

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Corotrop 10 mg/10 ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10 ml roztoku obsahuje 10 mg milrinonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirá, bezbarvá až slabě nažloutlá kapalina prostá viditelných částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Corotrop je indikován ke krátkodobé intravenózní léčbě akutní fáze chronického srdečního selhání u pacientů nedostatečně reagujících na běžnou perorální terapii a u pacientů s nízkým srdečním výdejem po kardiochirurgických výkonech.

U pediatrické populace je přípravek 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)] a pro krátkodobou léčbu (nejvýše 35 hodin) pediatrických pacientů s akutním srdečním selháním včetně nízkého srdečního výdeje po operaci srdce.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Přípravek je možno podávat jen hospitalizovaným pacientům na jednotce intenzivní péče za pečlivého monitorování hemodynamických parametrů.

##### Dospělí pacienti:

Léčbu milrinonem zahajujeme bolusem, po kterém následuje kontinuální infuze podle následujícího schématu:

- úvodní dávka: bolus 50  $\mu\text{g/kg}$  tělesné hmotnosti, podávaný pomalu (10 minut);
- udržovací dávka: infuze 0,375 až 0,750  $\mu\text{g/kg/min}$ .

Rychlost infuze je nutné upravit podle hemodynamické a klinické odpovědi. Maximální denní dávka je 1,13 mg/kg.

Délka léčby závisí na individuální odpovědi pacienta. Přípravek byl kontinuálně podáván až po dobu 5 dní, ačkoliv obvyklé je podávání po dobu 48 - 72 hodin.

Bolusová dávka může být podána neředitelná, udržovací infuzi se doporučuje ředit.

Jako rozpouštědlo lze použít 0,45% roztok chloridu sodného, 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% dextrosu. Milrinon nesmí být rozpuštěn v intravenózní infuzi s natrium bikarbonátem. Naředěný roztok se musí spotřebovat do 24 hodin.

Tabulka 1 uvádí úvodní dávku v mililitrech (ml) milrinonu (1 mg/1 ml) při určité hmotnosti pacienta (kg).

*Tabulka 1. Úvodní dávka (ml)*  
(při použití koncentrace 1 mg/1 ml)

Tělesná hmotnost pacienta (kg) a objem milrinonu (ml)											
kg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	
ml	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	

Úvodní dávku je možné podávat neředěnou, naředění do celkového objemu 10 nebo 20 ml však může zjednodušit vizualizaci rychlosti infuze (10 minut).

*Tabulka 2. Udržovací dávka*  
(kontinuální intravenózní infuze)

	Rychlost infuze	Celková denní dávka (24 hod)
Minimální	0,375 µg/kg/min	0,59 mg/kg/min
Standardní	0,50 µg/kg/min	0,77 mg/kg/min
Maximální	0,75 µg/kg/min	1,13 mg/kg/min

### Zvláštní skupiny pacientů

*Pacienti s poruchou funkce ledvin:*

**Úprava dávkování je nutná.** Při úpravě dávkování se vychází z údajů u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří však netrpí městnavým srdečním selháním, a projevuje se u nich významné zvýšení terminálního poločasu eliminace milrinonu. Úvodní dávku není třeba upravovat, rychlost infuze udržovací dávky však může být nutné snížit podle závažnosti poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu, viz Tabulka 3):

*Tabulka 3. Rychlost infuze při poruše funkce ledvin*

Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Rychlost infuze (µg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

*Pediatrická populace:*

V publikovaných studiích bylo použito dávkování pro kojence a děti:

- počáteční intravenózní dávka 50 až 75 µg/kg podaná během 30 až 60 minut; intravenózní kontinuální infuze: má být podávána v dávce 0,25 až 0,75 µg/kg/min po dobu nejvýše 35 hodin na základě hemodynamické odpovědi a možného výskytu nežádoucích účinků.

Ve studiích zaměřených na výskyt syndromu nízkého výdeje u kojenců a dětí mladších 6 let po korekční operaci vrozené srdeční vady, se po počáteční dávce 75 µg/kg podané během 60 minut a

následované infuzí 0,75 µg/kg/min podávané po dobu 35 hodin, významně snížilo riziko vzniku syndromu nízkého výdeje.

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

#### *Porucha funkce ledvin:*

Vzhledem k nedostatku dat se podávání milrinonu pediatrickým pacientům s poruchami ledvin nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### *Ductus arteriosus persistens (PDA):*

V případech, že je milrinon nutné použít u předčasně nebo v termínu narozených dětí s rizikem rozvoje PDA nebo již existujícím PDA, musí být zvážena nutnost terapie proti potenciálnímu riziku a zvolenou dávkou je třeba upravit (viz body 4.4, 4.8, 5.2 a 5.3).

#### *Starší pacienti:*

Za předpokladu normální funkce ledvin není dle dosavadních zkušeností nutné upravovat dávku.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

- U pacientů se závažnou aortální stenózou, stenózou plicnice nebo s hypertrofickou subaortální stenózou nesmí být milrinon použit místo chirurgického řešení stenózy. Podobně jako jiné látky s pozitivně inotropními/vazodilatačními účinky, může milrinon zhoršit obstrukci výtokové části srdeční komory.
- Použití pozitivně inotropních látek jako je milrinon během akutní fáze po infarktu myokardu může vést k nežádoucímu zvýšení spotřeby kyslíku myokardem (MVO<sub>2</sub>). Přestože milrinon nezvyšuje MVO<sub>2</sub> u pacientů s chronickým srdečním selháním, u pacientů v akutní fázi infarktu myokardu je zapotřebí zvýšené opatrnosti.
- V důsledku svého vazodilatačního účinku může milrinon navozovat hypotenzi, proto je zapotřebí zvýšené opatrnosti u pacientů, kteří měli nízký krevní tlak již před léčbou. U pacientů reagujících na podání milrinonu výrazným poklesem krevního tlaku je třeba léčbu přerušit až do úpravy krevního tlaku, a poté je možné pokračovat s nižší rychlostí infuze.
- U vysoce rizikové populace pacientů léčených milrinonem je možné pozorovat supraventrikulární a komorové arytmie. U některých pacientů byl pozorován vzestup komorové ektopie včetně nesetvalé komorové tachykardie. Vzhledem k potenciálnímu nebezpečí arytmií, které vždy existuje u srdečního selhání, a které se dále zvyšuje kombinací s dalšími léky, je třeba pacienty během infuze milrinonu pečlivě monitorovat.
- Vzhledem k tomu, že milrinon způsobuje mírné zrychlení vedení v A-V uzlu, může dojít ke zrychlení komorové odpovědi u pacientů s nekontrolovaným flutterem nebo fibrilací síní. Proto by před započatím léčby milrinonem měla být zvážena možnost digitalizace nebo jiné léčby prodlužující A-V vedení.
- Pokud se předpokládá signifikantní pokles srdečního plnicího tlaku v důsledku předchozí intenzivní diuretické terapie, musí být milrinon podáván se zvýšenou opatrností a za pečlivé monitorace krevního tlaku, tepové frekvence a dalších klinicky relevantních parametrů.
- Během léčby je třeba monitorovat změny v metabolismu tekutin, elektrolytů (zejména kalemie) a hladinu sérového kreatininu. Zlepšení minutového srdečního výdeje s následným vzestupem diurézy vyžaduje snížení dávky diuretik. Ztráty draslíku způsobené excesivní diurézou mohou u digitalizovaných pacientů vést k arytmiím. Proto je třeba hypokalemii korigovat suplementací draslíkem před nebo v průběhu léčby milrinonem.  
Dále je třeba během léčby monitorovat kontinuálně EKG, krevní tlak, tepovou frekvenci, hematokrit a hemodynamické parametry (CI, CVP, PCWP).
- Při srdečním selhání často dochází k poklesu hladiny hemoglobinu včetně anemie. Kvůli riziku trombocytopenie nebo anemie je u pacientů se sníženým počtem trombocytů nebo s nižší

hladinou hemoglobinu nutné pečlivě monitorovat odpovídající laboratorní parametry.

- Pokud jde o podávání milrinonu starším pacientům, neexistují žádná speciální doporučení. Žádné nežádoucí účinky vztažené k vyššímu věku nebyly pozorovány. Kontrolované farmakokinetické studie neprokázaly žádné změny farmakokinetiky milrinonu v souvislosti s věkem.
- U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávkování (viz bod 4.2).
- Přípravky pro intravenózní podání je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Pokud došlo ke změně barvy nebo výskytu viditelných částic, nelze takové přípravky aplikovat.
- Přípravek může být podáván jen na jednotkách intenzivní péče.
- Z kontrolovaných studií nejsou zkušenosti s infuzemi milrinonu, jejichž doba podávání přesahuje 48 hodin. U intravenózní terapie milrinonem byly hlášeny případy reakcí v místě vpichu (viz bod 4.8). Místo vpichu má být pečlivě sledováno, aby se předešlo případné extravazaci.  
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 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 Corotrop sledovat tyto hodnoty: srdeční frekvenci a rytmus, systémový arteriální krevní tlak sledovaný pomocí pupočního 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 poruchou funkce ledvin bylo zaznamenáno narušení clearance milrinonu a klinicky významné nežádoucí účinky. Specifická clearance kreatininu, při které musí být upraveno dávkování u pediatrických pacientů, však není jasně dána, a proto se použití u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

Podávání milrinonu pediatrickým pacientům by mělo být zahájeno, pouze pokud je pacient hemodynamicky stabilní.

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

V klinických studiích na pediatrické populaci s expozicí milrinonem bylo zjištěno zpomalené uzavření ductus arteriosus. Proto je nutné u předčasně a v termínu narozených dětí s rizikem rozvoje perzistujícího ductus arteriosus/s již existujícím PDA zvážit nutnost terapie oproti potenciálním rizikům (viz body 4.2, 4.8, 5.2 a 5.3).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V intravenózní lince s milrinonem se nesmí podávat furosemid nebo bumetanid, aby nedošlo k precipitaci.

Milrinon nesmí být rozpuštěn v intravenózní infuzi s natrium bikarbonátem.

Během léčby milrinonem musí být pečlivě monitorovány změny objemu tělních tekutin a elektrolytů. Zvýšený srdeční výdej a diuréza může vyžadovat snížení dávky diuretik. U pacientů užívajících digoxin mohou ztráty draslíku v důsledku zvýšené diurézy predisponovat vznik

arytmií. Proto má být hypokalemie korigována doplněním draslíku před léčbou nebo během léčby milrinonem.

Současné podávání inotropních látek zvyšuje pozitivně inotropní účinky.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Ačkoliv studie na zvířatech neodhalily v důsledku podávání milrinonu žádné důkazy poškození plodu ani žádné škodlivé účinky na reprodukci, bezpečnost milrinonu u těhotných žen dosud nebyla prokázána. Milrinon smí být použit v těhotenství pouze v případě, kdy potenciální přínos léčby převažuje možné riziko pro plod.

##### Kojení

Není k dispozici dostatek údajů týkajících se vylučování milrinonu do lidského mateřského mléka. Při rozhodování, zda ukončit kojení nebo léčbu milrinonem, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

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

##### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Méně časté: trombocytopenie\*.

Není známo: snížený počet erytrocytů a/nebo snížená koncentrace hemoglobinu.

\* U kojenců a dětí se riziko vzniku trombocytopenie významně zvyšuje s trváním infuze. Klinická data naznačují, že trombocytopenie v souvislosti s milrinonem je častější u dětí než u dospělých (viz bod 4.4).

##### *Poruchy imunitního systému*

Velmi vzácné: anafylaktický šok.

##### *Poruchy metabolismu a výživy*

Méně časté: hypokalemie.

##### *Poruchy nervového systému*

Časté: bolesti hlavy mírné a střední intenzity.

Méně časté: třes.

##### *Srdeční poruchy*

Časté: ventrikulární ektopická aktivita, setrvalá nebo nesetrvalá komorová tachykardie (viz bod 4.4), supraventrikulární arytmie, hypotenze.

Méně časté: komorová fibrilace, angina pectoris, bolest na hrudi.

Velmi vzácné: Torsade de pointes.

##### *U pediatrické populace:*

Není známo: intraventrikulární hemoragie, která může být fatální (viz bod 4.4).

Výskyt supraventrikulárních a komorových arytmií nemá vztah k dávce nebo k plazmatické hladině milrinonu. Život ohrožující arytmie byly obvykle spojeny s jinými spolupůsobícími faktory, jako jsou již existující arytmie, metabolické abnormality (např. hypokalemie), zvýšené sérové hladiny

digoxinu nebo katetizace.

Klinická data udávají, že arytmie v souvislosti s milrinonem jsou méně časté u dětí než u dospělých.

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Velmi vzácné: bronchospasmus.

*Poruchy jater a žlučových cest*

Méně časté: abnormální výsledky jaterních testů.

*Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Velmi vzácné: kožní reakce, např. vyrážka.

*Poruchy ledvin a močových cest*

Není známo: selhání ledvin z důvodu současné hypotenze.

*Vrozené, familiární a genetické vady*

Není známo: perzistující ductus arteriosus (PDA) (viz body 4.2, 4.4, 5.2 a 5.3).\*\*\*

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Není známo: reakce v místě vpichu.

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

Dlouhodobá bezpečnostní data pro pediatrickou populaci nejsou zatím známa.

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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Vysoké dávky milrinonu mohou způsobit hypotenzi nebo srdeční arytmií. V případě výskytu těchto stavů musí být podávání milrinonu přerušeno až do stabilizace pacienta.

Není známo žádné specifické antidotum, je nutno provést obvyklá opatření k podpoře krevního oběhu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kardiotonika kromě srdečních glykosidů, inhibitory fosfodiesterázy, ATC kód: C01C E02

Mechanismus účinku

Milrinon patří mezi pozitivně inotropní a přímo vazodilatačně působící látky s malou chronotropní aktivitou.

Hlavním mechanismem účinku milrinonu je specifická inhibice cGMP inhibujícího, cAMP

fosfodiesterázového isoenzymu (frakce III, PDE III nebo CGI-PDE), který je přítomen v myokardiální a vaskulární tkáni. Následující vzestup koncentrace cAMP vede v myocytech k vzestupu dostupnosti ionizovaného Ca během systoly, k rychlejší spotřebě Ca během diastoly, k poklesu Ca ve stěně cév a tím k relaxaci.

Milrinon způsobuje mírné zrychlení vedení A-V uzlem.

Milrinon nezvyšuje citlivost myofibrilárních proteinů ke kalciumu.

Milrinon nevykazuje interakci s beta-adrenergními receptory ani neinhibuje Na-K adenosintrifosfátázovou aktivitu jako digitalisové glykosidy. Jeho inotropní aktivita se dobře udržuje v přítomnosti inotropních koncentrací dopaminu nebo ouabainu.

Milrinon potencuje inotropní aktivitu beta-adrenergních agonistů. Jeho vazorelaxační účinek je oslaben v přítomnosti ouabainu.

Farmakodynamické studie u pacientů s komorovou dysfunkcí ukazují přímý účinek na kontraktilitu, tj. pozitivní inotropní efekt a přímý vazodilatační efekt. Přerušeni léčby katecholaminy může mít za následek zvýšené uplatnění vazodilatačního účinku.

Inotropní a vazodilatační efekt byl pozorován při plazmatické koncentraci přesahující rozmezí 100 - 300 ng/ml.

U pacientů se sníženou funkcí myokardu způsobí zahajovací dávky rychlou a výraznou úpravu srdečních funkcí, kapilárního tlaku v plicích, cévního průtoku s jen nepatrnými změnami srdeční frekvence (vzestup) a systémového arteriálního tlaku (pokles). Studované dávky se pohybovaly v rozmezí od 12,5 do 125 µg/kg a byly podávány rychlostí 100 µg/s. K těmto hemodynamickým zlepšením dochází bez významného vzestupu spotřeby kyslíku v myokardu.

Milrinon snižuje cévní odpor v plicním oběhu.

Kromě zvýšení myokardiální kontraktility zlepšuje milrinon i diastolickou funkci, což dokazuje zlepšení diastolické relaxace komory.

#### Pediatrická populace

V literatuře se vyskytují odkazy na klinické studie s pacienty léčenými pro syndrom nízkého výdeje po operaci srdce, septický šok nebo plicní hypertenzi. Obvyklé dávkování bylo následující: počáteční dávka 50 až 75 µg/kg podaná během 30 – 60 minut následovaná intravenózní kontinuální infuzí 0,25- 0,75 µg/kg/min nejvýše po dobu 35 hodin. Milrinon v těchto studiích vykázal zvýšení srdečního výdeje, snížení srdečního plicního tlaku a snížení systémové a pulmonální cévní rezistence s minimálními změnami v srdeční frekvenci a v myokardiální spotřebě kyslíku.

Klinické studie zabývající se dlouhodobějším podáváním milrinonu pediatrickým pacientům nejsou dostačující, tudíž není doporučeno podávat milrinon po dobu delší než 35 hodin.

Některá klinická hodnocení se zabývala pediatrickým použitím milrinonu u pacientů s nehyperdynamickým septickým šokem (*Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998*); účinkem milrinonu na pulmonální hypertenzi po bypassu a po korekci Fallotovy tetralogie (*Chu et al., 2000*); kombinovaným účinkem oxidu dusnatého a milrinonu na pulmonální oběh po Fontanově operaci (*Cai et al., 2008*).

Výsledky těchto studií jsou neprůkazné. Použití milrinonu v těchto indikacích proto nelze doporučit.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózních injekcích milrinonu v dávkách 12,5 - 125 µg/kg u kardiologických pacientů byly zjištěny tyto parametry:

- distribuční objem 0,38 l/kg,
- průměrný poločas konečné eliminace 2,3 h,
- clearance 0,13 l/kg/h.

Po infuzním podání u obdobných pacientů v dávkách 0,2 - 0,7 µg/kg /min byly zaznamenány následující údaje:

- distribuční objem 0,45 l/kg,

- průměrný poločas konečné eliminace 2,4 h
- clearance 0,14 l/kg/h.

Tyto farmakokinetické vlastnosti nebyly závislé na velikosti dávky. Hodnota AUC (graf koncentrace/čas) je závislá na dávce přípravku. Milrinon je ze 70 % vázán na plazmatické bílkoviny. Tato hodnota byla zjištěna při plazmatických koncentracích v rozsahu 70 až 400 ng/ml. Milrinon je primárně vylučován močí. Milrinon je v moči přítomen z 83 % nezměněn a z 12 % jako O-glukuronidový metabolit. Jeho eliminace ledvinami u zdravých lidí je rychlá, přibližně 60% během prvních dvou hodin po podání a přibližně 90% do 8 hodin po podání. Průměrná renální clearance je přibližně 0,3 l/min.

#### 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 clearance 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 infuze 0,5 - 0,75 µg/kg/min.

Po intravenózní infuzi 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 infuzi 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 eliminace s rostoucím věkem. Clearance u kojenců je výrazně nižší (3,4 až 3,8 ml/kg/min proti 5,9 až 6,7 ml/kg/min). U novorozenců byla clearance 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.

#### Perzistující 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 jednorázovém intravenózním podání je LD<sub>50</sub> u potkanů a u myší 70 - 80 mg/kg. Králíci jsou o něco citlivější (LD<sub>50</sub> je 44 mg/kg) a studie prokázala hemoragické kardiální léze.

#### Toxicita opakovaných dávek:

Studie zaměřené na toxicitu opakovaných dávek (látka podávána 4 týdny intravenózně a následně 13 týdnů subkutánně) prokázaly vznik myokardiální fibrózy u potkanů a psů postihující zejména levou komoru. Tento typ kardiální toxicity je tradičně pozorován při podávání vysokých dávek látek tohoto typu a má vztah k jejich farmakologické aktivitě.

#### Kancerogenita:

Studie zaměřené na kancerogenitu při podávání látky perorálně neprokázaly kancerogenní



potenciál u myši ani u potkanů.

#### Mutagenita:

Důkladné in vitro i in vivo studie prokázaly absenci mutagenního potenciálu.

#### Fertilita (reprodukční toxicita):

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

Toxikologické 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.

Tři generační 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 terapeutickou dávku u lidí).

#### 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 potkanům 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. Rozšiřující efekt 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, roztok hydroxidu sodného 0,1 mol/l nebo kyselina mléčná (k úpravě pH), voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Milrinon nesmí být podáván v jedné infuzi s furosemidem nebo bumetanidem vzhledem k možnému vzniku precipitátu.

Lze použít naředěný roztok o různých koncentracích v závislosti na individuální potřebě pacienta (viz bod 4.2). Vhodným rozpouštědlem je 0,45% chlorid sodný, 0,9% chlorid sodný nebo sterilní 5% roztok dextrosy. Přípravek Corotrop nesmí být ředěn uhličitanem sodným. Naředěný roztok by měl být použit do 24 hodin.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na 24 hodin při 30 °C, je-li chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.  
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Ampulka z bezbarvého skla, plastická vložka, krabička.  
Velikost balení: 10 ampulek po 10 ml.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

K přímé i.v. injekci a infuzi nebo k i.v. injekci a infuzi po naředění.  
Přípravek je třeba vizuálně kontrolovat a nesmí se použít, pokud dojde ke změně barvy nebo jsou v roztoku přítomny viditelné částice.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi, s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

83/483/00-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 9. 2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. 3. 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 11. 2023