

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Unacor 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Unacor este o soluție sterilă de milrinonă lactat echivalent cu milrinonă 1 mg pe ml.

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic este lipsit de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă. Soluție limpede, incoloră până la slab galbenă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**Adulți

Unacor 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)

Copii și adolescenți

Unacor este indicat 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)
- Insuficiență cardiacă acută, inclusiv formele cu debit cardiac scăzut de după intervențiile chirurgicale cardiace.

4.2 Doze și mod de administrare

Doar pentru administrarea intravenoasă.

Mod de administrare:

Adulți:

Unacor trebuie administrat sub forma unei doze de încărcare de 50μg/kg timp de 10 minute, în mod obișnuit urmată de o perfuzie continuă cu doze titrate cuprinse într-un interval de 0,375μg/kg/minut și 0,75μg/kg/minut (o doză standard de 0,5 μg/kg/minut) în funcție de răspunsul hemodinamic și de debutul unor reacții adverse cum sunt hipotensiunea arterială și aritmiile.

Doza totală nu trebuie să depășească 1,13mg/kg/zi.

Tabelul de mai jos oferă un ghid pentru rata de perfuzare și dozare, a unei perfuzii de întreținere cu o soluție care conține 200μg/ml milrinonă preparată prin adăugarea a 400 ml soluție de diluat la 100 ml soluție perfuzabilă (40 ml diluent la o fiolă de 10 ml, respectiv 80 ml diluent la o fiolă de 20 ml)

Doza de întreținere (micrograme/kg/minut)	Perfuzia de întreținere (micrograme/kg/oră)	200μg/ml Rata de eliberare (ml/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

În funcție de necesarul hidric al pacientului pot fi utilizate soluții perfuzabile de diferite concentrații. Durata tratamentului depinde de răspunsul clinic al pacientului.

Vârstnici :

Experiența clinică de până în prezent sugerează că nu există recomandări speciale necesare la pacienți cu funcție renală normală. Clearance-ul renal ar putea fi redus la pacienții vârstnici, și în unele cazuri ar putea fi necesară administrarea unor doze reduse de Unacor.

Insuficiență renală:

Este necesară o reducere a dozelor. Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală se bazează pe datele obținute de la pacienții cu insuficiență renală comună, dar fără a avea insuficiență cardiacă, la care s-a observat o creștere semnificativă a timpului de înjumătățire a milrinonei. Tratamentul cu doza de încărcare nu este afectat, dar ar putea fi necesară reducerea ratei de eliberare, a perfuziei de întreținere, în funcție de severitatea (clearance-ul creatininei) insuficienței renale (vezi tabelul de mai jos):

Clearance-ul Creatininei (ml/min/1,73m²)	Doza de întreținere (micrograme/kg/minut)	200μg/ml Ritmul perfuziei de întreținere (ml/kg/oră)
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

Copii și adolescenți:

Dozele selectate din studiile clinice publicate pentru sugari și copii au fost:

- Doza de încărcare intravenosă: 50 până la 75 μg/kg administrată într-o perioadă de peste 30 până la 60 minute.
- Doza pentru perfuzia intravenosă continuă: va fi inițiată pe baza răspunsului hemodinamic și a debutului posibil al reacțiilor adverse, fiind într-un interval cuprins între 0,25 până la 0,75 μg/kg/minut pentru un interval de până la 35 ore.

În studiile clinice realizate la sugari și copii cu vârstă de sub 6 ani, în ceea ce privește apariția sindromul de debit cardiac scăzut secundar chirurgiei cardiace corective pentru afecțiuni cardiace congenitale, o doză de încărcare de 75 μg/kg administrată într-un timp peste 60 minute, urmată de o perfuzie continuă cu o doză de 0,75 μg/kg/minut timp de 35 ore, a redus semnificativ riscul de a dezvolta un sindrom de debit cardiac scăzut.

Trebuie luate în considerare și rezultatele studiilor de farmacocinetică (vezi pct. 5.2)

Insuficiență renală:

Datorită lipsei datelor disponibile nu este recomandată utilizarea milrinonei la copii și adolescenți cu insuficiență renală (pentru date suplimentare vezi pct. 4.4)

Persistența canalului arterial:

În cazul în care se dorește administrarea milrinonei la copii prematuri sau născuți la termen, cu riscul de a avea/care au persistență a canalului arterial, necesitatea intervenției terapeutice trebuie pusă în balanță cu riscurile potențiale (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.2 și 5.3)

Metoda de administrare

Pentru instrucțiuni referitoare la diluția medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Administrarea extravenoasă trebuie evitată. Pentru a preveni iritațiile locale la locul administrării trebuie abordată o venă cu calibrul cel mai mare. Monitorizarea atentă trebuie menținută în timpul tratamentului cu milrinonă, incluzând tensiunea arterială, frecvența cardiacă, starea clinică, electrocardiograma, echilibrul fluidelor, electroliții și funcția renală (spre exemplu creatinina serică). Trebuie să fie disponibile facilități pentru o intervenție imediată în cazul apariției unor potențiale reacții adverse la nivel cardiac (de exemplu aritmii ventriculare care pun viața în pericol). Rata de perfuzare trebuie ajustată în funcție de răspunsul hemodinamic.

Durata tratamentului trebuie determinată pe baza răspunsului clinic. Pacienții nu ar trebui menținuți pe perfuzie mai mult de 48 de ore din cauza lipsei de dovezi privind siguranța și eficacitatea tratamentului pe termen lung al insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții enumerați în pct. 6.1
- Hipovolemie severă.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Milrinona nu este recomandată a fi administrată imediat după infarctul de miocard acut până când datele de siguranță și eficacitate vor fi bine stabilite în această situație. Utilizarea agenților inotrop pozitivi cum este milrinona, în faza acută a infarctului de miocard, ar putea conduce la o creștere nedorită a consumului de oxigen a miocardului (MVO₂). O precauție deosebită este necesară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și infarct de miocard în faza acută, în ciuda faptului ca milrinona nu crește MVO₂ la acești pacienți.

Trebuie instituită o monitorizare clinică atentă în timpul terapiei cu Unacor incluzând măsurarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace, evaluarea stării clinice, a electrocardiografe, a balanței hidrice, a electroliților, a funcției renale (adică creatinina serică). Trebuie să fie disponibile facilități pentru o intervenție imediată în cazul apariției unor potențiale reacții adverse la nivel cardiac (de exemplu aritmii ventriculare care pun viața în pericol).

La pacienții cu boli valvulare obstructive aortice sau pulmonare, sau stenoză hipertrofică subaortică, milrinona nu trebuie utilizată ca un substitut al sancțiunii chirurgicale a obstrucției. Asemănător altor medicamente cu proprietăți inotrope/vasodilatatoare, ar putea agrava rata de eliminare în prezența obstrucției în aceste afecțiuni.

La pacienții tratați cu milrinonă a fost observat un risc ridicat de apariție a aritmiilor cardiace supraventriculare și ventriculare. La unii pacienți a fost observată o creștere a riscului de ectopie ventriculară, inclusiv a tahicardiei ventriculare nesustținute. În ceea ce privește potențialul pentru aritmii, deja prevalent în insuficiența cardiacă, acesta poate fi crescut de multe medicamente sau combinații de medicamente; pacienții cărora li se administrează milrinonă trebuie atent monitorizați în timpul perfuziei intravenoase, iar **perfuzia trebuie imediat întreruptă în cazul apariției aritmiilor.**

Există posibilitatea unei creșteri a ratei ventriculare la pacienții cu flutter sau fibrilație. La acești pacienți trebuie luat în considerare un tratament anterior, prin digitalizare sau cu alte medicamente care prelungesc conducerea la nivelul nodului atrio-ventricular, deoarece milrinona produce o ușoară amplificare a conducerii în nodul A-V.

Milrinona poate induce hipotensiune arterială ca o consecință a activității sale vasodilatatoare, de aceea trebuie manifestată precauție atunci când se administrează Unacor la pacienții hipotensivi înainte de începerea tratamentului. La pacienții la care se observă o scădere excesivă a tensiunii arteriale după administrarea Unacor, tratamentul trebuie interupt până când efectul hipotensiv se remite, iar ulterior acesta poate fi reluat, dacă este necesar, cu o rată de perfuzare mai mică.

Dacă se suspectează că un tratament diuretic anterior intensiv, ar fi produs o scădere semnificativă a presiunii de umplere cardiace, milrinona trebuie administrată cu precauție, timp în care se monitorizează tensiunea arterială, frecvența cardiacă, și alte simptome clinice relevante. Modificările hidro-electrolitice precum și nivelurile creatininei serice, trebuie atent monitorizate în timpul tratamentului. Îmbunătățirea debitului cardiac, și prin urmare a diurezei, ar putea necesita o reducere a dozei medicamentului diuretic.

Pierderile de potasiu datorate diurezei excesive pot predispuce pacienții digitalizați la aritmii. De aceea hipopotasemia trebuie corectată prin suplimentarea prealabilă a potasiului anterior sau în timpul administrării Unacor.

Scăderea hemoglobinei, inclusiv anemia sunt întâlnite de multe ori în insuficiența cardiacă. Datorită riscului de trombocitopenie sau anemie, este necesară o atentă monitorizare a parametrilor de laborator corespunzători, la pacienții cu un număr scăzut de trombocite sau hemoglobină scăzută.

Nu există experiență clinică din studiile clinice controlate realizate cu milrinonă administrată în perfuzii pentru o perioadă de timp care să depășească 48 de ore. Au fost raportate cazuri de reacții locale la locul administrării după administrarea intravenoasă a milrinonei (vezi pct. 4.8). Prin urmare, trebuie menținută o monitorizare atentă a locului în care se realizează perfuzia pentru a evita o posibilă extravazare.

Copii și adolescenți:

Următoarele ar trebui luate în considerare în plus față de atenționările și precauțiile descrise pentru adulți:

La nou-născuți, în timpul terapiei cu Unacor instituită după intervențiile chirurgicale pe cord deschis, monitorizarea ar trebui să includă ritmul și frecvența cardiacă, presiunea arterială sanguină sistemică via cateterism arterial ombilical sau cateter periferic, presiunea venoasă centrală, indexul cardiac, debitul cardiac, rezistența vasculară sistemică, presiunea din artera pulmonară și presiunea atrială. Valorile de laborator care ar trebui să fie urmărite sunt numărul de trombocite, potasiul seric, funcția hepatică și funcția renală.

Frecvența evaluării este determinată de valorile de bază și este necesar să evalueze răspunsul nou-născutului la modificarea terapiei.

Literatura medicală a dezvăluit că pacienții pediatrici cu funcție renală afectată, erau marcați de o afectare a clearance-ului milrinonei și de reacții adverse semnificative clinic, dar clearance-ul creatininei specific la care dozele trebuie să fie ajustate la pacienții pediatrici este încă neclar, de aceea utilizarea milrinonei nu este recomandată la acest grup de populație (vezi pct. 4.2).

La pacienții pediatrici milrinona trebuie să fie inițiată numai dacă pacientul este hemodinamic stabil.

Precauția trebuie să fie manifestată la nou-născuți cu factori de risc de tip hemoragie intraventriculară (adică sugar prematur, greutate mică la naștere), deoarece milrinona poate induce trombocitopenie. În studii clinice la pacienții pediatrici, riscul de trombocitopenie a crescut semnificativ cu durata perfuziei. Datele clinice sugerează că trombocitopenia legată de milrinonă este mult mai obișnuită la copii decât la adulți (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice se pare că milrinona a încetinit închiderea ductului arterial la pacienții pediatrici. De aceea, dacă utilizarea milrinonei este preferată la prematuri sau sugari la termen cu risc de/sau cu duct arterial patentat, necesitatea terapeutică trebuie să fie pusă în balanță față de riscurile potențiale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.2, și 5.3).

Grupe speciale de populație:

Nu există recomandări speciale pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2). Nu au fost observate efecte legate de vârstă asupra incidenței evenimentelor adverse. Studii controlate de farmacocinetică nu au arătat schimbări ale farmacocineticii la vârstnici.

Unacor trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afectare hepatică.

La pacienții cu afectare renală severă este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2).

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică este practic lipsit de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Incompatibilități: Vezi pct. 6

Furosemidul sau bumetanida nu trebuie administrate pe linie intravenoasă ce conține lactat de milrinonă pentru a preveni precipitarea.

Milrinona nu trebuie diluată în perfuzie intravenoasă de bicarbonat de sodiu.

Modificările hidro-electrolitice, precum și concentrațiile plasmatiche ale creatininei trebuie să fie atent monitorizate în timpul tratamentului cu milrinonă. Îmbunătățirea debitului cardiac și prin urmare, a diurezei, poate necesita reducerea dozei de medicament diuretic. Pierderea de potasiu datorită diurezei excesive poate predispune pacienții digitalizați la aritmii. De aceea, hipokaliemia trebuie să fie corectată prin suplimentarea cu potasiu înaintea sau în timpul utilizării milrinonei.

Administrarea concomitentă de medicamente inotrope crește efectele inotrop pozitive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Deși studiile la animale nu au relevat dovezi de deteriorări fetale induse de medicament sau alte efecte dăunătoare funcției de reproducere, siguranța milrinonei în sarcină la om nu a fost încă stabilită. Ar trebui să fie folosită în timpul sarcinii numai dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea:

Există informații insuficiente asupra excreției de milrinonă în laptele uman. O decizie trebuie să fie luată dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă terapia cu Unacor, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei la femeie.

Fertilitatea:

Vezi pct 5.3

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

Nu au fost efectuate studii despre efectul asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în conformitate cu sistemul de clasificare pe aparate, sisteme și organe și frecvență utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile de până acum).

Sistemul de Clasificare pe pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecve nte ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Cu frecvență necunoscu tă (care nu poate fi estimată din datele disponibile de până acum).
Tulburări ale sângelui și sistemului limfatic:			Trombocitopenia *			Reducerea numărului de globule roșii și/sau a concentrației de hemoglobină

Sistemul de Clasificare pe pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecven te ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ to <1/10)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ to <1/100)	Rare ($\geq 1/10$ 000 to <1/100 0)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Cu frecvență necunoscu tă (care nu poate fi estimată din datele disponibile de până acum).
Tulburări ale sistemului imun:					Șoc anafilactic	
Tulburări de nutriție și de metabolism:			hipokaliemia			
Tulburări ale sistemului nervos:		Cefalee, în mod obișnuit cu severitate ușoară sau moderată	Tremor			
Tulburări cardiace:		Activitate ectopică ventriculară Tahicardie ventriculară (non susținută sau susținută) Aritmii supra- ventriculare Hipotensiune arterială	Fibrilație ventriculară Angină pectorală/Durere în piept		Torsada vârfurilor	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:					Bronhospas m	
Tulburări hepato- biliare:			Teste ale funcției hepatice anormale			
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat:					Reacții cutanate cum este erupția cutanată.	
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare :						Reacții la locul de perfuzie

**La sugari și copii, riscul de trombocitopenie a crescut semnificativ cu durata perfuziei. Datele clinice sugerează că trombocitopenia legată de milrinonă este mai frecventă la copii și adolescenți decât la adulți (vezi pct. 4.4).*

Nu fost stabilite legături între incidența aritmiilor supraventriculare sau ventriculare și nivelul plasmatic al milrinonei. Aritmiile care pun viața în pericol sunt deseori găsite a fi asociate cu factori de risc ce stau la baza afecțiunilor cum sunt aritmii preexistente, anomalii metabolice (de exemplu hipokaliemia), nivele de digoxină serică crescute sau inserții de cateter. *Datele clinice sugerează că aritmiile legate de milrinonă sunt mai puțin frecvente la copii și adolescenți decât la adulți.*

Copii și adolescenți:

Tulburări ale sistemului nervos:

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

Tulburări congenitale, familiale și genetice

Cu frecvență necunoscută: persistența canalului arterial***(vezi pct. 4.2, 4.4, și 5.3)

***Consecințele critice ale persistenței canalului arterial sunt legate de o combinație a unei supraîncărcări circulatorii pulmonare cu edem pulmonar consecutiv și hemoragie și o perfuzie redusă de organ cu hemoragie intraventriculară consecutivă și enterocolită necrozantă cu rezultate posibil letale așa cum este descris în literatură.

Datele de siguranță pe termen lung pentru pacienții pediatrici nu sunt încă disponibile.

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 prin intermediul sistemului național de raportare ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome:

Doze mari de milrinonă pot induce hipotensiune arterială (din cauza efectului său vasodilatator) și aritmie cardiacă.

Management:

Administrarea de milrinonă trebuie să fie întreruptă, până când starea pacientului se stabilizează. Nu este cunoscut un antidot specific pentru milrinonă, trebuiesc luate măsurile generale pentru suportul circulator.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică : tonic cardiac, exclusiv glicozide cardiotonice; inhibitori de fosfodiesterază. codul ATC: C01CE02

Mecanism de acțiune

Milrinona este un medicament inotrop pozitiv și vasodilatator cu activitate cronotropă mică. Ea îmbunătățește de asemenea relaxarea diastolică a ventriculului stâng.

Diferă față de glicozidele digitale, catecolamine sau inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei prin structură și mod de acțiune.

Efecte farmacodinamice

Milrinona este un inhibitor selectiv al izoenzimei-fosfodiesterazei de tip III în mușchiul cardiac și de la nivel vascular. Ea produce o slabă îmbunătățire a conducerii nodulului A-V, dar nu are și alte efecte electro-fiziologice semnificative.

Eficacitate clinică și siguranță

În studiile clinice milrinona a dovedit că produce îmbunătățiri prompte ale indicilor hemodinamici din insuficiența cardiacă congestivă, inclusiv a debitului cardiac, presiunii capilare pulmonare și rezistenței vasculare, fără efecte semnificative clinic asupra frecvenței cardiace și a consumului de oxigen miocardic.

Îmbunătățirea hemodinamică în timpul terapiei intravenoase cu milrinonă este însoțită de îmbunătățirea simptomatică clinică a insuficienței cardiace congestive, așa cum este măsurată prin modificarea clasificării Asociației Inimii New York (New York Heart Association - NYHA).

Copii și adolescenți

Revizuirea literaturii a identificat studii clinice cu pacienți tratați pentru sindromul de debit cardiac scăzut ca urmare a chirurgiei cardiace, șocului septic sau hipertensiunii pulmonare. Dozele uzuale au fost, o doză de încărcare de 50 până la 75 $\mu\text{g/kg}$ administrate timp de 30 până la 60 de minute urmată de o perfuzie continuă intravenoasă de 0,25 până la 0,75 $\mu\text{g/kg/minut}$ pentru o perioadă de până la 35 de ore. În aceste studii, milrinona a demonstrat o creștere a debitului cardiac, o scădere a presiunii de umplere cardiace și o scădere a rezistenței vasculare pulmonare și sistemice, cu modificări minime a frecvenței cardiace și a consumului de oxigen miocardic.

Studiile cu utilizare mai lungă a milrinonei nu sunt suficiente ca să recomande o administrare a milrinonei pentru o perioadă mai mare decât cea de 35 de ore.

Câteva studii au explorat utilizarea pediatrică a milrinonei la pacienții cu șoc septic nonhiperdinamic (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); efectul milrinonei asupra hipertensiunii pulmonare după bypass, după corecția tetralogiei Fallot (Chu et al., 2000); efectul combinat al oxidului nitric și milrinonei asupra circulației pulmonare după procedura tip Fontan (Cai et al., 2008).

Rezultatele acestor studii au fost neconcludente. De aceea, utilizarea milrinonei în aceste indicații nu poate fi recomandată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Examinările *in vitro* asupra legării proteinelor au arătat că 70 - 91% din milrinonă este legată de proteine în concentrații plasmatice relevante terapeutic. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale milrinonei sunt de aproximativ 200 ng/ml, la șase până la douăsprezece ore după perfuzii de conservare coerente de 0,50 micrograme/kg/minut.

După injectarea intravenoasă la pacienți cu insuficiență cardiacă a unor doze de la 12,5 micrograme/kg la 125 micrograme/kg, milrinona a avut un volum de distribuție de 0,38 l/kg, un timp de înjumătățire de eliminare mediu terminal de 2,3 ore și un clearance de 0,13 l/kg/oră.

După injectarea intravenoasă la pacienții cu insuficiență cardiacă a unor doze de la 0,20 micrograme/kg la 0,7 micrograme/kg, substanța a avut un volum de distribuție de aproximativ de 0,45 l/kg, un timp de înjumătățire de eliminare mediu terminal de 2,4 ore și un clearance de 0,14 l/kg/oră. Acești parametrii farmacocinetici nu au fost dependenți de doză. Spre deosebire de aceștia, aria de sub curbă a concentrațiilor plasmatice în funcție de timp a fost semnificativ dependentă de doză, după injectări. Cu ajutorul ultracentrifugării a putut fi arătat că 70% din milrinonă este legată de proteinele plasmatice umane în concentrații plasmatice între 70 și 400 nanograme/ml.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, clearance-ul și timpul de înjumătățire au fost prelungite în conformitate cu normele acestora, spre deosebire de pacienții sănătoși și cei cu funcție renală afectată.

Datele pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut) au arătat că timpul de înjumătățire de eliminare terminal este prelungit în caz de insuficiență renală.

Metabolizare și eliminare

Omul în mare măsură secretă milrinona în urină. Producții de secreție cei mai importanți la om sunt milrinona (83%) și metabolitul său o-glucuronid (12%). La subiecții sănătoși, secreția în urină se produce repede; aproximativ 60% din doză este găsită în primele două ore de la administrare și aproximativ 90% în timpul primelor opt ore. Clearance-ul renal mediu al milrinonei i.v. este de aproximativ 0,3 l/minut; aceasta indică o secreție activă.

Copii și adolescenți:

Milrinona este eliminată mult mai rapid la copii și adolescenți decât la adulți, dar sugarii au un clearance semnificativ mai redus decât copiii, iar sugarii prematuri au chiar un clearance și mai mic. Ca o consecință al acestui clearance mult mai rapid comparativ cu adulții, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale milrinonei au fost mai reduse la copii decât la adulți. La populația pediatrică cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale milrinonei după 6 până la 12 ore de perfuzie continuă a unor doze de 0,5 până la 0,75 $\mu\text{g/kg/minut}$ au fost de aproximativ 100 până la 300 ng/ml.

După administrarea unor perfuzii intravenoase cu doze de 0,5 până la 0,75 $\mu\text{g/kg/minut}$ la nou-născuți, sugari și copii după intervenții chirurgicale pe cord deschis, milrinona a avut un volum de distribuție într-un interval de la 0,35 la 0,9 l/kg fără diferențe semnificative printre grupele de vârstă. După administrarea unor perfuzii intravenoase cu doze de 0,5 $\mu\text{g/kg/minut}$ la sugarii foarte prematuri pentru a preveni refluxul sistemic după naștere, milrinona a avut un volum de distribuție de aproximativ 0,5 l/kg.

Câteva studii farmacocinetice au arătat că, în populația pediatrică, clearance-ul crește cu creșterea vârstei. Sugarii au un clearance semnificativ mai redus decât copii (3,4 până la 3,8 ml/kg/minut versus 5,9 până la 6,7 ml/kg/minut). La nou-născuți clearance-ul milrinonei a fost de aproximativ 1,64 ml/kg/minut și sugarii prematuri au chiar un clearance mai redus (0,64 ml/kg/minut).

Milrinona are un timp de înjumătățire mediu terminal de 2 până la 4 ore la sugari și copii, și un timp de înjumătățire de eliminare mediu terminal de 10 ore la sugarii prematuri.

S-a concluzionat că doza optimă de milrinonă la pacienții pediatrici pentru a obține nivele plasmatice deasupra pragului de eficacitate farmacodinamică a părut a fi mai mare decât la adulți, dar doza optimă la prematuri pentru a obține nivele plasmatice deasupra pragului de eficacitate farmacodinamică a părut a fi mai mică decât la copii.

Persistența canalului arterial:

Milrinona este eliminată prin excreție renală și are un volum de distribuție care este restricționat la spațiul extracelular ceea ce sugerează că supraîncărcarea de lichide și schimbările hemodinamice asociate cu persistența canalului arterial pot avea un efect asupra distribuției și excreției de milrinonă (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8, și 5.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

După administrare orală, DL₅₀ pentru șoarecii masculi este de 137 mg/kg și pentru șoarecii femele 170 mg/kg, în timp ce DL₅₀ pentru șobolanii masculi este de 91 mg/kg și pentru șobolanii femele de 153 mg/kg.

După administrarea intravenoasă a milrinonei, se produc hemoragii endocardice și epicardice focale și fibroze miocardice focale (în special în mușchii papilari și în ariile endocardice) la iepure.

Toxicitate subacută

Toxicitatea subacută a fost examinată la șobolan și câine. La câine, hemoragiile endocardice și fibrozele miocardice s-au produs în toate grupurile tratate după administrarea fracționată și cumulativă a milrinonei în cantități situate chiar deasupra dozelor terapeutice.

Toxicitatea cronică și subcronică

Administrarea intravenoasă și orală a milrinonei la șobolan, câine și maimuță a unor doze terapeutice, sau a unor doze chiar deasupra dozei terapeutice, a condus la degenerări miocardice, fibroze, și în special în regiunea mușchilor papilari ai ventriculului stâng, la hemoragii subendocardice.

Leziunile vaselor coronare, caracterizate printr-un edem periarterial și inflamație, au fost observate doar la câine.

Carcinogenitate

În studiile de lungă durată, nu a fost detectat niciun potențial de producere de tumori la șobolan și șoarece. Hemoragiile endocardice, necrozele miocardice și fibrozele s-au produs la șobolan. La cea mai mare doză, degenerările miocardice și fibrozele au fost detectate la șoarece. La șoarece, la nivel gastric, au fost detectate necroze și ulcere.

Mutagenitatea

Un test *in vivo* și *in vitro* detaliat asupra mutagenității a produs rezultate negative.

Fertilitate/Toxicologia reproducerii

Milrinona, la doze orale de până la 40 de ori doza terapeutică umană uzuală, nu a avut vreun efect asupra fertilității șobolanilor masculi și femele.

Studiile privind toxicologia funcției de reproducere la șobolan și iepure nu au produs nicio dovadă a acțiunii teratogene la doze de până la 10 ori (oral) și de până la 2,5 ori (i.v.) a dozei terapeutice umane uzuale.

Într-un studiu ce cuprinde 3 generații (generația P, F1, F2) de șobolani tratați oral cu milrinonă, nu a fost detectat niciun efect asupra dezvoltării animalelor și capacității lor reproductive la mame sau descendenți, chiar și la cele mai mari doze (de 40 de ori doza terapeutică umană uzuală).

Doza fetală/embrionară în legătură cu concentrația serică a mamei:

Un transport diaplacentar de milrinonă către fetus este documentat într-un studiu la maimuțe gestante care au avut doze terapeutice umane administrate intravenos. Raportul între valorile serice materne și nivelele serice fetale a fost de 4:1.

Animale tinere:

Un studiu preclinic a fost efectuat pentru a clarifica efectele inhibitorilor PDE 3 de dilatare a canalului arterial la pui de șobolan născuți aproape de termen și efectele lor diferențiate la șobolanii născuți aproape de termen și la feteșii prematuri de șobolan. Dilatarea canalului arterial postnatal de către milrinonă a fost studiată cu trei doze (10, 1 și 0,1 mg/kg). Efectele de dilatare ale milrinonei asupra canalului fetal contractat de indometacină au fost studiate prin administrări simultane de milrinonă (10, 1 și 0,1 mg/kg) și indometacină (10 mg/kg) mamei șobolan la D21 (aproape de termen) și D19 (prematur). Acest studiu, *in vivo*, a arătat că milrinona induce o dilatare dependentă de doză a canalului arterial contractat atât la fetus, cât și postnatal. Efectele de dilatare au fost mult mai potente dacă injecția a fost administrată imediat după naștere decât la 1 oră după naștere. În plus, studiul a arătat că canalul arterial prematur este mult 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

Acid lactic

Glucoză anhidră

Apă pentru preparate injectabile

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția acelorora menționate la pct. 6.6

Nu trebuie administrate simultan următoarele substanțe active sau soluții pentru reconstituire/diluție:

Furosemidul sau bumetanida nu trebuie să fie administrate pe linii intravenoase ce conțin milrinonă pentru a preveni precipitarea.

Milrinona nu trebuie să fie diluată în bicarbonat de sodiu în perfuzia intravenoasă.

Alte medicamente nu trebuie să fie amestecate cu Unacor până când date suplimentare privind compatibilitatea sunt disponibile.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani atunci când este nedeschis.

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 72 ore la temperatura camerei (15-25°C) sau în condiții de refrigerare (2-8°C).

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare, sunt responsabilitatea utilizatorului, și în mod normal, nu trebuie să fie mai lung de 24 ore la (2°C până la 8 °C), cu excepția cazului în care diluția a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare (vezi pct. 6.3). A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă incoloră, tip I, de 10 și 20 ml ambalate în cutii a câte 10 fiole. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluțiile perfuzabile diluate trebuie proaspăt preparate înainte de utilizare așa cum este recomandat cu soluție salină de concentrație 4,5 mg/ml (0,45%), soluție salină de concentrație 9,0 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză de concentrație 50mg/ml (5%).

Acestea sunt doar pentru o singură utilizare.

Soluțiile diluate trebuie inspectate vizual din punctul de vedere al particulelor vizibile sau decolorări ale soluției înainte de administrare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
A-1020 Viena
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10226/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2013

Ultima dată a reînnoirii autorizației: Septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2017