

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COROTROPE, 10 mg/10 ml AMP, διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει γαλακτική μιλρινόνη, που αντιστοιχεί σε 1 mg μιλρινόνη.

Για τα έκδοχα βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες:

Βραχεία θεραπεία σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, όταν έχουν αποτύχει η δακτυλίτιδα, τα διουρητικά και τα αγγειοδιασταλτικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, το Corotrope ενδείκνυται για τη βραχείας διάρκειας θεραπεία (έως 35 ώρες) της σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας που δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία συντήρησης (γλυκοσίδες, διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά ή/και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης [ΜΕΑ]) και για τη βραχεία θεραπεία (έως 35 ώρες) των παιδιατρικών ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, περιλαμβανομένων των καταστάσεων χαμηλής παροχής μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χορήγηση.

Η θεραπεία με Corotrope θα πρέπει να αρχίζει με μία δόση φόρτισης, ακολουθούμενη συνήθως από μία συνεχή έγχυση (δόση συντήρησης) σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης.

Ενήλικες:

Δόση φόρτισης: 50 µg/kg. Χορηγείται αργά για διάστημα μεγαλύτερο των 10 λεπτών.

Δόση συντήρησης: 0,375-0,75 µg/kg/λεπτό. Η ταχύτητα της έγχυσης πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την αιμοδυναμική και την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Να μη γίνεται υπέρβαση της μέγιστης ημερήσιας δόσης των 1,13 mg/kg.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαλύματα διαφόρων συγκεντρώσεων σε συνάρτηση με τις απαιτήσεις του ασθενή σε υγρά. Τα διαλυτικά μέσα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι χλωριούχο νάτριο 0,45%, χλωριούχο νάτριο 0,9% ή γλυκόζη 5%. Το Corotrope δεν πρέπει να διαλύεται σε ενδοφλέβια διαλύματα έγχυσης που περιέχουν διττανθρακικό νάτριο. Η διάρκεια χορήγησης εξαρτάται από την ανταπόκριση του ασθενή. Ασθενείς έχουν παραμείνει σε αγωγή με γαλακτική μιλρινόνη για διάστημα μέχρι 5 ημέρες, μολονότι ο συνήθης χρόνος ανέρχεται σε 48-72 ώρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Σε δημοσιευμένες μελέτες, οι δόσεις που επιλέχθηκαν για τα βρέφη και τα παιδιά ήταν:

³⁵ *Ενδοφλέβια δόση φόρτισης:* 50-75 µg/kg χορηγούμενη σε διάστημα 30-60 λεπτών.

³⁵ *Ενδοφλέβια συνεχής έγχυση:* Με βάση την αιμοδυναμική ανταπόκριση και την πιθανή εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση πρέπει να αρχίζει με 0,25-0,75 µg/kg/λεπτό για χρονικό διάστημα έως και 35 ώρες.

Σε κλινικές μελέτες αναφορικά με το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, στα βρέφη και στα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών μετά από διορθωτική χειρουργική επέμβαση για συγγενή καρδιοπάθεια, δόση εφόδου 75 µg/kg χορηγούμενη για 60 λεπτά, ακολουθούμενη από έγχυση 0,75 µg/kg/λεπτό για 35 ώρες μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής.

Τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών μελετών (βλέπε στην παράγραφο 5.2) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Λόγω έλλειψης στοιχείων, η χρήση της μιλρινόνης δε συνιστάται σε παιδιατρικό πληθυσμό με νεφρική ανεπάρκεια (για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4).

Παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου:

Εάν είναι επιθυμητή η χρήση μιλρινόνης σε πρόωρα ή τελειόμηνα βρέφη σε κίνδυνο ή με ανοικτό αρτηριακό πόρο, η ανάγκη για θεραπεία πρέπει να σταθμίζεται έναντι των δυνητικών κινδύνων (ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.2 και 5.3).

Χορήγηση

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τη δόση εφόδου της μιλρινόνης (1 mg/ml) σε ml σε συνάρτηση με το βάρος σώματος του ασθενή (kg).

ΔΟΣΗ ΕΦΟΔΟΥ (ml)
(χρησιμοποιώντας συγκέντρωση 1 mg/ml)

Δόση εφόδου της μιλρινόνης (ml) σε συνάρτηση με το βάρος σώματος του ασθενή (kg)										
kg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
ml	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Η δόση εφόδου μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να διαλυθεί, αν και διάλυση σε ολικό όγκο των 10 ml ή των 20 ml απλοποιεί την οπτική εικόνα του ρυθμού έγχυσης (επί 10 λεπτά).

ΔΟΣΗ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
(συνεχής ενδοφλέβια έγχυση)

	Ρυθμός έγχυσης	Συνολική ημερήσια δόση (24 ώρες)
Ελάχιστη	0,375 mcg/kg/λεπτό	0,59 mg/kg
Συνήθης	0,50 mcg/kg/λεπτό	0,77 mg/kg
Μέγιστη	0,75 mcg/kg/λεπτό	1,13 mg/kg

Τα κατάλληλα διαλυτικά μέσα περιλαμβάνουν ισότονο ή ημι-ισότονο φυσιολογικό ορό ή στείρο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Το Corotrope δεν πρέπει να διαλύεται σε διττανθρακικό νάτριο. Το διαλυμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

Οι ενδοφλέβιες εγχύσεις του Corotrope πρέπει να χορηγούνται όπως περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα:

COROTROPE: ΡΥΘΜΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ
ΓΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ 100, 150 και 200 µg/ml

ΤΙΜΗ ΠΑΡΟΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

Corotrope (µg/kg/min)	100 µg/ml* (ml/kg/ώρα)	150 µg/ml** (ml/kg/ώρα)	200 µg/ml + (ml/kg/ώρα)
0,375	0,22	0,15	0,11
0,400	0,24	0,16	0,12
0,500	0,30	0,20	0,15
0,600	0,36	0,24	0,18
0,700	0,42	0,28	0,21
0,750	0,45	0,30	0,22

Για να υπολογίσουμε την τιμή ροής (milliliters ανά ώρα), πολλαπλασιάζουμε την τιμή παροχής έγχυσης επί το βάρος του ασθενούς (σε κιλά).

- * Ετοιμάστε προσθέτοντας 180 ml διαλύτη ανά φύσιγγα 20 mg (20 ml) Corotrope.
- ** Ετοιμάστε προσθέτοντας 113 ml διαλύτη ανά φύσιγγα 20 mg (20 ml) Corotrope.
- + Ετοιμάστε προσθέτοντας 80 ml διαλύτη ανά φύσιγγα 20 mg (20 ml) Corotrope.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Από τη μέχρι σήμερα εμπειρία φαίνεται ότι σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτούνται ιδιαίτερες δοσολογικές συστάσεις γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Προσαρμογή της δοσολογίας σε νεφρική ανεπάρκεια: Απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας. Βλ. λήμμα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση». Η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια βασίζεται στα στοιχεία που αποκτήθηκαν από ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που έδειξαν σημαντική αύξηση του τελικού χρόνου ημίσειας απομάκρυνσης της μιλρινόνης. Η δόση φόρτισης δεν επηρεάζεται. Ωστόσο, μειώσεις στο ρυθμό έγχυσης της δόσης συντήρησης πιθανόν να είναι αναγκαίες ανάλογα με τη βαρύτητα (κάθαρση κρεατινίνης) της νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. τον ακόλουθο πίνακα):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73 m ²)	Ρυθμός έγχυσης (μg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη μιλρινόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
Σοβαρή υποογκαιμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιλρινόνη, περιλαμβανομένης της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, της κλινικής κατάστασης, του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, της ισορροπίας των υγρών, των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη ορού).

Η μιλρινόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική νόσο της αορτικής ή της πνευμονικής βαλβίδας ή σε υπερτροφική υποαορτική στένωση, αντικαθιστώντας τη χειρουργική αντιμετώπιση της απόφραξης. Όπως ισχύει και με άλλα φάρμακα που έχουν ινότροπες/ αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να επιδεινώσει την απόφραξη του χώρου εξόδου σε τέτοιες καταστάσεις.

Η χρήση θετικών ινότροπων παραγόντων όπως η μιλρινόνη κατά την οξεία φάση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητη αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου στο μυοκάρδιο (MVO₂). Αυξημένη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς κατά την οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου παρά το γεγονός ότι η μιλρινόνη δεν αυξάνει την κατανάλωση του οξυγόνου στο μυοκάρδιο (MVO₂) σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Η μιλρινόνη ενδέχεται να προκαλέσει υπόταση, ως επακόλουθο της αγγειοδιασταλτικής της δράσης. Γι' αυτό απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που είναι υποτασικοί πριν από τη θεραπεία. Στους ασθενείς που εκδηλώνουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά από τη χορήγηση μιλρινόνης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι να αποκατασταθεί το υποτασικό επεισόδιο και κατόπιν να επαναλαμβάνεται με μειωμένο ρυθμό έγχυσης, εάν αυτό κρίνεται αναγκαίο.

Υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες έχουν παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία πληθυσμού υψηλού κινδύνου με μιλρινόνη. Σε μερικούς ασθενείς, η μιλρινόνη φαίνεται να αυξάνει την έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα, περιλαμβανομένης της μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η δυνατότητα εμφάνισης αρρυθμίας, που παρουσιάζεται στην καρδιακή ανεπάρκεια αυτή καθεαυτή, θα μπορούσε να αυξηθεί από πολλά φάρμακα ή από συνδυασμούς φαρμάκων. Ασθενείς που λαμβάνουν μιλρινόνη πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια των εγχύσεων.

Σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό ή μαρμαρυγή η μιλρινόνη μπορεί να αυξήσει την κοιλιακή ανταπόκριση. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εκτιμηθεί ο προηγούμενος δακτυλιδισμός ή η χορήγηση άλλων παραγόντων που παρατείνουν το χρόνο αγωγιμότητας στον κολποκοιλιακό κόμβο, επειδή η μιλρινόνη προκαλεί ελαφρά ενίσχυση της αγωγιμότητας στον κολποκοιλιακό κόμβο.

Εάν προηγούμενη ισχυρή διουρητική θεραπεία είναι ύποπτη για την πρόκληση σημαντικών μειώσεων στην καρδιακή πίεση πλήρωσης, η μιλρινόνη πρέπει να χορηγείται προσεκτικά με ταυτόχρονη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και της σχετικής κλινικής συμπτωματολογίας.

Οι μεταβολές στα υγρά και τους ηλεκτρολύτες, καθώς και τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η βελτίωση στην καρδιακή παροχή με επακόλουθη διούρηση μπορεί να απαιτήσει κάποια μείωση της δόσης του διουρητικού.

Η απώλεια καλίου που οφείλεται στην υπερβολική διούρηση μπορεί να προδιαθέτει για αρρυθμίες σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα. Συνεπώς, η υποκαλιαιμία πρέπει να διορθωθεί με συμπλήρωμα καλίου, προκαταβολικά ή κατά τη διάρκεια της χρήσης της μιλρινόνης.

Μείωση της αιμοσφαιρίνης, περιλαμβανομένης της αναιμίας, συχνά συμβαίνει στο πλαίσιο της καρδιακής ανεπάρκειας. Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας ή αναιμίας, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων σε ασθενείς με μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων ή μειωμένη αιμοσφαιρίνη.

Δεν υπάρχει εμπειρία από ελεγχόμενες μελέτες, όπου έγινε έγχυση μιλρινόνης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 48 ωρών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων στη θέση έγχυσης με την ενδοφλέβια χορήγηση μιλρινόνης (βλ. λήμμα 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Συνεπώς, πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η θέση έγχυσης προκειμένου να αποφευχθεί ενδεχόμενη εξαγγείωση.

Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Έχουν παρατηρηθεί κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ηλικία. Ελεγχόμενες

φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έχουν αποκαλύψει μεταβολές στη φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένους.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η δοσολογία πρέπει να προσαρμοστεί (βλέπε 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Εκτός των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων που αναφέρονται για τους ενήλικες, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

Στα νεογνά, μετά από χειρουργική επέμβαση ανοικτής καρδιάς, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Corotrope, η παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνει την καρδιακή συχνότητα και το ρυθμό, τη συστηματική αρτηριακή πίεση μέσω καθετήρα της ομφαλικής αρτηρίας ή μέσω περιφερικού καθετήρα, την κεντρική φλεβική πίεση, τον καρδιακό δείκτη, την καρδιακή παροχή, τη συστηματική αγγειακή αντίσταση, την πνευμονική αρτηριακή πίεση και την πίεση του κόλπου. Οι εργαστηριακές τιμές που πρέπει να παρακολουθούνται αφορούν στον αριθμό των αιμοπεταλίων, στο κάλιο ορού, στην ηπατική και στη νεφρική λειτουργία. Η συχνότητα της αξιολόγησης εξαρτάται από τις αρχικές τιμές και είναι αναγκαίο να εκτιμάται η ανταπόκριση του νεογνού στις αλλαγές της θεραπείας.

Η βιβλιογραφία κατέδειξε ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας παρατηρήθηκε έντονη έκπτωση της κάθαρσης της μιλρινόνης, καθώς και κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν είναι ακόμη σαφής η κάθαρση κρεατινίνης βάσει της οποίας πρέπει να προσαρμόζονται οι δόσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς. Γι' αυτό, δε συνιστάται η χρήση της μιλρινόνης στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία με μιλρινόνη πρέπει να αρχίζει μόνο εφόσον ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός.

Απαιτείται προσοχή σε νεογνά με παράγοντες κινδύνου για ενδοκοιλιακή αιμορραγία (π.χ. πρόωρο βρέφος, χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση), δεδομένου ότι η μιλρινόνη μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία. Σε κλινικές μελέτες στους παιδιατρικούς ασθενείς, ο κίνδυνος θρομβοπενίας αυξήθηκε σημαντικά με τη διάρκεια της έγχυσης. Τα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η θρομβοπενία που σχετίζεται με τη μιλρινόνη είναι πιο συχνή στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε κλινικές μελέτες, η μιλρινόνη φάνηκε να επιβραδύνει τη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου στον παιδιατρικό πληθυσμό. Επομένως, εάν είναι επιθυμητή η χρήση της μιλρινόνης σε πρόωρα ή τελειόμηνα βρέφη σε κίνδυνο ή με ανοικτό αρτηριακό πόρο, η ανάγκη για θεραπεία πρέπει να σταθμίζεται έναντι των δυνητικών κινδύνων (ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2, 4.8, 5.2 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η φουροσεμίδα ή η βουμετανίδα δεν πρέπει να χορηγούνται σε ενδοφλέβιες οδούς όπου χορηγείται μιλρινόνη για αποφυγή σχηματισμού ιζήματος.

Η μιλρινόνη δεν πρέπει να διαλύεται σε ενδοφλέβια διαλύματα έγχυσης που περιέχουν διττανθρακικό νάτριο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιλρινόνη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι μεταβολές στα υγρά και τους ηλεκτρολύτες, καθώς και στα επίπεδα κρεατινίνης ορού. Βελτίωση της καρδιακής παροχής και κατά συνέπεια, διούρηση μπορεί να απαιτήσει μείωση της δόσης του διουρητικού παράγοντα. Απώλεια καλίου λόγω υπερβολικής διούρησης μπορεί να προδιαθέτει ασθενείς υπό δακτυλίτιδα σε αρρυθμίες. Γι' αυτό, η υποκαλιαιμία πρέπει να διορθώνεται με συμπληρώματα καλίου πριν από τη χρήση μιλρινόνης ή και κατά τη διάρκεια αυτής.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ινοτρόπων παραγόντων αυξάνει τη θετική ινότροπη δράση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Μολονότι από μελέτες σε πειραματόζωα δεν υπήρξε μαρτυρία για βλάβη του εμβρύου ή άλλες επιβλαβείς επιδράσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία, που προκλήθηκε από το φάρμακο, εντούτοις η ασφάλεια της μιλρινόνης κατά την ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη. Κατά την κύηση, η μιλρινόνη πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνον όταν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Γαλουχία:

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της μιλρινόνης στο ανθρώπινο γάλα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία μιλρινόνης, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάχθηκαν ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας χρησιμοποιώντας τις παρακάτω παραδοχές: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100, \leq 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Όχι συχνή: Θρομβοπενία*

Μη γνωστή: Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων ή/και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης.

** Σε βρέφη και παιδιά, ο κίνδυνος θρομβοπενίας αυξήθηκε σημαντικά με τη διάρκεια της έγχυσης. Τα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η θρομβοπενία που σχετίζεται με τη μιλρινόνη είναι πιο συχνή στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.4).*

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες: Αναφυλακτική καταπληξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές: Υποκαλιαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Κεφαλαλγίες

Όχι συχνές: τρόμος

Καρδιακές διαταραχές:

Συχνές: Κοιλιακή έκτοπη δραστηριότητα, μη εμμένουσα και εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.4), υπερκοιλιακή αρρυθμία, υπόταση

Όχι συχνές: Κοιλιακή μαρμαρυγή, στηθάγχη, θωρακικό άλγος

Πολύ σπάνιες: Ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

Η συχνότητα εμφάνισης της υπερκοιλιακής και της κοιλιακής αρρυθμίας δεν έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα της μιλρινόνης στο πλάσμα. Επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες συσχετίζονται συνήθως με ορισμένους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου, όπως προϋπάρχουσες αρρυθμίες, μεταβολικές ανωμαλίες (π.χ. υποκαλιαιμία), αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στον ορό ή εισαγωγή καθετήρα. Τα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι οι αρρυθμίες που σχετίζονται με τη μιλρινόνη είναι πιο σπάνιες στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Πολύ σπάνιες: Βρογχόσπασμος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Όχι συχνές: Διαταραχή των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ σπάνιες: Δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Αντίδραση στη θέση έγχυσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Μη γνωστές: Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές:

Μη γνωστές: Παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου** (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.2 και 5.3)

*** Οι κρίσιμες συνέπειες της παραμονής του ανοικτού αρτηριακού πόρου σχετίζονται με το συνδυασμό πνευμονικής υπερκυκλοφορίας με επακόλουθο πνευμονικό οίδημα και αιμορραγία, καθώς και με μειωμένη αιμάτωση των οργάνων με επακόλουθο ενδοκοιλιακή αιμορραγία και νεκρωτική εντεροκολίτιδα με πιθανή μοιραία κατάληξη, όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία.*

Μακροχρόνια δεδομένα ως προς την ασφάλεια στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Υψηλές δόσεις γαλακτικής μιλρινόνης μπορούν να προκαλέσουν υπόταση και καρδιακή αρρυθμία.

Αντιμετώπιση:

Η χορήγηση της γαλακτικής μιλρινόνης πρέπει να διακοπεί έως ότου σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο για τη μιλρινόνη, αλλά πρέπει να ληφθούν γενικά μέτρα για την υποστήριξη του κυκλοφορικού.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Καρδιοτονωτικά/αναστολείς φωσφοδιεστεράσης, κωδικός ATC: C01C E02

Μηχανισμός δράσης:

Μελέτες σε μεμονωμένους ιστούς του μυοκαρδίου και των αγγείων έδειξαν ότι η μιλρινόνη είναι ένας θετικός inóτροπος και άμεσος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας.

Σε μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας που προκλήθηκαν σε πειραματόζωα, η μιλρινόνη δρα ως ένας θετικός inóτροπος και αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, με μικρή χρονότροπο δράση.

Ο υπερισχύων μηχανισμός δράσης της μιλρινόνης είναι εκλεκτική αναστολή της χαμηλής-K_m, της cGMP, της ισοζύμης της κυκλικής-AMP φωσφοδιεστεράσης (τμήμα III, PDE III ή CGI-PDE) η οποία είναι διαδεδομένη στους ιστούς του μυοκαρδίου και των αγγείων.

Η επακόλουθη αύξηση στην περιεκτικότητα του cAMP οδηγεί, στο μυϊκό κύτταρο, σε μια αυξημένη διαθεσιμότητα του ιονισμένου ασβεστίου κατά τη διάρκεια της συστολής με πιο γρήγορη απομάκρυνση του ασβεστίου κατά τη διάρκεια της διαστολής και, στους λείους μυς των αγγείων, σε μία μείωση της διαθεσιμότητας του ασβεστίου και μυϊκή χάλαση.

Η μιλρινόνη δεν αυξάνει την ευαισθησία των πρωτεϊνών των μυϊκών ινιδίων στο ασβέστιο.

Η μιλρινόνη δεν αλληλεπιδρά με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, ούτε αναστέλλει τη δράση της νάτριο-κάλιο-τριφωσφορικής αδενοσίνης, όπως κάνουν οι γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας.

Η inóτροπη δράση της διατηρείται καλά με την παρουσία συγκεντρώσεων inóτροπης ντοπαμίνης ή ουαβαΐνης.

Η μιλρινόνη ενισχύει την inóτροπη δράση των β-αδρενεργικών αγωνιστών. Τα αποτελέσματα αγγειοχάλασης της μιλρινόνης μετριάζονται από την ουαβαΐνη.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοδυναμικές μελέτες σε ασθενείς με κοιλιακή δυσλειτουργία έδειξαν ένα άμεσο αποτέλεσμα στη συσταλτικότητα, π.χ. ένα θετικό inóτροπο αποτέλεσμα και ένα άμεσο αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα. Αναστολή διέγερσης του συμπαθητικού μπορεί επίσης να συμβάλλει ακόμα περισσότερο στο αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα στους υπό θεραπεία ασθενείς.

Η inóτροπη και αγγειοδιασταλτική δράση έχουν παρατηρηθεί στα επίπεδα μιλρινόνης στο πλάσμα που κυμαίνονται μεταξύ 100 και 300 ng/mL.

Σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου, η χορήγηση της μιλρινόνης βελτίωσε τον όγκο παλμού, την πνευμονική τριχοειδή πίεση εσφηνωσης, και τις

συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις με μόνο ελάχιστες μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό (αύξηση) και τη μέση συστηματική αρτηριακή πίεση (μείωση). Οι δόσεις που μελετήθηκαν κυμαίνονται από 12,5 έως 125 μg/kg χορηγούμενες ανά 100 μg/sec. Αυτές οι αιμοδυναμικές βελτιώσεις εμφανίζονται χωρίς σημαντικές αυξήσεις στην κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο.

Η μιλρινόνη μειώνει την αντίσταση των πνευμονικών αγγείων.

Επιπροσθέτως με την αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, η μιλρινόνη βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία όπως αποδεικνύεται από τις βελτιώσεις στη διαστολική χάλαση της αριστερής κοιλίας.

Κλινικές μελέτες:

Σε μια μελέτη εξαρτωμένη από το δοσολογικό σχήμα σε 189 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η γαλακτική μιλρινόνη αφού χορηγήθηκε σε δόση φόρτισης ακολουθούμενη από δόση συντήρησης, επέφερε σημαντικές μέσες αρχικές αυξήσεις στον καρδιακό δείκτη 25%, 38%, και 42% σε δοσολογικά σχήματα των 37,5 μg/kg (δόση φόρτισης) - 0,375 μg/kg/min (ρυθμός έγχυσης) (n=26), 50 μg/kg (δόση φόρτισης) - 0,5 μg/kg/min (ρυθμός έγχυσης) (n=95) και 75 μg/kg (δόση φόρτισης) - 0,75 μg/kg/min (ρυθμός έγχυσης) (n=15), αντίστοιχα.

Η πνευμονική τριχοειδική πίεση ενσφήνωσης μειώνεται σημαντικά κατά 17%, 21% και 36%, αντίστοιχα, ενώ η συστηματική αγγειακή αντίσταση μειώνεται σημαντικά κατά 17%, 21%, και 37%, αντίστοιχα. Η δόση συντήρησης των 0,25 μg/kg/min βρέθηκε ότι ήταν αναποτελεσματική (n=53). Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε βελτίωση στις αιμοδυναμικές λειτουργίες εντός 5 έως 15 λεπτών από την έναρξη της θεραπείας.

Ο καρδιακός ρυθμός γενικά δεν μεταβλήθηκε (αυξήσεις 3, 3 και 10%, αντίστοιχα). Η μέση αρτηριακή πίεση μειώθηκε έως και 5% στα δύο χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα, αλλά κατά 17% στην υψηλότερη δόση. Η συνδυασμένη θεραπεία περιελάμβανε διουρητικά και παράγωγα δακτυλίτιδας για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.

Ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για 48 ώρες (και ένας μικρότερος αριθμός που παρακολούθηθηκε για διάστημα μέχρι 72 ώρες) διατήρησαν τις βελτιώσεις των αιμοδυναμικών λειτουργιών, χωρίς στοιχεία ελαττωμένης ανταπόκρισης (ταχεία ανοσοποίηση). Η αιμοδυναμική βελτίωση συνοδευόταν από βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας. Τα αποτελέσματα δύο πρόσθετων κλινικών μελετών σε 40 και 105 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συμφωνούν με αυτές που περιγράφηκαν πιο πάνω.

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξαρτάται από την ανταπόκριση του ασθενούς. Οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε εγχύσεις γαλακτικής μιλρινόνης διάρκειας έως 5 ημερών. Η μιλρινόνη έχει ένα ευνοϊκό αιμοδυναμικό αποτέλεσμα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία αποκλειστικά με δακτυλίτιδα, χωρίς να προκαλεί σημεία τοξικού δακτυλιδισμού.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια:

α) *Χρόνια:* Σε ασθενείς με δευτεροπαθή καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη στην προϋπάρχουσα ισχαιμική νόσο, η γαλακτική μιλρινόνη προκαλεί βελτίωση στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας χωρίς να προκαλεί περαιτέρω συμπτώματα ή ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Σε 20 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, περιορισμένη αντοχή στην άσκηση χωρίς εμφανή καρδιακή ανεπάρκεια, η γαλακτική μιλρινόνη δεν επιδεινώνει τη στηθάγχη. Η ικανότητα άσκησης βελτιώνεται αλλά το αποτέλεσμα του placebo δεν ήταν μετρήσιμο.

β) *Οξεία*: Σε 101 ασθενείς που παρουσίασαν καρδιακή ανεπάρκεια κατά την οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου η μιλρινόνη στις συνηθισμένες δόσεις βελτίωσε σφαιρικά την καρδιακή λειτουργία. Ωστόσο, στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η χρήση της γαλακτικής μιλρινόνης δε συνιστάται έως ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη κλινική εμπειρία.

Καρδιακή επέμβαση:

Σε 99 ασθενείς που παρουσίασαν οξεία καρδιακή ανεπάρκεια στη μετεγχειρητική φάση της καρδιακής επέμβασης, η γαλακτική μιλρινόνη, στις ίδιες δοσολογίες που αξιολογήθηκαν ως αποτελεσματικές σε μη χειρουργημένους ασθενείς, παρουσίασε πολύ σημαντική αύξηση του καρδιακού δείκτη, που κυμαίνεται από 34 έως 44% στα 60 min, καθώς και μείωση στην πνευμονική τριχοειδή πίεση ενσφήνωσης και στη συστηματική αγγειακή αντίσταση. Αυτές οι αλλαγές παρατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια της 12ωρης θεραπείας. Ο καρδιακός ρυθμός είχε την τάση να αυξάνεται και η μέση αρτηριακή πίεση έτεινε να ελαττωθεί, αλλά αυτές οι αλλαγές ήταν ήπιες και συνήθως χωρίς κλινική σημασία.

Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν από μια άλλη κλινική μελέτη 60 ασθενών με ανεπαρκή καρδιακή παροχή μετά από επιτυχή διαχωρισμό από καρδιοπνευμονικό bypass (CPB).

Σε μια διπλή-τυφλή κλινική μελέτη, 30 ασθενείς με κίνδυνο ανεπιτυχούς διαχωρισμού από το CPB, τυχαιοποιήθηκαν και ελάμβαναν μιλρινόνη ή εικονικό φάρμακο 15 min πριν από το διαχωρισμό από το CPB. Ο διαχωρισμός ήταν επιτυχής και στους 15 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με μιλρινόνη, ενώ σε 10 από τους 15 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο απαιτήθηκε επιπλέον αγωγή για τον επιτυχή διαχωρισμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, σηπτική καταπληξία ή πνευμονική υπέρταση. Οι συνήθειες δόσεις ήταν δόση φόρτισης των 50-75 μg/kg, χορηγούμενη για 30-60 λεπτά, και ακολουθούσε ενδοφλέβια συνεχής έγχυση των 0,25-0,75 μg/kg/λεπτό για χρονικό διάστημα έως 35 ώρες. Σε αυτές τις μελέτες, η μιλρινόνη κατέδειξε αύξηση της καρδιακής παροχής, μείωση στην πίεση της καρδιακής πλήρωσης και ελάττωση στη συστηματική και την πνευμονική αγγειακή αντίσταση με ελάχιστες μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα και στη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου.

Οι μελέτες αναφορικά με μεγαλύτερης διάρκειας χρήση της μιλρινόνης δεν είναι αρκετές προκειμένου να συστηθεί η χορήγηση μιλρινόνης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου μεγαλύτερης των 35 ωρών.

Ορισμένες μελέτες διερεύνησαν την παιδιατρική χρήση της μιλρινόνης σε ασθενείς με μη υπερδυναμική σηπτική καταπληξία, την επίδραση της μιλρινόνης σε, μετά από επέμβαση παράκαμψης, πνευμονική υπέρταση μετά από επιδιόρθωση της τετραλογίας του Fallot, τη συνδυασμένη επίδραση νιτρικού οξειδίου και μιλρινόνης στην πνευμονική κυκλοφορία μετά από τη διαδικασία τύπου Fontan.

Τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών ήταν ασαφή. Επομένως, η χρήση μιλρινόνης στις συγκεκριμένες ενδείξεις δεν μπορεί να συστηθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβιες ενέσεις των 12,5-125,0 µg/kg σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η μιλρινόνη είχε:

- Όγκο κατανομής 0,38 l/kg,
- Μέσο χρόνο ημίσειας απέκκρισης 2,3 ώρες και
- Κάθαρση 0,13 l/kg/ώρα.

Μετά από ενδοφλέβιες εγχύσεις 0,20-0,70 µg/kg/min σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η μιλρινόνη είχε

- Όγκο κατανομής περίπου 0,45 l/kg,
- Μέσο χρόνο ημίσειας απέκκρισης 2,4 ώρες και
- Κάθαρση 0,14 l/kg/ώρα.

Αυτές οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν ήταν δοσοεξαρτώμενες. Η περιοχή που διαγράφεται κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου μετά τις ενέσεις ήταν σημαντικά δοσοεξαρτώμενη.

Έχει αποδειχθεί (με υπερφυγοκέντρωση) ότι η μιλρινόνη δεσμεύεται περίπου κατά 70% από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε συγκεντρώσεις πλάσματος 70-400 ng/ml. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι διά μέσου των ούρων.

Τα κύρια προϊόντα ουρικής απέκκρισης της από του στόματος χορηγηθείσας μιλρινόνης στον άνθρωπο είναι αμετάβλητη μιλρινόνη (83%) και ο μεταβολίτης της Ο-γλυκουρονίδιο (12%).

Σε υγιή άτομα η αποβολή διά των ούρων είναι ταχεία, και περίπου 60% ανακτάται μέσα στις πρώτες 2 ώρες μετά από τη χορήγηση και περίπου 90% ανακτάται μέσα στις πρώτες 8 ώρες μετά από τη χορήγηση.

Η μέση νεφρική κάθαρση της μιλρινόνης είναι περίπου 0,3 l/min, γεγονός που δεικνύει ενεργή έκκριση.

Σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια τόσο η C_{max} (210 ng/ml) όσο και η t_{max} (1,19 ώρες) ήταν αυξημένες σε σύγκριση με άτομα που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία (162 ng/ml και 0,64 ώρες, αντίστοιχα). Ο χρόνος ημιζώης της μιλρινόνης αυξήθηκε από 0,94 ώρες στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 1,71 ώρες στους ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια και σε 3,09 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η μιλρινόνη αποβάλλεται ταχύτερα στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες, αλλά τα βρέφη παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη κάθαρση από τα παιδιά και τα πρόωρα βρέφη έχουν ακόμη χαμηλότερη κάθαρση. Ως συνέπεια αυτής της ταχύτερης κάθαρσης σε σύγκριση με τους ενήλικες, οι συγκεντρώσεις μιλρινόνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν χαμηλότερες στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες. Σε παιδιατρικό πληθυσμό με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις μιλρινόνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από 6-12 ώρες συνεχούς έγχυσης 0,5-0,75 µg/kg/λεπτό ανέρχονταν σε 100-300 ng/ml περίπου.

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση 0,5-0,75 µg/kg/λεπτό σε νεογνά, βρέφη και παιδιά μετά από χειρουργική επέμβαση ανοικτής καρδιάς, η μιλρινόνη έχει όγκο κατανομής που κυμαίνεται από 0,35-0,9 l/kg, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Μετά από

ενδοφλέβια έγχυση 0,5 μg/kg/λεπτό σε πολύ πρόωρα βρέφη για την πρόληψη χαμηλής συστηματικής εκροής μετά τη γέννηση, η μιλρινόνη έχει όγκο κατανομής περίπου 0,5 l/kg.

Αρκετές φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό έδειξαν ότι η κάθαρση αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. Τα βρέφη έχουν σημαντικά χαμηλότερη κάθαρση απ' ό,τι τα παιδιά (3,4-3,8 ml/kg/λεπτό έναντι 5,9-6,7 ml/kg/λεπτό). Στα νεογνά, η κάθαρση της μιλρινόνης ήταν περίπου 1,64 ml/kg/λεπτό ενώ τα πρόωρα βρέφη είχαν ακόμη χαμηλότερη κάθαρση (0,64 ml/kg/λεπτό).

Η μιλρινόνη έχει μέσο χρόνο ημίσειας ζωής 2-4 ώρες σε βρέφη και παιδιά ενώ σε πρόωρα βρέφη ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ανέρχεται σε 10 ώρες.

Συμπεραίνεται, ότι η βέλτιστη δόση μιλρινόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα στο πλάσμα πάνω από την ουδό της φαρμακοδυναμικής αποτελεσματικότητας εμφανίστηκε υψηλότερη απ' ό,τι στους ενήλικες, ενώ η βέλτιστη δόση σε πρόωρα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα στο πλάσμα υψηλότερα της ουδού της φαρμακοδυναμικής αποτελεσματικότητας ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τα παιδιά.

Παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου:

Η μιλρινόνη αποβάλλεται με νεφρική απέκκριση και έχει όγκο κατανομής που περιορίζεται στον εξωκυττάριο χώρο, γεγονός που δείχνει ότι η υπερφόρτωση με υγρά και οι αιμοδυναμικές μεταβολές, οι οποίες σχετίζονται με την παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου μπορεί να έχουν κάποια επίδραση στην κατανομή και την αποβολή της μιλρινόνης (ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.3).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τοξικότητα στα ζώα:

Όταν τοξικές δόσεις Corotrope χορηγήθηκαν από το στόμα ή ενδοφλεβίως σε ποντικούς και σκύλους, προκάλεσαν εκφύλιση/ίνωση του μυοκαρδίου και ενδοκαρδιακή αιμορραγία, που επηρεάζει αρχικά τους θηλοειδείς μυς της αριστερής κοιλίας. Αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων που χαρακτηρίζονται από περιαρτηριακό οίδημα και φλεγμονή έχουν παρατηρηθεί σε σκύλους μόνο. Οι μεταβολές στο μυοκάρδιο και στο ενδοκάρδιο είναι όμοιες με αυτές που προκαλούνται από τους αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων και της ισοπροτερενόλης ενώ οι αγγειακές μεταβολές είναι όμοιες με εκείνες που προκύπτουν από τη μινοξιδίνη και την υδραλαζίνη. Δόσεις που ευρίσκονται μέσα στο φάσμα των συνιστώμενων κλινικών δόσεων (έως 1,13 mg/kg/ημέρα) για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δεν προκάλεσαν σημαντικές παρενέργειες σε ζώα.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, διαταραχές της γονιμότητας:

Χορήγηση από του στόματος Corotrope σε ποντικούς για 24 μήνες, σε δόσεις έως 40 mg/kg/ημέρα (περίπου 50 φορές η θεραπευτική από του στόματος δόση για τον άνθρωπο και για έναν ασθενή 50 kg) δεν συνδέθηκε με στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι προκάλεσε καρκινογένεση. Επίσης δεν υπήρξαν αποδεικτικά στοιχεία καρκινογένεσης όταν το Corotrope χορηγήθηκε σε αρουραίους σε δόσεις έως 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 6 φορές η από του στόματος θεραπευτική δόση για τον άνθρωπο), για μέχρι 18 μήνες στους αρσενικούς και 20 μήνες στους θηλυκούς. Ενώ ο προσδιορισμός χρωμοσωμιακής παρέκκλισης ωοθήκης του πειραματόζωου της Κίνας ήταν θετικός κατά την παρουσία ενός μεταβολικού συστήματος ενεργοποίησης, τα αποτελέσματα της δοκιμής Ames, του προσδιορισμού λεμφώματος ποντικού, του micronucleus test και της *in vivo* ανάλυσης της μετάφρασης του μυελού των οστών αρουραίου ήταν ενδεικτικά μη δυνατότητας πρόκλησης μετάλλαξης.

Σε μελέτες που έγιναν σε αρουραίους αναφορικά με την αναπαραγωγικότητα, το Corotrope δεν είχε κάποια επίδραση στη γονιμότητα του αρσενικού ή του θηλυκού φύλου σε από του στόματος δόσεις έως 32 mg/kg/ημέρα.

Νεορά ζώα:

Διεξήχθη μια προκλινική μελέτη προκειμένου να διευκρινιστεί η επίδραση των αναστολέων PDE3 στη διαστολή του πόρου σε νεογνά αρουραίων που βρίσκονταν κοντά στη γέννηση, καθώς και η διαφορική τους επίδραση στα πρόωρα έμβρυα των αρουραίων ή και σε αυτά που βρίσκονταν πλησίον της γέννησης. Η μεταγεννητική διαστολή του αρτηριακού πόρου με τη милρινόνη μελετήθηκε με τρεις δόσεις (10, 1 και 0,1 mg/kg). Η διασταλτική επίδραση της милρινόνης στον πόρο του εμβρύου όπου προκλήθηκε στένωση από την ινδομεθακίνη μελετήθηκε με ταυτόχρονη χορήγηση милρινόνης (10, 1 και 0,1 mg/kg) και ινδομεθακίνης (10 mg/kg) στη μητέρα του αρουραίου κατά την 21η ημέρα (κοντά στη γέννηση) και κατά τη 19η ημέρα (πρόωρα). Η συγκεκριμένη *in vivo* μελέτη έδειξε ότι η милρινόνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη διαστολή του συσταλμένου αρτηριακού πόρου του εμβρύου και του νεογνού. Η διασταλτική δράση ήταν πιο έντονη όταν η χορήγηση έγινε αμέσως μετά τη γέννηση παρά 1 ώρα μετά από τον τοκετό. Επιπλέον, η μελέτη έδειξε ότι ο πρόωρος αρτηριακός πόρος είναι περισσότερο ευαίσθητος στη милρινόνη απ' ό,τι ο ώριμος αρτηριακός πόρος (ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.2).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γαλακτικό οξύ
Γλυκόζη άνυδρη
Νατρίου υδροξείδιο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Όταν ενίεται φουροσεμίδη μέσα σε μία ενδοφλέβια οδό χορήγησης милρινόνης, σχηματίζεται ίζημα. Επομένως, η φουροσεμίδη ή η βουμετανίδη δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ενδοφλέβιες οδούς όπου χορηγείται γαλακτική милρινόνη.

Η γαλακτική милρινόνη δεν πρέπει να διαλύεται σε ενδοφλέβια διαλύματα έγχυσης που περιέχουν διττανθρακικό νάτριο. Το διαλυμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο: 48 μήνες.
Μετά τη διάλυση: 24 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία < 25 °C.
Μην ψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινες διαυγείς φύσιγγες τύπου I που περιέχουν 10 mg/10 ml.
Οι φύσιγγες περιέχονται σε χαρτονένια κουτιά των 5 φύσιγγων.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Τα ενδοφλέβια φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά και να μη χρησιμοποιούνται εάν παρατηρηθούν αιωρούμενα σωματίδια ή αποχρωματισμός.

Τα κατάλληλα διαλυτικά μέσα περιλαμβάνουν ισότονο (0,9%) ή ημίτονο (0,45%) φυσιολογικό ορό ή στείρο διάλυμα γλυκόζης 5%. Το Corotrope δεν πρέπει να διαλύεται σε διττανθρακικό νάτριο. Το διαλυμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348

Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8562/06.02.2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

³⁵/₁₇ *Ημερομηνία πρώτης άδειας:*

04.06.1991

³⁵/₁₇ *Ημερομηνία ανανέωσης άδειας:*

06.02.2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

...