

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.

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

Milnocor -annos

Ylläpitoinfuusio

Infuusion antonopeus

(µg/kg/min)	(µg/kg/hr)	(ml/kg/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 nestevaatumusten mukaan. Hoidon kesto määräytyy potilaan vasteen mukaan.

Iäkkäät potilaat: Tähänastisen kokemuksen perusteella erityiset annossuositukset 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. Aloitusannos säilyy ennallaan, mutta ylläpitoinfuusion antonopeutta voi olla tarpeen pienentää sen mukaan, kuinka vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma) on kyse (ks. alla oleva taulukko):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Milnocor -annos (µg/kg/min)	Ylläpitoinfuusion antonopeus (kun liuos sisältää 200 µg milrinonia per ml) (ml/kg/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 µg/kg, joka annetaan 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona.
- Laskimonsisäinen jatkoinfuusio: Aloitetaan hemodynaamisen vasteen ja mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumisen mukaan annoksella 0,25–0,75 µg/kg/min, kesto enintään 35 tuntia.

Matalan minuuttivirtauksen oireyhtymää (low cardiac output syndrome) tutkivissa kliinisissä tutkimuksissa imeväisille ja alle 6-vuotiaille lapsille annettiin synnyntänsä sydänsairauden korjaavan kirurgisen toimenpiteen jälkeen 75 µg/kg:n aloitusannos 60 minuuttia kestäväenä infuusiona ja sen jälkeen 0,75 µg/kg/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 nestevaatimusten 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 lyhykestoinen 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 kreatiinipitoisuutta 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 laboratoriotulosten huolellinen seuranta on tarpeen potilailla, joiden verihäiriöiden määrä tai hemoglobiini on laskenut.

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

Infuusio kohdan reaktioista on raportoitu Milnocor käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Siksi infuusio kohtaa 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, sydäniindeksiä, sydämen minuuttitilavuutta, systeemistä verisuonivastusta, keuhkovaltimopainetta ja eteispainetta. Seurattavia laboratoriotuloksia ovat verihäiriöiden määrä, 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 pediatrialla potilailla on merkittävä heikentyminen milrinonipuhdistumassa ja kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia. Kreatiinipuhdistuman arvo, jossa pediatrien potilaiden annostusta on muutettava, ei kuitenkaan ole selvillä. Siksi milrinonin käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Pediatrialle 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. Pediatrialle 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 pediatrialla 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).

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 hypokalemisia 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 valmisteen 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 lievää kohtalaiseen
- Melko Vapina
- harvinainen:

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 katettrin paikalleenasettamiseen. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että milrinonin käyttöön liittyvät rytmihäiriöt ovat harvinaisempia lapsilla kuin aikuisilla.
- Melko Kammiovärinä, rasisurintakipu/rintakipu
- harvinainen:
- Hyvin Kääntyvien kärkien kammiotakykardia
- harvinainen:

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

- Hyvin Bronkospasmi
- harvinainen:

Maksa ja sappi:

- Melko Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset
- harvinainen:

Iho ja ihonalainen kudokset:

- Hyvin Ihoreaktiot, kuten ihottuma
- harvinainen:

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

- Tunteeton: Infuusiokohdan reaktio

Pediatriiset potilaat:

Hermosto:

- Tunteeton: Aivokammioverenvuoto (ks. kohta 4.4)

Syynynäiset 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 pediatrialle potilaille ei vielä ole saatavilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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: fosfodiesteriäin estäjä
ATC-koodi: C01CE02

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.

Inotrooppisina ja vasorelaksoivina pitoisuuksina milrinoni on selektiivinen fosfodiesteriäin-isoentsyymien cAMP 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^+ -ATPaasin toimintaa.

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 kyynärvarresta 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 sydänindeksiin 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 lisää 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 kestävässä 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 Farmakokineetiikka

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. Ultrasentrifigaation 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 pitkittyy munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Aineenvaihdunta ja erittyminen

Ihmisillä milrinoni erittyy pääasiassa virtsaan. Ihmisillä pääasiallisia erittymistuotteita 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 ennenaikaisesti 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 pediatristen 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 urosiirten 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 sydänlihaskiilfibroosia (etenkin papillaarilihasessa ja endokardiaalialueilla).

Subakuutti toksisuus

Subakuuttia toksisuutta tutkittiin rotilla ja koirilla. Koirilla endokardiaalista verenvuotoa ja sydänlihaskiilfibrooseja 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, kiilfibrooseihin ja etenkin vasemman kammion papillaarilihasessa subendokardiaalisiin verenvuotoihin.

Sepel-suonten leesioita, joihin liittyi ääreisvaltimoiden edeemia ja tulehdusta, havaittiin vain koirilla.

Karsinogeenisuus

Pitkäkestoisissa tutkimuksissa rotissa ja hiirissä ei havaittu kasvaimia aiheuttavaa potentiaalia.

Endokardiaalista verenvuotoa ja sydänlihaksen nekroosia ja kiilfibroosia havaittiin rotilla. Korkeinta annosta käytettäessä hiirillä havaittiin sydänlihaksen degeneraatiota ja kiilfibroosia. 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 seerumipitoisuuteen:

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 ennen aikaisten

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

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avaamisen tai isotonisella natriumkloridiliuoksella tai 5 % -glukoosiliuoksella laimennuksen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti käytönaikaiseksi säilyvyydeksi 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

22.01.2018 / 25.04.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.06.2019