

8. juli 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Milnocor, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30428

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Milnocor

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg milrinon.

Hver ampul med 10 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg milrinon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til lysegul væske med en pH-værdi på 3,2 - 4,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Milnocor er indiceret til kortvarig behandling (48 timer) af svær kongestiv hjerteinsufficiens, som ikke responderer på konventionel vedligeholdelsesbehandling (glycosider, diuretika, vasodilatorer og/eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere).

Børn

I den pædiatriske population er Milnocor indiceret til kortvarig behandling (op til 35 timer) af svær kongestiv hjerteinsufficiens, som ikke responderer på konventionel vedligeholdelsesbehandling (glycosider, diuretika, vasodilatorer og/eller ACE-hæmmere), og til kortvarig behandling (op til 35 timer) af pædiatriske patienter med akut hjerteinsufficiens, herunder tilstande med lavt minutvolumen efter hjerteoperation.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Der bør opretholdes omhyggelig monitorering under behandling med milrinon, herunder af blodtryk, hjertefrekvens, klinisk tilstand, elektrokardiogram, væskebalance, elektrolytter og nyrefunktion (dvs. serumcreatinin) (se pkt. 4.4).

Der skal være udstyr tilgængeligt til øjeblikkelig behandling af potentielle kardiale bivirkninger (f.eks. livstruende ventrikulære arytmier).

Infusionshastigheden bør tilpasses det hæmodynamiske respons.

*Voksne*

Milnocor bør gives som en startdosis på 50 µg/kg, der administreres i løbet af en periode på 10 minutter, som regel efterfulgt af en kontinuerlig infusion med en dosering titreret til mellem 0,375 µg/kg/min og 0,75 µg/kg/min (standarden er 0,5 µg/kg/min) alt efter det hæmodynamiske og kliniske respons og eventuel indtræden af bivirkninger, såsom hypotension og arytmier.

Den samlede dosis bør ikke overstige 1,13 mg/kg/dag, hvilket svarer til en infusionshastighed på 45,0 µg/kg/h.

Herunder følger en vejledende oversigt over infusionstilførselshastighed til vedligeholdelse baseret på en opløsning, der indeholder milrinon 200 µg/ml og er fremstillet ved at tilsætte 40 ml fortyndingsmiddel pr. 10 ml ampul. 0,9 % saltopløsning eller 5 % glucose kan anvendes som fortyndingsmidler.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis af Milnocor  (µg/kg/min) | Vedligeholdelsesinfusion  (µg/kg/h) | Infusionstilførselshastighed (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 |

Der kan anvendes opløsninger med andre koncentrationer afhængigt af patientens væskebehov. Behandlingens varighed bør afhænge af patientens respons.

*Ældre*

De hidtidige erfaringer tyder på, at der ikke er behov for særlige doserings­anbefalinger for patienter med normal nyrefunktion. Ældre patienter kan have nedsat renal clearance, og i sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at anvende lavere doser af Milnocor.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er påkrævet. Dosisjusteringen for patienter med nedsat nyrefunktion er baseret på data fra patienter med almindelig nedsat nyrefunktion, men uden kongestiv hjerteinsufficiens, som har væsentligt forøget terminal eliminations­halveringstid for milrinon. Startdosen påvirkes ikke, men en reduktion i hastighederne af vedligeholdelsesinfusionen kan være nødvendig afhængigt af den nedsatte nyrefunktions sværhedsgrad (creatininclearance) (se tabellen nedenfor):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Creatininclearance (ml/min/1,73 m2) | Dosis af Milnocor (µg/kg/min) | Tilførselshastighed af vedligeholdelsesinfusionen (for en opløsning, der indeholder 200 µg milrinon pr. 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 |

*Pædiatrisk population*

I offentliggjorte studier var de udvalgte doser til spædbørn og børn som følger:

* Intravenøs startdosis: 50 til 75 μg/kg administreret i løbet af 30 til 60 minutter.
* Kontinuerlig intravenøs infusion: Igangsættes på grundlag af hæmodynamisk respons og mulig indtræden af bivirkninger i intervallet 0,25 til 0,75 μg/kg/min i en periode på op til 35 timer.

I kliniske studier af lavt hjerteminutvolumen-syndrom hos spædbørn og børn under 6 år efter korrigerende operation for medfødt hjertesygdom blev risikoen for at udvikle syndromet reduceret væsentligt ved at give en 75 μg/kg startdosis i løbet af 60 minutter efterfulgt af en 0,75 μg/kg/min infusion i 35 timer.

Der skal tages højde for resultaterne af de farmakokinetiske studier (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Som følge af manglende data bør milrinon ikke anvendes til en pædiatrisk population med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger).

Åbentstående ductus arteriosus

Hvis milrinon ønskes anvendt hos præmature eller mature spædbørn med eller med risiko for åbentstående ductus arteriosus, skal det terapeutiske behov afvejes mod de potentielle risici (se pkt. 4.4, 4.8, 5.2 og 5.3).

Administration

Beregnet til langsom intravenøs administration. For at undgå lokal irritation skal punkturen udføres i den størst mulige vene. Ekstravaskulær injektion skal undgås.

Milnocor må ikke blandes med andre fortyndingsmidler end de ovenfor angivne (se pkt. 6.2). Der kan anvendes opløsninger med andre koncentrationer afhængigt af patientens væskebehov. Efter fortynding er opløsningen en klar, farveløs til lysegul væske.

Behandlingens varighed bør afhænge af patientens respons men bør ikke overstige 48 timer på grund af manglende evidens for sikkerhed og virkning ved langvarig behandling af kongestiv hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for milrinon (det aktive stof) eller over for et eller flere af hjælpestofferne i Milnocor (se pkt. 6.1).

Svær hypovolæmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der bør opretholdes omhyggelig monitorering under behandling med Milnocor, herunder af blodtryk, hjertefrekvens, klinisk tilstand, elektrokardiogram, væskebalance, elektrolytter og nyrefunktion (dvs. serumcreatinin). Der skal være udstyr tilgængeligt til øjeblikkelig behandling af potentielle kardiale bivirkninger (f.eks. livstruende ventrikulære arytmier).

Hos patienter med svær obstruktiv aorta- eller pulmonal klapsygdom eller hypertrofisk subaortastenose frarådes anvendelse af milrinon i stedet for kirurgisk afhjælpning af obstruktionen. Som andre lægemidler med inotrope/vasodilatoriske egenskaber kan det forværre udløbsobstruktion ved disse tilstande.

Milrinon bør ikke anvendes umiddelbart efter akut myokardieinfarkt, så længe sikkerheden og virkningen i denne situation ikke er fastlagt. Anvendelse af positive inotropika, såsom milrinon, i den akutte fase af post-myokardieinfarkt kan føre til en uønsket stigning i myokardiets oxygenforbrug (MVO2). Øget forsigtighed er påkrævet hos patienter i den akutte fase af myokardieinfarkt, selvom milrinon ikke øger MVO2 hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens.

Patienter med atrieflimren eller -flagren kan have øget ventrikulær responsrate. Hos disse patienter bør forudgående digitalisering eller behandling med andre midler til forlængelse af atrioventrikulærknudens overledningstid overvejes, eftersom milrinon forårsager en let forøget overledning i AV-knuden.

Supraventrikulære og ventrikulære arytmier er blevet observeret i højrisikopopulationen ved behandling med milrinon. Hos nogle patienter er der observeret en stigning i ventrikulær ektopi, herunder ikke-vedvarende ventrikulær takykardi.

Patienterne, især dem med komplekse ventrikulære arytmier, bør derfor holdes under kontinuerlig EKG- og klinisk monitorering under behandling med Milnocor, og doseringen bør tilpasses omhyggeligt.

Hvis forudgående behandling med kraftigt virkende diuretika mistænkes for at have forårsaget betydelige fald i hjertets fyldningstryk, bør Milnocor administreres med forsigtighed under monitorering af blodtryk, hjertefrekvens og klinisk symptomatologi.

Væske- og elektrolytændringer samt serumcreatininniveauer bør monitoreres omhyggeligt under behandlingen. Forbedring i hjertets minutvolumen med resulterende diurese kan nødvendiggøre reduktion af dosen af diuretikum.

Kaliumtab som følge af kraftig diurese kan prædisponere digitaliserede patienter for arytmier. Derfor bør hypokaliæmi korrigeres med kaliumtilskud forud for eller under behandling med Milnocor.

Milrinon kan inducere hypotension som følge af sin vasodilatoriske aktivitet. Der bør derfor udvises forsigtighed, når Milnocor administreres til patienter, der er hypotensive inden behandlingen. Hos patienter med kraftigt blodtryksfald efter administration af milrinon bør behandlingen seponeres, indtil den hypotensive virkning er ophørt, og derefter om nødvendigt genoptages med en lavere infusionshastighed.

Fald i hæmoglobin, herunder anæmi, forekommer ofte i forbindelse med hjerteinsufficiens. Som følge af risikoen for trombocytopeni eller anæmi er omhyggelig monitorering af de dertil knyttede laboratorieparametre påkrævet for patienter med nedsat trombocyttal eller nedsat hæmoglobin.

Der er ingen erfaring med infusioner af milrinon i perioder på mere end 48 timer i kontrollerede studier.

Der er rapporteret om tilfælde af reaktion på infusionsstedet med Milnocor (se pkt. 4.8). Derfor bør der opretholdes omhyggelig monitorering af infusionsstedet for at undgå eventuel ekstravasation.

Milnocor bør ikke gives til patienter med den sjældne glucose/galactosemalabsorption.

Pædiatrisk population

Ud over de advarsler og forsigtighedsregler, der er beskrevet for voksne, bør der tages højde for følgende:

Hos nyfødte bør monitoreringen indbefatte hjertefrekvens og -rytme, systemisk arterielt blodtryk via navlearteriekateter eller perifert kateter, centralt venetryk, hjerteindeks, hjertets minutvolumen, systemisk vaskulær modstand, pulmonalt arterietryk samt atrietryk. Laboratorieværdier, der bør overvåges, er trombocyttal, serumkalium, leverfunktion og nyrefunktion.

Vurderingshyppigheden bestemmes ud fra baselineværdierne, og det er nødvendigt at evaluere den nyfødtes respons på behandlingsændringer.

Litteraturen har vist, at der hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion har været markant nedsat milrinonclearance og klinisk signifikante bivirkninger, men det vides endnu ikke med sikkerhed, ved hvilken specifik creatininclearance doserne skal justeres hos pædiatriske patienter. Derfor bør milrinon ikke anvendes til denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

Behandling med milrinon bør kun initieres hos en pædiatrisk patient, hvis patienten er hæmodynamisk stabil.

Der bør udvises forsigtighed hos nyfødte med risikofaktorer for intraventrikulær blødning (dvs. præmaturt spædbarn, lav fødselsvægt), eftersom milrinon kan inducere trombocytopeni. I kliniske studier med pædiatriske patienter steg risikoen for trombocytopeni væsentligt med infusionens varighed. Kliniske data tyder på, at milrinonrelateret trombocytopeni optræder hyppigere hos børn end hos voksne (se pkt. 4.8).

Det ser ud til, at milrinon udsatte lukningen af ductus arteriosus i den pædiatriske population i kliniske studier. Hvis milrinon ønskes anvendt hos præmature eller mature spædbørn med eller med risiko for åbentstående ductus arteriosus, skal det terapeutiske behov derfor afvejes mod de potentielle risici (se pkt. 4.2, 4.8, 5.2 og 5.3).

Anvendelse til ældre

Der er ingen særlige anbefalinger for ældre patienter. Der er ikke observeret aldersrelateret indvirkning på forekomsten af bivirkninger. Kontrollerede farmakokinetiske studier har ikke påvist ændringer i milrinons farmakokinetiske profil hos ældre.

Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion er dosisjustering påkrævet (se pkt. 4.2).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Væske- og elektrolytændringer samt serumcreatininniveauer bør monitoreres omhyggeligt under behandling med milrinon. Milrinon og diuretika kan forstærke hinandens virkning. Der er blevet observeret additive diuretiske og hypokaliæmiske virkninger. Forbedring i hjertets minutvolumen og, som følge deraf, diurese kan nødvendiggøre reduktion af dosen af et diuretikum. Kaliumtab som følge af kraftig diurese kan prædisponere digitaliserede patienter for arytmier. Derfor bør hypokaliæmi korrigeres med kaliumtilskud forud for eller under behandling med milrinon.

Ved samtidig administration af inotropika (f.eks. dobutamin) kan de positive inotrope virkninger forstærkes.

Oplysninger om uforligeligheder kan findes i pkt. 6.2.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Selvom dyreforsøg ikke har påvist evidens for lægemiddelinduceret fosterskade eller andre skadelige virkninger på forplantningsevnen, er sikkerheden af milrinon i forbindelse med graviditet hos mennesker endnu ikke klarlagt. Milrinon bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Data for udskillelse af milrinon i human mælk er utilstrækkelige. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Milnocor skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Se pkt. 5.3.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke gennemført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed inden for hver enkelt systemorganklasse ud fra følgende konvention:

* meget almindelig (≥1/10),
* almindelig (≥1/100 til <1/10),
* ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100),
* sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000),
* meget sjælden (<1/10.000),
* ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| Blod og lymfesystem: | |
| * *Ikke almindelig:* | Trombocytopeni |
| * *Ikke kendt:* | Reduktion af erytrocyttal og/eller hæmoglobinkoncentration |
| Immunsystemet: | |
| * *Meget sjælden:* | Anafylaktisk shock |
| Metabolisme og ernæring: | |
| * *Ikke almindelig:* | Hypokaliæmi |
| Nervesystemet: | |
| * *Almindelig:* | Hovedpine, sædvanligvis mild til moderat sværhedsgrad |
| * *Ikke almindelig:* | Tremor |
| Hjerte: |  |
| * *Almindelige:* | Ventrikulær ektopisk aktivitet, ikke-vedvarende eller vedvarende ventrikulær takykardi, supraventrikulære arytmier 1, hypotension |
|  | 1Forekomsten af arytmier er ikke blevet forbundet med dosis eller plasmaniveauer af milrinon. Livstruende arytmier viser sig ofte at være forbundet med underliggende risikofaktorer, såsom allerede eksisterende arytmier, metaboliske abnormiteter (f.eks. hypokaliæmi), forhøjede serumdigoxin­niveauer eller kateteranlæggelse. Kliniske data indikerer, at milrinonrelaterede arytmier optræder mindre hyppigt hos børn end hos voksne. |
| * *Ikke almindelige:* | Ventrikelflimren, angina pectoris/brystsmerter |
| * *Meget sjælden:* | Torsade de pointes |
| Luftveje, thorax og mediastinum: | |
| * *Meget sjælden:* | Bronkospasme |
| Lever og galdeveje: | |
| * *Ikke almindelig*: | Unormale leverfunktionsprøver |
| Hud og subkutane væv: | |
| * *Meget sjælden*: | Hudreaktioner, såsom udslæt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: | |
| * *Ikke kendt*: | Reaktion på infusionsstedet |

Pædiatrisk population:

|  |  |
| --- | --- |
| Nervesystemet: | |
| * *Ikke kendt*: | Intraventrikulær blødning (se pkt. 4.4). |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme: | |
| * *Ikke kendt*: | Åbentstående ductus arteriosus (se pkt. 4.2, 4.4, 5.2 og 5.3).  De kritiske følger af åbentstående ductus arteriosus er forbundet med en kombination af pulmonal overcirkulation, med deraf følgende lungeødem og blødning, og nedsat organperfusion med deraf følgende intraventrikulær blødning og nekrotiserende enterocolitis med mulig dødelig udgang som beskrevet i litteraturen. |

Der foreligger endnu ingen langsigtede sikkerhedsdata for den pædiatriske population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af intravenøst Milnocor kan forårsage hypotension (som følge af lægemidlets vasodilatoriske virkning) og hjertearytmi. Hvis dette sker, bør administrationen af Milnocor reduceres eller midlertidigt ophøre, indtil patientens tilstand er stabiliseret. Der kendes ingen specifik antidot, men der bør træffes generelle foranstaltninger til kredsløbsstøtte.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 CE 02. Phosphodiesterasehæmmer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Milrinon er et positivt inotropt og vasodilatorisk stof med lav chronotrop, bathmotrop og dromotrop aktivitet.

Det adskiller sig fra både digitalisglycosider og catecholaminer med hensyn til struktur og virkemåde.

Farmakodynamisk virkning

I inotrope og vasorelakserende koncentrationer er milrinon en selektiv hæmmer af top III-cAMP-phosphodiesteraseisoenzymet i kardiovaskulær muskulatur. I myokardiecellen fører denne hæmmende virkning til en cAMP-medieret forøgelse i intracellulært ioniseret calcium og myokardiekontraktilitet samt en cAMP-afhængig phosphorylering af kontraktile proteiner. I den vaskulære muskelcelle sker der et cAMP-medieret fald i intracellulært ioniseret calcium og dermed en relaksation af den vaskulære muskulatur. Yderligere eksperimentelle resultater indikerer, at milrinon ikke er en beta-receptoragonist, og i modsætning til digitalisglycosider hæmmer det ikke Na+/Ka+-ATPase-aktiviteten.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier med patienter med hjerteinsufficiens har vist, at milrinon, afhængigt af dosis og plasmakoncentration, forårsager en øget maksimal hastighed for stigning i trykket i venstre ventrikel. Studier med raske deltagere har vist, at hældningen af tryk/volumen-forholdet for venstre ventrikel øges under behandling med milrinon. Dette indikerer, at stoffet har en direkte inotrop virkning. Hos patienter med hjerteinsufficiens førte milrinon også til en dosis- og plasmakoncentrationsafhængig stigning i underarmens blodgennemstrømning, hvilket tyder på en direkte vasodilatorisk virkning på arterierne.

Ud over at forårsage en forøget myokardiekontraktilitet forbedrer milrinon den diastoliske funktion som påvist af forbedringer i diastolisk relaksation af venstre ventrikel.

Hos patienter med nedsat myokardiefunktion førte injektion af milrinon inden for det sædvanlige doseringsinterval til en stigning i hjerteindeks og et fald i lungekapillærtryk og vaskulær modstand. Hjertefrekvensen steg med 3 % til 10 %, afhængigt af dosen. Det gennemsnitlige arterielle blodtryk faldt dosisafhængigt med 5 % til 17 %. De hæmodynamiske forbedringer var korreleret med dosen og plasmakoncentrationen af milrinon og var ledsaget af en forbedring i de kliniske symptomer. Langt de fleste patienter udviste forbedringer i de hæmodynamiske parametre inden for fem til femten minutter efter påbegyndelsen af behandlingen.

Milrinon udviser også en positiv inotrop virkning hos digitaliserede patienter. Der er ingen tegn på, at milrinon øger toksiciteten af glycosider. Der ses tæt på maksimal indvirkning af milrinon på hjertets minutvolumen og lungekapillærtryk ved plasmakoncentrationer af milrinon i intervallet fra 150 ng/ml til 250 ng/ml.

Pædiatrisk population

Litteraturgennemgang identificerede kliniske studier med patienter, der blev behandlet for lavt hjerteminutvolumen-syndrom efter hjerteoperation, septisk shock eller pulmonal hypertension. De sædvanlige doseringer var en startdosis på 50 til 75 µg/kg administreret i løbet af 30 til 60 minutter efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion af 0,25 til 0,75 µg/kg/min i en periode på op til 35 timer. I disse studier forårsagede milrinon en stigning i hjertets minutvolumen, et fald i hjertets fyldningstryk og et fald i systemisk og pulmonal vaskulær modstand med minimale ændringer i hjertefrekvens og myokardiets oxygenforbrug.

Der foreligger ikke tilstrækkelige studier af længere tids anvendelse af milrinon til at anbefale administration af milrinon i en periode på mere end 35 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

*In vitro*-proteinbindingsanalyser viste, at milrinon, afhængigt af den anvendte analysemetode, er 70-91 % proteinbundet ved terapeutisk relevante plasmakoncentrationer. Seks til tolv timer efter en konstant vedligeholdelsesinfusion af 0,50 µg/kg kropsvægt/min er de stabile plasmakoncentrationer af milrinon ca. 200 ng/ml.

Efter intravenøse injektioner af 12,5 µg/kg kropsvægt til 125 µg/kg kropsvægt hos patienter med hjerteinsufficiens havde milrinon et fordelingsvolumen på 0,38 l/kg kropsvægt, en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid på 2,3 timer og en clearance på 0,13 l/kg kropsvægt/h.

Efter intravenøse infusioner af 0,20 µg/kg kropsvægt/min til 0,7 µg/kg kropsvægt/min hos patienter med hjerteinsufficiens havde stoffet et fordelingsvolumen på ca. 0,45 l/kg kropsvægt, en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid på 2,4 timer og en clearance på 0,14 l/kg kropsvægt/h. Disse farmakokinetiske parametre var ikke dosisafhængige. Arealet under plasmakoncentration-tid-kurven efter injektionerne var derimod signifikant dosisafhængigt. Ved hjælp af ultracentrifugering blev det påvist, at milrinon var op til 70 % bundet til humane plasmaproteiner ved plasmakoncentrationer på mellem 70 og 400 ng/ml.

Både clearance og halveringstid var forlænget hos patienter med hjerteinsufficiens i forhold til deres grad af nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske deltagere. Data fra patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (creatininclearance mindre end 30 ml/min) viste, at den terminale eliminationshalveringstid forlænges i tilfælde af nedsat nyrefunktion.

Biotransformation og elimination

Hos mennesker udskilles milrinon hovedsageligt i urinen. De væsentligste udskillelses­produkter hos mennesker er milrinon (83 %) og dets O-glucuronidmetabolit (12 %). Hos raske personer sker udskillelsen i urinen hurtigt; ca. 60 % kan findes i urinen inden for de første to timer efter administration og ca. 90 % af dosen inden for de første otte timer efter administration. Den gennemsnitlige renale clearance af milrinon i.v. er ca. 0,3 l/min. Dette er indikativt for aktiv sekretion.

Pædiatrisk population*:*

Milrinon udskilles hurtigere hos børn end hos voksne, men spædbørn har markant lavere clearance end større børn, og præmature spædbørn har endnu lavere clearance. Som følge af denne hurtigere clearance sammenlignet med voksne var de stabile plasma­koncentrationer af milrinon lavere hos børn end hos voksne. I den pædiatriske population med normal nyrefunktion var de stabile plasmakoncentrationer af milrinon efter 6 til 12 timers kontinuerlig infusion af 0,5 til 0,75 µg/kg/min ca. 100 til 300 ng/ml.

Efter intravenøs infusion af 0,5 til 0,75 µg/kg/min til nyfødte, spædbørn og børn efter åben hjerteoperation har milrinon et fordelingsvolumen i intervallet fra 0,35 til 0,9 l/kg uden signifikant forskel mellem aldersgrupper. Efter intravenøs infusion af 0,5 µg/kg/min hos meget præmature spædbørn for at forebygge systemisk udløb efter fødslen har milrinon et fordelingsvolumen på ca. 0,5 l/kg.

Flere farmakokinetiske studier har vist, at clearance øges med alderen for den pædiatriske population. Spædbørn har væsentligt lavere clearance end børn (3,4 til 3,8 ml/kg/min ift. 5,9 til 6,7 ml/kg/min). Nyfødte havde en milrinonclearance på ca. 1,64 ml/kg/min, og præmature spædbørn har endnu lavere clearance (0,64 ml/kg/min).

Milrinon har en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid på 2 til 4 timer hos spædbørn og børn og en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid på 10 timer hos præmature spædbørn.

Det blev konkluderet, at den optimale dosis milrinon til opnåelse af plasmaniveauer over grænseværdien for farmakodynamisk virkning forekom højere hos pædiatriske patienter end hos voksne, men lavere hos præmature patienter end hos andre børn.

*Åbentstående ductus arteriosus:*

Milrinon udskilles gennem nyrerne og har et fordelingsvolumen, der er begrænset til det ekstracellulære rum, hvilket tyder på, at den overbelastning med væske og de hæmodynamiske ændringer, som knytter sig til åbentstående ductus arteriosus, kan indvirke på fordelingen og udskillelsen af milrinon (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.3).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Efter oral administration er LD50 137 mg/kg for hanmus og 170 mg/kg for hunmus, mens LD50 er 91 mg/kg for hanrotter og 153 mg/kg for hunrotter.

Efter intravenøs administration af milrinon forekommer der fokale blødninger i epikardiet og endokardiet og fokale myokardiefibroser (især i papillærmuskel- og endokardie­områderne) hos kaniner.

Subakut toksicitet

Subakut toksicitet blev undersøgt hos rotter og hunde. Hos hunde forekom der blødninger i endokardiet og myokardiefibroser i alle behandlede grupper efter samlet og opdelt administration af milrinon i mængder lige over den terapeutiske dosis.

Subkronisk og kronisk toksicitet

Oral og intravenøs administration af milrinon til rotter, hunde og aber førte i terapeutiske doser eller doser lige over den terapeutiske dosis til myokardiedegenerationer og -fibroser samt, især i papillærmuskelområdet i venstre ventrikel, til blødninger i subendokardiet.

Læsioner i koronarkarrene, der var karakteriseret ved periarteriel(t) ødem og inflammation, blev kun observeret hos hunde.

Karcinogenicitet

Der blev ikke påvist tumordannende potentiale i længerevarende studier med rotter og mus. Der forekom blødninger i endokardiet og myokardienekroser og -fibroser hos rotter. Ved den højeste dosering blev der påvist myokardiedegenerationer og -fibroser hos mus. I maverne hos mus blev der påvist nekroser og sår.

Mutagenicitet

En detaljeret in vitro- og in vivo-test for mutagenicitet gav negative resultater.

Fertilitets-/reproduktionstoksikologi

Milrinon i orale doser på op til 40 gange den sædvanlige dosis til behandling af mennesker påvirkede ikke fertiliteten hos han- og hunrotter.

Studier af reproduktionstoksikologien hos rotter og kaniner resulterede ikke i evidens for en teratogen virkning ved doser på op til 10 gange (oralt) og 2,5 gange (i.v.) den sædvanlige dosis til behandling af mennesker.

I et studie, der omfattede 3 generationer (generation P, F1 og F2) af rotter, som blev behandlet oralt med milrinon, blev der ikke påvist nogen virkning på dyrenes udvikling og deres reproduktionsevne hos hverken mødrene eller afkommet, selv ikke ved den højeste dosis (40 gange den sædvanlige dosis til behandling af mennesker).

Embryo-/fosterdosis i forhold til moderens serumkoncentration:

Diaplacentær overførsel af milrinon til fosteret er påvist i et studie med drægtige aber, der havde modtaget intravenøs administration af doser til behandling af mennesker. Forholdet mellem maternelle serumniveauer og føtale serumniveauer var 4:1.

Unge dyr:

Der blev udført et præklinisk studie for at klarlægge de ductus-dilaterende virkninger af PDE 3-hæmmere hos rotteunger, der var født tæt på terminen, og deres virkninger hos rottefostre, der var henholdsvis tæt på fødselsterminen og præmature. Milrinonforårsaget postnatal dilatation af ductus arteriosus blev undersøgt ved tre doser (10, 1 og 0,1 mg/kg). Milrinons dilaterende virkninger på fosterductus efter konstriktion med indomethacin blev undersøgt ved samtidig administration af milrinon (10, 1 og 0,1 mg/kg) og indomethacin (10 mg/kg) til moderrotten på D21 (tæt på terminen) og D19 (præmaturt). Dette in vivo-studie har vist, at milrinon inducerer dosisafhængig dilatation af den konstringerede føtale og postnatale ductus arteriosus. De dilaterende virkninger var mere potente ved injektion umiddelbart efter fødslen end 1 time efter fødslen. Derudover viste studiet, at den præmature ductus arteriosus er mere følsom over for milrinon end den mature ductus arteriosus (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.2).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mælkesyre

Vandfri glucose

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Furosemid eller bumetanid bør ikke administreres i intravenøse drop, der indeholder Milnocor, eftersom der sker udfældning ved blanding. Natriumbicarbonat til intravenøs infusion bør ikke anvendes til fortynding.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning eller efter fortynding med isotonisk opløsning af natriumchlorid eller 5 % glucose er der påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i 24 timer ved 25 °C. Af mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes straks, medmindre metoden til åbning og fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -forholdene under anvendelse brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

10 ml opløsning i en ampul (glastype I) i pakningsstørrelser på 5 eller 10 stk.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Milnocor såvel som enhver fortynding er en klar, farveløs til lysegul væske. Lægemidlet bør undersøges visuelt og bør ikke anvendes, hvis det indeholder partikler eller er misfarvet (se også pkt. 4.2).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58265

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. december 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. juli 2021