

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Milrinon Stragen 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Milrinon Stragen on steriili milrinonilaktaattiliuos, joka vastaa 1 mg milrinonia per ml. Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Milrinon Stragen 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

Milrinon Stragen on tarkoitettu lyhytkestoiseen hoitoon (enintään 35 tuntia):

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

4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimonsisäiseen antoon.

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen antoa, katso kohta 6.6.

Laskimon ulkopuolista antoa on vältettävä. Paikallisen ärsytyksen välttämiseksi on käytettävä mahdollisimman suurta laskimoa. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti milrinonihoidon 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. Infuusionopeus on säädettävä hemodynaamisen vasteen mukaisesti.

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).

Aikuiset:

Milrinon Stragen 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.

Seuraava taulukko sisältää ohjeet ylläpitoannoksen infuusionopeuteen liukselle, joka sisältää milrinonia 200 µg/ml. Liuos valmistetaan lisäämällä 400 ml laimennusnestettä 100 ml:aan injektionestettä (40 ml:aan laimennusnestettä 10 ml:n ampullia kohden tai vastaavasti 80 ml per 20 ml ampulli).

| Ylläpitoannos (mikrog /kg/min) | Ylläpitoinfuusio (mikrog /kg/h) | 200µg/ml antonopeus (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 |

Liuosten 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 pienempi Milrinon Stragen -annos voi olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen on tarpeen. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annosta säädetään perustuen tietoihin potilailta, joilla on vakava 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/1,73m ²) | Ylläpitoannos (mikrog/kg/min) | 200µg/ml antonopeus (ml/kg/hr) |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|
| 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 |

Pediatriiset potilaat

Julkaistuissa tutkimuksissa imeväisille ja lapsille valitut annokset olivat:

- Laskimonsisäinen aloitusannos: 50–75 µg/kg, joka annetaan 30–60 minuutin aikana.

- Jatkuva laskimoinfuusio: Aloitetaan hemodynaamisen vasteen ja mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumisen mukaan annoksella 0,25–0,75 µg/kg/min, enintään 35 tunnin ajan.

Matalan minuuttivirtauksen oireyhtymää (low cardiac output syndrome) tutkivissa kliinisissä tutkimuksissa imeväisille ja alle 6-vuotiaille lapsille annettiin synnyynnäisen 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 merkitsevästi 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 pediatriisille 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).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Vaikea hypovolemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Milrinonia ei suositella käytettäväksi välittömästi akuutin sydäninfarktin jälkeen ennen kuin sen teho ja turvallisuus kyseisessä tilanteessa on varmistettu. Positiivisen inotropin, kuten Milrinon Stragen -valmisteen, 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.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti Milrinon Stragen -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 obstruktiivinen aortta- tai keuhkovaltimoläpän ahtauma tai hypertrofinen subaorttinen ahtauma, ei pidä käyttää milrinonia ahtauman kirurgisen hoidon asemesta. Kuten muutkin inotropisia/vasodilatorisia ominaisuuksia sisältävät lääkkeet, se voi pahentaa virtauksen ahtaumaa näiden sairauksien yhteydessä.

Supraventrikulaarisia ja ventrikulaarisia rytmihäiriöitä on havaittu hoidetuilla korkean riskin omaavassa, Milrinon Stragen -valmisteella hoidetussa potilasryhmässä. Joillakin potilailla on havaittu kammiolisälyöntien lisääntymistä mukaan lukien lyhytkestoinen kammiotakykardia.

Koska monet lääkkeet tai lääkkeiden yhdistelmät voivat lisätä sydämen vajaatoiminnassa jo yleistä rytmihäiriöiden riskiä, milrinonia saavia potilaita tulee seurata tarkasti infuusion aikana **ja infuusio on lopetettava, jos rytmihäiriöitä ilmaantuu.**

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 Milrinon Stragen nopeuttaa hieman johtumista eteis-kammiosolmukkeen tasolla.

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

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

Neste- ja elektrolyyttimuutoksia sekä seerumin kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkoin hoidon aikana. Sydämen minuuttitulavuuden 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 Milrinon Stragen hoitoa tai sen aikana.

Hemoglobiinin laskua, anemia mukaan lukien, havaitaan usein sydämen vajaatoiminnan yhteydessä. Trombosytopenia- tai anemiariskin vuoksi vastaavien laboratoriotulosten huolellinen seuranta on tarpeen potilailla, joiden verihäiriöiden tai hemoglobiini on laskenut.

Kontrolloiduista tutkimuksista, joissa milrinoni-infuusio ylittäisi 48 tuntia, ei ole kokemusta. Infuusio-kohtaan reaktioista on raportoitu laskimonsisäisen milrinonin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Siksi infuusio-kohtaa on seurattava huolellisesti, jotta mahdollinen ekstravasaatio vältetään.

Pediatriset potilaat

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

Vastasyntyneiden avosydänleikkauksen jälkeen Milrinon Stragen -hoidon aikana on seurattava sydämen sykettä ja rytmiä, systeemistä valtimoverenpainetta napavaltimokatetrin tai perifeerisesti asetetun katetrin avulla, keskusvaltimopainetta, sydänindeksiä, sydämen minuuttitulavuutta, 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. Kreatiniinipuhdistuman 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 intraventrikulaarisen verenvuodon riskitekijöitä (eli 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).

Erityiset potilasryhmät:

Iäkkäille potilaille ei ole erityisiä suosituksia (ks. kohta 4.2). Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei ole havaittu ikään liittyviä vaikutuksia. Kontrolloiduissa farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu muutoksia milrinonin farmakokineettisessä profiilissa iäkkäillä.

Milrinon Stragenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Vaikasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien kohdalla annostuksen muuttaminen on tarpeen (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteensopimattomuudet: katso kohta 6.2.

Furosemiidiä tai bumetanidia ei saa antaa milrinonilaktaattia sisältävillä laskimokanyyleilla, koska sekoittuminen aiheuttaa saostumista.

Natriumbikarbonaatti-infuusionestettä ei saa käyttää milrinonin laimennukseen.

Neste- ja elektrolyyttimuutoksia sekä seerumin kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkoin milrinonihoidon aikana. Sydämen minuuttitilavuuden parantuminen ja siitä seurauksena oleva virtsaneritys voi edellyttää diureettiannoksen pienentämistä. Suuren virtsamäärän aiheuttama kaliumin menetys voi altistaa digitalisoituidut potilaat rytmihäiriöille. Tämän vuoksi hypokalemia on korjattava antamalla potilaalle kaliumlisää joko etukäteen tai milrinonihoidon aikana.

Inotrooppisten aineiden samanaikainen käyttö lisää positiivisia inotrooppisia vaikutuksia.

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 Milrinon Stragen -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ks. kohta 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole toteutettu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan 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).

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) | Yleinen ($\geq 1/100$ - $<1/10$) | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/100\ 000$) | Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$) | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|------------------|-------------------------------|------------------------------------|--|--|------------------------------------|--|
| Veri ja imukudos | | | Thrombocytopenia* | | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) | Yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$) | Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, <1/100) | Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, <1/1000) | Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) | Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|---|---|--|--|--|---|---|
| Immuunijärjestelmä | | | | | Anafylaktinen sokki | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | hypokalemia | | | |
| Hermosto: | | Päänsärky, yleensä lievistä kohtalaiseen | Vapina | | | |
| Sydän | | Kammioisälyönnit, lyhyt- tai pitkäkestoinen kammiotakykardia, supraventrikulaariset rytmihäiriöt, hypotensio | Kammioväriä, rasitusrintakipu/rintakipu | | Kääntyvien kärkien kammiotakykardia | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | | | Bronkospasmi | |
| Maksa ja sappi | | | Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset | | | |
| Iho ja ihonalainen kudος | | | | | Ihoreaktiot, kuten ihottuma | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | | | | Infuusiokohdan reaktio |

** Imeväisillä ja lapsilla trombosytopenian riski suureni merkittävästi infuusion keston myötä. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että milrinoniin liittyvä trombosytopenia on yleisempää lapsilla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.4).*

Supraventrikulaaristen tai kammioperäisten rytmihäiriöiden esiintyvyys ei liity milrinonin 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.*

Pediatriset potilaat

Hermosto

Tunte maton: Aivokammioverenvuoto (ks. kohta 4.4)

Synnyynnäiset ja perinnölliset ja geneettiset häiriöt

Tunte maton: 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

0034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Laskimonsisäisesti annetun Milrinon Stragen yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota (vasodilatorisen vaikutuksensa vuoksi) ja sydämen rytmihäiriöitä. Jos näin tapahtuu, Milrinon Stragen 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: Fosfodiesterasiin estäjä, ATC-koodi: C01CE02

Vaikutusmekanismi

Milrinoni on positiivinen inotrooppinen ja vasodilatorinen aine, jolla on vain vähäistä kronotrooppista aktiivisuutta. Se myös parantaa vasemman kammion diastolista rentoutumista.

Se eroaa sekä digitaalisglykosideista, katekolamiineista tai angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjistä rakenteensa ja vaikutusmekanisminsa perusteella.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Milrinoni on selektiivinen fosfodiesterasiin-isoentsyymi III estäjä kardiovaskulaarisessa lihaskudoksessa. Se parantaa hieman johtumista eteis-kammiosolmukkeeseen tasolla, mutta sillä ei ole muita merkittäviä elektrofysiologisia vaikutuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa milrinonin on osoitettu parantavan nopeasti sydämen vajaatoiminnan hemodynaamisia parametreja, kuten sydämen minuuttitulavuutta, systeemistä ja keuhkojen verisuonivastusta, ilman kliinisesti merkittävää vaikutusta sykkeeseen tai sydänlihaksen hapenkulutukseen.

Suonensisäisen milrinonihoidon aikana tapahtuvaan hemodynaamiseen paranemiseen liittyy kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kliininen oirenmukainen paraneminen mitattuna New York Heart Associationin luokituksen muutoksella.

Pediatriiset potilaat

Kirjallisuuskatsaus tunnisti 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.

Joissakin tutkimuksissa tutkittiin milrinonin käyttöä lapsipotilailla, joilla oli ei-hyperdynaaminen septinen sokki (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); milrinonin vaikutus ohitusleikkauksen jälkeiseen keuhkoverenpaineeseen Fallot-korjauksen tetralogian jälkeen (Chu et al., 2000); typpioksidin ja milrinonin yhteisvaikutus keuhkojen verenkiertoon Fontan-tyyppisen toimenpiteen jälkeen (Cai et al., 2008).

Näiden tutkimusten tulokset eivät olleet vakuuttavia. Siksi milrinonin käyttöä näissä käyttöaiheissa ei voida suositella.

5.2 Farmakokineetiikka

Proteiineihin sitoutumista käsittelevät in vitro -tutkimukset osoittivat, että 70–91 % milrinonista sitoutuu proteiineihin terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina. 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 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 infuusio, lääkaineen 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 plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala injektioiden jälkeen oli merkittävästi riippuvainen annoksesta. Ultrasentrifugoinnin 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 munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteeseen, terveisiin henkilöihin verrattuna. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma = 0–30 ml/min) sairastavilta potilailta saadut tiedot osoittivat, että terminaalinen eliminaation puoliintumisaika pitkittyy munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

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 % annoksesta erittyy ensimmäisen kahden tunnin aikana lääkkeenannosta, ja noin 90 % kahdeksan ensimmäisen tunnin aikana. 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 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 avosydänleikkauksen jälkeen, milrinonin jakautumistilavuus oli 0,35–0,9 litraa/kg eikä ikäryhmien välillä ollut merkittävää eroa. Kun hyvin enenaikaisesti 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 milrinoni-annos, jolla saavutetaan farmakodynaamisen tehon raja-arvon ylittävä plasmapitoisuus, oli korkeampi kuin aikuisilla, kun taas sama optimaalinen annos keskosille näytti olevan matalampi kuin lapsille.

Avoimien 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 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 fraktioituneen annon jälkeen, kun annoskoko ylitti hieman 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 edeemia 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 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 PDE 3 estäjien valtimotiehyttä laajentavia vaikutuksia lähes täysiaikaisilla rotanpoikasilla ja sitä, kuinka vaikutukset eroavat lähes täysiaikaisten ja enneaikaisten 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 (enneaikainen). 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 enneaikaisen 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, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

Seuraavia vaikuttavia aineita tai liuoksia käyttökuntoon saattamiseen/laimennusta varten ei saa antaa samanaikaisesti:

Furosemiidiä tai bumetanidia ei saa antaa milrinonilaktaattia sisältävillä laskimokanyyleilla, koska sekoittuminen aiheuttaa saostumista.

Natriumbikarbonaatti-infuusioionestettä ei saa käyttää laimennukseen.

Muita lääkkeitä ei saa sekoittaa Milrinon Stragen -valmisteen kanssa ennen kuin yhteensopivuustietoja on saatavilla.

6.3 Kesto aika

3 vuotta avaamattomana.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 72 tuntia huoneenlämmössä (15–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia (2 °C–8 °C:ssa), ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita (katso kohta 6.3).

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

10 ml ja 20 ml värittömät tyypin 1 lasiampullit, pakattuna 10 kappaleen laatikoihin.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusioliuokset, jotka on laimennettu suositusten mukaisesti natriumkloridilla 4,5 mg/ml (0,45 %), natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %) tai glukosilla 50 mg/ml (5 %), tulee valmistaa juuri ennen käyttöä. Vain kertakäyttöön.

Laimennettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørgade 8C
3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43265

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.09.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Milrinon Stragen 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Milrinon Stragen är en steril lösning med milrinonlaktat motsvarande 1 mg milrinon per ml. Hjälppämnerna med känd effekt: Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos och är därmed näst intill "natriumfritt".

För fullständig förteckning över hjälppämnerna, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning. Klar, färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Milrinon Stragen 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

Milrinon Stragen är indicerat för korttidsbehandling (upp till 35 timmar) vid:

- Allvarlig hjärtsvikt som inte svarar på konventionell underhållsbehandling (glykosider, diuretika, vasodilatorer och/eller ACE-hämmare (Angiotensin Converting Enzyme)).
- Akut hjärtsvikt, inklusive tillstånd med låg minutvolym efter hjärtkirurgi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast för intravenös administrering.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Extravenös administrering måste undvikas. För att undvika lokal irritation ska en så stor ven som möjligt användas. Vid behandling med milrinon ska patienten övervakas noggrant avseende blodtryck, puls, klinisk status, EKG, vätske- och elektrolytbalans och njurfunktion (dvs. serumkreatinin).

Utrustning för akut behandling av eventuella negativa effekter på hjärtat (t ex livshotande ventrikulära arytmier) ska finnas tillgänglig. Infusionshastigheten ska anpassas efter det hemodynamiska svaret.

Behandlingstiden beror på det kliniska svaret. Behandlingstiden får inte överstiga 48 timmar eftersom det saknas bevis för säkerhet och effekt vid långtidsbehandling av hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Milrinon Stragen ska ges som en laddningsdos 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.

Tabellen nedan visar rekommenderade infusionshastigheter vid underhållsinfusion av en lösning med milrinon 200µg/ml som blandats genom att 400 ml spädningsvätska tillsatts per 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning (40 ml spädningsvätska till en 10 ml-ampull, eller 80 ml spädningsvätska till en 20 ml-ampull).

| Underhållsdos (mikrogram /kg/min) | Underhållsinfusion (mikrogram /kg/tim) | 200 µg/ml Infusionshastighet (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 |

Lösningar av olika koncentrationer kan användas, beroende på patientens behov av vätska. 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 nedsatt hos äldre patienter, och i sådana fall kan lägre doser krävas.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering krävs. Dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion baseras på data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion men utan hjärtsvikt, som visar signifikant ökning av den terminala elimineringshalveringstiden för milrinon. Laddningsdosen påverkas inte, men infusionshastigheten för underhållsbehandlingen kan behöva sänkas beroende på hur svårt nedsatt njurfunktionen är (kreatininclearance) (se tabell nedan):

| Kreatininclearance (ml/min/1,73m ²) | Underhållsdos (mikrogram/kg/min) | 200 µg/ml Infusionshastighet (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 |

Pediatrik population

I publicerade studier valdes följande doser för spädbarn och barn:

- Intravenös laddningsdos: 50 till 75 µg/kg administrerat över 30 till 60 minuter.
- Intravenös kontinuerlig infusion: Initieras på basis av det hemodynamiska svaret och eventuell uppkomst av biverkningar, mellan 0,25 och 0,75µg/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, innebar en laddningsdos på 75µg/kg under 60 minuter åtföljt av en 0,75µg/kg/min-infusion under 35 timmar en signifikant minskad risk 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 (mer information finns i avsnitt 4.4).

Öppen ductus arteriosus

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår hypovolemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Milrinon rekommenderas inte omedelbart efter den akuta fasen av hjärtinfarkt förrän säkerhet och effekt har etablerats. Användning av positivt inotropa läkemedel som Milrinon Stragen 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 ska milrinon användas med försiktighet under den akuta fasen av hjärtinfarkt.

Vid behandling med Milrinon Stragen ska patienten övervakas noggrant avseende blodtryck, puls, klinisk status, EKG, vätske- och elektrolytbalans och njurfunktion (dvs. serumkreatinin). 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 pulmonalisklaffsjukdom eller hypertrofisk subaortstenos bör milrinon inte användas i stället för kirurgisk behandling av obstruktionen. I likhet med andra läkemedel med inotropa eller vasodilaterande effekter kan milrinon förvärra symtomen vid dessa tillstånd.

Supraventrikulära och ventrikulära arytmier har observerats i högriskpopulationer som behandlats med milrinon. Hos vissa patienter har en ökad ventrikulär ektopi inklusive icke-ihållande kammartakykardi observerats. Hjärtsvikt medför en risk för arytmier, och denna risk kan förvärras av många läkemedel eller kombinationer av läkemedel. Patienter som behandlas med milrinon ska därför övervakas noggrant under infusionen **och infusionen ska avbrytas om arytmier uppstår.**

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 Stragen ger en liten förstärkning av överledningen i AV-knutan.

Milrinon Stragen kan framkalla hypotension som en följd av dess käravidgande aktivitet. Därför bör försiktighet iaktas då Milrinon Stragen ges till patienter som är hypotensiva före behandling. Hos patienter som uppvisar kraftig blodtryckssänkning efter administrering av Milrinon Stragen ska behandlingen avbrytas tills den blodtryckssänkande effekten har avtagit, och sedan återupptas (om det behövs) med en lägre infusionshastighet.

Om tidigare kraftfull behandling med diuretika misstänks ha orsakat en signifikant minskning av hjärtats fyllnadstryck, bör milrinon administreras med försiktighet samtidigt som blodtryck, hjärtfrekvens och andra kliniskt relevanta symtom övervakas.

Vätske- och elektrolytförändringar liksom serumkreatininnivåer bör övervakas noggrant 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 före eller under användningen av Milrinon Stragen.

Sänkta hemoglobinvärden, 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 från kontrollerade kliniska prövningar av infusion av milrinon under längre perioder än 48 timmar. Fall av reaktioner på infusionsstället har rapporterats vid intravenös behandling med milrinon (se avsnitt 4.8). Infusionsstället ska därför övervakas noggrant för att undvika eventuell extravasering.

Pediatriisk population

Följande ska tas i beaktande utöver det som nämns under Varningar och försiktighet för vuxna: Nyfödda som genomgått öppen hjärtkirurgi under behandling med Milrinon Stragen 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. De laboratorievärden som ska följas upp är trombocytantal, serumkalium samt lever- och njurfunktionsvärden.

Hur ofta utvärderingen ska ske bestäms av baslinjevärdena, och det är nödvändigt att utvärdera spädbarnets svar på förändringar i terapin.

Litteratur har visat att hos pediatriiska 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 pediatriiska patienter.

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

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

Försiktighet ska iaktas hos nyfödda med riskfaktorer för intraventrikulär blödning (t ex prematurt födda barn, barn med låg födelsevikt) eftersom milrinon kan inducera trombocytopeni. I kliniska studier med pediatriiska 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 pediatriiska populationen. Om användning av milrinon är önskvärd hos för tidigt födda eller spädbarn som löper risk för eller har öppen ductus arteriosus, måste det terapeutiska behovet därför vägas mot potentiella risker (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.2 och 5.3).

Särskilda patientgrupper

Det finns inga särskilda rekommendationer för äldre patienter (se avsnitt 4.2). Ingen åldersrelaterad effekt på biverkningsfrekvensen har observerats. Kontrollerade farmakokinetiska studier har inte påvisat förändringar i farmakokinetiken för milrinon hos äldre.

Milrinon Stragen ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inkompatibiliteter: Se avsnitt 6.2.

Furosemid och bumetanid ska inte ges i samma infusionsledningar som milrinonlaktat, eftersom det kan medföra utfällning.

Infusionsvätska med natriumbikarbonat ska inte användas för spädning av milrinon.

Vätske- och elektrolytförändringar liksom serumkreatininnivåer bör övervakas noggrant under behandling med milrinon. 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 före eller under användningen av milrinon.

Samtidig administrering av inotropa läkemedel förstärker de positivt inotropa effekterna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Även om djurstudier inte har gett bevis på läkemedelsinducerad fosterskada eller andra skadliga effekter på reproduktionsfunktionen, så har inte säkerheten hos milrinon vid graviditet fastställts.

Milrinon 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 måste fattas om huruvida amningen ska avbrytas eller behandlingen med Milrinon Stragen ska avslutas, med beaktande av såväl de fördelar som amning innebär för barnet som de fördelar som behandlingen innebär för kvinnan.

Fertilitet

Se avsnitt 5.3

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna förtecknas här efter organsystem och frekvens, 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 från tillgängliga data).

| Klassificering av organsystem | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) | Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|-------------------------------------|--------------------------------|--|---|--|------------------------------------|--|
| Blodet och lymfsystemet: | | | Trombocytopeni* | | | |
| Immunsystemet: | | | | | Anafylaktisk chock | |
| Metabolism och nutrition: | | | hypokalemi | | | |
| Centrala och perifera nervsystemet: | | Huvudvärk, vanligtvis lindrig till måttlig | Darrningar | | | |
| Hjärtat: | | Ventrikulär ektopisk aktivitet Ventrikulär takykardi (icke-ihållande eller ihållande) Supraventrikulära arytmier Hypotoni | Ventrikelflimmer Angina/bröstsmärta | | Torsades de pointes | |

| Klassificering av organsystem | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) | Sällsynna ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$) | Mycket sällsynna ($< 1/10000$) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|--|--------------------------------|--|---|--|----------------------------------|--|
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: | | | | | Bronkospasm | |
| Lever och gallvägar: | | | Avvikande leverfunktion svården | | | |
| Hud och subkutan vävnad: | | | | | Hudreaktioner, som utslag | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället: | | | | | | Reaktioner vid injektionsstället |

**Hos spädbarn och barn ökade risken för trombocytopeni signifikant med infusionstiden. Kliniska data tyder på att milrinonrelaterad trombocytopeni är vanligare hos barn än hos vuxna (se avsnitt 4.4).*

Inget samband har kunnat fastställas mellan incidensen av supraventrikulära eller ventrikulära arytmier och plasmanivån av milrinon. Livshotande arytmier är ofta associerade med vissa underliggande faktorer som befintliga arytmier, metaboliska störningar (t ex hypokalemi), digitalisöverdosering eller kateterisering. *Kliniska data tyder på att milrinonrelaterade arytmier är mindre vanliga hos barn än hos vuxna.*

Pediatrisk population

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: intraventrikulär blödning (se avsnitt 4.4)

Medfödda och/eller genetiska störningar

Ingen känd frekvens: öppen ductus arteriosus*** (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.2 och 5.3)

***De kritiska konsekvenserna av öppen ductus arteriosus är relaterade till en kombination av pulmonell övercirkulation med åtföljande lungödem och blödning samt reducerad organperfusion med åtföljande intraventrikulär blödning och nekrotiserande enterokolit med möjlig fatal utgång, enligt litteraturen.

Långtidsdata avseende säkerhet i pediatrisk population är 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Överdosis av intravenöst Milrinon Stragen kan medföra hypotension (pga dess vasodilaterande effekt) och hjärtarytmier. Om detta inträffar ska administreringen av Milrinon Stragen minskas eller avbrytas tillfälligt till 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: HJÄRTSTIMULERANDE MEDEL, EXKL. HJÄRTGLYKOSIDER;
fosfodiesterashämmare
ATC-kod: C01CE02

Verkningsmekanism

Milrinon är en positivt inotrop och kärldilaterande substans med liten kronotrop effekt. Dessutom ger substansen förbättrad diastolisk vänsterkammerrelaxation.

Substansen skiljer sig från digitalisglykosider, katekolaminer och ACE-hämmare beträffande struktur och verkningsmekanism.

Farmakodynamisk effekt

Milrinon hämmar selektivt fosfodiesteras fraktion III i hjärt- och kärlmuskulatur. Substansen ger en liten förstärkning av överledningen i AV-knutan men har inga andra signifikanta elektrofysiologiska effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier har visat att milrinon kan ge snabba förbättringar av hemodynamiska parametrar vid hjärtsvikt, inklusive hjärtminutvolym, lungornas kapillära inkilningstryck och kärlmotstånd, utan kliniskt signifikanta effekter på hjärtfrekvensen eller syrekonsumtionen i hjärtmuskeln.

Hemodynamisk förbättring under intravenös behandling med milrinon åtföljs av förbättring av de kliniska symtomen på hjärtsvikt, mätt som förändring av NYHA-klassificering (New York Heart Association).

Pediatrik 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 µg/kg administrerat under 30-60 minuter följt av en intravenös kontinuerlig infusion om 0,25 till 0,75 µg/kg/min under en tidsperiod på upp till 35 timmar. I dessa studier visades milrinon kunna ge en ökning av hjärtminutvolymen, en minskning av hjärtfyllnadstrycket och minskning i systemiskt och pulmonellt kärlmotstånd, 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.

Studier har även gjorts rörande användningen av milrinon till pediatrika patienter med icke hyperdynamisk septisk chock (Barton et al., 1996, Lindsay et al., 1998), effekten av milrinon på postbypass pulmonär hypertension efter återställande av Fallots tetrad (Chu et al., 2000), samt den kombinerade effekten av kväveoxid och milrinon på pulmonär cirkulation efter procedur av Fontan-typ (Cai et al., 2008).

Resultaten av dessa studier var inte entydiga. Därför kan användning av milrinon inte rekommenderas vid dessa indikationer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

In vitro-proteinbindningsanalyser visar att 70-91 % av milrinon är proteinbundet (beroende på vilken analysmetod som används) vid terapeutiskt relevanta plasmakoncentrationer. Sex till tolv timmar efter en kontinuerlig underhållsinfusion på 0,50 mikrogram/kilo kroppsvikt/minut, är steady-state plasmakoncentrationer av milrinon ca 200 ng/ml.

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

Efter att patienter med hjärtsvikt fått intravenösa injektioner på mellan 0,20 mikrogram/kilo kroppsvikt och 0,7 mikrogram/kilo kroppsvikt, hade substansen en distributionsvolym på cirka 0,45 l/kg kroppsvikt, en genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid på 2,4 timmar och clearance på 0,14 l/kg/timme. Dessa farmakokinetiska parametrar var inte dosberoende. Omvänt var ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan efter injektionerna signifikant dosberoende. Genom ultracentrifugering visades att milrinon var bundet upp till 70 % till humana plasmaproteiner vid plasmakoncentrationer mellan 70 och 400 nanogram/ml.

Hos patienter med hjärtsvikt var både clearance och halveringstid förlängd i enlighet med deras nedsatta njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance = 0-30 ml/min) visade att den terminala elimineringshalveringstiden 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: cirka 60 % av dosen återfinns i urinen inom de första två timmarna efter administrering, och cirka 90 % 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 denna 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 av 0,5 till 0,75 µg/kg/min, cirka 100 till 300 ng/ml.

Efter intravenös infusion av 0,5 till 0,75 µg/kg/min till nyfödda, spädbarn och barn efter öppen hjärtkirurgi har milrinon en distributionsvolym på mellan 0,35 och 0,9 liter/kg, utan någon signifikant skillnad mellan åldersgrupper. Efter intravenös infusion av 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 har visat att clearance ökar med stigande ålder i pediatrik population. Spädbarn har signifikant lägre clearance än barn (3,4 till 3,8 ml/kg/min respektive 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 drogts 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 barn 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 indikerar att vätskeöverbelastningen och de hemodynamiska förändringar som är förenade med öppen ductus arteriosus kan påverka distributionen och utsöndringen av milrinon (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Efter oral administrering är LD₅₀ 137 mg/kg för hanmöss respektive 170 mg/kg för honmöss, medan LD₅₀ för råttor är 91 mg/kg för hanråttor respektive 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. Hos hundar inträffade endokardiella blödningar och myokardiell fibros 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, ledde till myokardiella degenereringar och fibroser, samt 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 degenerationer och fibroser hos möss. I magen på möss påvisades nekroser och magsår.

Mutagenicitet

Ett utförligt 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 honmöss.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kanin gav inte evidens för någon teratogen mekanism vid doser upp till 10 gånger (oralt) och 2,5 gånger (intravenöst) den vanliga humana terapeutiska dosen.

I en studie över 3 generationer (P, F1, F2 generation) av råttor som behandlades med milrinon oralt påvisades ingen påverkan på utvecklingen av djuren och deras reproduktionskapacitet hos vare sig mödrarna eller efterkommande, inte ens vid den 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 rättungar och deras olika effekter hos nästan fullgångna och prematura rättfoster. Postnatal ductus arteriosus-dilatation av milrinon studerades med 3 doser (10, 1 respektive 0,1 mg/kg).

De dilaterande effekterna av milrinon i fetala ductus sammandragen av indometacin studerades genom samtidig administration av milrinon (10, 1 respektive 0,1 mg/kg) och indometacin (10 mg/kg) till moderrättan vid D21 (nära födsel) och D19 (prematuro). Denna in vivo-studie visade att milrinon inducerar dosberoende dilatation av fetal och postnatal sammandragen ductus arteriosus. Den dilaterande effekten var mer potent vid injektion omedelbart efter födseln än vid 1 timme efter födseln. Dessutom visade studien att den prematura ductus arteriosus är känsligare för milrinon än en fullgången ductus arteriosus (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjölksyra, vattenfri glukos, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Det här läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

Följande aktiva substanser eller vätskor för rekonstituering/spädning ska inte administreras samtidigt: Furosemid och bumetanid ska inte ges i samma infusionsledningar som milrinonlaktat eftersom det leder till utfällning.

Infusionsvätska med natriumbikarbonat får inte användas för spädning av milrinon.

Andra läkemedel ska inte blandas med Milrinon Stragen förrän ytterligare kompatibilitetsdata är tillgängliga.

6.3 Hållbarhet

3 år (öppnad).

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 72 timmar vid rumstemperatur (15-25 °C) eller i kylskåp (2-8 °C).

Av mikrobiologiska skäl bör spädningar användas omedelbart. Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, om inte spädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar (se avsnitt 6.3).

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa glasampuller (typ 1) med 10 ml respektive 20 ml, förpackade i kartonger om 10 st. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionslösningar som späds enligt rekommendationen med 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 9 mg/ml (0,9 %) koksaltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos ska beredas omedelbart före användning. Endast för engångsbruk.

Den utspädda lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43265

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.09.2024