

10. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Milrinon "Stragen", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

33755

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Milrinon "Stragen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Milrinon "Stragen" er en steril opløsning af milrinonlactat svarende til 1 mg milrinon pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Milrinon "Stragen" er en klar, farveløs til lysegul væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Milrinon "Stragen" er indiceret til kortvarig behandling (48 timer) af svær kongestiv hjerteinsufficiens, som ikke responderer på konventionel vedligeholdelsesbehandling (glycosider, diuretika, vasodilatorer og/eller ACE-hæmmere (Angiotensin Converting Enzyme)).

Børn

Milrinon "Stragen" er 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 (Angiotensin Converting Enzyme))

- Akut hjerteinsufficiens, herunder tilstande med lavt minutvolumen efter hjerteoperation.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne

Milrinon "Stragen" bør gives som en startdosis på 50 µg/kg, der administreres over en periode på 10 minutter, sædvanligvis efterfulgt af en kontinuerlig infusion med en dosering titreret til mellem 0,375 µg/kg/min og 0,75 µg/kg/min (standard 0,5 µg/kg/min) alt efter den hæmodynamiske respons og eventuelle forekomst af bivirkninger såsom hypotension og arytmier.

Den samlede dosis bør ikke overstige 1,13 mg/kg/dag, hvilket er tilsvarende en infuisionshastighed på 45,0 µg/kg/t.

Herunder følger en vejledning til opretholdelse af infusionshastighed baseret på en opløsning, der indeholder milrinon 200 µg/ml og er fremstillet ved at tilsætte henholdsvis 40 ml fortyndingsmiddel pr. 10 ml ampul eller 80 ml pr. 20 ml ampul.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vedligeholdelsesdosis (**mikrogram**/kg/**min**) | Opretholdelse af infusion (**mikrogram**/kg/**t**) | Infusionshastighed for en opløsning indeholdende 200 µg milrinon per ml  (**ml**/kg/**t**) |
| 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

Hidtidig erfaring 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 Milrinon "Stragen".

Nedsat nyrefunktion

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Creatininclearance (ml/min/1,73m2) er: | Vedligeholdelsesdosis (**mikrogram**/kg/min) | Infusionshastighed for en opløsning indeholdende 200 µg milrinon per ml  (ml/kg/t) |
| 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.
* Intravenøs kontinuerlig infusion: Igangsættes på grundlag af hæmodynamisk respons og mulig forekomst af bivirkninger i intervallet 0,25 til 0,75 μg/kg/min i en periode på op til 35 timer.

I kliniske studier af 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 pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger).

Åbentstående ductus arteriosus

Hvis milrinon ønskes anvendt til 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).

Administrationsmetode

Kun til intravenøs administration.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6.

Ekstravenøs administration skal undgås. For at undgå lokal irritation bør den størst mulige vene anvendes. Der bør opretholdes omhyggelig monitorering under behandling med milrinon, herunder 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). Infusionshastigheden bør tilpasses den hæmodynamiske respons.

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).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svær hypovolæmi.
* Svær obstruktiv aorta- eller pulmonal klapsygdom

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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 "Stragen", 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.

Der bør opretholdes omhyggelig monitorering under behandling med Milrinon "Stragen", herunder af blodtryk, hjertefrekvens, klinisk tilstand, kontinuerligt 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 (KMP) 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.

Supraventrikulære og ventrikulære arytmier er blevet observeret i højrisikopopulationen ved behandling med Milrinon "Stragen". Hos nogle patienter er der observeret en stigning i ventrikulær ektopi, herunder ikke-vedvarende ventrikulær takykardi. Da potentialet for arytmi, der allerede er fremherskende ved hjertesvigt, kan øges af mange lægemidler eller kombinationer af lægemidler, bør patienter, der får milrinon, overvåges nøje under infusionen, ***og infusionen skal stoppes, hvis der udvikles arytmier***.

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 "Stragen" forårsager en let forøget overledning i AV-knuden.

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

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

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 Milrinon "Stragen".

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 infusion af milrinon i perioder på mere end 48 timer i kontrollerede studier. Der er rapporteret om tilfælde af reaktion på infusionsstedet med milrinon (se pkt. 4.8). Der bør derfor opretholdes omhyggelig monitorering af infusionsstedet for at undgå eventuel ekstravasation.

Pædiatrisk population

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

Hos nyfødte, efter åben hjertekirurgi under behandling med Milrinon "Stragen", bør monitoreringen omfatte hjertefrekvens og -rytme, systemisk arterielt blodtryk via navlearteriekateter eller perifert kateter, centralt venetryk, hjerteindeks, hjertets minutvolumen, systemisk vaskulær modstand, pulmonalt arterietryk samt atrietryk. Laboratorieværdier som trombocyttal, serumkalium, leverfunktion og nyrefunktion bør overvåges.

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

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 population (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).

Særlige patientpopulationer

Der er ingen særlige anbefalinger for ældre patienter (se pkt. 4.2). Der er ikke observeret aldersrelateret indvirkning på forekomsten af bivirkninger. Kontrollerede farmakokinetiske studier har ikke påvist ændringer i milrinons farmakokinetiske profil hos ældre.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Milrinon "Stragen" til patienter med nedsat leverfunktion.

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

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

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

Uforligeligheder: Se punkt 6.2.

For at forebygge udfældning bør furosemid eller bumetanid ikke administreres i intravenøse drop, der indeholder milrinonlactat.

Natriumbicarbonat til intravenøs infusion bør ikke anvendes til fortynding.

Væske- og elektrolytændringer samt serumcreatininniveauer bør monitoreres omhyggeligt under behandlingen med milrinon. Forbedring i hjertets minutvolumen og, som følge deraf, 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 milrinon.

Ved samtidig administration af inotropika kan de positive inotrope virkninger forstærkes.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Selvom dyreforsøg ikke har påvist evidens for lægemiddelinduceret fosterskade eller andre skadelige virkninger på forplantningsevnen, er sikkerheden ved milrinon i forbindelse med graviditet hos mennesker endnu ikke klarlagt. Det 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. Beslutningen om, hvorvidt amning eller behandling med Milrinon "Stragen" skal ophøre, bør ske under hensyntagen til fordelen ved amning for barnet i forhold til den terapeutiske fordel for moderen.

Fertilitet

Se pkt. 5.3.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed 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).

| **Systemor-ganklasse** | **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: |  |  | Trombocyto­peni\* |  |  | Reduktion af erythrocyttal og/eller hæmoglobinkoncentration |
| Immunsystemet: |  |  |  |  | Anafylaktisk shock |  |
| Metabolisme og ernæring: |  |  | Hypokaliæmi |  |  |  |
| Nervesystemet: |  | Hovedpine, sædvanligvis mild til moderat i sværhedsgrad | Tremor |  |  |  |
| Hjerte |  | Ventrikulær ektopisk aktivitet  Ventrikulær takykardi (ikke vedvarende eller vedvarende)  Supraventrikulæ­re arytmier  Hypotension | Ventrikel­flim­ren  Angina pectoris/  brystsmerter |  | Torsades de pointes |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum: |  |  |  |  | Bronkospasme |  |
| Lever og galdeveje: |  |  | Unormale leverfunktionsprøver |  |  |  |
| Hud og subkutane væv: |  |  |  |  | Hudreaktioner såsom udslæt |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: |  |  |  |  |  | Reaktion på infusionsste­det |

*Hos spædbørn og børn steg risikoen for trombocytopeni væsentligt med varigheden af infusionen. Kliniske data tyder på, at milrinonrelateret trombocytopeni optræder hyppigere hos børn end hos voksne (se pkt. 4.4).*

Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem forekomsten af supraventrikulære eller ventrikulære arytmier og plasmaniveauet 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.*

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 samt 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjertestimulerende midler, eksklusive hjerteclykosider, phosphodiesterasehæmmere, ATC-kode: C01CE02.

Virkningsmekanisme

Milrinon er et positivt inotropt og vasodilatorisk stof med lav chronotrop aktivitet. Det forbedrer også den diastoliske relaksation af venstre ventrikel.

Det adskiller sig fra både digitalisglycosider, catecholaminer eller angiotensinkonverterende enzymhæmmere med hensyn til struktur og virkemåde.

Farmakodynamisk virkning

Milrinon er en selektiv hæmmer af top III-phosphodiesteraseisoenzymet i kardiovaskulær muskulatur. Det forårsager en let forøget overledning i AV-knuden, men ingen anden signifikant elektrofysiologisk virkning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier har vist, at milrinon forårsager øjeblikkelige forbedringer i de hæmodynamiske indekser for kongestiv hjerteinsufficiens, inklusive hjertets minutvolumen, det pulmonale kapillære indkilningstryk og vaskulær modstand, uden klinisk signifikant virkning på hjertefrekvens eller myokardiets oxygenforbrug.

Hæmodynamisk forbedring under intravenøs behandling med milrinon ledsages af klinisk symptomatisk forbedring af kongestiv hjerteinsufficiens, målt ved ændring i NYHA-klassifikation (New York Heart Association).

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 hjertes 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.

Nogle studier har undersøgt brugen af milrinon til pædiatriske patienter med ikke-hyperdynamisk septisk shock (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); virkningen af milrinon på post-bypass pulmonal hypertension efter Steno-Fallots tetralogi (Chu et al., 2000); den kombinerede effekt af kvælstofilte og milrinon på pulmonal cirkulation efter Fontan-type operation (Cai et al., 2008).

Resultaterne af disse studier var ufyldestgørende. Derfor kan brug af milrinon ved disse indikationer ikke anbefales.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

Efter intravenøs infusion af 0,20 µg/kg til 0,7 µg/kg hos patienter med hjerteinsufficiens havde stoffet et fordelingsvolumen på ca. 0,45 l/kg, en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid på 2,4 timer og en clearance på 0,14 l/kg/t. Disse farmakokinetiske parametre var ikke dosisafhængige. Derimod var arealet under plasmakoncentration-tid-kurven efter injektionerne 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 = 0-30 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 % af dosen kan findes i urinen inden for de første to timer efter administration og ca. 90 % 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 i forhold til 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 halveringstid 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 den optimale dosis af milrinon var 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 overbelastningen med væske og 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. Der blev påvist myokardiedegenerationer og -fibroser hos mus ved den højeste dosering. 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 fået 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 termin, og deres virkninger hos rottefostre, der var henholdsvis tæt på termin 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 termin) 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, vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid (til pH-justering).

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Følgende aktive stoffer eller opløsning til rekonstitution/fortynding bør ikke administreres samtidigt:

Furosemid eller bumetanid bør ikke administreres intravenøst i slanger, der indeholder milrinonlactat, da der forekommer udfældning.

Natriumbicarbonat til intravenøs infusion bør ikke anvendes til fortynding af milrinon.

Andre lægemidler bør ikke blandes med Milrinon "Stragen", før der foreligger yderligere kompatibilitetsdata.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 3 år.

Der er påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet i 72 timer ved stuetemperatur (15-25 °C) eller i køleskab (2-8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning bruges omgående. Hvis den ikke bruges omgående, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved (2-8 °C), medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen (se pkt. 6.3).

Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type 1 farveløs glasampul.

Pakningsstørrelser: 10 ml og 20 ml, i æsker med 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Opløsninger til infusion fortyndet som anbefalet med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %), natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glucose 50 mg/ml (5 %) skal forberedes umiddelbart før brug.

Kun til engangsbrug.

Den fortyndede opløsning skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administration.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stragen Nordic A/S

Helsingørsgade 8C

3400 Hillerød

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70837

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. juni 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. februar 2025