

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Milnocor 1 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg milrinon.

Hver ampulle med 10 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg milrinon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til blekgul væske med en pH på 3,2–4,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Milnocor skal brukes til korttidsbehandling (48 timer) av alvorlig kongestiv hjertesvikt som ikke responderer på konvensjonell vedlikeholdsbehandling (glykosider, diuretika, vasodilatatorer og/eller ACE-hemmere (angiotensin-konverterende enzym)).

Barn

I en pediatrikisk populasjon skal Milnocor brukes til kortvarig behandling (opptil 35 timer) av alvorlig kongestiv hjertesvikt som ikke responderer på konvensjonell vedlikeholdsbehandling (glykosider, diuretika, vasodilatatorer og/eller ACE-hemmere (angiotensin-konverterende enzym)), og til kortvarig behandling (opptil 35 timer) av pediatrikiske pasienter med akutt hjertesvikt, inkludert lavt minuttvolum etter hjertekirurgi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Nøye overvåking bør opprettholdes under milrinonbehandling, inkludert blodtrykk, hjerterefrekvens, klinisk tilstand, EKG, væskebalanse, elektrolytter og nyrefunksjon (dvs. serumkreatinin) (se pkt. 4.4).

Det må finnes tilgjengelig utstyr til akutt behandling av potensielle negative effekter på hjertet (f.eks. livstruende ventrikelarytmier).

Infusjonshastigheten må justeres i henhold til hemodynamisk respons.

Voksne: Milnocor bør gis som en støtdose på 50 µg/kg administrert over en periode på 10 minutter, vanligvis etterfulgt av en kontinuerlig infusjon av en dosering titrert mellom 0,375 µg/kg/min og 0,75 µg/kg/min (standard 0,5 µg/kg/min) i henhold til hemodynamisk og klinisk respons og mulig utbrudd av bivirkninger som hypotensjon og arytmier.

Den totale dosen bør ikke overstige 1,13 mg/kg/dag, noe som tilsvarer en infusjonshastighet på 45,0 µg/kg/time.

Følgende gir en veiledning til vedlikeholdsinfusjonshastigheten basert på en oppløsning som inneholder milrinon 200 µg/ml fremstilt ved tilsetting av 40 ml fortynningsmiddel per 10 ml ampulle. 0,9 % (9 mg/ml) saltvannsoppløsning eller 5 % (50 mg/ml) glukose kan brukes som fortynningsmidler.

Milnocor -dose

Vedlikeholdsinfusjon

Infusjonshastighet

(µg/kg/min)	(µg/kg/time)	(ml/kg/time)
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

Løsninger av ulike konsentrasjoner kan brukes i henhold til pasientens væskebehov. Behandlingsvarigheten bør avhenge av hvordan pasienten responderer.

Eldre: Erfaringer så langt antyder at det ikke er behov for spesielle doseringsanbefalinger hos pasienter med normal nyrefunksjon. Nyreclearance kan bli redusert hos eldre pasienter, og lavere Milnecor -doser kan være nødvendig i slike tilfeller.

Nedsatt nyrefunksjon: Krever dosejustering. Dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er basert på data fra pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men uten kongestiv hjertesvikt, som viser signifikant økning i den terminale halveringstiden for milrinon. Støtdosen påvirkes ikke, men en reduksjon i vedlikeholdsinfusjonshastighetene kan være nødvendig avhengig av alvorlighetsgraden (kreatininclearance) av den nedsatte nyrefunksjonen (se tabell nedenfor):

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Milnecor -dose (µg/kg/min)	Vedlikeholdsinfusjonshastighet (for en oppløsning som inneholder 200 µg milrinon per ml) (ml/kg/time)
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 populasjon:

I publiserte studier var utvalgte doser for spedbarn og barn:

- Intravenøs støtdose: 50 til 75 µg/kg administrert over 30 til 60 minutter.
- Intravenøs kontinuerlig infusjon: Skal startes på grunnlag av hemodynamisk respons og mulig utbrudd av bivirkninger på mellom 0,25 og 0,75 µg/kg/min i en periode på opptil 35 timer.

I kliniske studier av lavt minuttvolum-syndrom hos spedbarn og barn under 6 år etter korrigerende kirurgi for medfødt hjertesykdom ble det gitt en støtdose på 75 µg/kg over 60 minutter etterfulgt av en infusjon på 0,75 µg/kg/min over 35 timer, noe som signifikant reduserte risikoen for utvikling av lavt minuttvolum-syndrom.

Resultater fra farmakokinetiske studier (se pkt. 5.2) må tas med i vurderingen.

Nedsatt nyrefunksjon:

På grunn av manglende data anbefales ikke bruk av milrinon hos barn med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon).

Patent ductus arteriosus:

Hvis man ønsker å bruke milrinon hos premature spedbarn eller terminbarn med risiko for / som har patent ductus arteriosus, må behovet for behandling veies opp mot potensiell risiko (se pkt. 4.4, 4.8, 5.2 og 5.3).

Administrasjonsmåte

Til langsom intravenøs administrasjon. Bruk en så stor blodåre som mulig for å unngå lokal irritasjon. Ekstravaskulær injeksjon må unngås.

Milnocor skal ikke blandes med andre fortynningsmidler, som angitt ovenfor (se pkt. 6.2). Løsninger av ulike konsentrasjoner kan brukes i henhold til pasientens væskebehov. Etter fortynning er løsningen en klar, fargeløs til blekgul væske.

Varigheten av behandlingen bør avhenge av pasientens respons, men bør ikke overstige 48 timer på grunn av manglende dokumentasjon på sikkerhet og effekt ved langtidsbehandling av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor milrinon (virkestoffet) eller overfor noen av hjelpestoffene til Milnocor (se pkt. 6.1).

Alvorlig hypovolemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nøye overvåking bør opprettholdes under behandling med Milnocor, inkludert blodtrykk, hjerterefrekvens, klinisk tilstand, EKG, væskebalanse, elektrolytter og nyrefunksjon (dvs. serumkreatinin). Det må finnes tilgjengelig utstyr til akutt behandling av eventuelle negative effekter på hjertet (f.eks. livstruende ventrikkelarytmier).

Milrinon skal ikke brukes i stedet for kirurgisk behandling av obstruksjonen hos pasienter med alvorlig obstruktiv sykdom i aorta eller lungeklaffen eller pasienter som har hypertrofisk subaortisk stenose (KMP). I likhet med andre legemidler med inotrope eller vasodilaterende effekter kan milrinon forverre obstruksjonen i slike situasjoner.

Milrinon anbefales ikke umiddelbart etter akutt hjerteinfarkt inntil sikkerhet og effekt er etablert i denne situasjonen. Bruk av positive inotrope legemidler som milrinon i den akutte fasen etter hjerteinfarkt kan føre til en uønsket økning i oksygenforbruket i hjertermuskelen (MVO₂). Man må være ekstra forsiktig hos pasienter i den akutte fasen av hjerteinfarkt, selv om milrinon ikke øker MVO₂ hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

Det finnes en mulighet for økt ventrikulær responsrate hos pasienter med atrieflutter eller atrieflimmer. Hos disse pasientene bør man vurdere digitalisering eller behandling med andre legemidler i forkant for å forlenge den atrioventrikulære overledningstiden, fordi milrinon gir en liten forsterkning av overledningen i AV-knuten.

Supraventrikulære og ventrikulære arytmier er observert i høyrisikopopulasjonen behandlet med milrinon. Hos enkelte pasienter er det observert en økning i ventrikulær ektopi, inkludert ikke-vedvarende ventrikulær takykardi.

Pasientene, spesielt de som har komplekse ventrikulære arytmier, bør derfor overvåkes kontinuerlig med EKG og klinisk under Milnocor-behandlingen, og doseringen bør justeres nøye.

Hvis det er mistanke om at tidligere intensiv behandling med diuretika kan ha forårsaket signifikant reduksjon i hjertets fyllingstrykk, bør Milnocor administreres forsiktig under overvåking av blodtrykk, hjerterefrekvens og klinisk symptomatologi.

Væske- og elektrolyttforandringer, samt serumkreatininnivåer, må overvåkes nøye under behandlingen. Hvis minuttvolumet forbedres med påfølgende diurese, kan det være behov for en reduksjon i diuretikadosen.

Kaliumtap på grunn av overdreven diurese kan gjøre digitaliserte pasienter predisponert for arytmier. Derfor bør hypokalemi korrigeres med kaliumtilskudd før eller under bruk av Milnocor.

Milrinon kan indusere hypotensjon som følge av vasodilatorisk aktivitet, og man bør derfor være forsiktig når Milnocor administreres til pasienter som er hypotensive før behandling. Hos pasienter som får mye lavere blodtrykk etter milrinonadministrasjon, bør behandlingen seponeres til den hypotensive effekten er løst og deretter om nødvendig gjenopptas ved en lavere infusjonshastighet.

Reduksjon av hemoglobin, inkludert anemi, skjer ofte i forbindelse med hjertesvikt. På grunn av risikoen for trombocytopeni eller anemi må tilhørende laboratorieparametere overvåkes nøye hos pasienter med redusert antall blodplater og nedsatt hemoglobin.

Det finnes ingen erfaring fra kontrollerte studier med infusjoner av milrinon i tidsperioder som overstiger 48 timer.

Tilfeller av reaksjoner på infusjonsstedet er rapportert med Milnocor (se pkt. 4.8). Dermed bør nøye overvåking av infusjonsstedet opprettholdes for å unngå mulig ekstravasasjon.

Milnocor skal ikke gis til pasienter med sjelden glukose-galaktosemalabsorpsjon.

Pediatrik populasjon:

Følgende bør vurderes i tillegg til advarslene og forholdsreglene som er beskrevet for voksne:

Hos nyfødte skal overvåkingen omfatte hjerterefrekvens og puls, systemisk arterielt blodtrykk via navlearteriekateter eller perifert kateter, sentralt venetrykk, hjerteindeks, minuttvolum, systemisk vaskulær motstand, lungearterietrykk og atrietrykk. Følgende laboratorieverdier er viktige å følge med på: antall blodplater, serumkalium, leverfunksjon og nyrefunksjon.

Hvor ofte verdiene skal vurderes, bestemmes av baselineverdier, og det er nødvendig å evaluere den nyfødtes respons på endringer i behandlingen.

Litteraturen viser at hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon var det en markert reduksjon i milrinonclearance og klinisk signifikante bivirkninger, men det er fortsatt ikke klart ved hvilket spesifikt nivå for kreatininclearance dosen må justeres hos pediatriske pasienter. Derfor anbefales ikke bruk av milrinon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Hos pediatriske pasienter skal milrinon bare igangsettes dersom pasienten er hemodynamisk stabil.

Vær forsiktig ved bruk hos nyfødte med risikofaktorer for intraventrikulær blødning (dvs. premature spedbarn, lav fødselsvekt), fordi milrinon kan indusere trombocytopeni. I kliniske studier hos pediatriske pasienter økte risikoen for trombocytopeni signifikant med infusjonsvarigheten. Kliniske data tyder på at milrinonrelatert trombocytopeni er vanligere hos barn enn hos voksne (se pkt. 4.8).

I kliniske studier syntes milrinon å sakke ned lukkingen av ductus arteriosus i den pediatriske populasjonen. Så hvis man ønsker å bruke milrinon hos premature spedbarn eller terminbarn med risiko for / som har patent ductus arteriosus, må behovet for behandling veies opp mot potensiell risiko (se pkt. 4.2, 4.8, 5.2 og 5.3).

Bruk hos eldre:

Det er ingen spesielle doseringsanbefalinger for eldre pasienter. Ingen aldersrelaterte effekter på forekomsten av bivirkninger er observert. Kontrollerte farmakokinetiske studier har ikke vist endringer i milrinons farmakokinetiske profil hos eldre.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er dosejustering nødvendig (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Væske- og elektrolyttforandringer, samt serumkreatininnivåer, må overvåkes nøye under behandlingen med milrinon. Milrinon og diuretika kan forsterke hverandres effekt. Forsterkede diuretiske og hypokalemiske

effekter er observert. Hvis minuttvolum forbedres med påfølgende diurese, kan det være nødvendig med en reduksjon i dosen diuretika. Kaliumtap på grunn av overdreven diurese kan gjøre digitaliserte pasienter predisponert for arytmier. Derfor bør hypokalemi korrigeres med kaliumtilskudd før eller under bruk av milrinon.

Hvis inotrope midler (f.eks. dobutamin) administreres samtidig, kan de positive inotrope effektene forsterkes.

Se pkt. 6.2 om uforlikeligheter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Selv om dyrestudier ikke har gitt noen dokumentasjon på legemiddelfremkalte fosterskader eller andre skadelige effekter på reproduksjonsfunksjonen, er sikkerheten til milrinon i svangerskap hos mennesker ennå ikke fastslått. Det bør kun brukes i svangerskapet hvis mulige fordeler veier opp for mulig risiko for fosteret.

Amming:

Det foreligger ingen data om utskilling av milrinon i morsmelken hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Milnocor skal seponeres.

Fertilitet:

Se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er angitt etter MedDRA-systemets organklasse og frekvens ved bruk av følgende konvensjon:

- svært vanlige ($\geq 1/10$)
- vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

- Mindre vanlige: Trombocytopeni
- Ikke kjent: Reduksjon av antall røde blodlegemer og/eller hemoglobinkonsentrasjon

Forstyrrelser i immunsystemet:

- Svært sjeldne: Anafylaktisk sjokk

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

- Mindre vanlige: Hypokalemi

Nevrologiske sykdommer:

- Vanlige: Hodepine, vanligvis mild til moderat alvorlighetsgrad
- Mindre vanlige: Skjelving

Hjertesykdommer:

- Vanlige: Ventrikulær ektopisk aktivitet, ikke-vedvarende eller vedvarende ventrikulær takykardi, supraventrikulære arytmier ¹, hypotensjon
¹ Forekomsten av arytmier har ikke vært relatert til dose eller plasmanivåer av milrinon. Livstruende arytmier er ofte forbundet med underliggende risikofaktorer som for eksempel eksisterende arytmier, metabolske abnormaliteter (f.eks. hypokalemi), økte digoksinnivåer i serum eller kateterisering. Kliniske data tyder på at milrinonrelaterte arytmier er mindre vanlig hos barn enn hos voksne.
- Mindre vanlige: Ventrikkelflimmer, angina/brystsmerter
- Svært sjeldne: Torsades de pointes

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

- Svært sjeldne: Bronkospasme

Sykdommer i lever og galleveier:

- Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonstester

Hud og underhudssykdommer:

- Svært sjeldne: Hudreaksjoner som utslett

Generelle forstyrrelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

- Ikke kjent: Reaksjon på injeksjonsstedet

Pediatrisk populasjon:

Nevrologiske sykdommer:

- Ikke kjent: Intraventrikulær blødning (se pkt. 4.4).

Medfødte og familiære/genetiske sykdommer:

- Ikke kjent: Patent ductus arteriosus (se pkt. 4.2, 4.4, 5.2 og 5.3).
De alvorlige konsekvensene av patent ductus arteriosus er knyttet til en kombinasjon av pulmonal oversirkulasjon med påfølgende lungeødem og blødning og redusert organperfusjon med påfølgende intraventrikulær blødning og nekrotiserende enterokolitt med mulig dødelig utfall, slik det er beskrevet i litteraturen.

Langsiktige sikkerhetsdata for pediatrisk populasjon er ennå ikke tilgjengelige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdose

Overdosering av intravenøs Milnocor kan gi hypotensjon (på grunn av den vasodilatoriske effekten) og hjerterytmie. Hvis dette skjer, bør administrasjon av Milnocor reduseres eller midlertidig seponeres til pasientens tilstand stabiliseres. Det finnes ingen bestemt motgift, men generelle tiltak for blodsirkulasjonen bør tas.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: fosfodiesterasehemmer
ATC-kode: C01CE02

Milrinon er et positivt inotrop og vasodilaterende middel med liten kronotrop, batmotrop og dromotrop aktivitet.

Det skiller seg fra både digitalisglykosider og katekolaminer når det gjelder struktur og virkningsmekanisme.

Ved inotrope og vasorelaksante konsentrasjoner er milrinon en selektiv hemmer av topp III cAMP-fosfodiesterase-isoenzymet i hjerte- og karmuskulatur. I hjertemuskelcellen fører denne hemmende effekten til en cAMP-mediert økning i intracellulært ionisert kalsium og hjertets kontraktilitet i tillegg til en cAMP-avhengig fosforylering av kontraktile proteiner. I karmuskelcellen er det en cAMP-mediert reduksjon i intracellulært ionisert kalsium og dermed en avspenning av karmuskler. Eksperimentelle data tyder på at milrinon ikke er noen beta-reseptoragonist, og i motsetning til digitalisglykosider hemmer det ikke Na^+/K^+ ATPase-aktivitet.

Kliniske studier hos pasienter med hjertesvikt har vist at milrinon, avhengig av dose og plasmakonsentrasjon, fører til en økning i den maksimale økningshastigheten for trykket i venstre ventrikkel. Studier hos friske personer har vist at stigningskurven for trykket/volumforholdet for venstre ventrikkel øker under milrinonbehandling. Dette indikerer en direkte inotrop effekt av stoffet. Hos pasienter med hjertesvikt førte milrinon også til en doserelatert og plasmakonsentrasjonsrelatert økning i blodstrømmen i underarmen, noe som indikerer en direkte vasodilaterende effekt på arteriene.

I tillegg til økningen i hjertekontraktilitet forbedrer milrinon diastolisk funksjon, noe som viser seg ved forbedringer i diastolisk avslapning i venstre ventrikkel.

Hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon førte injeksjon av milrinon innenfor det vanlige doseringsområdet til en økning i hjerteindeksen og en reduksjon i lungekapillærtrykk og vaskulær motstand. Hjerterefrekvensen økte med 3 % til 10 %, avhengig av dosen. Gjennomsnittlig arterielt blodtrykk falt basert på dosen med 5 % til 17 %. De hemodynamiske forbedringene korrelerte med dosen og milrinonplasmakonsentrasjonen og ble etterfulgt av en forbedring i kliniske symptomer. De aller fleste pasientene viste forbedringer i hemodynamiske parametere innen fem til femten minutter etter oppstart av behandling.

Milrinon viser også en positiv inotrop effekt hos digitaliserte pasienter. Det er ingen indikasjoner på at milrinon øker toksisiteten til glykosider. Nesten maksimal effekt av milrinon på minuttvolum og lungekapillærtrykk ses ved plasmakonsentrasjoner av milrinon innenfor området 150 ng/ml til 250 ng/ml.

Pediatrisk populasjon:

En litteraturgjennomgang identifiserte kliniske studier med pasienter behandlet for lavt minuttvolumsyndrom etter hjertekirurgi, septisk sjokk eller pulmonal hypertensjon. De vanlige dosene var en støtdose på 50 til 75 $\mu\text{g/kg}$ administrert over 30 til 60 minutter etterfulgt av en intravenøs kontinuerlig infusjon på 0,25 til 0,75 $\mu\text{g/kg/min}$ i en periode på opptil 35 timer. I disse studiene viste milrinon en økning i minuttvolum, en reduksjon av hjertets fyllingstrykk, en reduksjon i systemisk og pulmonal vaskulær motstand, med minimale endringer i hjerterefrekvens og i oksygenforbruket i hjertemuskelen.

Studier som omfatter lengre bruk av milrinon, inneholder ikke tilstrekkelig med data til å anbefale administrasjon av milrinon i perioder på mer enn 35 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

In vitro proteinbindingsanalyser viste at milrinon, avhengig av analysemetoden som ble brukt, er 70–91 % proteinbundet ved terapeutisk relevante plasmakonsentrasjoner. Seks til tolv timer etter en konstant vedlikeholdsinfusjon på 0,50 mikrogram/kg kroppsvekt/min er steady-state plasmakonsentrasjoner av milrinon på ca. 200 ng/ml.

Etter intravenøs injeksjon på 12,5 mikrogram/kg kroppsvekt til 125 mikrogram/kg kroppsvekt hos pasienter med hjertesvikt hadde milrinon et distribusjonsvolum på 0,38 l/kg kroppsvekt, en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 2,3 timer og en clearance på 0,13 l/kg kroppsvekt/t.

Etter intravenøse infusjoner på 0,20 mikrogram/kg kroppsvekt/min til 0,7 mikrogram/kg kroppsvekt/min hos pasienter med hjertesvikt hadde stoffet et distribusjonsvolum på cirka 0,45 l/kg, den gjennomsnittlige terminale halveringstiden var på 2,4 timer og clearance var på 0,14 l/kg kroppsvekt/t. Disse farmakokinetiske parametrene var ikke doseavhengige. Omvendt var området under tidskurven for plasmakonsentrasjon etter injeksjonene signifikant doseavhengig. Via ultrasentrifugering ble milrinon vist å være opptil 70 % bundet til humane plasmaproteiner ved plasmakonsentrasjoner på mellom 70 og 400 nanogram/ml.

Både clearance og halveringstid var forlenget hos pasienter med hjertesvikt i forhold til graden av nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på mindre enn 30 ml/min) viste at den terminale halveringstiden var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon.

Metabolisme, utskillelse

Hos mennesker blir milrinon hovedsakelig utskilt i urinen. De viktigste utskillingsproduktene hos mennesker er milrinon (83 %) og dets O-glukuronidmetabolitt (12 %). Hos friske personer er utskillingen i urinen rask. Cirka 60 % gjenfinnes i urinen innen de to første timene etter administrasjon, og ca. 90 % av dosen gjenfinnes innen de første åtte timene etter administrasjon. Gjennomsnittlig nyreclearance av intravenøs milrinon er ca. 0,3 l/min. Dette indikerer aktiv sekresjon.

Pediatrisk populasjon:

Milrinon forsvinner raskere hos barn enn hos voksne, men spedbarn har signifikant lavere clearance enn barn, og premature spedbarn har enda lavere clearance. Som en konsekvens av en raskere clearance sammenlignet med voksne, var plasmakonsentrasjonene av milrinon ved steady-state lavere hos barn enn hos voksne. I en pediatrisk populasjon med normal nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av milrinon ved steady-state etter 6 til 12 timer kontinuerlig infusjon av 0,5 til 0,75 µg/kg/min på ca. 100 til 300 ng/ml.

Etter intravenøs infusjon av 0,5 til 0,75 µg/kg/min til nyfødte, spedbarn og barn etter åpen hjertekirurgi har milrinon et distribusjonsvolum fra 0,35 til 0,9 liter/kg uten noen signifikant forskjell mellom aldersgrupper. Etter intravenøs infusjon av 0,5 µg/kg/min til svært premature barn for å forebygge systemisk utløp etter fødselen, har milrinon et distribusjonsvolum på cirka 0,5 liter/kg.

Flere farmakokinetiske studier viste at clearance øker med økende alder i den pediatriske populasjonen. Spedbarn har signifikant lavere clearance enn barn (3,4 til 3,8 ml/kg/min versus 5,9 til 6,7 ml/kg/min). Hos nyfødte var milrinonclearance på cirka 1,64 ml/kg/min, og premature spedbarn har enda lavere clearance (0,64 ml/kg/min).

Milrinon har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 2 til 4 timer hos spedbarn og barn og en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 10 timer hos premature spedbarn.

Det ble konkludert med at den optimale dosen milrinon hos pediatriske pasienter for å oppnå plasmanivåer over terskelen for farmakodynamisk effekt var høyere enn hos voksne, men at den optimale dosen hos premature for å oppnå plasmanivåer over terskelverdien for farmakodynamisk effekt var lavere enn hos barn.

Patent ductus arteriosus:

Milrinon elimineres via nyreutskilling og har et distribusjonsvolum som er begrenset til ekstracellulært rom, noe som tyder på at væskeoverbelastningen og hemodynamiske forandringer assosiert med patent ductus arteriosus kan ha en effekt på distribusjon og utskilling av milrinon (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Etter oral administrasjon var LD₅₀ 137 mg/kg for hannmus og 170 mg/kg for hunnmus, mens LD₅₀ er 91 mg/kg for hannrotter og 153 mg/kg for hunnrotter.

Etter intravenøs administrasjon av milrinon til kaniner forekommer fokale epikardiale og endokardiale blødninger og fokale myokardiale fibroser (spesielt i papillarmuskelen og i de endokardiale områdene).

Subakutt toksisitet

Subakutt toksisitet ble undersøkt hos rotter og hunder. Hos hunder oppsto det endokardiale blødninger og myokardiale fibroser i alle behandlede grupper etter kumulativ og fraksjonert administrasjon av milrinon i mengder rett over den terapeutiske dosen.

Subkronisk og kronisk toksisitet

Oral og intravenøs bruk av milrinon til rotter, hunder og aper i terapeutiske doser eller i doser rett over den terapeutiske dosen fører til degenerasjon av hjertet, fibroser og subendokardiale blødninger, spesielt i området rundt papillarmuskelen i venstre ventrikkel.

Lesjoner i koronarkarene, som kjennetegnes av periarterielt ødem og betennelse, ble kun observert hos hunder.

Karsinogenitet

I langtidsutprøvinger ble det ikke påvist tumorproduserende potensial hos rotter og mus. Det var forekomst av endokardiale blødninger og myokardial nekrose og fibroser hos rotter. Ved høyeste dosering ble myokardiale degenerasjoner og fibroser påvist hos mus. I musemagene ble det påvist nekrose og sår.

Mutagenitet

En detaljert in vitro- og in vivo-test på mutagenitet ga negative resultater.

Fertilitet/reproduksjonstoksitet

Milrinon ved orale doser på opptil 40 ganger den vanlige behandlingsdosen for mennesker hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- og hunnrotter.

Studier av reproduktiv toksikologi hos rotter og kaniner ga ingen dokumentasjon på teratogen mekanisme ved doser på opptil 10 ganger (oral) og 2,5 ganger (IV) den vanlige behandlingsdosen for mennesker.

I en studie som omfattet 3 generasjoner (P-, F1- og F2-generasjon) rotter som ble behandlet oralt med milrinon, ble det ikke påvist noen effekt på utviklingen hos dyrene og deres reproduksjonskapasitet hos mødrene eller avkommet, selv med den høyeste dosen (40 ganger den vanlige behandlingsdosen for mennesker).

Embryo-/fosterdose i forhold til mors serumkonsentrasjon:

Overføring av milrinon til fosteret via placenta er dokumentert i en studie av drektige aper som fikk humane behandlingsdoser administrert intravenøst. Forholdet mellom maternale serumverdier og føtale serumnivåer var 4:1.

Juvenile dyr:

En preklinisk studie ble utført for å klargjøre de ductus-dilaterende effektene av PDE 3-hemmere hos nærstående fullgatte rotteunger og deres ulike effekter hos nærstående fullgatte og premature rottefostre.

Postnatal ductus arteriosus-dilatasjon ved hjelp av milrinon ble studert med tre doser (10, 1 og 0,1 mg/kg).

De dilaterende effektene fra milrinon i fosterets ductus innsnevret av indometacin ble studert ved hjelp av samtidig administrasjon av milrinon (10, 1 og 0,1 mg/kg) og indometacin (10 mg/kg) til morsrotten ved D21 (nesten termin) og D19 (prematur) Denne in vivo-studien har vist at milrinon induserer doseavhengig dilatasjon av føtal og postnatal innsnevring av ductus arteriosus. Dilaterende effekter var mer potente med injeksjon umiddelbart etter fødselen enn ved 1 time etter fødselen. I tillegg viste studien at prematur ductus arteriosus er mer følsom overfor milrinon enn matur ductus arteriosus (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Melkesyre, vannfri glukose, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Furosemid eller bumetanid bør ikke administreres i intravenøse-slanger som inneholder Milnocor, ettersom utfelling skjer ved blanding. Intravenøs infusjon med natriumbikarbonat bør ikke brukes til fortynning.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning eller etter fortynning med isoton natriumkloridoppløsning eller 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning er det vist kjemisk og fysikalsk stabilitet i opptil 24 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning og fortynning utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Dersom produktet ikke tas i bruk umiddelbart, er det brukers ansvar å overholde tidsfristene og betingelsene for oppbevaring.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml oppløsning i en ampulle (glasstype I) i pakningsstørrelser på 5 eller 10.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Milnocor og alle andre fortynninger er en klar, fargeløs til blekgul væske. Legemiddelproduktet bør undersøkes visuelt og bør ikke brukes dersom det forekommer partikler eller misfarging (se også pkt. 4.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11667

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

20.12.2017/25.04.2018

10. OPPDATERINGSDATO

09.05.2019