po operaci srdce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pouze k intravenóznímu podání.

Dávkování

Dospělí:

Asicord má být podán v zahajovací dávce 50 µg/kg podávané po dobu 10 minut, po níž obvykle následuje kontinuální infúze v titrované dávce 0,375 µg/kg/min až 0,75 µg/kg/min (standardně 0,5 µg/kg/min) podle hemodynamické odpovědi a možného nástupu nežádoucích účinků jako hypotenze a arytmie.

Celková dávka nemá překročit 1,13 mg/kg/den.

Následující tabulka ukazuje rychlost udržovací infúze pro roztok o koncentraci 200 µg/ml připravený přidáním 400 ml rozpouštědla na 100 ml injekčního roztoku (40 ml rozpouštědla na 10 ml ampuli nebo 80 ml na 20 ml ampuli).

Udržovací dávka (v mikrogramech/kg/min)	Udržovací infúze (v mikrogramech/kg/hod)	200 µg/ml Rychlost infúze (ml/kg/hod)
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

Je možno použít roztoky různých koncentrací podle potřeby tekutin u daného pacienta. Délka léčby závisí na odpovědi pacienta.

Starší pacienti:

Dosavadní zkušenosti nasvědčují tomu, že u pacientů s normální funkcí ledvin nejsou nutná žádná speciální doporučení pro dávkování. U starších pacientů může být snížena renální clearance, v takovém případě mohou být zapotřebí nižší dávky přípravku Asicord.

Porucha funkce ledvin:

Úprava dávkování je nezbytná. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin se zakládá na údajích od pacientů s běžnou poruchou funkce ledvin, ale bez městnavého srdečního selhání, kteří vykazují signifikantní zvýšení terminálního eliminačního poločasu milrinonu. Zahajovací dávka se nemění, ale může být nutné snížení rychlosti udržovací infúze v závislosti na závažnosti poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu) (viz následující tabulka):

Clearance kreatininu (ml/min/1,73m ²)	Udržovací dávka (v mikrogramech/kg/min)	200 µg/ml Rychlost udržovací infúze (ml/kg/hod)
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

Pediatrická populace:

V publikovaných studiích bylo použito následující dávkování pro kojence a děti:

- Intravenózní zahajovací dávka: 50 až 75 µg/kg podaná během 30 až 60 minut
- Intravenózní kontinuální infúze: má být zahájena na základě hemodynamické odpovědi a možného výskytu nežádoucích účinků v dávce 0,25 až 0,75 µg/kg/min po dobu nejvýše 35 hodin

Ve studiích zaměřených na výskyt syndromu nízkého srdečního výdeje u kojenců a dětí do 6 let věku po korekční operaci vrozené srdeční vady, se po počáteční dávce 75 µg/kg podané během 60 minut a následované infúzí 0,75 µg/kg/min podávané po dobu 35 hodin významně snížilo riziko vzniku syndromu nízkého srdečního výdeje.

Je zapotřebí brát v úvahu výsledky farmakokinetických studií (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin:

Vzhledem k nedostatku údajů, podávání milrinonu pediatrickým pacientům s poruchou funkce ledvin není doporučeno (další informace viz bod 4.4).

Ductus arteriosus persistens:

V případě, že je milrinon nutné použít u předčasně narozených nebo v termínu narozených dětí s rizikem rozvoje nebo již existujícím ductus arteriosus persistens, musí být zvážena nutnost terapie proti potenciálnímu riziku (viz body 4.4, 4.8, 5.2 a 5.3).

Způsob podání

Návod na ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Je třeba zabránit extravazálnímu podání. K prevenci lokálního podráždění je třeba použít největší žílu. Během léčby milrinonem je nutné pečlivé monitorování včetně sledování krevního tlaku, srdeční frekvence, klinického stavu, elektrokardiogramu, rovnováhy tekutin, elektrolytů a renální funkce (tj. sérového kreatininu). Musí být k dispozici vybavení k okamžité léčbě potenciálních nežádoucích kardiálních účinků (např. život ohrožujících komorových arytmií). Rychlost infúze je třeba přizpůsobit hemodynamické odpovědi.

Délka léčby se určí na základě klinické odpovědi. Pacienti nemají být ponecháni na infúzi déle než 48 hodin vzhledem k nedostatečným důkazům o bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná hypovolémie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Milrinon se nedoporučuje ihned po akutním infarktu myokardu, dokud pro tuto indikaci nebude prokázána bezpečnost a účinnost. Použití pozitivně inotropních látek, jako je milrinon, během akutních fází infarktu myokardu může vést k nežádoucímu zvýšení spotřeby kyslíku myokardem (MVO₂). Přestože milrinon nezvyšuje MVO₂ u pacientů s chronickým srdečním selháváním, u pacientů v akutní fázi infarktu myokardu je zapotřebí zvýšená opatrnost.

Během léčby přípravkem Asicord je nutné pečlivé monitorování včetně sledování krevního tlaku, srdeční frekvence, klinického stavu, elektrokardiogramu, rovnováhy tekutin, elektrolytů a renální funkce (tj. sérového kreatininu). Musí být k dispozici vybavení k okamžité léčbě potenciálních nežádoucích kardiálních účinků (např. život ohrožujících komorových arytmií).

U pacientů se závažným obstrukčním onemocněním aortální či pulmonární chlopně nebo hypertrofickou subaortální stenózou (KMP) milrinon nemá být používán místo chirurgického řešení obstrukce. Stejně jako všechny léky s inotropními/vasodilatačními vlastnostmi může milrinon zhoršit výtokovou obstrukci u těchto stavů.

U vysoce rizikové populace léčené milrinonem byly pozorovány supraventrikulární a komorové arytmie. Někdy byl pozorován vzestup komorové ektopie včetně nesetřvalé komorové tachykardie. Vzhledem k potenciálnímu nebezpečí arytmií, které vždy existuje u srdečního selhávání a které se dále zvyšuje podáváním dalších léků a jejich kombinací, je třeba pacienty léčené milrinonem pečlivě během podávání infúze monitorovat a infúze má být ukončena při výskytu arytmií.

Může dojít ke zrychlení komorové odpovědi u pacientů s nekontrolovaným flutterem nebo fibrilací síní. Proto má být u těchto pacientů zvážena možnost digitalizace nebo jiné léčby prodlužující A-V vedení, neboť milrinon vyvolává mírné zvýšení vodivosti A-V uzlu.

Milrinon může vyvolat hypotenzi v důsledku vasodilatačního účinku, proto je třeba opatrnosti při podávání přípravku Asicord pacientům, kteří jsou již před léčbou hypotenzní. U pacientů, u nichž po podání přípravku Asicord dojde k nadměrnému snížení krevního tlaku, má být léčba ukončena, dokud

hypotenzivní účinek nevyprechá, a potom může být léčba v nutném případě znovu zahájena, ale při nižší rychlosti infúze.

Pokud se předpokládá signifikantní pokles srdečního plnicího tlaku v důsledku předchozí intenzivní diuretické terapie, musí být milrinon podáván se zvýšenou opatrností a za pečlivého monitorování krevního tlaku, srdeční frekvence a dalších klinicky relevantních symptomů.

Během léčby je třeba monitorovat změny tekutin a elektrolytů a hladinu sérového kreatininu. Zlepšení minutového srdečního výdeje s následným vzestupem diurézy vyžaduje snížení dávky diuretik. Ztráty draslíku způsobené nadměrnou diurézou mohou vést u digitalizovaných pacientů k arytmiím. Proto je třeba hypokalémii korigovat suplementací draslíkem před nebo v průběhu léčby přípravkem Asicord.

Při srdečním selhání často dochází k poklesu hladin hemoglobinu včetně anémie. Vzhledem k riziku trombocytopenie nebo anémie je u pacientů se sníženým počtem trombocytů nebo sníženou hladinou hemoglobinu zapotřebí pečlivé sledování příslušných laboratorních parametrů.

Nejsou k dispozici zkušenosti z kontrolovaných studií s infúzemi milrinonu po dobu delší než 48 hodin. Během intravenózní léčby milrinonem byly hlášeny případy reakcí v místě infúze (viz bod 4.8). Proto je třeba pečlivé monitorování místa podání infúze, aby se zabránilo případné extravazaci.

Pediatrická populace:

Následující informace je třeba brát v úvahu společně s upozorněními a opatřeními uvedenými pro použití u dospělých pacientů:

U novorozenců po otevřené operaci srdce, je nutno během podávání přípravku Asicord sledovat srdeční frekvenci a rytmus, systémový arteriální krevní tlak sledovaný pomocí pupečního arteriálního katétru nebo periferního katétru, centrální žilní tlak, srdeční index, srdeční výdej, systémovou cévní rezistenci, plicnicový tlak a síňový tlak. K laboratorním hodnotám, které je třeba sledovat, patří počet krevních destiček, draslík v séru, funkce jater a ledvin.

Frekvence sledování je dána dle počátečních hodnot a je třeba vyhodnotit odpověď novorozence na změny v terapii.

Literatura uvádí, že u pediatrických pacientů s porušenou funkcí ledvin bylo zaznamenáno výrazné narušení clearance milrinonu a klinicky významné nežádoucí účinky, avšak specifická clearance kreatininu, při které musí být upraveno dávkování u pediatrických pacientů, není jasně dána, a proto se nedoporučuje použití u těchto pacientů (viz bod 4.2).

Podávání milrinonu pediatrickým pacientům má být zahájeno pouze v případě, že je pacient hemodynamicky stabilní.

Opatrnost musí být věnována novorozencům s rizikovými faktory pro intraventrikulární hemoragii (jako jsou předčasně narození kojenci, novorozenci s nízkou porodní váhou), protože milrinon může vyvolat trombocytopenii. V klinických studiích u pediatrických pacientů se signifikantně zvýšilo riziko trombocytopenie úměrně s dobou podávání infúze. Klinická data naznačují, že trombocytopenie v souvislosti s milrinonem je častější u dětí než u dospělých (viz bod 4.8).

V klinických studiích s milrinonem bylo zjištěno zpomalené uzavření ductus arteriosus u pediatrických pacientů. Proto je nutné u předčasně narozených a v termínu narozených dětí s rizikem rozvoje otevřeného ductus arteriosus nebo s již existujícím otevřeným ductus arteriosus zvážit nutnost terapie oproti potenciálním rizikům (viz body 4.2, 4.8, 5.2 a 5.3).

Zvláštní skupiny pacientů:

Neexistují žádná speciální doporučení ohledně podávání starším pacientům (viz bod 4.2). Žádný vliv věku na výskyt nežádoucích účinků nebyl pozorován. Kontrolované farmakokinetické studie neprokázaly žádné změny farmakokinetiky milrinonu u starších pacientů.

Asicord má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávkování (viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inkompatibility: viz bod 6.2.

Furosemid nebo bumetanid se nemá podávat ve stejné infúzi s milrinon-laktátem, aby nedošlo k precipitacím.

Milrinon nesmí být ředěn intravenózní infúzí hydrogenuhličitanu sodného.

Během léčby milrinonem je třeba pečlivě sledovat změny tekutin a elektrolytů a sérové hladiny kreatininu. Zlepšení srdečního výdeje a následné zvýšení diurézy mohou vyžadovat snížení dávky diuretika. Ztráta draslíku v důsledku nadměrné diurézy může digitalizované pacienty predisponovat k arytmiím. Proto je před nebo během použití milrinonu zapotřebí korigovat hypokalcémii suplementací draslíkem.

Souběžné podávání inotropních látek zvyšuje pozitivně inotropní účinky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Ačkoli studie na zvířatech neodhalily žádné poškození plodu či jiné škodlivé účinky tohoto léku na reprodukční funkci, bezpečnost milrinonu v těhotenství u člověka dosud nebyla stanovena. Milrinon má být v těhotenství používán pouze v případě, kdy potenciální přínos odůvodňuje potenciální rizika pro plod.

Kojení:

Údaje o vylučování milrinonu do mateřského mléka jsou nedostatečné. Je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo vysadit léčbu přípravkem Asicord na základě zhodnocení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

Fertilita:

Viz bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící schopnost řídit či obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)	Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy			Trombocytopenie			Pokles počtu

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/100 000)	Velmi vzácné (<1/100 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
krve a lymfatického systému			enie*			erytrocytů a/nebo koncentrace hemoglobinu
Poruchy imunitního systému					Anafylaktický šok	
Poruchy metabolismu a výživy			Hypokalémie			
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy, obvykle mírné až střední závažnosti	Třes			
Srdeční poruchy		Komorová ektopická aktivita Komorová tachykardie (nesetřvalá či setřvalá) Supraventrikulární arytmie Hypotenze	Fibrilace komor Angina pectoris/bolest na hrudi		Torsades de pointes	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					Bronchospasmus	
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální výsledky jaterních funkčních testů			
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Kožní reakce jako vyrážka	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						Reakce v místě infúze

**U kojenců a dětí se riziko trombocytopenie signifikantně zvyšuje s délkou infúze. Klinické údaje naznačují, že trombocytopenie související s milrinonem je častější u dětí než u dospělých (viz bod 4.4).*

Nebyla stanovena souvislost mezi výskytem supraventrikulárních či komorových arytmií a plazmatickou hladinou milrinonu. Život ohrožující arytmie jsou často spojeny s již přítomnými rizikovými faktory jako existující arytmie, metabolické poruchy (např. hypokalémie), zvýšené sérové hladiny digoxinu nebo zavedený katétr. *Klinické údaje naznačují, že arytmie související s milrinonem jsou méně časté u dětí než u dospělých.*

Pediatrická populace:

Poruchy nervového systému

Není známo: intraventrikulární hemoragie (viz bod 4.4)

Vrozené, familiární a genetické vady

Není známo: otevřený ductus arteriosus *** (viz body 4.2, 4.4, 5.2 a 5.3)

***V literatuře byly popsány možné fatální následky otevřeného ductus arteriosus, které jsou způsobené kombinací nadměrné plicní cirkulace následované plicním edémem a hemoragiemi a snížené orgánové perfúze s následným intraventrikulárním krvácením a nekrotizující enterokolitidou.

Dlouhodobé bezpečnostní údaje pro pediatrické pacienty nejsou zatím k dispozici.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky:

Vysoké dávky milrinonu mohou vyvolat hypotenzi (vzhledem k vasodilatačnímu účinku) a srdeční arytmií.

Léčba:

Podávání milrinonu musí být přerušeno až do stabilizace pacienta. Není známo žádné specifické antidotum milrinonu, je nutno provést obvyklá opatření k podpoře krevního oběhu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka; kardiotonika, kromě srdečních glykosidů; inhibitory fosfodiesterázy.

ATC kód: C01CE02

Mechanismus účinku

Milrinon patří mezi pozitivně inotropní a vazodilatačně působící látky s malou chronotropní aktivitou. Současně zlepšuje uvolnění levé komory při diastole.

Liší se od digitalisových glykosidových katecholaminů či inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu ve struktuře a mechanismu účinku.

Farmakodynamické účinky

Milrinon je selektivním inhibitorem fosfodiesterázy III (PDE III) v srdečních a cévních svalech. Vyvolává mírné zvýšení vodivosti A-V uzlu, ale jinak nemá žádné další signifikantní elektrofyziologické účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích bylo prokázáno, že milrinon vyvolává rychlé zlepšení hemodynamických projevů městnavého srdečního selhání včetně srdečního výdeje, plicního kapilárního tlaku v zaklínění a cévního odporu bez klinicky signifikantních účinků na srdeční frekvenci nebo spotřebu kyslíku myokardem.

Hemodynamické zlepšení během intravenózní terapie milrinonem je doprovázeno klinickým symptomatickým zlepšením městnavého srdečního selhání měřeným změnou klasifikace dle Newyorské srdeční společnosti.

Pediatrická populace:

V literatuře byly nalezeny klinické studie u pacientů léčených z důvodu syndromu nízkého srdečního výdeje po srdeční operaci, septickém šoku nebo plicní hypertenzi. Obvyklé dávkování zahrnovalo zahajovací dávku 50 až 75 $\mu\text{g/kg}$ podávaných po dobu 30 až 60 minut následovanou intravenózní kontinuální infúzí 0,25 až 0,75 $\mu\text{g/kg/min}$ po dobu až 35 hodin. V těchto studiích milrinon prokázal zvýšení srdečního výdeje, snížení srdečního plicního tlaku a snížení systémového a plicního cévního odporu s minimálními změnami v srdeční frekvenci a spotřeby kyslíku myokardem.

Studie dlouhodobějšího používání milrinonu nepostačují k doporučení delšího podávání než 35 hodin. Některé studie hodnotily pediatrické použití milrinonu u pacientů s nehyperdynamickým septickým šokem (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); účinek milrinonu na pulmonální hypertenzi po bypassu a po korekci Fallotovy tetralogie (Chu et al., 2000); kombinovaný účinek oxidu dusnatého a milrinonu na plicní oběh po zákroku Fontanova typu (Cai et al., 2008).

Výsledky těchto studií byly nepřesvědčivé. Proto nelze použití milrinonu v těchto indikacích doporučit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Při in vitro testech vazby na proteiny krevní plazmy bylo zjištěno, že 70 – 91 % milrinonu je vázáno na proteiny krevní plazmy v terapeuticky relevantních koncentracích. Za šest až dvanáct hodin kontinuální udržovací infúze v dávce 0,50 mikrogramů/kg/min jsou rovnovážné koncentrace milrinonu asi 200 ng/ml.

Po intravenózních injekcích milrinonu v dávkách 12,5 mikrogramů/kg až 125 mikrogramů/kg u pacientů se srdeční nedostatečností byl zjištěn distribuční objem 0,38 l/kg, průměrný terminální eliminační poločas 2,3 h a clearance 0,13 l/kg/h.

Po intravenózních injekcích milrinonu v dávkách 0,20 mikrogramů/kg až 0,7 mikrogramů/kg u pacientů se srdeční nedostatečností byl zjištěn distribuční objem 0,45 l/kg, průměrný terminální eliminační poločas 2,4 h a clearance 0,14 l/kg/h. Tyto farmakokinetické vlastnosti nebyly závislé na velikosti dávky. Hodnota plochy pod křivkou koncentrace a času je však závislá na dávce přípravku. Pomocí ultracentrifugace lze prokázat, že 70 % milrinonu je vázáno na proteiny lidské plazmy v plazmatických koncentracích 70 až 400 n/ml.

U pacientů se srdeční nedostatečností se clearance a poločas prodlužují, na rozdíl od zdravých subjektů, podle míry poruchy funkce jejich ledvin.

Údaje od pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) ukázaly, že terminální eliminační poločas se při poruše funkce ledvin prodlužuje.

Biotransformace a eliminace

U člověka je milrinon ve velké míře vylučován močí. Nejvýznamnějšími produkty exkrece u člověka jsou milrinon (83 %) a jeho o-glukuronidový metabolit (12 %). U zdravých subjektů je eliminace močí rychlá, přibližně 60 % dávky je v moči zjištěno během prvních dvou hodin po podání a přibližně 90 % během prvních osmi hodin po podání. Průměrná renální clearance milrinonu i.v. je přibližně 0,3 l/min, což nasvědčuje aktivnímu vylučování.

Pediatrická populace:

Milrinon je eliminován mnohem rychleji u dětí než dospělých, ale u kojenců se projevila významně nižší clearance milrinonu než u dětí a u předčasně narozených dětí byla clearance ještě nižší. V

návaznosti na tuto rychlejší clearanci v porovnání s dospělými byla ustálená rovnovážná plazmatická koncentrace milrinonu nižší u dětí než dospělých. U pediatrické populace s normální funkcí ledvin byla plazmatická koncentrace milrinonu v ustáleném stavu přibližně 100 – 300 ng/ml po 6 až 12 hodinách infúze v dávce 0,5-0,75 µg/kg/min.

Po intravenózní infúzi v dávce 0,5 až 0,75 µg/kg/min podané novorozencům, kojencům a dětem po otevřené operaci srdce byl distribuční objem milrinonu okolo 0,35 až 0,9 l/kg bez významného rozdílu mezi těmito skupinami pacientů. Po intravenózní infúzi v dávce 0,5 µg/kg/min podané velmi předčasně narozeným novorozencům jako prevence udržení systémového oběhu po narození byl distribuční objem milrinonu okolo 0,5 l/kg.

Několik farmakokinetických studií ukázalo, že v pediatrické populaci stoupá clearance s rostoucím věkem. Clearance u kojenců je výrazně nižší než u dětí (3,4 až 3,8 ml/kg/min proti 5,9 až 6,7 ml/kg/min). U novorozenců byla clearance milrinonu okolo 1,64 ml/kg/min a u předčasně narozených novorozenců ještě nižší (0,64 ml/kg/min).

Střední terminální poločas milrinonu je mezi 2 a 4 hodinami u kojenců a dětí a střední eliminační poločas je 10 hodin u předčasně narozených dětí.

Bylo odvozeno, že optimální dávka milrinonu u pediatrických pacientů, tak aby bylo dosaženo plazmatických hladin nad prahem farmakodynamické účinnosti, je vyšší než u dospělých, ale optimální dávka u předčasně narozených novorozenců, tak aby bylo dosaženo plazmatických hladin nad prahem farmakodynamické účinnosti, je nižší než u dětí.

Otevřený ductus arteriosus:

Milrinon je vylučován ledvinami a jeho distribuční objem je omezen na extracelulární prostor, což ukazuje, že objemové přetížení a hemodynamické změny spojené s otevřeným ductus arteriosus mohou ovlivnit distribuci a vylučování milrinonu (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Při perorálním podání je LD₅₀ u samců myší 137 mg/kg a u samic myší 170 mg/kg, kdežto LD₅₀ u samců potkanů je 91 mg/kg a u samic potkanů 153 mg/kg.

Po intravenózním podání milrinonu se u králíků vyskytly fokální epikardiální a endokardiální hemoragie a fokální myokardiální fibrózy (zejména v papilárním svalu a endokardiálních oblastech).

Subakutní toxicita

Subakutní toxicita byla hodnocena u potkanů a psů. U psů se ve všech léčených skupinách vyskytly endokardiální hemoragie a myokardiální fibrózy po kumulativním a frakčním podávání milrinonu v množství těsně nad terapeutickou dávkou.

Subchronická a chronická toxicita

Perorální a intravenózní podání milrinonu potkanům, psům a opicím v terapeutických dávkách nebo v dávkách mírně převyšujících terapeutickou dávkou vedlo k degeneraci a fibrózám myokardu a zejména v oblastech papilárních svalů levé komory k subendokardiálním hemoragiím.

Léze na koronárních cévách, charakteristické periarteriálním edémem a zánětem, byly pozorovány pouze u psů.

Kancerogenita

Dlouhodobé studie neprokázaly kancerogenní potenciál u myší ani u potkanů. U potkanů byly pozorovány endokardiální hemoragie a nekrózy a fibrózy myokardu. Při nejvyšším dávkování byly degenerace a fibrózy myokardu zaznamenány u myší. V žaludku myší byly zjištěny nekrózy a vředy.

Mutagenita

Důkladné in vitro i in vivo studie mutagenity měly negativní výsledky.

Fertilita/reprodukční toxikologie

Milrinon podávaný perorálně potkanům v dávkách 40x přesahujících běžné dávky u lidí neměl žádný vliv na samčí ani samičí fertilitu.

Toxikologické reprodukční studie na potkanech a králících neprokázaly teratogenní efekt milrinonu ani v dávkách přesahujících 10x běžnou (perorální) a 2,5x běžnou (intravenózní) terapeutickou dávku u lidí.

Trígenerační studie (P, F1, F2 generace) u potkanů, kterým byl perorálně podáván milrinon, neprokázala žádný vliv léku na vývoj nebo reprodukční výkonnost matek nebo jejich potomstva, a to ani v nejvyšších dávkách (přesahujících 40x běžnou terapeutickou dávku u lidí).

Embryonální/fetální dávka ve vztahu k sérovým koncentracím u matky:

Placentární přenos milrinonu do plodu je zdokumentován ve studii březích opic, kterým byly intravenózně podávány humánní dávky. Poměr sérových hodnot u matky ku sérovým hladinám u plodu činil 4:1.

Zvířecí mláďata:

Za účelem objasnění účinků PDE 3 inhibitorů na dilataci ductus arteriosus byla provedena preklinická studie sledující tyto účinky u mláďat potkanů narozených přibližně v plánovaném termínu porodu a dále pak u potkaních plodů - a to jak u plodů v době blízké plánovanému termínu porodu, tak i plodů před plánovaným termínem porodu. Postnatální dilatace ductus arteriosus milrinonem byla studována při 3 různých dávkách (10, 1, 0,1 mg/kg). Dilatační účinek milrinonu na fetální ductus kontrahovaný indometacinem byl zkoumán při současném podávání milrinonu (10, 1, 0,1 mg/kg) a indometacinu (10 mg/kg) samicím potkanů během dne 21 (blízko termínu) a 19 (před termínem). Tato in vivo studie ukázala, že milrinon vyvolává na dávce závislou dilataci fetálně a postnatálně kontrahovaného ductus arteriosus. Dilatační účinek byl silnější při injekci podané okamžitě po narození než 1 hodinu po narození. Navíc studie prokázala, že nezralý ductus arteriosus je k účinkům milrinonu citlivější než vyvinutý ductus arteriosus (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.2).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina mléčná
glukosa
voda pro injekci
hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být směřován s jinými léčivými přípravky kromě přípravků uvedených v bodě 6.6.

Následující léčivé látky či roztoky na rekonstituci/ředění nemají být podávány současně:

Furosemid či bumetanid nemají být podávány v intravenózních soupravách obsahujících milrinon, aby se zabránilo precipitaci.

Milrinon nesmí být ředěn intravenózní infúzí hydrogenuhličitanu sodného.

Jiné léky nesmí být směřovány s přípravkem Asicord, pokud nejsou k dispozici další údaje o kompatibilitě.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky před prvním otevřením.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána po dobu 72 hodin při pokojové teplotě (15 - 25°C) nebo v chladničce (2 - 8 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin (při 2 až 8°C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání (viz bod 6.3).
Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule z bezbarvého skla typu I o velikosti 10 nebo 20 ml v krabičkách po 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Infúzní roztok naředěný dle pokynů chloridem sodným 4,5 mg/ml (0,45 %), chloridem sodným 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukosy 50 mg/ml (5 %) se musí připravit krátce před použitím.
Pouze k jednorázovému použití.

Naředěný roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován, jestli neobsahuje částice nebo není zabarven.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/536/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12.9.2012
Datum posledního prodloužení registrace: 13. 4. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2020