Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Milrinon Makpharm 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula s 10 ml otopine sadrži 10 mg milrinona.
1 ml otopine sadrži 1 mg djelatne tvari milrinona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedan ml sadrži 51,71 mg glukoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina bez čestica, pH vrijednost: 3,2-4,0; osmolalnost 250-350 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Milrinon Makpharm je indiciran za kratkotrajnu terapiju (do 48 sati) teškog kroničnog zatajenja srca refraktornog na srčane glikozide, diuretike, vazodilatatore i/ili ACE inhibitore.

U pedijatrijskoj populaciji Milrinon Makpharm je indiciran za kratkotrajno liječenje (do 35 sati) teškog kongestivnog zatajenja srca koje ne reagira na konvencionalnu terapiju održavanja (glikozidi, diuretici, vazodilatatori i/ili inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)), te za kratkotrajno liječenje (do 35 sati) pedijatrijskih bolesnika s akutnim zatajenjem srca, uključujući stanje smanjenog srčanog minutnog volumena (eng. *low output state*) nakon operacije srca.

4.2. Doziranje i način primjene

U početku se daje polagana intravenska injekcija, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija (doza održavanja) prema uputama za doziranje u nastavku.

Doziranje

Odrasli

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

Početna doza
Početna doza je 50 mikrograma (µg) milrinona/kg primijenjena polagano tijekom razdoblja od 10 minuta.

Doza održavanja
Doza održavanja je između 0,375 i 0,75 µg/kg/min. Brzinu infuzije treba prilagoditi hemodinamskom i kliničkom odgovoru bolesnika.
Maksimalna dnevna doza je 1,13 mg/kg i ne smije se prekoračiti.

Početna doza
(koncentracija 1 mg/ml)

Tjelesna masa bolesnika (kg) u usporedbi s količinom početne doze milrinona										
kg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
ml	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0

Početna doza se može primijeniti nerazrijeđena, ali kako bi se olakšala brzina protoka, preporuča se razrijediti je do konačnog volumena od 10 ili 20 ml.

Doza održavanja
(za kontinuirano liječenje)

	Doziranje	*Dnevna doza (24 sata)**
Minimalna doza	0,375 µg/kg/min	0,59 mg/kg
Standardna doza	0,50 µg/kg/min	0,77 mg/kg
Maksimalna doza	0,75 µg/kg/min	1,13 mg/kg

***** Dnevna doza (24 sata) (u mg/kg tjelesne mase) računa se zbrajanjem odgovarajuće doze (minimalna, standardna, maksimalna doza) i iznosom početne doze (0,05 mg/kg tjelesne mase).

Smjernice za doziranje i brzinu infuzije

Brzina infuzije za otopine koncentracije 100, 150 i 200 µg/ml

Doza milrinona (µg/kg/min)	Brzina infuzije (ml/kg/h) koncentracije otopine 1 (100 µg/ml)	Brzina infuzije (ml/kg/h) koncentracije otopine 2 (150 µg/ml)	Brzina infuzije (ml/kg/h) koncentracije otopine 3 (200 µg/ml)
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

Koncentracija otopine 1: 50 ml otopine milrinona razrijeđene s 450 ml otapala (doza održavanja) odnosno 20 ml otopine milrinona sa 180 ml otapala (udarna doza).

Koncentracija otopine 2: 75 ml otopine milrinona razrijeđene s 425 ml otapala (doza održavanja) odnosno 20 ml otopine milrinona sa 113 ml otapala (udarna doza).

Koncentracija otopine 3: 100 ml otopine milrinona razrijeđene s 400 ml otapala (doza održavanja) odnosno 20 ml otopine milrinona s 80 ml otapala (udarna doza).

Pedijatrijska populacija

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

U objavljenim kliničkim ispitivanjima korištene su sljedeće doze u novorođenčadi, djece i adolescenata:

- Intravenski bolus: 50 do 75 µg/kg primijenjen tijekom 30 do 60 minuta.
- Kontinuirana intravenska infuzija: između 0,25 i 0,75 µg/kg/min u razdoblju do 35 sati, započeta na temelju hemodinamskog odgovora i potencijalne pojave nuspojava.

U kliničkim ispitivanjima o sindromu niskog minutnog volumena nakon korektivne operacije kongenitalnih bolesti srca u novorođenčadi i djece mlađe od 6 godina, rizik od nastanka sindroma niskog minutnog volumena značajno je smanjen pri primjeni intravenskog bolusa od 75 µg/kg tijekom 60 minuta, nakon čega slijedi infuzija od 0,75 µg/kg/min tijekom 35 sati.

Treba razmotriti rezultate farmakokinetičkih ispitivanja (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe
Iskustvo pokazuje da uz normalnu funkciju bubrega nije potreban poseban režim doziranja.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, ali bez srčane insuficijencije, pokazalo je da je poluvrijeme eliminacije milrinona značajno produženo. Navedeno ne utječe na početnu dozu, no može biti potrebno smanjenje doze održavanja, ovisno o težini bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina) prema sljedećoj tablici:

Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m^2)	Brzina infuzije milrinona (µg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

Pedijatrijska populacija s bubrežnom insuficijencijom
Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena milrinona u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem bubrega (za daljnje informacije vidjeti dio 4.4).

Otvoreni arterijski duktus (eng. persistent (patent) ductus arteriosus (PDA))
Ako je primjena milrinona potrebna u nedonoščadi ili terminski rođene novorođenčadi s rizikom od otvorenog arterijskog duktusa, liječnik mora pažljivo odvagnuti moguće koristi od terapije naspram mogućeg rizika (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.2 i 5.3).

Način primjene
Za intravensku primjenu kao injekcija ili infuzija.
Milrinon Makpharm se smije miješati samo s 4,5 mg/ml (0,45%-tnom) ili 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5%-tnom) otopinom glukoze. Ovisno o potrebama bolesnika za tekućinom, mogu se koristiti otopine različitih koncentracija. Milrinon se ne smije razrijediti s natrijevim hidrogenkarbonatom.
Razrijeđenu otopinu treba iskoristiti unutar 24 sata (vidjeti dio 6.3).
Ako dođe do promjene boje, flokulacije ili stvaranja čestica, ampulu treba baciti (vidjeti dio 6.6).
Kako bi se izbjegla lokalna iritacija na mjestu uboda, injekcija se ubrizgava u što veću venu. Mora se izbjegavati ekstravaskularna injekcija (injekcija izvan vene).

Trajanje liječenja ovisi o tome kako bolesnik reagira na terapiju. Trajanje liječenja ne smije biti dulje od 48 sati, jer nema iskustava o infuzijama milrinona koje bi trajale dulje od 48 sati.

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teška opstruktivna aortna i/ili valvularna plućna stenoza
- hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija
- amiloidna kardiomiopatija
- akutni infarkt miokarda
- akutni miokarditis
- ventrikularna aneurizma
- teška hipovolemija
- supraventrikularne aritmije koje se ne kontroliraju lijekovima

Moraju se poštivati opće kontraindikacije za infuzijsku terapiju (plućni i cerebralni edem, hiperhidracija, bubrežna disfunkcija i dekompenzirana srčana insuficijencija).

Milrinon i furosemid ili bumetanid se ne smiju primjenjivati putem iste intravenske linije (vidjeti dijelove 4.5 i 6.2).
Milrinon se ne smije razrijediti s natrijevim hidrogenkarbonatom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Milrinon Makpharm se smije koristiti samo u kliničkim odjelima u kojima je osoblje dovoljno upoznato s načinom primjene lijeka.
Tijekom liječenja milrinonom treba pažljivo pratiti krvni tlak, brzinu otkucaja srca, opće kliničko stanje, elektrokardiogram, središnji venski ili plućni kapilarni tlak, ravnotežu tekućina i elektrolita i bubrežnu funkciju (npr. serumski kreatinin).

U bolesnika s teškom opstruktivnom bolešću aorte i/ili plućnih zalistaka ili hipertrofičnom subaortnom stenozom, terapija milrinonom ne može zamijeniti operaciju. Milrinon Makpharm, poput drugih lijekova s inotropnim/vazodilatacijskim svojstvima, može pojačati (pogoršati) opstrukciju izlaznog trakta kod hipertrofične subaortne stenoze.

Primjena pozitivnih inotropnih lijekova kao što je milrinon, u akutnoj fazi nakon infarkta miokarda može uzrokovati neželjeno povećanje potrošnje kisika u miokardu (MVO2). Milrinon je stoga kontraindiciran u akutnoj fazi infarkta miokarda, kako milrinon ne bi povećao MVO2 u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca.

Osim ako ne postoje kontraindikacije, bolesnike s undulacijom/fibrilacijom atrija uvijek treba prvo liječiti glikozidima digitalisa ili drugim antiaritmičkim lijekovima prije primjene lijeka Milrinon Makpharm, budući da milrinon može ubrzati provođenje AV čvora i tako potaknuti ventrikularne aritmije.

Supraventrikularne i ventrikularne aritmije uočene su u visoko rizičnoj skupini liječenoj milrinonom.

Bolesnici s teškim zatajenjem srca često imaju ili su posebno skloni razvoju supraventrikularnih / ventrikularnih aritmija opasnih po život. U nekih bolesnika milrinon je povećao ektopiju ventrikula, uključujući prolaznu tahikardiju (vidjeti dio 4.8).

Iz tog razloga, osobito bolesnike sa složenim ventrikularnim srčanim aritmijama treba

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

elektrokardiografski kontinuirano pratiti tijekom terapije milrinonom i pažljivo prilagođavati dozu.

Ako postoji sumnja da kao rezultat intenzivne prethodne terapije diureticima dolazi do smanjenja vertikularnog punjenja, Milrinon Makpharm se smije primijeniti tek nakon što se izmjere i ujednače tlakovi punjenja ventrikula, a istovremeno treba pozorno pratiti krvni tlak, otkucaje srca i druge klinički relevantne parametre.

Tijekom terapije milrinonom potrebno je pomno pratiti ravnotežu tekućine i elektrolita te razine kreatinina u serumu. Poboljšanje minutnog volumena srca koje se javlja kao rezultat liječenja lijekom Milrinon Makpharm kao i poboljšanje bubrežne perfuzije s povećanom diurezom može uvjetovati smanjenu primjenu diuretika. Nedostatak kalija zbog prekomjernog izlučivanja urina može dovesti do aritmija u bolesnika koji uzimaju glikozide digitalisa. U slučaju smanjene razine kalija, potrebno je provesti supstituciju kalija prije ili tijekom terapije milrinonom.

Milrinon može izazvati hipotenziju zbog svojih vazodilatacijskih svojstava. Stoga je potreban oprez pri davanju milrinona bolesnicima koji su bili hipotenzivni prije liječenja ili kod kojih je tijekom terapije milrinonom došlo do velikog pada krvnog tlaka.

U bolesnika s hipotenzijom, terapiju milrinonom treba započeti nižom dozom. Ako se tijekom liječenja pojavi prekomjerna hipotenzija zbog vazodilatacijskog učinka milrinona, infuzija se mora prekinuti dok se cirkulacija ne stabilizira, a zatim ponovno započeti s nižom dozom ako se terapija nastavlja.

Smanjenje razine hemoglobina, uključujući anemiju, često se javlja na početku zatajenja srca.
U bolesnika sa smanjenim brojem trombocita (< 100 000/µl) ili smanjenom koncentracijom hemoglobina (< 10 g/l), Milrinon Makpharm se smije primjenjivati samo uz pomne laboratorijske pretrage, jer u pojedinačnim slučajevima može doći do daljnjeg pada broja trombocita ili koncentracije hemoglobina (i broja eritrocita) (vidjeti dio 4.8).

Nema iskustva iz kontroliranih ispitivanja s infuzijama milrinona duljim od 48 sati.
Prijavljeni su slučajevi reakcija na mjestu davanja infuzije milrinona (vidjeti dio 4.8). Stoga se mjesto infuzije mora pažljivo nadzirati kako bi se izbjegla ekstravazacija.

Stariji bolesnici
U starijih bolesnika nisu potrebne dodatne mjere opreza. Nisu identificirane nuspojave povezane s dobi. Kontrolirana farmakokinetička ispitivanja nisu pokazala promjenu farmakokinetičkih parametara u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem bubrega
U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega doziranje se mora prilagoditi (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija
Uz posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi opisane za odrasle, treba uzeti u obzir sljedeće:

U novorođenčadi, nakon operacije na otvorenom srcu tijekom liječenja lijekom Milrinon Makpharm, potrebno je pratiti puls i srčani ritam, sistemski arterijski krvni tlak putem katetera pupčane arterije ili perifernog katetera, centralni venski tlak, srčani indeks, minutni volumen, sistemski vaskularni otpor, tlak u plućnoj arteriji i atrijski tlak. Laboratorijski parametri koje treba pratiti su broj trombocita, kalij u serumu, vrijednosti funkcije jetre i vrijednosti bubrežne funkcije. Koliko često valja provjeravati parametre ovisi o njihovim početnim vrijednostima i reakciji novorođenčeta na promjene u terapiji.

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

Dostupna ispitivanja pokazuju da je u pedijatrijskih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom došlo do značajnog smanjenja klirensa milrinona i klinički značajnih nuspojava. Međutim, specifična stopa klirensa kreatinina pri kojoj je potrebno prilagoditi dozu u pedijatrijskih bolesnika još nije poznata, stoga se primjena milrinona ne preporučuje u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2).
U pedijatrijskih bolesnika liječenje milrinonom treba započeti samo kada je bolesnik hemodinamski stabilan.

Milrinon treba primjenjivati s oprezom u novorođenčadi u kojih postoje čimbenici rizika za intraventrikularno krvarenje (npr. prijevremeni porod, niska porođajna težina) jer milrinon može izazvati trombocitopeniju. U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika, rizik od trombocitopenije značajno se povećavao s trajanjem infuzije. Klinički podaci pokazuju da se trombocitopenija povezana s milrinonom češće javlja u djece nego u odraslih (vidjeti dio 4.8).

Klinička ispitivanja ukazuju da milrinon usporava zatvaranje otvorenog arterijskog duktusa u pedijatrijskih bolesnika. Stoga, ako je primjena milrinona indicirana u nedonoščadi ili novorođenčadi s rizikom od otvorenog arterijskog duktusa, terapijska potreba mora se pažljivo odvagnuti u odnosu na potencijalne rizike (vidjeti dio 4.2, 4.8, 5.2 i 5.3).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,5 g glukoze u jednoj ampuli (10 ml). Ovo treba uzeti u obzir u bolesnika sa šećernom bolešću.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ako se furosemid ili bumetanid daju istodobno s milrinonom, stvorit će se talog. Stoga se milrinon i furosemid ili bumetanid ne smiju ubrizgavati putem iste intravenske linije (vidjeti dio 6.2).

Milrinon se ne smije razrijediti s natrijevim hidrogenkarbonatom.

Tijekom liječenja milrinonom potrebno je pažljivo pratiti promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita, kao i razine kreatinina u serumu. Budući da Milrinon Makpharm može povećati minutni volumen i tako poboljšati diurezu, možda će biti potrebno smanjiti dozu diuretika. Gubitak kalija zbog pretjerane diureze može u bolesnika koji uzimaju glikozide digitalisa uzrokovati aritmije. Stoga bi hipokalijemija trebala biti korigirana dodacima kalija prije ili tijekom liječenja milrinonom.

Pri istodobnoj primjeni milrinona i diuretika uočen je aditivni diuretički i hipokalemijski učinak. Budući da milrinon poboljšava bubrežnu perfuziju, učinak diuretika može se pojačati.

Ako se istodobno daju inotropne djelatne tvari (npr. dobutamin), mogu se povećati pozitivni inotropni učinci.

Milrinon se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima dok ne budu dostupni daljnji podaci o kompatibilnosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Iako ispitivanja na životinjama ne pokazuju da primjena milrinona uzorkuje oštećenje embrija ili da nastaju drugi štetni učinci na reproduktivni sustav, sigurnost primjene milrinona u trudnoći u ljudi još nije utvrđena. Milrinon Makpharm se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

Dojenje
Nema dovoljno podataka o izlučivanju milrinona u majčino mlijeko.
Liječnik mora odlučiti treba li prekinuti dojenje ili terapiju lijekom Milrinon Makpharm uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja milrinona na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Klasifikacija učestalosti definirana je kao: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1 000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1 000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocito-penija*			smanjenje broja eritrocita i/ili koncentracije hemoglobina
Poremećaji imunosnog sustava					anafilaktički šok	
Poremećaji metabolizma i prehrane			hipokalijemija			
Poremećaji živčanog sustava		blaga do umjerena glavobolja	tremor			
Srčani poremećaji		ventrikularne ekstrasistole, nepostojana i dugotrajna ventrikularna tahikardija (vidjeti dio 4.4), supraventrikularne aritmije, hipotenzija	ventrikularna fibrilacija, angina pektoris/bol u prsima		Torsades de Pointes	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					bronhospazam	
Poremećaji jetre i žuči			promjene u vrijednostima jetrene funkcije			

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji kože i potkožnog tkiva					kožne reakcije, kao što su osip, egzantem	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						edem, sekundarno zatajenje bubrega zbog istodobne hipotenzije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					anafilaktički šok	reakcije na mjestu primjene injekcije

**U dojenčadi i djece značajno se povećavao rizik od trombocitopenije s trajanjem infuzije. Klinički podaci pokazuju da se trombocitopenija povezana s milrinonom češće javlja u djece nego u odraslih (vidjeti dio 4.4).*

Bolesti srca

Učestalost supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija ne ovisi o dozi ili razinama milrinona u plazmi. Po život opasne aritmije dovode se u vezu s postojećim rizičnim čimbenicima kao što su postojeće aritmije, metaboličke abnormalnosti (npr. hipokalijemija), abnormalne razine digoksina i kateterizacija. Klinički podaci pokazuju da su aritmije povezane s milrinonom rjeđe u djece nego u odraslih.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Ako se lijek slučajno ubrizga mimo vene, mogu se očekivati reakciju na mjestu uboda.

Pedijatrijska populacija:

Bolesti živčanog sustava

Nepoznato: intraventrikularno krvarenje (vidjeti dio 4.4.).

Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji

Nepoznato: perzistentni ductus arteriosus*** (vidjeti dio 4.2, 4.4, 5.2 i 5.3)

*** Kao što je opisano u literaturi, kritične posljedice perzistentnog ductusa arteriosusa mogu biti kombinacija prekomjerne cirkulacije u plućima s plućnim edemom i krvarenjem, kao i smanjena perfuzija organa s intraventrikularnim krvarenjem i nekrotizirajućim enterokolitisom s potencijalno smrtnim ishodom.

Podaci o dugotrajnoj sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika još nisu dostupni.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Previsoke doze milrinona mogu uzrokovati hipotenziju i srčanu aritmiju. Ako se to dogodi, primjenu lijeka Milrinon Makpharm treba privremeno prekinuti dok se krvožilni sustav ne stabilizira. Nije poznat niti jedan specifični antidot za milrinon. Treba poduzeti opće mjere za potporu i stabilizaciju cirkulacije.

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, Inhibitori fosfodiesteraze; ATK oznaka: C01CE02

Mehanizam djelovanja

Milrinon je pozitivna inotropna i vazodilatacijska tvar s niskim kronotropnim učinkom. Po strukturi i principu djelovanja razlikuje se od glikozida digitalisa, kateholamina i ACE inhibitora.

Milrinon je selektivni inhibitor ciklične-AMP fosfodiesteraze III u srčanom i vaskularnom mišiću u koncentracijama inotropnih i vaskularnih relaksansa. U stanici srčanog mišića, ovaj inhibitorni učinak dovodi do povećanja intracelularnog kalcija i kontraktilne snage miokarda posredovanog cAMP-om, kao i do fosforilacije kontraktilnih proteina ovisnih o cAMP-u. U vaskularnoj mišićnoj stanici dolazi do smanjenja intracelularnog ioniziranog kalcija posredovanog cAMP-om i time do opuštanja vaskularne muskulature. Daljnji eksperimentalni nalazi pokazuju da milrinon nije niti agonist beta-receptora niti, poput glikozida digitalisa, inhibira aktivnost enzima Na/K ATP-aze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem srca pokazala su da milrinon, ovisno o njegovoj dozi i koncentraciji u plazmi, dovodi do povećanja maksimalne stope tlaka u lijevoj klijetki. Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima pokazala su da se povećanje odnosa tlaka i volumena lijeve klijetke povećava uzimanjem milrinona. To ukazuje na izravan inotropni učinak. Milrinon isto tako uzrokuje povećanje protoka krvi u podlaktici ovisno o dozi i koncentraciji u plazmi u bolesnika sa zatajenjem srca, što ukazuje na izravan vazodilatacijski učinak na arterije.

Osim što povećava kontraktilnost miokarda, milrinon poboljšava dijastoličku funkciju. To dokazuje da je došlo do poboljšanja dijastoličke relaksacije lijeve klijetke.

Velika većina bolesnika pokazala je poboljšanje hemodinamskih parametara unutar 5-15 minuta od početka liječenja.

Milrinon također pokazuje pozitivan inotropni učinak u bolesnika liječenih pripravcima digitalisa. Nema dokaza da milrinon povećava toksičnost glikozida digitalisa. Gotovo maksimalni učinci milrinona na minutni volumen srca i plućni kapilarni tlak vidljivi su pri koncentracijama milrinona u plazmi u rasponu od 150 ng/ml do 250 ng/ml.

Pedijatrijska populacija

Pregledom literature pronađena su klinička ispitivanja s bolesnicima sa sindromom niskog minutnog volumena nakon operacije srca, septičkog šoka ili plućne hipertenzije. Uobičajene doze bile su udarna (bolus) doza od 50-75 μg/kg primijenjena tijekom 30 do 60 minuta nakon koje je slijedila kontinuirana intravenska infuzija od 0,25-0,75 μg/kg/min u trajanju do 35 sati. U tim ispitivanjima primjena milrinona rezultirala je porastom minutnog volumena, smanjenjem tlaka punjenja srca, smanjenjem

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

sistemskog i plućnog krvožilnog otpora, uz minimalne promjene brzine otkucaja srca i potrošnje kisika u miokardu.

Ispitivanja o primjeni milrinona tijekom duljeg razdoblja nisu dovoljna da bi se preporučila primjena milrinona tijekom razdoblja duljeg od 35 sati.
Neka su klinička ispitivanja istraživala pedijatrijsku primjenu milrinona u bolesnika s nehiperdinamičkim septičkim šokom (Barton i sur., 1996 .; Lindsay i sur., 1998.); učinak milrinona na plućnu hipertenziju (nakon ugradnje premosnice) nakon korekcije tetralogije Fallot (Chu i sur., 2000.); kombinirani učinak dušikovog oksida i milrinona na plućnu cirkulaciju nakon operacije tipa Fontan (Cai i sur., 2008).

Rezultati ovih ispitivanja nisu bili konačni. Stoga se primjena milrinona u ovim indikacijama ne može preporučiti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija
In vitro ispitivanja vezanja na proteine pokazala su da se milrinon, ovisno o metodi određivanja, 70-91% veže na proteine plazme u terapijski relevantnim koncentracijama. Koncentracija milrinona u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže je približno 200 ng/ml 6-12 sati nakon stalne infuzije održavanja od 0,50 mikrograma/kg/min.

Nakon intravenskih injekcija od 12,5-125 µg/kg bolesnicima s kongestivnim zatajenjem srca, volumen raspodjele lijeka je bio od 0,38 l/kg/h, srednje terminalno poluvrijeme eliminacije 2,3 sata i klirens od 0,13 l/kg/h.

Nakon i.v. infuzije od 0,20 mikrograma/kg/min do 0,70 mikrograma/kg/min u bolesnika sa kongestivnim zatajenjem srca, volumen distribucije lijeka bio je približno 0,45 l/kg, terminalno poluvrijeme eliminacije bilo je 2,4 sata, a klirens 0,14 l/kg/h. Ovi farmakokinetički parametri nisu ovisili o dozi, dok je područje ispod krivulje značajno ovisno o dozi. Primjena ultracentrifugiranja pokazala je da se do 70% milrinona veže na proteine ljudske plazme pri koncentracijama u plazmi od 70-400 ng/ml.

Biotransformacija i eliminacija
Izlučivanje milrinona uglavnom se odvija putem bubrega, urinom. Samo se mali dio primijenjene doze izluči fecesom. Glavne komponente urina su sam milrinon (83%) i O-glukuronid (12%). U zdravih osoba, izlučivanje mokraćom je brzo; približno 60% doze izlučuje se unutar prva dva sata, a približno 90% unutar prvih osam sati nakon primjene. Prosječni bubrežni klirens je približno 0,3 l/min, što ukazuje na aktivnu sekreciju.

Bolesnici s oštećenjem bubrega
I klirens i poluvrijeme eliminacije produljeni su u bolesnika sa zatajenjem srca proporcionalno njihovoj smanjenoj bubrežnoj funkciji u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Podaci bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina = 0-30 ml/min) pokazuju da je kod oštećenja bubrega terminalno poluvrijeme eliminacije produljeno.

Pedijatrijska populacija
Klirens milrinona je brži u djece nego u odraslih. Novorođenčad ima znatno nižu stopu klirensa od djece, a u nedonoščadi klirens je još niži. Kao posljedica ovog bržeg klirensa u usporedbi s odraslima, koncentracije milrinona u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile su niže u djece nego u odraslih. U pedijatrijskoj populaciji s normalnom bubrežnom funkcijom, koncentracije milrinona u plazmi u stanju

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

dinamičke ravnoteže bile su oko 100 do 300 ng/ml nakon kontinuirane infuzije od 0,5 do 0,75 µg/kg/min nakon 6 do 12 sati.

Nakon intravenske infuzije od 0,5 do 0,75 µg/kg/min u novorođenčadi, dojenčadi i djece nakon operacije na otvorenom srcu, volumen raspodjele milrinona je bio 0,35 do 0,9 l/kg, bez značajne razlike između dobnih skupina. U vrlo male nedonoščadi nakon intravenske infuzije od 0,5 µg/kg/min, kako bi se izbjegao nizak sistemski odljev nakon rođenja, volumen distribucije milrinona je oko 0,5 l/kg.

Više farmakokinetičkih ispitivanja pokazalo je da se u pedijatrijskoj populaciji klirens povećava s povećanjem dobi. Dojenčad ima značajno nižu stopu klirensa od djece (3,4 do 3,8 ml/kg/min naspram 5,9 do 6,7 ml/kg/min). U novorođenčadi, stopa klirensa milrinona bila je oko 1,64 ml/kg/min. Nedonoščad je imala još niži klirens (0,64 ml/kg/min).
Milrinon ima srednje terminalno poluvrijeme eliminacije od 2 do 4 sata u novorođenčadi i djece, i srednje terminalno poluvrijeme eliminacije od 10 sati u nedonoščadi.

Zaključno, optimalna doza milrinona u pedijatrijskih bolesnika mora biti viša nego u odraslih da bi se postigla razina u plazmi iznad praga farmakodinamičke učinkovitosti.
Optimalna doza u nedonoščadi mora biti niža nego u djece kako bi se u plazmi postigla razina iznad praga farmakodinamičke učinkovitosti.

Otvoreni arterijski duktus
Milrinon se odstranjuje putem bubrega i ima volumen distribucije koji je ograničen na izvanstanični prostor, što upućuje na to da hipervolemija i hemodinamske promjene povezane s otvorenim arterijskim duktusom mogu imati utjecaj na distribuciju i izlučivanje milrinona (vidjeti dio 4.2, 4.4, 4.8 i 5.3).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnosti ponovljenih doza
Oralna i intravenska primjena milrinona u štakora, pasa i majmuna u terapijskim dozama ili malo iznad terapijske doze rezultirala je degeneracijom miokarda, fibrozom i subendokardijalnim krvarenjem, osobito u području papilarnih mišića lijeve klijetke.
Lezije koronarnih arterija uočene su samo u pasa.

Mutagena i kancerogena toksičnost
U dugotrajnim ispitivanjima nije dokazan tumorogeni potencijal u štakora i miševa. U štakora je došlo do endokardijalnog krvarenja i nekroze miokarda i fibroze. U miševa, degeneracija miokarda i fibroza otkriveni su pri najvišoj dozi. U želucu miševa pronađene su nekroze i čirevi.
In vitro i *in vivo* testovi mutagenosti su bili negativni.

Reproduktivna toksičnost
Milrinon nema utjecaj na plodnost mužjaka i ženki štakora pri oralnim dozama koje su do 40 puta veće od terapijskih doza za ljude. U reproduktivnim toksikološkim ispitivanjima na štakorima i kunićima nije bilo dokaza o teratogenom učinku pri dozama do 10 puta (oralno) i 2,5 puta (i.v.) terapijskih doza za ljude.

U ispitivanjima od 3 generacije na štakorima koji su primali oralni milrinon, nije bilo učinka na razvoj životinja ili njihovog potomstva, čak ni pri najvišoj dozi (40 puta većoj od terapijske doze za ljude).

Dijaplacentalni prijenos milrinona na fetus zabilježen je u majmuna koji su i.v. primali ljudske terapijske doze. Omjer razine seruma u majke i fetusa bio je 4:1.

Mladunčad

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

Provedeno je pretkliničko ispitivanje kako bi se istražili učinci inhibitora PDE3 na širenje duktusa u tek okoćenih mladih štakora i diferencijalnih učinaka u tek okoćenih štakora i prijevremeno okoćenih štakora. Postnatalna dilatacija arterijskog duktusa milrinonom proučavana je s tri doze (10 mg/kg, 1 mg/kg i 0,1 mg/kg).
Učinci milrinonom izazvane dilatacije fetalnog arterijskog duktusa, koji je bio sužen zbog primjene indometacina, ispitivani su istodobnom primjenom milrinona (10 mg/kg, 1 mg/kg i 0,1 mg/kg) i indometacina (10 mg/kg) u gravidnih štakorica 21. dana gestacije (blizu termina) i 19. dana gestacije (prije termina). Ovo *in vivo* istraživanje pokazalo je da milrinon uzrokuje dozno ovisnu dilataciju fetalnog i postnatalno suženog arterijskog duktusa.
Kada su injekcije primijenjene mladuncima nakon okota, dilatacijski učinak bio je izraženiji nakon primjene neposredno nakon okota nego nakon primjene 1 sat poslije okota. Uz to, ispitivanje je pokazalo da je prematurni arterijski duktus osjetljiviji na milrinon od arterijskog duktusa novorođenčeta (vidjeti dio 4.2, 4.4, 4.8 i 5.2).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari
laktatna kiselina (za prilagodbu pH)
glukoza
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti
Furosemid ili bumetanid ne smiju se primjenjivati u intravenskim linijama koje sadrže Milrinon Makpharm jer se javljaju precipitati. Natrijev hidrogenkarbonat se ne smije koristiti za razrjeđivanje pri intravenskoj infuziji.
Ostali lijekovi se ne smiju miješati s lijekom Milrinon Makpharm, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti
4 godine.
Otopine za infuziju razrjeđuju se prema preporuci s 4,5 mg/ml (0,45%-tnim) natrijevim kloridom, 9 mg/ml (0,9%-tnim) natrijevim kloridom ili 50 mg/ml (5%-tnom) glukozom.
Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenih otopina dokazana je u trajanju od 24 sata pri 25°C.
S mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika
10 ml bezbojne staklene ampule vrste I.
Pakiranje sadrži 1 ili 5 ampula u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sadržaj ampule namijenjen je za jednokratnu uporabu. Ostaci neiskorištene otopine moraju se baciti.

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO

Priprema otopine za injekciju i infuziju
Milrinon Makpharm treba dati liječnik ili medicinska sestra, stoga što ga treba dati kao injekciju ili infuziju.
Treba koristiti svježe pripremljene otopine. Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

Za **intravensku primjenu** kao injekcija ili infuzija.
Milrinon Makpharm se smije miješati samo s 4,0 mg/ml (0,45%-tnom) ili 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5%-tnom) otopinom glukoze. Ovisno o potrebama bolesnika za tekućinom, mogu se koristiti otopine različitih koncentracija. Razrijeđenu otopinu treba iskoristiti unutar 24 sata (vidjeti dio 6.3).

Lijek treba pregledati vizualno i ukoliko sadržava čestice ili promjenu boje otopine se ne smiju koristiti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-337834098

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. listopada 2026.

HALMED
21 - 10 - 2026
ODOBRENO