

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Milnocor 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg:n milrinonia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 10 mg:aa milrinonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen neste, jonka pH on 3.2–4.0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Milnocor on tarkoitettu vaikean kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan lyhytkestoiseen hoitoon (48 tuntia) silloin, kun vastetta ei saavuteta perinteisellä ylläpitoehdolla (glykosidit, diureetit, vasodilaattorit ja/tai angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät).

Lapset

Pediatrisilla potilailla Milnocor on tarkoitettu vaikean kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan lyhytkestoiseen hoitoon (enintään 35 tuntia) silloin, kun vastetta ei saavuteta perinteisellä ylläpitoehdolla (glykosidit, diureetit, vasodilaattorit ja/tai angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät), ja akuutin sydämen vajaatoiminnan lyhytkestoiseen hoitoon (enintään 35 tuntia) mukaan lukien sydämen kirurgisen toimenpiteen jälkeinen vaihe, jolloin sydämen pumppausvoima on heikko.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti milrinonihoidon aikana seuraavilta osin: verenpaine, syke, kliininen tila, EKG, nestetasapaino, elektrolyytit ja munuaisten toiminta (ts. seerumin kreatiniini) (ks. kohta 4.4).

Mahdolliset sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset (esim. hengenvaaralliset kammioperäiset rytmihäiriöt) on pystyttävä hoitamaan välittömästi.

Infuusionopeus on säädettävä hemodynaamisen vasteen mukaisesti.

Aikuiset

Milnocor aloitusannos on 50 µg/kg, joka annetaan 10 minuutin aikana ja jota yleensä seuraa jatkuva infuusio, jonka annos on titrattu välille 0,375–0,75 µg/kg/min (vakio 0,5 µg/kg/min) hemodynaamisen ja kliinisen vasteen mukaisesti ja ottaen huomioon mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset, kuten hypotensio ja rytmihäiriöt.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 1,13 mg/kg/vrk, mikä vastaa infuusionopeutta 45,0 µg/kg/h.

Seuraava taulukko sisältää ohjeet ylläpitoannoksen infuusionopeuteen perustuen annokseen, joka sisältää 200 µg/ml milrinonia laimennettuna 40 ml:aan laimennusnestettä 10 ml:n injektiopulloa kohden.

Laimennusnesteinä voidaan käyttää 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Milnocor -annos ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Ylläpitoinfuusio ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)	Infuusion antonopeus ($\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$)
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

Liusten pitoisuudet voivat vaihdella potilaan nestevaatimusten mukaan. Hoidon kesto määräytyy potilaan vasteen mukaan.

Iäkkäät potilaat

Tähänastisen kokemuksen perusteella erityiset annossuosituksot eivät ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia. Munuaispuhdistuma voi olla heikentynyttä iäkkäillä potilailla ja tässä tapauksessa alempi Milnocor-annos voi olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen on tarpeen. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annosta säädetään perustuen tietoihin potilailta, joilla on yleinen munuaisten vajaatoiminta mutta ei kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja joiden kohdalla milrinonin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on merkittävästi pidentynyt. Aloitussannos säilyy ennallaan, mutta ylläpitoinfuusion antonopeutta voi olla tarpeen pienentää sen mukaan, kuinka vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma) on kyse (ks. alla oleva taulukko):

Kreatiniinipuhdistuma ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Milnocor -annos ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Ylläpitoinfuusion antonopeus (kun liuos sisältää 200 μg milrinonia per ml) ($\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$)
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

Pediatriset potilaat

Julkaistuissa tutkimuksissa imeväisille ja lapsille valitut annokset olivat:

- Laskimonsisäinen aloitusannos: 50–75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, joka annetaan 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona.
- Laskimonsisäinen jatkoinfuusio: Aloitetaan hemodynaamisen vasteen ja mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumisen mukaan annoksella 0,25–0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, kesto enintään 35 tuntia.

Matalan minuuttivirtauksen oireyhtymää (low cardiac output syndrome) tutkivissa kliinisissä tutkimuksissa imeväisille ja alle 6-vuotiaille lapsille annettiin synnynnäisen sydänsairauden korjaavan kirurgisen toimenpiteen jälkeen 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$:n aloitusannos 60 minuuttia kestäväenä infuusiona ja sen jälkeen 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ -infuusio 35 tunnin ajan. Tämä vähensi merkittävästi matalan minuuttivirtauksen oireyhtymän kehittymisriskiä.

Farmakokineettisten tutkimusten tulokset (ks. kohta 5.2) on otettava huomioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska tietoja ei ole saatavilla, milrinonin käyttöä ei suositella munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville pediatrisille potilaille (lisätiedot, ks. kohta 4.4).

Avoin valtimotiehyt

Jos milrinonin käyttöä harkitaan keskosille tai täysiaikaisena syntyneille vauvoille, joilla on avoin valtimotiehyt tai sellaisen kehittymisen riski, hoitotarvetta on punnittava suhteessa mahdollisiin riskeihin (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.2 ja 5.3).

Antotapa

Hitaaseen laskimonsisäiseen antoon. Paikallisen ärsytyksen välttämiseksi on käytettävä mahdollisimman suurta laskimoa. Laskimon ulkopuolista injektiota on vältettävä.

Milnocor ei saa laimentaa muihin laimennusnesteisiin kuin yllä mainitut (ks. kohta 6.2). Liuosten pitoisuudet voivat vaihdella potilaan nestevaatumusten mukaan. Laimennettu liuos on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä.

Hoidon keston tulee määräytyä potilaan vasteen mukaan. Se ei kuitenkaan saa ylittää 48 tuntia, sillä valmisteen tehosta ja turvallisuudesta pitkäkestoisessa kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa ei ole tietoa (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hypovolemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti Milnocor-hoidon aikana seuraavilta osin: verenpaine, syke, kliininen tila, EKG, nestetasapaino, elektrolyytit ja munuaisten toiminta (ts. seerumin kreatiniini). Mahdolliset sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset (esim. hengenvaaralliset kammioperäiset rytmihäiriöt) on pystyttävä hoitamaan välittömästi.

Potilaille, joilla on vakava aortta- tai keuhkovaltimoläpän ahtauma tai hypertrofinen subaorttinen ahtauma, ei pidä käyttää milrinonia ahtauman kirurgisen hoidon asemesta. Kuten muutkin inotrooppisia/vasodilatorisia ominaisuuksia sisältävät lääkkeet, se voi pahentaa virtauksen ahtaumaa näiden sairauksien yhteydessä.

Milrinonia ei suositella käytettäväksi välittömästi akuutin sydäninfarktin jälkeen ennen kuin sen teho ja turvallisuus kyseisessä tilanteessa on varmistettu. Positiivisen inotroopin, kuten milrinonin, käyttö sydäninfarktin jälkeisessä akuutissa vaiheessa voi johtaa sydänlihaksen hapenkulutuksen (MVO₂) ei-toivottavaan kasvuun. Tavallista suurempaa varovaisuutta on noudatettava sydäninfarktin akuutissa vaiheessa olevien potilaiden kohdalla, vaikka milrinoni ei nostakaan MVO₂-kulutusta potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta.

Kammiovaste voi nopeutua potilailla, joilla on eteislepatus tai eteisvärinä. Näiden potilaiden kohdalla on harkittava aiempaa digitalisaatiota tai hoitoa muilla lääkkeillä, jotta eteis-kammiosolmukkeen johtumisaikaa voidaan pidentää, sillä milrinoni nopeuttaa hieman johtumista eteis-kammiosolmukkeen tasolla.

Supraventrikulaarisia ja ventrikulaarisia rytmihäiriöitä on havaittu korkean riskin omaavassa, milrinonilla hoidetussa potilasryhmässä. Joillakin potilailla on havaittu kammiolisälyöntien lisääntymistä mukaan lukien lyhytkestoinen kammiotakykardia.

Siksi etenkin niitä potilaita, joilla on vaikeita kammioperäisiä rytmihäiriöitä, on pidettävä kytkettyinä EKG-laitteeseen ja heidän kliinistä tilaansa on seurattava Milnocor-hoidon aikana. Lisäksi annos on säädettävä huolellisesti.

Jos aiemman runsaan diureettihoidon epäillään aiheuttaneen merkittävää sydämen täyttöpaineen alenemista, Milnocor on annettava varovasti ja samalla seurattava verenpainetta, sykettä ja kliinisiä oireita.

Neste- ja elektrolyyttimuutoksia sekä seerumin kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkoin hoidon aikana. Sydämen minuuttitilavuuden parantuminen ja siitä seurauksena oleva virtsaneritys voi edellyttää diureettiannoksen pienentämistä.

Suuren virtsamäärän aiheuttama kaliumin menetys voi altistaa digitalisoidut potilaat rytmihäiriöille. Hypokalemia on siksi korjattava kaliumlisällä ennen Milnocor-hoitoa tai sen aikana.

Milrinoni voi aiheuttaa hypotensiota vasodilatorisen aktiivisuutensa seurauksena. Varovaisuutta on siksi noudatettava silloin, kun Milnocor annetaan potilaille, joilla on ennen hoitoa matala verenpaine. Jos potilaan verenpaine laskee liiallisesti milrinonin annon jälkeen, hoito on lopetettava siihen saakka, kunnes verenpainetta laskeva vaikutus on lakannut. Hoitoa jatketaan sitten tarpeen mukaan hitaammalla infuusionopeudella.

Hemoglobiinin laskua, anemiaa mukaan lukien, havaitaan usein sydämen vajaatoiminnan yhteydessä. Trombosytopenia- tai anemiariskin vuoksi vastaavien laboratoriokokeiden tulosten huolellinen seuranta on tarpeen potilailla, joiden verihäntälemäärä tai hemoglobiini on laskenut.

Kontrolloitujen tutkimusten perusteella ei ole kokemusta milrinoni-infusioista, jotka ylittävät 48 tuntia.

Infuusiokohdan reaktioista on raportoitu Milnocor käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Siksi infuusiokohtaa on seurattava huolellisesti, jotta mahdollinen ekstravasaatio vältetään.

Milnocor ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

Pediatriset potilaat

Seuraavat seikat on otettava huomioon aikuisia koskevien varoitusten ja varotoimien lisäksi:

Vastasyntyneiden kohdalla on seurattava sydämen sykettä ja rytmiä, systeemistä valtimoverenpainetta napavaltimokatetrin tai perifeerisesti asetetun katetrin avulla, keskusvaltimopainetta, sydänindeksiä, sydämen minuuttitilavuutta, systeemistä verisuonivastusta, keuhkovaltimopainetta ja eteispainetta. Seurattavia laboratoriokokeiden tuloksia ovat verihäntälemäärä, seerumin kalium, maksan toiminta ja munuaisten toiminta. Arvioinnin tiheys määräytyy lähtötason arvojen mukaan ja vastasyntyneen vaste hoidon muutoksiin on tarpeellista arvioida.

Kirjallisuudesta käy ilmi, että munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä pediatriisilla potilailla on merkittävä heikentyminen milrinonipuhdistumassa ja kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia. Kreatiniinipuhdistuman arvo, jossa pediatristen potilaiden annostusta on muutettava, ei kuitenkaan ole selvillä. Siksi milrinonin käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Pediatrisille potilaille tulee antaa milrinonia ainoastaan, jos potilaan tila on hemodynaamisesti vakaa.

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten vastasyntyneiden kohdalla, joilla on aivokammioverenvuodon riskitekijöitä (keskonen, matala syntymäpaino), sillä milrinoni voi aiheuttaa trombosytopeniaa. Pediatrisille potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa trombosytopenian riski nousi merkittävästi infuusion keston myötä. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että milrinonin käyttöön liittyvä trombosytopenia on yleisempää lapsilla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa milrinonin havaittiin viivästävän valtimotiehyen sulkeutumista pediatriisilla potilailla. Jos milrinonin käyttöä harkitaan keskosille tai täysiaikaisena syntyneille vauvoille, joilla on avoin valtimotiehyt tai sellaisen kehittymisen riski, hoitotarvetta on siksi punnittava suhteessa mahdollisiin riskeihin (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.2 ja 5.3).

Käyttö iäkkäille potilaille:

Iäkkäille potilaille ei ole erityisiä suosituksia. Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei ole havaittu ikään liittyviä vaikutuksia. Kontrolloiduissa farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu muutoksia milrinonin farmakokineettisessä profiilissa iäkkäillä.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille:

Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien kohdalla annostuksen muuttaminen on tarpeen (ks. kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Neste- ja elektrolyyttimuutoksia sekä seerumin kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkoin milrinonihoidon aikana. Samanaikaisesti käytettyinä milrinoni ja diureetit voivat vahvistaa toistensa tehoa. Additiivisia, diureettisia ja hypokalemisiä vaikutuksia on havaittu. Sydämen minuuttitilavuuden parantuminen ja siitä seurauksena oleva virtsaneritys voi edellyttää diureettiannoksen pienentämistä. Suuren virtsamäärän aiheuttama kaliumin menetys voi altistaa digitalisoidut potilaat rytmihäiriöille. Tämän vuoksi hypokalemia on korjattava antamalla potilaalle kaliumlisää joko etukäteen tai milrinonihoidon aikana.

Jos inotrooppisia aineita (kuten dobutamiinia) käytetään samanaikaisesti, positiiviset inotrooppiset vaikutukset voivat vahvistua.

Yhteensopimattomuuksia käsitellään kohdassa 6.2.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vaikka eläinkokeissa ei ole havaittu lääkkeen aiheuttamia sikiövaurioita tai muita hedelmällisyyteen vaikuttavia haitallisia vaikutuksia, milrinonin turvallisuutta raskauden aikana ei ole vielä varmistettu. Sitä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa milrinonin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Milnocor-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ks. kohta 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole toteutettu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin seuraavasti:

- hyvin yleinen: $(\geq 1/10)$
- yleinen: $(\geq 1/100, < 1/10)$
- melko harvinainen: $(\geq 1/1\ 000, < 1/100)$
- harvinainen: $(\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000)$
- hyvin harvinainen: $(< 1/10\ 000)$
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

- Melko harvinainen: Trombosytopenia
- Tuntematon: Punasolujen määrän ja/tai hemoglobiinipitoisuuden laskeminen

Immuunijärjestelmä

- Hyvin harvinainen: Anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- Melko harvinainen: Hypokalemia

Hermosto

- Yleinen: Päänsärky, yleensä lievistä kohtalaiseen
- Melko harvinainen: Vapina

Sydän

- Yleinen: Kammiolisälyönnit, lyhyt- tai pitkäkestoinen kammiotakykardia, supraventrikulaariset rytmihäiriöt¹, hypotensio
¹ Rytmihäiriöiden esiintyvyys ei liity milrinonin annostukseen tai pitoisuuteen plasmassa. Hengenvaarallisten rytmihäiriöiden todetaan usein liittyvän taustalla oleviin riskitekijöihin, kuten olemassa oleviin rytmihäiriöihin, metabolisiin poikkeavuuksiin (esim. hypokalemiaan), kohonneeseen seerumin digoksiinipitoisuuteen tai katetrin paikalleenasettamiseen. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että milrinonin käyttöön liittyvät rytmihäiriöt ovat harvinaisempia lapsilla kuin aikuisilla.
- Melko harvinainen: Kammiovärinä, rasitusrintakipu/rintakipu
- Hyvin harvinainen: Kääntyvien kärkien kammiotakykardia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

- Hyvin harvinainen: Bronkospasmi

Maksa ja sappi

- Melko harvinainen: Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset

Iho ja ihonalainen kudος

- Hyvin harvinainen: Ihoreaktiot, kuten ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Tunteeton: Infuusiokohdan reaktio

Pediatriiset potilaat

Hermosto

- Tunteeton: Aivokammioverenvuoto (ks. kohta 4.4)

Syntyneiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

- Tunteeton: Avoin valtimotiehyt (ks. kohdat 4.2, 4.4, 5.2 ja 5.3)
Avoimen valtimotiehyen kriittiset seuraukset liittyvät keuhkojen liialliseen verenkiertoon, josta seuraa keuhkoedeema ja -verenvuoto, sekä heikentyneeseen elinperfuusioon, josta seuraa aivokammioverenvuotoa ja nekrotisoiva enterokoliitti. Nämä yhdessä voivat mahdollisesti johtaa kuolemaan, kuten kirjallisuudessa on kuvattu.

Pitkäaikaisia turvallisuustietoja pediatriisille potilaille ei vielä ole saatavilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Laskimonsisäisesti annetun Milnocor yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota (vasodilatorisen vaikutuksensa vuoksi) ja sydämen rytmihäiriöitä. Jos näin tapahtuu, Milnocor antoa pitää vähentää tai se pitää tilapäisesti keskeyttää, kunnes potilaan vointi vakiintuu. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta, mutta yleisiin verenkiertoa tukeviin toimiin on ryhdyttävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: fosfodiesteri-estäjä
ATC-koodi: C01CE02

Vaikutusmekanismi

Milrinoni on positiivinen inotrooppinen ja vasodilatorinen aine, jolla on vain vähäistä kronotrooppista, batmotrooppista tai dromotrooppista aktiivisuutta.

Se eroaa sekä digitalisglykosideista että katekolamiineista rakenteensa ja vaikutusmekanisminsa perusteella.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Inotrooppisina ja vasorelaksoivina pitoisuuksina milrinoni on selektiivinen fosfodiesteri-estäjä kardiovaskulaarisessa lihaskudoksessa. Sydänlihassolussa tämä estovaikutus johtaa cAMP-välitteiseen solunsisäisen ionisoidun kalsiumin ja sydänlihaksen supistuvuuden lisääntymiseen sekä supistajaproteiinien cAMP-riippuvaiseen fosforylaatioon. Vaskulaarisessa lihassolussa tapahtuu cAMP-välitteinen solunsisäisen ionisoidun kalsiumin väheneminen ja näin verisuonten lihaskudoksen rentoutuminen. Kokeelliset löydökset viittaavat myös siihen, että milrinoni ei ole beeta-agonisti eikä se digitalisglykosidien tapaan estä Na⁺/K⁺-ATPasin toimintaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset tutkimukset, joihin osallistui sydämen vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita, ovat osoittaneet, että milrinoni (annoksesta ja plasmapitoisuudesta riippuen) johtaa vasemman kammion paineen kasvun maksimivauhdin lisääntymiseen. Terveillä koehenkilöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että vasemman kammion paineen ja tilavuuden välisen suhteen ero jyrkkenee milrinonihoidon aikana. Tämä viittaa lääkeaineen suoraan inotrooppiseen vaikutukseen. Sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla milrinoni johti myös annoksesta ja plasmapitoisuudesta riippuvaiseen kynnärvarresta mitatun verenvirtauksen lisääntymiseen, mikä viittaa valtimoihin kohdistuvaan suoraan vasodilatoriseen vaikutukseen.

Sydänlihaksen supistuvuuden paranemisen lisäksi milrinoni kohentaa diastolista toimintaa, mistä on osoituksena vasemman kammion diastolisen rentoutumisen parantuminen.

Potilailla, joilla sydänlihaksen toiminta on heikentynyt, milrinoni-injektio normaalilla annosalueella johti sydänindeksin nousuun ja keuhkoverenpaineen ja verisuonivastuksen laskuun. Annoksesta riippuen syke nousi 3–10 %. Annoksesta riippuen keskimääräinen valtimoverenpaine laski 5–17 %. Hemodynaamiset parannukset korreloivat annoksen ja milrinonin plasmapitoisuuden kanssa ja niihin liittyi myös kliinisten oireiden lievittyminen. Valtaosalla potilaista hemodynaamisissa parametreissa havaittiin kohentumista 5–15 minuutin kuluessa hoidon aloittamisesta.

Myös digitalisoiduilla potilailla milrinonilla oli positiivinen inotrooppinen vaikutus. Ei ole mitään viitteitä siitä, että milrinoni lisääisi glykosidien toksisuutta. Milrinonin lähes maksimaaliset vaikutukset sydämen minuuttitilavuuteen ja keuhkoverenpaineeseen nähdään, kun milrinonin pitoisuus plasmassa on välillä 150–250 ng/ml.

Pediatriset potilaat:

Kirjallisuuskatsaus paljasti kliinisiä tutkimuksia, joissa potilaita hoidettiin matalan minuuttivirtauksen oireyhtymän vuoksi sydänleikkauksen, septisen sokin tai keuhkohypertension jälkeen. Tavalliset annokset olivat 50–75 µg/kg:n aloitusannos, joka annettiin 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona ja jota seurasi jatkuva 0,25–0,75 µg/kg/min -infuusio enintään 35 tunnin ajan. Näissä tutkimuksissa milrinoni kasvatti sydämen minuuttitilavuutta, laski sydämen täyttöpainetta, laski systeemistä ja keuhkojen verisuonivastusta, ja vaikutti minimaalisesti sykkeeseen ja sydänlihaksen hapenkulutukseen.

Tutkimukset milrinonin pitkäkestoisemmasta käytöstä eivät ole riittäviä, jotta milrinonia voitaisiin suositella annettavaksi yli 35 tunnin ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutumista käsittelevissä in vitro -tutkimuksissa kävi ilmi, että käytetystä tutkimusmenetelmästä riippuen milrinoni sitoutuu proteiineihin 70–91-prosenttisesti terapeuttisissa plasmapitoisuuksissa. 6–12 tuntia jatkuneen 0,50 µg/kg/min -ylläpitoinfuusion jälkeen milrinonin vakaan tilan plasmapitoisuus on noin 200 ng/ml.

Kun sydämen vajaatoiminnasta kärsiville potilaille annettiin laskimonsisäinen 12,5–125 µg/kg:n injektio, milrinonin jakaantumistilavuus oli 0,38 l/kg, keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika 2,3 tuntia ja puhdistuma 0,13 l/kg/h.

Kun sydämen vajaatoiminnasta kärsiville potilaille annettiin laskimonsisäinen 0,20–0,7 µg/kg/min -infuusio, lääkeaineen jakaantumistilavuus oli noin 0,45 l/kg, keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika 2,4 tuntia ja puhdistuma 0,14 l/kg/h. Nämä farmakokineettiset parametrit eivät olleet annoksesta riippuvaisia. Sitä vastoin AUC-arvo (plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala) injektioiden jälkeen oli merkittävästi riippuvainen annoksesta. Ultrasentrifugaation avulla milrinonin havaittiin sitoutuvan jopa 70-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, kun plasmapitoisuus oli 70–400 nanogrammaa/ml.

Sekä puhdistuma että puoliintumisaika pidentyivät sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla suhteessa vajaatoiminnan vaikeusasteeseen terveisiin henkilöihin verrattuna. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilta potilailta saadut tiedot osoittivat, että terminaalinen eliminaation puoliintumisaika pitkittyi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Ihmisillä milrinoni erittyy pääasiassa virtsaan. Ihmisillä pääasiallisia eritymistuotteita ovat milrinoni (83 %) ja sen O-glukuronidimetaboliitti (12 %). Terveillä henkilöillä erittyminen virtsaan on nopeaa: noin 60 % erittyy virtsaan ensimmäisen kahden tunnin aikana lääkkeenannosta ja noin 90 % annoksesta kahdeksan tunnin kuluessa annosta. Laskimonsisäisesti annetun milrinonin keskimääräinen munuaispuhdistuma on noin 0,3 l/min, tämä viittaa aktiiviseen eritykseen.

Pediatriset potilaat

Milrinonin puhdistuma tapahtuu nopeammin lapsilla kuin aikuisilla, mutta imeväisten puhdistuma on merkittävästi vanhempia lapsia hitaampaa ja keskosten vielä tätäkin hitaampaa. Aikuisia nopeamman puhdistuman seurauksena milrinonin vakaan tilan plasmapitoisuus oli matalampi lapsilla kuin aikuisilla.

Pediatrisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia, milrinonin vakaan tilan plasmapitoisuus 6–12 tuntia jatkuvan 0,5–0,75 µg/kg/min -infuusion jälkeen oli noin 100–300 ng/ml.

Kun vastasyntyneille, imeväisille ja lapsille annettiin laskimonsisäinen 0,5–0,75 µg/kg/min -infuusio avosydänkirurgian jälkeen, milrinonin jakautumistilavuus oli 0,35–0,9 litraa/kg eikä ikäryhmien välillä ollut merkittävää eroa. Kun hyvin ennen aikaisesti syntyneille keskosille annettiin laskimonsisäinen 0,5 µg/kg/min -infuusio systeemisen ulosvirtauksen estämiseksi syntymän jälkeen, milrinonin jakautumistilavuus oli noin 0,5 litraa/kg.

Useat farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pediatrien potilaiden kohdalla puhdistuma nopeutuu iän myötä. Imeväisillä puhdistuma on merkittävästi hitaampaa kuin vanhemmilla lapsilla (3,4–3,8 ml/kg/min vs. 5,9–6,7 ml/kg/min). Vastasyntyneillä milrinonin puhdistuma oli noin 1,64 ml/kg/min ja keskosvauvoilla tätäkin hitaampaa (0,64 ml/kg/min).

Milrinonin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika imeväisillä ja lapsilla on 2–4 tuntia ja keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika keskosilla 10 tuntia.

Johtopäätöksenä oli, että pediatrien potilaiden optimaalinen milrinoniannos, jolla saavutetaan farmakodynaamisen tehon raja-arvon ylittävä plasmapitoisuus, oli korkeampi kuin aikuisilla, kun taas sama optimaalinen annos keskosille näytti olevan matalampi kuin lapsille.

Avoim valtimotiehyt

Milrinoni puhdistuu munuaisten kautta ja sen jakautumistilavuus on rajoittunut soluvälitilaan. Tämä viittaa siihen, että avoimeen valtimotiehyeseen liittyvä nesteylikuormitus ja hemodynaamiset muutokset voivat vaikuttaa milrinonin jakautumiseen ja erittymiseen (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Suun kautta annon jälkeen uroshiirten LD₅₀ on 137 mg/kg ja naarashiirten 170 mg/kg, kun taas urosrottien LD₅₀ on 91 mg/kg ja naarasrottien 153 mg/kg.

Milrinonin laskimonsisäisen annon jälkeen kaneilla havaitaan paikallista epi- ja endokardiaalista verenvuotoa ja paikallista sydänlihaskiiltoa (etenkin papillaarilihaksessa ja endokardiaalialueilla).

Subakuutti toksisuus

Subakuuttia toksisuutta tutkittiin rotilla ja koirilla. Koirilla endokardiaalista verenvuotoa ja sydänlihaskiiltoa esiintyi kaikissa hoidetuissa ryhmissä milrinonin kumulatiivisen ja fraktioidun annon jälkeen, kun annoskoko juuri ja juuri ylitti hoitoannoksen.

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Kun milrinonia annettiin suun kautta ja laskimonsisäisesti rotille, koirille ja apinoille hoitoannoksia vastaavina tai vähän hoitoannoksia suurempina annoksina, tämä johti sydänlihaksen degeneraatioon, kiiltoihin ja etenkin vasemman kammion papillaarilihaksissa subendokardiaalisiin verenvuotoihin.

Sepelvaltimon leesioita, joihin liittyi ääreisvaltimoiden edeemaa ja tulehdusta, havaittiin vain koirilla.

Karsinogeenisuus

Pitkäkestoisissa tutkimuksissa rotissa ja hiirissä ei havaittu kasvaimia aiheuttavaa potentiaalia.

Endokardiaalista verenvuotoa ja sydänlihaksen nekroosia ja kiiltoa havaittiin rotilla. Korkeinta annosta käytettäessä hiirillä havaittiin sydänlihaksen degeneraatiota ja kiiltoa. Hiirten vatsassa havaittiin nekroosia ja haavaumia.

Mutageenisuus

Yksityiskohtaiset in vitro- ja in vivo -testit mutageenisuudesta olivat negatiivisia.

Hedelmällisyys/lisääntymistoksisuus

Kun milrinonia annettiin suun kautta korkeintaan 40-kertainen määrä normaaliin ihmisen hoitoannokseen nähden, tällä ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

Lisääntymistoksisuutta käsittelevissä tutkimuksissa rotilla ja kaneilla ei havaittu viitteitä teratogeenisestä vaikutuksesta annoksilla, jotka olivat korkeintaan 10-kertaisia (suun kautta) tai 2,5-kertaisia (laskimonsisäisesti) normaaliin ihmisen hoitoannokseen nähden.

Tutkimuksessa, joka kattoi kolme sukupolvea (P, F1 ja F2) rottia, joille annettiin suun kautta milrinonia, ei havaittu vaikutuksia eläinten kehitykselle tai niiden lisääntymiskyvylle tutkittaessa emoja ja niiden jälkeläisiä edes käytettäessä korkeinta annosta (40-kertainen normaaliin ihmisen hoitoannokseen nähden).

Alkion/sikiön annos suhteessa emon seerumpitoisuuteen:

Istukan kautta sikiölle kulkeutuvaa milrinonia käsitellään tutkimuksessa, jossa tiineille apinoille annettiin ihmisen hoitoannoksia vastaavia lääkemääriä laskimonsisäisesti. Emon seerumipitoisuuden suhde sikiön seerumipitoisuuteen oli 4:1.

Nuoret eläimet

Prekliinisessä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään PDE3:n estäjien valtimotiehyttä laajentavia vaikutuksia lähes täysiaikaisilla rotanpennuilla ja sitä, kuinka vaikutukset eroavat lähes täysiaikaisten ja ennenaikaisten rotan sikiöiden välillä. Milrinonin syntymänjälkeisiä vaikutuksia valtimotiehyen laajenemiseen tutkittiin käyttäen kolmea eri annosta (10, 1 ja 0,1 mg/kg). Milrinonin laajentavia vaikutuksia sikiön valtimotiehyeseen, jota supistettiin indometasiinilla, tutkittiin antamalla samanaikaisesti milrinonia (10, 1 ja 0,1 mg/kg) ja indometasiinia (10 mg/kg) emorotalle päivänä 21 (lähes täysiaikainen) ja päivänä 19 (ennenaikainen). Tämä in vivo -tutkimus on osoittanut, että milrinoni aiheuttaa sikiön ja syntymän jälkeen supistetun valtimotiehyen laajentumista annoksesta riippuen. Laajentavat vaikutukset olivat voimakkaampia, kun injektio annettiin välittömästi syntymän jälkeen verrattuna tilanteeseen tunti syntymän jälkeen. Lisäksi tutkimus osoitti, että ennenaikaisen sikiön avoin valtimotiehyt on herkempi milrinonille kuin täysiaikaisen (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maitohappo, vedetön glukoosi, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Furosemidiä tai bumetanidia ei saa antaa Milnocor -valmistetta sisältävillä laskimokanyyleilla, koska sekoittuminen aiheuttaa saostumista. Natriumbikarbonaatti-infusionestettä ei saa käyttää laimennukseen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avaamisen tai isotonisella natriumkloridiliuoksella tai 5 % -glukoosiliuoksella laimennuksen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti käytönaikaiseksi säilyvyysdeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamis- ja laimennusmenetelmä estä mikrobiologista kontaminaatiota. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml liuosta ampullissa (tyypin 1 lasipullo), pakkauskoot 5 tai 10 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Milnocor ja laimennettu liuos on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä. Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti eikä sitä saa käyttää, jos siinä havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia (ks. myös kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34459

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. tammikuu 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Milnocor 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg milrinon.

Varje ampull á 10 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg milrinon. För

fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar färglös till ljusgul lösning med pH 3,2-4,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Milnocor är indicerat vid korttidsbehandling (48 timmar) av allvarlig hjärtsvikt som inte svarar på konventionell underhållsbehandling (glykosider, diuretika, vasodilatorer och/eller ACE-hämmare (Angiotensin Converting Enzyme)).

Barn

I pediatrik population är Milnocor indicerat för korttidsbehandling (upp till 35 timmar) av allvarlig hjärtsvikt som inte svarar på konventionell underhållsbehandling (glykosider, diuretika, vasodilatorer och/eller ACE-hämmare (Angiotensin Converting Enzyme)) och för korttidsbehandling (upp till 35 timmar) av pediatrika patienter med akut hjärtsvikt, inklusive tillstånd med låg minutvolym efter hjärtkirurgi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vid behandling med milrinon ska patienten övervakas noggrant avseende blodtryck, puls, klinisk status, EKG, vätske- och elektrolytbalans och njurfunktion (serumkreatininnivåer) (se avsnitt 4.4). Utrustning för akut behandling av eventuella negativa effekter på hjärtat (t ex livshotande ventrikulära arytmier) måste finnas tillgänglig.

Infusionshastigheten ska anpassas efter det hemodynamiska svaret.

Vuxna

Milnocor ska ges som en startdos på 50 µg/kg under en period av 10 minuter vanligtvis följt av en kontinuerlig infusion med en dos som titreras mellan 0,375 µg/kg/min och 0,75 µg/kg/min (standard 0,5 µg/kg/min) enligt hemodynamiskt och kliniskt svar och eventuell uppkomst av oönskade biverkningar som hypotension och arytmier.

Total dos ska inte överstiga 1,13 mg/kg/dag, vilket motsvarar en infusionshastighet på 45,0 µg/kg/tim.

Tabellen nedan visar infusionshastigheten vid kontinuerlig infusion av en lösning innehållande 200 µg/ml milrinon blandad genom tillsats av 40 ml spädningsvätska till en 10 ml ampull. För spädning kan 0,9 % koksaltlösning eller 5% glukos användas.

Dos Milnocor (µg/kg/min)	Kontinuerlig infusion (µg/kg/tim)	Infusionshastighe t (ml/kg/tim)
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

Beroende på patientens behov av vätska kan lösningar av olika koncentrationer användas. Behandlingstiden beror på patientens behandlingssvar.

Äldre

Erfarenheterna hittills tyder på att inga särskilda doseringsrekommendationer är nödvändiga för patienter med normal njurfunktion. Renal clearance kan vara reducerat hos äldre patienter, lägre doser kan därför krävas i dessa fall.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering krävs. Dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion baseras på data från patienter med vanlig nedsatt njurfunktion men utan hjärtsvikt, som visar signifikant ökning av den terminala eliminationshalveringstiden för milrinon. Laddningsdosen påverkas inte men en minskning av den kontinuerliga infusionshastigheten kan vara nödvändig beroende på allvarlighetsgraden (kreatininclearance) av nedsatta njurfunktionen (se tabell nedan):

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos Milnocor (µg/kg/min)	Kontinuerlig infusionshastighet (lösning innehållande 200 µg milrinon/ml) (ml/kg/tim)
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

Pediatrisk population

I publicerade studier var valda doser för spädbarn och barn:

- Intravenös laddningsdos: 50 till 75 µg/kg administrerat under 30 till 60 minuter.
- Intravenös kontinuerlig infusion: Initieras på basis av det hemodynamiska svaret och eventuell uppkomst av biverkningar mellan 0,25 till 0,75 µg/kg/min under en tidsperiod på upp till 35 timmar.

I kliniska studier på låg hjärtminutvolym-syndrom hos spädbarn och barn under 6 års ålder efter korrigerande operation för kongenital hjärtsjukdom, minskade en laddningsdos på 75µg/kg under 60 minuter åtföljt av en 0,75µg/kg/min-infusion under 35 timmar signifikant risken för att utveckla låg hjärtminutvolym-syndrom.

Resultat av farmakokinetiska studier (se avsnitt 5.2) måste tas i beaktande.

Nedsatt njurfunktion

På grund av brist på data rekommenderas inte milrinon till pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Öppen ductus arteriosus

Om användning av milrinon är önskvärd hos för tidigt födda eller spädbarn som riskerar eller har öppen ductus arteriosus, måste det terapeutiska behovet vägas mot potentiella risker (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.2 och 5.3).

Administreringssätt

För långsam intravenös administrering. För att undvika lokal irritation ska en så stor ven som möjligt punkteras. Extravasal injektion måste undvikas.

Milnocor ska inte blandas med andra spädningsvätskor än de som anges ovan (se avsnitt 6.2). Beroende på patientens behov av vätska kan lösningar av olika koncentrationer användas. Efter spädning är lösningen en klar, färglös till ljusgul vätska.

Behandlingstiden beror på patientens behandlingssvar, men får inte överstiga 48 timmar pga att det saknas bevis för säkerhet och effekt vid långtidsbehandling av hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot milrinon (aktiva substansen) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Svår hypovolemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling med Milnocor ska patienten övervakas noggrant avseende blodtryck, puls, klinisk status, EKG, vätske- och elektrolytbalans och njurfunktion (serumkreatininnivåer). Utrustning för akut behandling av eventuella negativa effekter på hjärtat (t ex livshotande ventrikulära arytmier) ska finnas tillgänglig.

Hos patienter med svår obstruktiv aorta- eller pulmonalis klaffsjukdom eller hypertrofisk subaortstenos, bör milrinon inte användas istället för kirurgisk behandling av obstruktionen. I likhet med andra läkemedel med inotropa eller vasodilaterande effekter kan milrinon förvärra symtomen vid dessa tillstånd.

Milrinon rekommenderas inte omedelbart efter den akuta fasen av hjärtinfarkt förrän säkerhet och effekt har etablerats. Användning av positivt inotropa läkemedel som milrinon under den akuta fasen av en hjärtinfarkt kan leda till önskad ökning av syrekonsumtionen i hjärtmuskeln. Även om milrinon inte ökar syrekonsumtionen i hjärtmuskeln hos patienter med kronisk hjärtsvikt skall milrinon användas med försiktighet under den akuta fasen av hjärtinfarkt.

Det finns en risk för ökad ventrikulär respons hos patienter med förmaksfladder eller flimmer. Hos dessa patienter ska fördigitalisering eller behandling med andra läkemedel som förlänger den atriventrikulära överledningstiden övervägas eftersom milrinon ger en liten förstärkning av överledningen i AV-knutan.

Supraventrikulära och ventrikulära arytmier har observerats i högriskpopulation som behandlats med milrinon. Hos vissa patienter har en ökad ventrikulär ektopi inklusive icke-ihållande kammartakykardi observerats.

Patienter, särskilt de med komplexa ventrikulära arytmier, bör därför hållas under ständig EKG och klinisk övervakning vid behandling med Milrinon Abcur och dosen ska justeras noggrant.

Om tidigare kraftfull behandling med diuretika misstänks ha orsakat en signifikant minskning av hjärtats fyllnadstryck, bör Milnocor administreras med försiktighet under övervakning av blodtryck, hjärtfrekvens och kliniska symtom.

Vätske- och elektrolytförändringar, liksom serumkreatininnivåer bör noggrant övervakas under behandlingen. Förbättring av hjärtminutvolymen med åtföljande diures kan kräva en minskning av diuretikadosen.

Kaliumförlust på grund av kraftig diures kan predisponera digitaliserade patienter med arytmier. Därför bör hypokalemi korrigeras genom kaliumtillskott i förväg eller under användningen av Milnocor.

Milrinon kan framkalla hypotension som en följd av dess kärlvidgande aktivitet, försiktighet bör därför iaktas då Milnocor ges till patienter som är hypotensiva före behandling. Hos patienter som uppvisar kraftig blodtryckssänkning efter administrering av milrinon ska behandlingen avbrytas tills den blodtryckssänkande effekten har avtagit och sedan om nödvändigt återupptas med en lägre infusionshastighet.

Minskning av hemoglobin, inklusive anemi, förekommer ofta vid hjärtsvikt. På grund av risken för trombocytopeni eller anemi, krävs noggrann övervakning av motsvarande laboratorieparametrar hos patienter med minskat antal trombocyter eller minskat hemoglobin.

Det finns ingen erfarenhet i kontrollerade kliniska prövningar av infusion av milrinon under längre perioder än 48 timmar.

Fall av reaktioner på infusionsstället har rapporterats med Milnocor (se avsnitt 4.8). Noggrann övervakning av infusionsstället ska därför ske för att undvika eventuell extravasering.

Patienter med glukosgalaktosmalabsorption bör inte använda Milnocor.

Pediatrik population

Följande ska tas i beaktande i tillägg till varningar och försiktighet beskrivna för vuxna:

Nyfödda ska övervakas med avseende på hjärtfrekvens och rytm, systemiskt arteriellt blodtryck via navelartärkateter eller perifer kateter, centralt ventryck, hjärtindex, hjärtminutvolym, systemiskt vaskulärt motstånd, pulmonellt artärtryck och förmakstryck. Laboratorievärden som ska följas är trombocytantal, serumkalium, lever- och njurfunktion. Hur ofta utvärderingen ska ske bestäms av baslinjevärden, och det är nödvändigt att utvärdera spädbarnets svar på förändringar i terapin.

Litteratur visade att hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion, förelåg avsevärd försämring av milrinon-clearance och kliniskt signifikanta biverkningar, men det är fortfarande inte klarlagt vid vilken nivå på kreatininclearance som milrinondosen måste justeras hos pediatrika patienter.

Användning av milrinon kan därför inte rekommenderas till denna population (se avsnitt 4.2).

Hos pediatrika patienter ska milrinon sättas in endast om patienten är hemodynamiskt stabil.

Försiktighet ska iakttas hos nyfödda med riskfaktorer för intraventrikulär blödning (t ex prematura spädbarn, låg födelsevikt) eftersom milrinon kan inducera trombocytopeni. I kliniska studier med pediatrika patienter ökade risken för trombocytopeni signifikant med infusionstiden. Kliniska data tyder på att milrinonrelaterad trombocytopeni är vanligare hos barn än hos vuxna (se avsnitt 4.8).

Kliniska studier tyder på att milrinon leder till långsammare slutning av ductus arteriosus hos den pediatrika populationen. Om användning av milrinon är önskvärd hos prematurt födda barn eller spädbarn som riskerar/har öppen ductus arteriosus, måste det terapeutiska behovet därför vägas mot potentiella risker (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.2 och 5.3).

Användning hos äldre

Det finns inga speciella rekommendationer för äldre patienter. Ingen åldersrelaterad effekt på biverkningsfrekvensen har observerats. Kontrollerade farmakokinetiska studier har inte påvisat förändringar i farmakokinetiken för milrinon hos äldre.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion krävs dosjustering (se avsnitt 4.2).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vätske- och elektrolyt förändringar, liksom serumkreatininnivåer, bör övervakas noggrant under behandling med milrinon. Milrinon och diuretika kan förstärka varandras effekt. Additiva urindrivande och hypokalemiska effekter har observerats. Förbättring i hjärtminutvolym och följaktligen diures, kan kräva minskning av dosen diuretika. Kaliumförlust på grund av kraftig diures kan predisponera digitaliserade patienter med arytmier. Därför bör hypokalemi korrigeras genom kaliumtillskott i förväg eller under behandling med milrinon.

Om inotropa medel (t.ex. dobutamin) ges samtidigt, kan de positiva inotropa effekter förstärkas. För inkompatibiliteter, hänvisas till avsnitt 6.2.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Även om djurstudier inte påvisat läkemedelinducerad fosterskada eller andra skadliga effekter på reproduktionsfunktionen, så har inte säkerheten av milrinon vid graviditet fastställts. Milnocor bör användas under graviditet endast om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om utsöndringen av milrinon i bröstmjolk. Ett beslut om att avbryta amning eller att avsluta behandling med Milnocor måste tas, där fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan tas under övervägande.

Fertilitet

Se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas med tillgängliga data).

<u>Blodet och lymfsystemet:</u>	
Mindre vanliga:	Trombocytopeni
Ingen känd frekvens:	Minskning av antal röda blodkroppar och/eller hemoglobinkoncentration.
<u>Immunsystemet:</u>	
Mycket sällsynta:	Anafylaktisk chock
<u>Metabolism och nutrition:</u>	
Mindre vanliga:	Hypokalemi
<u>Centrala och perifera nervsystemet:</u>	
Vanliga:	Huvudvärk, oftast mild till måttlig
Mindre vanliga:	Tremor
<u>Hjärtat:</u>	
Vanliga:	Ventrikulär ektopisk aktivitet, icke-ihållande eller ihållande ventrikulär takykardi, supraventrikulära arytmier ¹ , hypotension ¹ Incidensen av arytmier är inte relaterade till dos eller plasmanivåer av milrinon. Livshotande arytmier är ofta associerade med vissa underliggande riskfaktorer såsom tidigare arytmier, metaboliska störningar (t ex hypokalemi), förhöjda digitalisnivåer i serum eller kateterisering. Kliniska data tyder på att milrinonrelaterade arytmier är mindre vanliga hos barn än hos vuxna.
Mindre vanliga:	Ventrikelflimmer, angina/bröstsmärtor
Mycket sällsynta:	Torsades de pointes
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</u>	
Mycket sällsynta:	Bronkospasm
<u>Lever och gallvägar:</u>	
Mindre vanliga:	Avvikande leverfunktionsvärden
<u>Hud och subkutan vävnad:</u>	
Mycket sällsynta:	Hudreaktioner som t ex utslag
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället</u>	
Ingen känd frekvens:	Reaktioner vid infusionsstället

Pediatriisk population

Centrala och perifera nervsystemet:	
Ingen känd frekvens:	Intraventrikulär blödning (se avsnitt 4.4)
Medfödda och genetiska störningar:	
Ingen känd frekvens:	Öppen ductus arteriosus (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.2, och 5.3) De allvarliga konsekvenserna av öppen ductus arteriosus är associerade med en kombination av pulmonell övercirkulation med åtföljande lungödem och blödning och av reducerad organperfusion med åtföljande intraventrikulär blödning och nekrotiserande enterokolit med möjlig fatal utgång enligt litteraturen.

Långtidsdata avseende säkerhet i pediatriisk population finns ännu inte tillgängliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdosis av intravenöst Milnocor kan medföra hypotension (på grund av dess vasodilaterande effekt) och hjärtarytmier. Om detta inträffar ska administreringen av Milnocor minskas eller avbrytas tillfälligt tills dess att patienten stabiliseras. Någon specifik antidot är inte känd, men blodcirkulationen bör understödjas på sedvanligt sätt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Fosfodiesterashämmare

ATC-kod: C01CE02

Verkningsmekanism

Milrinon är en positivt inotrop och kärldilaterande substans med liten kronotrop, batmotrop och dromotrop effekt.

Substansen skiljer sig från digitalisglykosider och katekolaminer beträffande struktur och verkningsmekanism.

Farmakodynamisk effekt

Vid inotropa och vasorelaxerande koncentrationer hämmar milrinon selektivt cAMP fosfodiesteras fraktion III i hjärt- och kärlmuskulatur. I hjärtmuskelcellen ger denna hämmande effekt dels ökning av intracellulära koncentrationer av kalciumjoner och hjärtats kontraktionsskraft, dels en cAMP-beroende fosforylering av kontraktila proteiner. I kärlmuskelcellen sker en cAMP medierad minskning av intracellulära kalciumjoner och därmed en avslappning av kärlmuskler. Experimentella data tyder på att milrinon inte är någon beta-receptor agonist och hämmar till skillnad från digitalisglykosider inte Na^+/K^+ ATP-as-systemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier på patienter med hjärtsvikt har visat att milrinon, beroende på dos och plasmakoncentration, leder till en ökning av den maximala ökningshastigheten av vänstra kammartrycket. Studier på friska försökspersoner har visat att lutningen hos förhållandet mellan vänster kammartryck /volym ökar under behandling med milrinon. Detta tyder på en direkt inotrop effekt av substansen. Hos patienter med hjärtsvikt, ledde milrinon också till en dosrelaterad och plasmakoncentrationrelaterad ökning av underarmens blodflöde, vilket indikerar en direkt vasodilaterande effekt på artärerna.

Förutom ökad hjärtmuskelkontraktilitet, förbättrar milrinon diastolisk funktion, som visar sig genom förbättrad diastolisk vänsterkamarrelaxation.

Hos patienter med nedsatt myokardfunktion, leder injektion av milrinon inom det normala dosintervallet till en ökning av hjärtindex och en minskning av det pulmonella kapillärtrycket och kärilmotstånd.

Hjärtfrekvensen ökade med 3% till 10%, beroende på dosen. Medelartärtryck sjönk dosberoende med 5% till 17%. De hemodynamiska förbättringarna korrelerade med dosen och plasmakoncentrationen av milrinon och åtföljdes av en förbättring av kliniska symtom. Majoriteten av patienter visade förbättringar i hemodynamiska parametrar inom fem till femton minuter efter start av behandling.

Milrinone visar också en positiv inotrop effekt på digitaliserade patienter. Det finns inga indikationer på att milrinon ökar toxiciteten av glykosider. Nära maximala effekter av milrinon på hjärtminutvolymen och lungornas kapillärtryck ses vid plasmakoncentrationer av milrinon i intervallet 150 ng/ml till 250 ng/ml.

Pediatrisk population

Genomgång av litteraturen identifierade kliniska studier med patienter behandlade för låg hjärtminutvolym-syndrom efter hjärtkirurgi, septisk chock eller pulmonell hypertension. Vanliga doseringar var en laddningsdos om 50 till 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrerat under 30-60 minuter följt av en intravenös kontinuerlig infusion om 0,25 till 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ under en tidsperiod på upp till 35 timmar. I dessa studier visade milrinon en ökning av hjärtminutvolym, en minskning i hjärtfyllnadstryck och minskning i systemiskt och pulmonellt kärilmotstånd, med minimala förändringar i hjärtfrekvens och i myokardiell syrekonsumtion. Studier av längre tids användning av milrinon är inte tillräckliga för att rekommendera administrering av milrinon under en tidsperiod längre än 35 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

In vitro proteinbindningsanalyser visar att vid terapeutiskt relevanta plasmakoncentrationer är 70 - 91 % milrinon, beroende på den använda analysmetoden, proteinbundet. Sex till tolv timmar efter en kontinuerlig underhållsinfusion på 0,50 mikrogram /kg kroppsvikt/min, är steady-state plasmakoncentrationer av milrinon ca 200 ng/ml.

Efter intravenösa injektioner av 12,5 mikrogram/kg kroppsvikt till 125 mikrogram / kg kroppsvikt till patienter med hjärtsvikt, hade milrinon en distributionsvolym på 0,38 l/kg kroppsvikt, en genomsnittlig terminal halveringstid på 2,3 timmar och clearance på 0,13 l/kg kroppsvikt/timme.

Efter intravenösa infusioner av 0,20 mikrogram/kg kroppsvikt till 0,7 mikrogram/kg kroppsvikt till patienter med hjärtsvikt, hade substansen en distributionsvolym på cirka 0,45 l/kg kroppsvikt, en genomsnittlig terminal halveringstid på 2,4 timmar och clearance var 0,14 l/kg kroppsvikt/timme. Dessa farmakokinetiska parametrar var inte dosberoende. Omvänt var ytan under plasmakoncentration-tidkurvan efter injektionerna signifikant dosberoende. Genom ultracentrifugering, visades att milrinon var bundet upp till 70% till humana plasmaproteiner vid plasmakoncentrationer mellan 70 och 400 ng / ml. Både clearance och halveringstid var förlängd hos patienter med hjärtsvikt i förhållande till deras nedsatta njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) visade att den terminala halveringstiden är förlängd vid njursvikt.

Metabolism och eliminering

Hos människa utsöndras milrinon huvudsakligen via urinen. De viktigaste exkretoriska produkterna hos människor är milrinon (83%) och dess O-glukuronid metabolit (12%). Hos friska försökspersoner, är utsöndringen i urinen snabb, ca 60% återfinns i urinen inom de första två timmarna efter administrering och cirka 90% av dosen återfinns under de första åtta timmarna efter administrering. Genomsnittlig renal clearance av milrinon IV är cirka 0,3 l/min, vilket tyder på aktiv sekretion.

Pediatrik population

Milrinon elimineras snabbare hos barn än hos vuxna, men nyfödda har signifikant lägre clearance än barn, och prematurt födda barn har ännu lägre clearance. Som en konsekvens av snabbare clearance jämfört med vuxna, var plasmakoncentrationerna av milrinon vid steady-state lägre hos barn än hos vuxna. I pediatrik population med normal njurfunktion var plasmakoncentrationerna av milrinon vid steady-state, efter 6 till 12 timmars kontinuerlig infusion på 0,5 till 0,75 µg/kg/min, ca 100 till 300 ng/ml. Efter intravenös infusion på 0,5 till 0,75 µg/kg/min till nyfödda, spädbarn och barn efter öppen hjärtkirurgi, har milrinon en distributionsvolym från 0,35 till 0,9 liter/kg utan någon signifikant skillnad mellan åldersgrupper. Efter intravenös infusion på 0,5 µg/kg/min till mycket prematura barn för att förebygga lågt systemiskt utflöde efter födelsen, har milrinon en distributionsvolym på ungefär 0,5 liter/kg. Flera farmakokinetiska studier visade att i pediatrik population ökar clearance med ökande ålder. Spädbarn har signifikant lägre clearance än barn (3,4 till 3,8 ml/kg/min mot 5,9 till 6,7 ml/kg/min). Hos nyfödda var milrinon-clearance ungefär 1,64 ml/kg/min och prematura barn har ännu lägre clearance (0,64 ml/kg/min).

Milrinon har en genomsnittlig terminal halveringstid på 2 till 4 timmar hos spädbarn och barn och en genomsnittlig terminal halveringstid på 10 timmar hos prematura barn.

Slutsatsen drogs att den optimala dosen av milrinon hos pediatrika patienter för att uppnå plasmanivåer över tröskelvärdet för farmakodynamisk effekt visade sig vara högre än hos vuxna, men att den optimala dosen hos prematura för att uppnå plasmanivåer över tröskelvärdet för farmakodynamisk effekt visade sig vara lägre än hos barn.

Öppen ductus arteriosus

Milrinon elimineras genom renal utsöndring och har en distributionsvolym som är begränsad till extracellulärt utrymme vilket tyder på att vätskeöverbelastningen och hemodynamiska förändringar förenade med öppen ductus arteriosus kan ha en effekt på distribution och utsöndring av milrinon (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Efter oral administrering är LD₅₀ för hanmöss 137 mg/kg och 170 mg/kg för honmöss, medan LD₅₀ för hanråttor är 91 mg/kg och 153 mg/kg för honråttor.

Efter intravenös administrering av milrinon till kaniner förekommer fokala epikardiella och endokardiella blödningar och fokala myocardiella fibroser (särskilt i papillarmuskeln och i de endokardiella områdena).

Subakut toxicitet

Subakut toxicitet undersöktes hos råttor och hundar. Endokardiella blödningar och myokardiell fibros inträffade i samtliga behandlingsgrupper efter ackumulerad och fraktionerad administrering av milrinon i mängder strax över den terapeutiska dosen.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Oral och intravenös applicering av milrinon till råttor, hundar och apor i terapeutiska doser, eller doser strax över den terapeutiska dosen, leder till myokardiella degenereringar, fibroser och subendokardiella blödningar, speciellt i området kring vänsterkammarens papillärmuskler.

Lesioner i kranskärlen, som kännetecknas av periarterialt ödem och inflammation, observerades enbart hos hundar.

Karcinogenicitet

I långtidsstudier, påvisades ingen tumörproducerande potential hos råttor och mus. Endokardiella blödningar och myokardiell nekros och fibroser sågs hos råttor. Vid den högsta dosen, påvisades myokardiella degenereringar och fibroser hos möss. I magen på möss påvisades nekroser och magsår.

Mutagenicitet

En utförlig in-vitro och in-vivo-test på mutagenicitet gav negativt resultat.

Fertilitet/reproduktionstoxikologi

Milrinon i orala doser upp till 40 gånger den vanliga humana terapeutiska dosen, påverkade inte fertiliteten hos han- och honråttor. Reproduktionstoxikologiska studier med råttor och kaniner gav inte evidens för teratogen mekanism vid doser upp till 10 gånger (oralt) och 2,5 gånger (i.v.) av den vanliga humana terapeutiska dosen.

I en studie över 3 generationer (P, F1, F2 generation) hos råttor som behandlades med milrinon oralt, påvisades ingen påverkan på utvecklingen av djuren och deras reproduktionskapacitet hos mödrarna eller efterkommande, inte ens vid högsta dosen (40 gånger normal human terapeutisk dos).

Embryonal/fetal dos i förhållande till moderns serumkoncentration:

Överföring av milrinon till fostret via placentan dokumenterades i en studie av gravida apor som fick humana terapeutiska doser intravenöst. Förhållandet mellan moderns serumnivåer och fostrets var 4:1.

Juvenila djur

En preklinisk studie utfördes för att klarlägga de ductus-dilaterande effekterna av PDE3-hämmare hos nästan fullgångna råttungar och deras olika effekter hos nästan fullgångna och prematura råttfoster. Postnatal ductus arteriosus-dilatation av milrinon studerades med 3 doser (10, 1 och 0,1 mg/kg). De dilaterande effekterna av milrinon i fetala ductus sammandragen av indometacin studerades genom samtidig administration av milrinon (10, 1 och 0,1 mg/kg) och indometacin (10 mg/kg) till moderråttan vid D21 (nära födsel) och D19 (prematuro). Denna in vivo-studien visade att milrinon inducerar dosberoende dilatation av fetal och postnatal sammandragen ductus arteriosus. Dilaterande effekten var mer potent vid injektion omedelbart efter födsel än vid 1 timme efter födsel. Dessutom har studien visat att den prematura ductus arteriosus är känsligare för milrinon än fullgången ductus arteriosus (4.2, 4.4, 4.8 och 5.2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjölksyra, vattenfri glukos, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Furosemid och bumetanid ska inte ges i samma infusionsledningar som Milnocor då detta kan medföra utfällning vid blandning. Natriumbikarbonat infusionsvätska ska ej användas för spädning.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppnande eller efter spädning med isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i upp till 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden, bör spädningar användas omedelbart. Om de inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före användande av spädningar användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml lösning i en glasampull (typ I) i förpackningar om 5 eller 10 ampuller. Eventuellt

kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Milnocor samt eventuell utspädning är en klar färglös till ljusgul vätska. Läkemedlet ska undersökas visuellt och ska inte användas om den innehåller partiklar eller är missfärgad (se avsnitt 4.2)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34459

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22. Januari 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 25. April 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.07.2021