

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asicor, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Asicor to jałowy roztwór milrinonu mleczanu odpowiadający zawartości 1 mg milrinonu w 1 ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty, bezbarwny do barwy bladożółtej płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Asicor jest wskazany do krótkotrwałego leczenia (48 godzin) ciężkiej zastoinowej niewydolności serca odpornej na konwencjonalne leczenie podtrzymujące (glikozydy, leki moczopędne, leki rozszerzające naczynia krwionośne i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)).

Dzieci

Asicor jest przeznaczony do krótkotrwałego leczenia (do 35 godzin):

- ciężkiej zastoinowej niewydolności serca odpornej na konwencjonalne leczenie podtrzymujące (glikozydy, leki moczopędne, leki rozszerzające naczynia krwionośne i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)),
- ostrej niewydolności serca, w tym zespołów małego rzutu po operacjach kardiochirurgicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do podawania dożylnego.

Dawkowanie

Dorośli

Asicor należy podawać w dawce nasycającej 50 µg/kg mc. podanej w ciągu 10 minut, a następnie zazwyczaj w ciągłej infuzji w dawce podtrzymującej pomiędzy 0,375 µg/kg mc./min a 0,75 µg/kg mc./min (standardowo 0,5 µg/kg mc./min) dostosowanej do odpowiedzi hemodynamicznej i uwzględniając możliwy początek wystąpienia działań niepożądanych, takich jak spadek ciśnienia tętniczego krwi czy zaburzenia rytmu serca. Dawka całkowita nie powinna przekraczać 1,13 mg/kg mc./dobę.

Poniżej przedstawiono instrukcję dawkowania i szybkości podawania infuzji podtrzymującej w postaci roztworu zawierającego 200 µg/ml milrinonu, sporządzonego poprzez dodanie 400 ml

rozcieżczalnika na 100 ml roztworu do wstrzykiwań (40 ml rozcieżczalnika na ampulkę 10 ml lub 80 ml rozcieżczalnika na ampulkę 20 ml).

Dawka podtrzymująca (mikrogram /kg mc./min)	Infuzja podtrzymująca (mikrogram /kg mc./godz.)	200 µg/ml Szybkość podawania (ml/kg mc./godz.)
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

Można użyć roztworów o innych stężeniach zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta na płyny. Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dotychczasowe doświadczenie wskazuje, że niepotrzebne są szczególne zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Klirens nerkowy może być obniżony u pacjentów w podeszłym wieku i w takich przypadkach wymagane mogą być mniejsze dawki produktu leczniczego Asicor.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Dawkowanie należy dostosować. Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek opiera się na danych uzyskanych od pacjentów z najczęściej występującym zaburzeniem czynności nerek, ale bez zastoinowej niewydolności serca, które wskazują na znaczne wydłużenie okresu półtrwania milrinonu w fazie eliminacji. Dawka nasycająca pozostaje bez zmian, ale niezbędne może być zmniejszenie dawki podtrzymującej w zależności od ciężkości (klirensu kreatyniny) zaburzenia czynności nerek (patrz tabela poniżej):

Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m ²)	Dawka podtrzymująca (mikrogram /kg mc./min)	200 µg/ml Szybkość podawania (ml/kg mc./godz.)
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

Dzieci i młodzież

W opublikowanych badaniach u niemowląt i dzieci stosowano następujące dawki:

- dożylna dawka nasycająca: 50 do 75 µg/kg mc. podana w ciągu 30 do 60 minut.
- dożylna infuzja ciągła: rozpoczynana na podstawie odpowiedzi hemodynamicznej i uwzględniająca możliwy początek wystąpienia działań niepożądanych pomiędzy 0,25 do 0,75 µg/kg mc./min przez okres do 35 godzin.

W badaniach klinicznych dotyczących zespołu małego rzutu serca u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat po operacji naprawczej wrodzonej wady serca dawka nasycająca 75 µg/kg mc. podana w ciągu 60 minut, a następnie dawka 0,75 µg/kg mc./min podawana w infuzji przez 35 godzin istotnie zmniejszyły ryzyko rozwoju zespołu małego rzutu serca.

Należy wziąć pod uwagę wyniki badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak danych, nie zaleca się stosowania milrinonu u dzieci z zaburzeniem czynności nerek (więcej informacji patrz punkt 4.4).

Przetrwwały przewod tężniczy

Jeśli pożąpane jest zastosowanie milrinonu u noworodków przedwcześnie urodzonych lub noworodków donoszonych z przetrwłym przewodem tężniczym lub zagrożonych występieniem przetrwłego przewodu tężniczego, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści terapeutycznych do potencjalnego ryzyka (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.2 i 5.3).

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Należy unikać podania pozanaczyniowego. Lek należy podawać do największej żyły w celu zapobiegania odczynom w miejscu podania infuzji. W trakcie leczenia milrinonem należy uważnie monitorować ciśnienie krwi, częstość akcji serca, stan kliniczny, elektrokardiogram, równowagę płynową, elektrolity i czynność nerek (tj. stężenie kreatyniny w surowicy krwi). Należy zapewnić dostępność sprzętu niezbędnego do natychmiastowego podjęcia leczenia potencjalnych działań niepożądanych dotyczących zaburzeń serca (np. zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca). Szybkość infuzji należy dostosować do odpowiedzi hemodynamicznej.

Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie odpowiedzi klinicznej. Długość trwania infuzji nie powinna przekraczać 48 godzin z uwagi na brak dowodów bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przy długotrwałym leczeniu zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4.).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka hipowolemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania milrinonu w okresie bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego dopóki nie zostanie ustalone bezpieczeństwo i skuteczność leku w tym stanie. Stosowanie środków o działaniu inotropowym dodatnim, takich jak milrinon, w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego może prowadzić do niepożądanego zwiększenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy (MVO_2). Należy zachować dużą ostrożność u pacjentów w ostrej fazie zawału mięśnia serca, pomimo, że milrinon nie zwiększa MVO_2 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością sercowego.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Asicor należy uważnie monitorować ciśnienie krwi, częstość akcji serca, stan kliniczny, elektrokardiogram, równowagę płynową, elektrolity i czynność nerek (tj. stężenie kreatyniny w surowicy krwi). Należy zapewnić dostępność sprzętu niezbędnego do natychmiastowego podjęcia leczenia potencjalnych działań niepożądanych dotyczących zaburzeń serca (np. zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca).

U pacjentów z ciężką postacią zwężenia zastawki aorty lub tętnicy płucnej oraz z przerostowym zwężeniem podzastawkowym aorty (w przebiegu KMP; niem. *KMP – Kardiomyopathie*) nie należy stosować milrinonu zamiast chirurgicznego usunięcia zwężenia. Tak jak inne leki o działaniu inotropowym / rozszerzającym naczynia krwionośne, może on nasilać objawy zwężenia drogi odpływu krwi w tych stanach.

W trakcie leczenia milrinonem pacjentów z grupy dużego ryzyka obserwowano nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca. U niektórych pacjentów obserwowano zwiększenie częstości występowania dodatkowych skurczów komorowych, w tym nietrwłego częstoskurczu komorowego.

Ponieważ wiele leków lub ich skojarzeń może zwiększyć, już istniejącą u pacjentów z niewydolnością serca, możliwość zaburzeń rytmu serca, należy w trakcie infuzji uważnie monitorować stan pacjentów otrzymujących milrinon, **a w razie występienia zaburzeń rytmu serca infuzję należy przerwać.**

U pacjentów z trzepotaniem lub migotaniem przedsionków może dojść do zwiększenia częstości akcji komór serca. U tych pacjentów należy rozważyć wstępne podanie neparstnicy lub innych leków wydłużających czas przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym, ponieważ milrinon powoduje niewielkie nasilenie przewodnictwa w węźle przedsionkowo-komorowym.

Milrinon może wywołać niedociśnienie tętnicze krwi wskutek działania rozszerzającego naczynia krwionośne, dlatego też należy zachować ostrożność podając Asicor pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia występuje niedociśnienie tętnicze krwi. U pacjentów, u których po podaniu produktu leczniczego Asicor wystąpi nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, leczenie należy przerwać aż do ustania działania hipotensyjnego, a następnie w razie konieczności wznowić z mniejszą szybkością infuzji.

W przypadku, gdy przyczyną znacznego obniżenia ciśnienia napływu krwi do serca mogło być stosowane ostatnio intensywne leczenie moczopędne, milrinon należy podawać ostrożnie, monitorując ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca i inne istotne objawy kliniczne.

W trakcie leczenia należy starannie kontrolować gospodarkę wodno-elektrolitową i stężenie kreatyniny w surowicy. Zwiększenie pojemności minutowej serca i w rezultacie nasilenie diurezy może spowodować konieczność zmniejszenia dawki środka moczopędnego.

Utrata potasu wynikająca z nasilenia diurezy może usposabiać pacjentów przyjmujących glikozydy neparstnicy do zaburzeń rytmu serca. Dlatego też hipokaliemię należy korygować poprzez suplementację potasem przed lub w trakcie leczenia produktem leczniczym Asicor.

Wśród pacjentów z niewydolnością serca często występuje obniżone stężenie hemoglobiny, jak również niedokrwistość. Z powodu ryzyka małopłytkowości lub niedokrwistości, należy ściśle monitorować odpowiednie wskaźniki laboratoryjne u pacjentów z obniżoną liczbą płytek krwi lub obniżonym stężeniem hemoglobiny.

Brak jest danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania milrinonu w infuzji przez okres dłuższy niż 48 godzin. Obserwowano przypadki odczynów w miejscu podania infuzji związane z dożylnym leczeniem milrinonem (patrz punkt 4.8). Należy zatem uważnie obserwować miejsce podania, aby unikać podania pozanaczyniowego.

Dzieci i młodzież

Oprócz ostrzeżeń i środków ostrożności opisanych dla dorosłych, dodatkowo należy wziąć pod uwagę następujące:

U noworodków po operacjach na otwartym sercu w trakcie leczenia produktem leczniczym Asicor, monitorowanie powinno obejmować ocenę częstości akcji serca i rytmu serca, systemowego ciśnienia tętniczego poprzez cewnik w tętnicy pępowinowej lub cewnik obwodowy, ciśnienia żylnego ośrodkowego, wskaźnika sercowego, pojemności minutowej serca, systemowego oporu naczyniowego, ciśnienia w tętnicy płucnej oraz ciśnienia w przedsionkach serca. Wyniki badań laboratoryjnych, które należy śledzić to: liczba płytek krwi, stężenia potasu w surowicy, czynności wątroby i nerek. Częstotliwość oznaczeń zależy od wartości wyjściowych i koniecznie należy prowadzić ocenę reakcji noworodka na zmiany w terapii.

Z piśmiennictwa fachowego wiadomo, że u dzieci i młodzieży z zaburzoną czynnością nerek obserwowano wyraźne zmniejszenie klirensu milrinonu i klinicznie istotne działania niepożądane, lecz konkretna wartość klirensu kreatyniny, przy której należy dokonać dostosowania dawkowania u tych pacjentów nie została określona, dlatego też nie zaleca się stosowania milrinonu w tej populacji (patrz punkt 4.2).

Stosowanie milrinonu u dzieci i młodzieży należy rozpoczynać tylko wówczas, gdy pacjent jest stabilny hemodynamicznie.

Należy zachować ostrożność u noworodków z czynnikami ryzyka krwawienia dokomorowego (tj. u noworodków przedwcześnie urodzonych, noworodków o małej masie urodzeniowej), ponieważ milrinon może powodować małopłytkowość. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci, ryzyko małopłytkowości istotnie wzrastało wraz z czasem trwania infuzji. Dane kliniczne sugerują, że małopłytkowość związana ze stosowaniem milrinonu występuje częściej u dzieci niż u dorosłych (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych, milrinon wydawał się opóźniać zamykanie przewodu tętniczego u dzieci. Dlatego, jeśli zastosowanie milrinonu u noworodków przedwcześnie urodzonych lub noworodków donoszonych zagrożonych wystąpieniem przetrwałego przewodu tętniczego lub z przetrwałym przewodem tętniczym jest pożądane, należy ocenić stosunek korzyści terapeutycznych do potencjalnego ryzyka (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.2 i 5.3).

Specjalne grupy pacjentów

Nie ma specjalnych zaleceń dla pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2). Nie obserwowano wpływu wieku pacjenta na częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Kontrolowane badania farmakokinetyczne nie wykazały odrębności w zakresie farmakokinetyki leku u pacjentów w podeszłym wieku.

Asicor należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawkowanie należy dostosować (patrz punkt 4.2.).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezgodności farmaceutyczne: patrz punkt 6.2.

Nie należy podawać furosemidu lub bumetanidu do zestawu do infuzji dożylnych, którym podawany jest milrinonu mleczan, ponieważ nastąpi wytrącenie osadu.

Milrinonu nie wolno rozcieńczać w roztworze wodorowęglanu sodu do infuzji dożylnej.

W trakcie leczenia milrinonem należy starannie kontrolować gospodarkę wodno-elektrolitową i stężenie kreatyniny w surowicy. Zwiększenie pojemności minutowej serca i w rezultacie nasilenie diurezy może spowodować konieczność zmniejszenia dawki środka moczopędnego. Utrata potasu wynikająca z nasilenia diurezy może usposabiać pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy do zaburzeń rytmu serca. Dlatego też hipokaliemię należy korygować poprzez suplementację potasem przed leczeniem lub w trakcie leczenia milrinonem.

Równoczesne stosowanie leków o działaniu inotropowym nasila dodatni efekt inotropowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chociaż w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono szkodliwego działania leku na płód ani też szkodliwego wpływu na rozród, bezpieczeństwo stosowania milrinonu u kobiet w ciąży nie zostało jeszcze ustalone. Milrinon może być stosowany w ciąży tylko w przypadku, gdy spodziewane korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania milrinonu do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Asicor biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Asicor na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową, a częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość*			Zmniejszenie liczby erytrocytów i (lub) stężenia hemoglobiny
Zaburzenia układu immunologicznego					Wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipokalemia			
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy, zwykle łagodne lub umiarkowane w nasileniu	Drżenia			
Zaburzenia serca		Dodatkowe skurcze komorowe Częstoskurcz komorowy (nie trwałe lub trwałe) Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca Niedociśnienie tętnicze	Migotanie komór Dławica piersiowa / ból w klatce piersiowej		Torsades de pointes	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebył często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Skurcz oskrzeli	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki oceny czynności wątroby			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Reakcje skórne, takie jak wysypka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						Odczyn w miejscu podania infuzji

**U niemowląt i dzieci ryzyko małopłytkowości istotnie wzrastało wraz z czasem trwania infuzji. Dane kliniczne sugerują, że małopłytkowość związana ze stosowaniem milrinonu występuje częściej u dzieci niż u dorosłych (patrz punkt 4.4).*

Nie ustalono zależności pomiędzy częstością występowania nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca a stężeniem milrinonu w osoczu. Zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca są często związane z istnieniem predysponujących czynników ryzyka, takich jak występujące wcześniej zaburzenia rytmu serca, zaburzenia metaboliczne (np. hipokaliemia), zbyt duże stężenie digoksyny w surowicy krwi lub założenie cewnika. *Dane kliniczne wskazują, że zaburzenia rytmu serca związane ze stosowaniem milrinonu występują rzadziej u dzieci niż u dorosłych.*

Dzieci i młodzież

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: krwawienia dokomorowe (patrz punkt 4.4)

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Częstość nieznana: przetrwały przewod tętniczy*** (patrz punkt 4.2, 4.4, 5.2 i 5.3)

*** Ciężkie następstwa przetrwałego przewodu tętniczego związane są z występującym jednocześnie nadmiernym przepływem krwi przez płuca, z następującym obrzękiem płuc i krwotokiem oraz zmniejszoną perfuzją narządów, z następującym krwawieniem dokomorowym i martwiczym zapaleniem jelit, co wg opisów z piśmiennictwa fachowego, może prowadzić do zgonu.

Brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,
Faks: + 48 22 49 21 309,
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Duże dawki produktu leczniczego Asicor mogą spowodować obniżenie ciśnienia (z powodu jego działania rozszerzającego naczynia krwionośne) i zaburzenia rytmu serca.

Postępowanie:

W takim przypadku należy przerwać podawanie produktu leczniczego Asicor, aż do ustabilizowania się stanu klinicznego pacjenta. Swoiste antidotum na milrinon nie jest znane, należy zastosować objawowe środki podtrzymujące układ krążenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, leki pobudzające pracę serca, z wyłączeniem glikozydów nasercowych; inhibitory fosfodiesterazy
kod ATC: C01CE02

Mechanizm działania

Milrinon jest lekiem o działaniu inotropowym dodatnim i rozszerzającym naczynia krwionośne o nieznacznym działaniu chronotropowym. Poprawia również relaksację mięśnia lewej komory serca w okresie rozkurczu.

Różni się od glikozydów naparstnicy, amin katecholowych i inhibitorów konwertazy angiotensyny budową i sposobem działania.

Działanie farmakodynamiczne

Milrinon jest selektywnym inhibitorem izoenzymu fosfodiesterazy typu III w mięśniu sercowym i mięśniach naczyń krwionośnych. Powoduje nieznaczące przyspieszenie przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym, nie ma istotnego wpływu na inne zjawiska elektrofizjologiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych wykazano, że milrinon powoduje natychmiastową poprawę parametrów hemodynamicznych w zastoinowej niewydolności serca, w tym poprawę pojemności minutowej serca, ciśnienia zaklinowania w naczyniach włosowatych płuc i obwodowego oporu naczyniowego, bez istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca i zużycie tlenu przez mięsień sercowy. Poprawie parametrów hemodynamicznych w trakcie dożylnego leczenia milrinonem towarzyszy istotna poprawa w zakresie objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca, wyrażona zmianą w klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Dzieci i młodzież:

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa fachowego zidentyfikowano opisy badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zespołu małego rzutu serca po operacji kardiochirurgicznej, wstrząsu septycznego lub nadciśnienia płucnego. Zazwyczaj stosowane dawkowanie obejmowało dawkę nasycającą, która wynosiła 50 do 75 µg/kg mc. podawaną w ciągu 30 do 60 minut, a następnie ciągłą infuzję dożylną 0,25 do 0,75 µg/kg mc./min przez okres do 35 godzin. W tych badaniach milrinon powodował zwiększenie pojemności minutowej serca, zmniejszenie ciśnienia napełniania serca oraz zmniejszenie oporu naczyniowego w krążeniu systemowym i płucnym, przy minimalnych zmianach częstości akcji serca i zużycia tlenu przez mięsień sercowy.

Wyniki badań dotyczących dłuższego stosowania milrinonu są niewystarczające, aby zalecać podawanie milrinonu przez okres dłuższy niż 35 godzin.

W niektórych badaniach oceniano stosowanie milrinonu u dzieci i młodzieży z niehiperdynamicznym wstrząsem septycznym (Barton i wsp., 1996; Lindsay i wsp., 1998); wpływ milrinonu na pooperacyjne nadciśnienie płucne po chirurgicznej korekcji wad w tetralogii Fallota (Chu i wsp., 2000); wpływ jednoczesnego zastosowania tlenu azotu i milrinonu na krążenie płucne po operacji Fontana (Cai i wsp., 2008).

Wyniki tych badań były niejednoznaczne. Dlatego też nie można zalecić stosowania milrinonu w tych wskazaniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

W badaniach *in vitro* dotyczących wiązania z białkami wykazano, że przy terapeutycznie istotnych stężeniach w osoczu, 70-91% milrinonu występuje w postaci związanej z białkami. Po upływie sześciu do dwunastu godzin utrzymywania ciągłej infuzji z szybkością 0,50 mikrogramów/kg mc./min osoczowe stężenie milrinonu w stanie stacjonarnym wynosi około 200 ng/ml.

Po podaniu dożylnym pacjentom z niewydolnością serca od 12,5 mikrogramów/kg mc. do 125 mikrogramów/kg mc., objętość dystrybucji milrinonu wynosiła 0,38 l/kg mc., średni okres półtrwania w fazie eliminacji 2,3 godziny, a klirens 0,13 l/kg mc./godz.

Po podaniu dożylnym pacjentom z niewydolnością serca od 0,20 mikrogramów/kg mc. do 0,7 mikrogramów/kg mc., objętość dystrybucji substancji wynosiła około 0,45 l/kg mc., średni okres półtrwania w fazie eliminacji 2,4 godziny, a klirens 0,14 l/kg mc./godz. Te parametry farmakokinetyczne nie były zależne od dawki. W odróżnieniu od tego, wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu była istotnie zależna od podanej dawki. Za pomocą technik ultrawiwrowania można wykazać, że w zakresie stężeń w osoczu pomiędzy 70 a 400 nanogramów/ml, 70% milrinonu występuje w postaci związanej z białkami ludzkiego osocza.

U pacjentów z niewydolnością serca, klirens i okres półtrwania były przedłużone zgodnie z ich, w przeciwieństwie do zdrowych osobników, zaburzeniem czynności nerek. Dane pochodzące od pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) wykazały, że w przypadkach niewydolności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony.

Metabolizm i eliminacja

Milrinon u ludzi wydalany jest głównie z moczem. Najważniejsze produkty wydalania to milrinon (83%) i jego metabolit w postaci O-glukuronianu (12%). U zdrowych osobników wydalanie z moczem następuje szybko; około 60% dawki przechodzi do moczu w ciągu dwóch godzin od podania i około 90% w ciągu ośmiu godzin od podania. Średni klirens nerkowy milrinonu podawanego dożylnie wynosi około 0,3 l/min; wskazuje to na czynne wydalanie.

Dzieci i młodzież

Milrinon jest szybciej eliminowany z ustroju dzieci niż dorosłych, jednak niemowlęta mają istotnie niższy klirens niż dzieci, a klirens u noworodków przedwcześnie urodzonych jest jeszcze niższy. Następstwem tego szybszego klirensu w porównaniu do dorosłych były niższe stężenia osoczowe milrinonu w stanie stacjonarnym u dzieci niż u dorosłych. U dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek osoczowe stężenia milrinonu w stanie stacjonarnym po upływie 6 do 12 godzin ciągłej infuzji z szybkością 0,5 do 0,75 µg/kg mc./min wynosiły około 100 do 300 ng/ml.

Po infuzji dożylniej z szybkością 0,5 do 0,75 µg/kg mc./min u noworodków, niemowląt i dzieci po operacji kardiologicznej na otwartym sercu, objętość dystrybucji milrinonu wynosi od 0,35 do 0,9 litra/kg mc. bez istotnych różnic w poszczególnych grupach wiekowych. Po infuzji dożylniej z szybkością 0,5 µg/kg mc./min u bardzo niedojrzałych noworodków przedwcześnie urodzonych, zastosowanej w celu zapobiegania systemowemu wypływowi krwi po urodzeniu, objętość dystrybucji milrinonu wynosi około 0,5 litra/kg mc.

W kilku badaniach farmakokinetycznych wykazano, że u dzieci i młodzieży klirens leku wzrasta wraz z wiekiem pacjenta. Niemowlęta mają istotnie niższy klirens niż dzieci (3,4 do 3,8 ml/kg mc./min w porównaniu do 5,9 do 6,7 ml/kg/min). U noworodków klirens milrinonu wynosił około 1,64 ml/kg mc./min, a noworodki przedwcześnie urodzone miały jeszcze niższy klirens (0,64 ml/kg mc./min).

Milrinon ma średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący od 2 do 4 godzin u niemowląt i dzieci oraz średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 10 godzin u noworodków przedwcześnie urodzonych.

Stwierdzono, że optymalna dawka milrinonu dla dzieci i młodzieży niezbędna do uzyskania stężenia w osoczu powyżej progu farmakodynamicznej skuteczności wydawała się większa niż dla dorosłych, ale optymalna dawka dla noworodków przedwcześnie urodzonych, po podaniu której uzyskuje się stężenia w osoczu powyżej progu farmakodynamicznej skuteczności wydawała się mniejsza niż dla dzieci.

Przetrwiał przewód tętniczy

Milrinon jest eliminowany na drodze wydzielania nerkowego, a jego objętość dystrybucji jest ograniczona do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co wskazuje, że nadmiar płynów oraz zmiany hemodynamiczne związane z przetrwiałym przewodem tętniczym mogą mieć wpływ na dystrybucję i wydalanie milrinonu (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność

Po podaniu doustnym, wartość LD₅₀ u samców myszy wynosi 137 mg/kg mc., a u samic myszy 170 mg/kg mc., podczas gdy wartość LD₅₀ u samców szczurów wynosi 91 mg/kg mc., a samic szczurów 153 mg/kg mc.

Po dożylnym podaniu milrinonu, u królików występują ogniskowe krwotoki w nasierdziu i wsierdziu oraz ogniska włóknienia w mięśniu sercowym (szczególnie w mięśniu brodawkowatym i warstwach sąsiadujących z wsierdziem).

Podostra toksyczność

Podostrą toksyczność badano u szczurów i psów. U psów, krwotoki we wsierdziu i włóknienie mięśnia sercowego występowały we wszystkich badanych grupach po podaniu dawki kumulacyjnej i dawek podzielonych milrinonu w ilościach nieznacznie powyżej dawki terapeutycznej.

Podprzewlekła i przewlekła toksyczność

Doustne i dożylnie podanie milrinonu szczurom, psom i małpom w dawkach terapeutycznych lub dawkach nieznacznie powyżej dawki terapeutycznej prowadziło do zmian degeneracyjnych w mięśniu sercowym, włóknienia i krwotoków podwsierdziowych, szczególnie w okolicy mięśni brodawkowatych lewej komory.

Uszkodzenia naczyń wieńcowych z obrzękiem okołotętniczym i odczynem zapalnym obserwowano jedynie u psów.

Rakotwórczość

W długotrwałych badaniach nie wykryto działania potencjalnie wywołującego nowotwory u szczurów i myszy. Krwotoki we wsierdziu oraz martwica i włóknienie mięśnia sercowego występowały u szczurów. Przy największych dawkach wykryto zmiany degeneracyjne i włóknienie w mięśniu sercowym u myszy. W żołądkach myszy wykryto martwicę i wrzody.

Mutagenność

Szczegółowe badania mutagenności w warunkach *in vitro* i *in vivo* dały wyniki negatywne.

Toksyczny wpływ na płodność i rozród

Milrinon w dawkach doustnych do 40 razy większych od przeciętnej dawki terapeutycznej u ludzi nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów.

Badania nad toksycznym wpływem na rozród u szczurów i królików nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne w dawkach do 10 razy (doustnych) i 2,5 razy (*iv.*) większych od zwykle stosowanej dawki terapeutycznej u ludzi.

W badaniu obejmującym 3 pokolenia (pokolenie P, F1, F2) szczurów otrzymujących milrinon doustnie, nie wykazano wpływu na rozwój zwierząt i zdolność rozrodu u matek lub potomstwa, nawet w największej dawce (40 razy większej od zwykle stosowanej dawki terapeutycznej u ludzi).

Ekspozycja zarodka/płodu w zależności od stężenia w surowicy krwi matki

Przechodzenie milrinonu przez łożysko do płodu wykazano w badaniu ciężarnych małąp, które otrzymywały dożylnie dawki terapeutyczne stosowane u ludzi. Stosunek wartości stężeń w surowicy matczynej do poziomów w surowicy płodowej wynosił 4:1.

Młode zwierzęta

Przeprowadzono niekliniczne badanie, mające na celu wyjaśnienie działania rozszerzającego przewod tętniczy przez inhibitory fosfodiesterazy typu 3 (ang. PDE 3 – phosphodiesterase 3 inhibitors) u młodych szczurów urodzonych w terminie i różnic w działaniu u dojrzałych i niedojrzałych płodów szczurzych. Pourodzeniowe rozszerzanie przewod tętniczego przez milrinon badane było z zastosowaniem trzech dawek (10, 1 i 0,1 mg/kg mc.). Rozszerzający wpływ milrinonu na płodowy przewod tętniczy zwężony działaniem indometacyny badany był poprzez równoczesne podanie milrinonu (10, 1 i 0,1 mg/kg mc.) i indometacyny (10 mg/kg mc.) ciężarnej samicy szczura w 21 dniu ciąży (płód dojrzały) i w 19 dniu ciąży (płód niedojrzały). Omawiane badanie *in vivo* wykazało, że milrinon powoduje zależne od dawki rozszerzenie zwężonego przewod tętniczego u płodów szczurzych oraz młodych szczurów po urodzeniu. Działanie rozszerzające było silniejsze w przypadku wstrzyknięcia bezpośrednio po porodzie niż 1 godzinę po porodzie. Dodatkowo badanie wykazało, że niedojrzały przewod tętniczy jest bardziej wrażliwy na działanie milrinonu niż dojrzały (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas (S)-mlekowy
glukoza bezwodna
woda do wstrzykiwań
sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Następujące substancje czynne lub roztwory do sporządzania/rozcieńczania nie powinny być podawane równocześnie:

Furosemid lub bumetanid nie powinny być podawane do zestawu do infuzji dożylnych, którym podawany jest milrinonu mleczan, ponieważ nastąpi wytrącenie osadu.

Milrinonu nie wolno rozcieńczać w roztworze wodorowęglanu sodu do infuzji dożylny.

Nie mieszać produktu leczniczego Asicor z innymi produktami leczniczymi, dopóki nie będą dostępne kolejne dane dotyczące zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata, przed otwarciem.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość po otwarciu przez 72 godziny w temperaturze pokojowej (15-25°C) lub w warunkach chłodniczych (2-8°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj nie powinny one przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego (patrz punkt 6.3).
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek po 10 ml lub 20 ml z bezbarwnego szkła typu I w pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwory do infuzji rozcieńczone wg zaleceń chlorkiem sodu 4,5 mg/ml (0,45%), chlorkiem sodu 9 mg/ml (0,9%) lub glukozą 50 mg/ml (5%) należy przygotować bezpośrednio przed zastosowaniem. Do jednorazowego użytku.

Rozcieńczony roztwór przed podaniem należy obejrzyć, czy nie występują strączenia i zmiany barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21528

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO