

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Milrinon Abcur 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg milrinon.

Varje ampull á 10 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg milrinon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska-/infusionsvätska, lösning

Klar färglös till ljusgul lösning med pH 3,2-4,0.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Milrinon Abcur 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

I pediatrik population är Milrinon Abcur indicerat för korttidsbehandling (upp till 35 timmar) av allvarlig hjärtsvikt som inte svarar på konventionell underhållsbehandling (glykosider, diuretika, vasodilatorer och/eller ACE-hämmare (Angiotensin Converting Enzyme)) och för korttidsbehandling (upp till 35 timmar) av pediatrika patienter med akut hjärtsvikt, inklusive tillstånd med låg minutvolym efter hjärtkirurgi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vid behandling med milrinon ska patienten övervakas noggrant avseende blodtryck, puls, klinisk status, EKG, vätske- och elektrolytbalans och njurfunktion (serumkreatininnivåer) (se avsnitt 4.4). Utrustning för akut behandling av eventuella negativa effekter på hjärtat (t ex livshotande ventrikulära arytmier) måste finnas tillgänglig.

Infusionshastigheten ska anpassas efter det hemodynamiska svaret.

Vuxna: Milrinon Abcur ska ges som en startdos 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, vilket motsvarar en infusionshastighet på 45,0 µg/kg/tim.

Tabellen nedan visar infusionshastigheten vid kontinuerlig infusion av en lösning innehållande 200 µg/ml milrinon blandad genom tillsats av 40 ml spädningsvätska till en 10 ml ampull. För spädning kan 0,9 % koksaltlösning eller 5% glukos användas.

Dos Milrinon Abcur (µg/kg/min)	Kontinuerlig infusion (µg/kg/tim)	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

Beroende på patientens behov av vätska kan lösningar av olika koncentrationer användas. 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 reducerat hos äldre patienter, lägre doser kan därför krävas i dessa fall.

Nedsatt njurfunktion: Dosjustering krävs. Dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion baseras på data från patienter med vanlig nedsatt njurfunktion men utan hjärtsvikt, som visar signifikant ökning av den terminala eliminationshalveringstiden för milrinon. Laddningsdosen påverkas inte men en minskning av den kontinuerliga infusionshastigheten kan vara nödvändig beroende

på allvarlighetsgraden (kreatininclearance) av nedsatta njurfunktionen (se tabell nedan):

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos Milrinon Abcur (µg/kg/min)	Kontinuerlig infusionshastighet (lösning innehållande 200 µg milrinon/ml) (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 var valda doser för spädbarn och barn:

- Intravenös laddningsdos: 50 till 75 µg/kg administrerat under 30 till 60 minuter.
- Intravenös kontinuerlig infusion: Initieras på basis av det hemodynamiska svaret och eventuell uppkomst av biverkningar mellan 0,25 till 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, minskade en laddningsdos på 75µg/kg under 60 minuter åtföljt av en 0,75µg/kg/min-infusion under 35 timmar signifikant risken 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 (se avsnitt 4.4)

Öppen ductus arteriosus:

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

Administreringsätt

För långsam intravenös administrering. För att undvika lokal irritation ska en så stor ven som möjligt punkteras. Extravasal injektion måste undvikas.

Milrinon Abcur ska inte blandas med andra spädningsvätskor än de som anges ovan (se avsnitt 6.2). Beroende på patientens behov av vätska kan lösningar av olika koncentrationer användas. Efter spädning är lösningen en klar, färglös till ljusgul vätska.

Behandlingstiden beror på patientens behandlingssvar, men får inte överstiga 48 timmar pga att det saknas bevis för säkerhet och effekt vid långtidsbehandling av hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot milrinon (aktiva substansen) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår hypovolemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling med Milrinon Abcur ska patienten övervakas noggrant avseende blodtryck, puls, klinisk status, EKG, vätske- och elektrolytbalans och njurfunktion (serumkreatininnivåer).

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 pulmonalis klaffsjukdom eller hypertrofisk subaortastenosis, bör milrinon inte användas istället för kirurgisk behandling av obstruktionen. I likhet med andra läkemedel med inotropa eller vasodilaterande effekter kan milrinon förvärra symtomen vid dessa tillstånd.

Milrinon rekommenderas inte omedelbart efter den akuta fasen av hjärtinfarkt förrän säkerhet och effekt har etablerats. Användning av positivt inotropa läkemedel som milrinon under den akuta fasen av en hjärtinfarkt kan leda till oönskad ökning av syrekonsumtionen i hjärtmuskeln. Även om milrinon inte ökar syrekonsumtionen i hjärtmuskeln hos patienter med kronisk hjärtsvikt skall milrinon användas med försiktighet under den akuta fasen av hjärtinfarkt.

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 ger en liten förstärkning av överledningen i AV-knutan.

Supraventrikulära och ventrikulära arytmier har observerats i högriskpopulation som behandlats med milrinon. Hos vissa patienter har en ökad ventrikulär ektopi inklusive icke-ihållande kammartakykardi observerats.

Patienter, särskilt de med komplexa ventrikulära arytmier, bör därför hållas under ständig EKG och klinisk övervakning vid behandling med Mirinon Abcur och dosen ska justeras noggrant. Om tidigare kraftfull behandling med diuretika misstänks ha orsakat en signifikant minskning av hjärtats fyllnadstryck, bör Milrinon Abcur administreras med försiktighet under övervakning av blodtryck, hjärtfrekvens och kliniska symtom.

Vätske- och elektrolytförändringar, liksom serumkreatininnivåer bör noggrant övervakas 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 i förväg eller under användningen av Milrinon Abcur.

Milrinon kan framkalla hypotension som en följd av dess kärlvidgande aktivitet, försiktighet bör därför iakttas då Milrinon Abcur ges till patienter som är hypotensiva före behandling. Hos patienter som uppvisar kraftig blodtryckssänkning efter administrering av milrinon ska behandlingen avbrytas tills den blodtryckssänkande effekten har avtagit och sedan om nödvändigt återupptas med en lägre infusionshastighet.

Minskning av hemoglobin, 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 i kontrollerade kliniska prövningar av infusion av milrinon under längre perioder än 48 timmar.

Fall av reaktioner på infusionsstället har rapporterats med Milrinon Abcur (se avsnitt 4.8). Noggrann övervakning av infusionsstället ska därför ske för att undvika eventuell extravasering.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption

Pediatrik population:

Följande ska tas i beaktande i tillägg till varningar och försiktighet beskrivna för vuxna:

Nyfödda ska övervakas med avseende på hjärtfrekvens och rytm, systemiskt arteriellt blodtryck via navelartärkateter eller perifer kateter, centralt ventrielltryck, hjärtindex, hjärtminutvolym, systemiskt vaskulärt motstånd, pulmonellt artärtryck och förmakstryck.

Laboratorievärden som ska följas är trombocytantal, serumkalium, lever- och njurfunktion. Hur ofta utvärderingen ska ske bestäms av baslinjevärden, och det är nödvändigt att utvärdera spädbarnets svar på förändringar i terapin.

Litteratur visade att hos pediatrika 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 pediatrika patienter. Användning av milrinon kan därför inte rekommenderas till denna population (se avsnitt 4.2).

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

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

Användning hos äldre:

Det finns inga speciella rekommendationer för äldre patienter. Ingen åldersrelaterad effekt på biverkningsfrekvensen har observerats. Kontrollerade farmakokinetiska

studier har inte påvisat förändringar i farmakokinetiken för milrinon hos äldre.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion:

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vätske- och elektrolyt förändringar, liksom serumkreatininnivåer, bör övervakas noggrant under behandling med milrinon. Milrinon och diuretika kan förstärka varandras effekt. Additativa urindrivande och hypokalemiska effekter har observerats.

Förbättring i hjärtminutvolym och följaktligen diures, kan kräva minskning av dosen diuretika. Kaliumförlust på grund av kraftig diures kan predisponera digitaliserade patienter med arytmier. Därför bör hypokalemi korrigeras genom kaliumtillskott i förväg eller under behandling med milrinon.

Om inotropa medel (t.ex. dobutamin) ges samtidigt, kan de positiva inotropa effekter förstärkas.

För inkompatibiliteter, hänvisas till avsnitt 6.2.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Även om djurstudier inte påvisat läkemedelinducerad fosterskada eller andra skadliga effekter på reproduktionsfunktionen, så har inte säkerheten av milrinon vid graviditet fastställts. Milrinon Abcur 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 bröstmjölk. Ett beslut om att avbryta amning eller att avsluta behandling med Milrinon Abcur måste tas, där fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan tas under övervägande.

Fertilitet

Se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad 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 med tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:	
<i>Mindre vanliga:</i>	Trombocytopeni
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Minskning av antal röda blodkroppar och/eller hemoglobinkoncentration.
Immunsystemet:	
<i>Mycket sällsynta:</i>	Anafylaktisk chock

Metabolism och nutrition:	
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypokalemi
Centrala och perifera nervsystemet:	
<i>Vanliga:</i>	Huvudvärk, oftast mild till måttlig
<i>Mindre vanliga:</i>	Tremor
Hjärtat:	
<i>Vanliga:</i>	Ventrikulär ektopisk aktivitet, icke-ihållande eller ihållande ventrikulär takykardi, supraventrikulära arytmier ¹ , hypotension ¹ Incidensen av arytmier är inte relaterade till dos eller plasmanivåer av milrinon. Livshotande arytmier är ofta associerade med vissa underliggande riskfaktorer såsom tidigare arytmier, metaboliska störningar (t ex hypokalemi), förhöjda digitalisnivåer i serum eller kateterisering. Kliniska data tyder på att milrinonrelaterade arytmier är mindre vanliga hos barn än hos vuxna.
<i>Mindre vanliga:</i>	Ventrikelflimmer, angina/bröstsmärtor
<i>Mycket sällsynta:</i>	Torsades de pointes
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	
<i>Mycket sällsynta:</i>	Bronkospasm

Lever och gallvägar:	
<i>Mindre vanliga:</i>	Avvikande leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad:	
<i>Mycket sällsynta:</i>	Hudreaktioner som t ex utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Reaktioner vid infusionsstället

Pediatriisk population

Centrala och perifera nervsystemet:	
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Intraventrikulär blödning (se avsnitt 4.4)
Medfödda och genetiska störningar:	
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Öppen ductus arteriosus (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.2, och 5.3) De allvarliga konsekvenserna av öppen ductus arteriosus är associerade med en kombination av pulmonell övercirkulation med åtföljande lungödem och blödning och av reducerad organperfusion med åtföljande intraventrikulär blödning och nekrotiserande enterokolit med möjlig fatal utgång enligt litteraturen.

Långtidsdata avseende säkerhet i pediatriisk population finns 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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Överdos av intravenöst Milrinon Abcur kan medföra hypotension (på grund av dess vasodilaterande effekt) och hjärtarytmier. Om detta inträffar ska administreringen av Milrinon Abcur minskas eller avbrytas tillfälligt tills 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: Fosfodiesterashämmare
ATC-kod: C01CE02

Milrinon är en positivt inotrop och kärldilaterande substans med liten kronotrop, batmotrop och dromotrop effekt.

Substansen skiljer sig från digitalisglykosider och katekolaminer beträffande struktur och verkningsmekanism.

Vid inotropa och vasorelaxerande koncentrationer hämmar milrinon selektivt cAMP fosfodiesteras fraktion III i hjärt- och

kärlmuskulatur. I hjärtmuskelcellen ger denna hämmande effekt dels ökning av intracellulära koncentrationer av kalciumjoner och hjärtats kontraktionsskraft, dels en cAMP-beroende fosforylering av kontraktila proteiner. I kärlmuskelcellen sker en cAMP medierad minskning av intracellulära kalciumjoner och därmed en avslappning av kärlmuskler. Experimentella data tyder på att milrinon inte är någon beta-receptor agonist och hämmar till skillnad från digitalisglykosider inte Na^+/K^+ ATP-as-systemet.

Kliniska studier på patienter med hjärtsvikt har visat att milrinon, beroende på dos och plasmakoncentration, leder till en ökning av den maximala ökningshastigheten av vänstra kammartrycket. Studier på friska försökspersoner har visat att lutningen hos förhållandet mellan vänster kammartryck /volym ökar under behandling med milrinon. Detta tyder på en direkt inotrop effekt av substansen. Hos patienter med hjärtsvikt, ledde milrinon också till en dosrelaterad och plasmakoncentrationrelaterad ökning av underarmens blodflöde, vilket indikerar en direkt vasodilaterande effekt på artärerna.

Förutom ökad hjärtmuskelkontraktilitet, förbättrar milrinon diastolisk funktion, som visar sig genom förbättrad diastolisk vänsterkammerrelaxation.

Hos patienter med nedsatt myokardfunktion, leder injektion av milrinon inom det normala dosintervallet till en ökning av hjärtindex och en minskning av det pulmonella kapillärtrycket och kärlmotstånd. Hjärtfrekvensen ökade med 3% till 10%, beroende på dosen. Medelartärtryck sjönk dosberoende med 5% till 17%. De hemodynamiska förbättringarna korrelerade med dosen och plasmakoncentrationen av milrinon och åtföljdes av en förbättring

av kliniska symtom. Majoriteten av patienter visade förbättringar i hemodynamiska parametrar inom fem till femton minuter efter start av behandling.

Milrinone visar också en positiv inotrop effekt på digitaliserade patienter. Det finns inga indikationer på att milrinon ökar toxiciteten av glykosider. Nära maximala effekter av milrinon på hjärtminutvolymen och lungornas kapillärtryck ses vid plasmakoncentrationer av milrinon i intervallet 150 ng/ml till 250 ng/ml.

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 visade milrinon en ökning av hjärtminutvolym, en minskning i hjärtfyllnadstryck 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

In vitro proteinbindningsanalyser visar att vid terapeutiskt relevanta plasmakoncentrationer är 70 - 91 % milrinon, beroende på den använda analysmetoden, proteinbundet. Sex till tolv timmar

efter en kontinuerlig underhållsinfusion på 0,50 mikrogram /kg kroppsvikt/min, är steady-state plasmakoncentrationer av milrinon ca 200 ng/ml.

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

Efter intravenösa infusioner av 0,20 mikrogram/kg kroppsvikt till 0,7 mikrogram/kg kroppsvikt till patienter med hjärtsvikt, hade substansen en distributionsvolym på cirka 0,45 l/kg kroppsvikt, en genomsnittlig terminal halveringstid på 2,4 timmar och clearance var 0,14 l/kg kroppsvikt/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 ng / ml.

Både clearance och halveringstid var förlängd hos patienter med hjärtsvikt i förhållande till deras nedsatta njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) visade att den terminala halveringstiden är förlängd vid njursvikt.

Metabolism, utsöndring

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, ca 60% återfinns i urinen inom de första två timmarna efter administrering och cirka 90% av dosen 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.

Pediatriisk 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 snabbare clearance jämfört med vuxna, var plasmakoncentrationerna av milrinon vid steady-state lägre hos barn än hos vuxna. I pediatriisk population med normal njurfunktion var plasmakoncentrationerna av milrinon vid steady-state, efter 6 till 12 timmars kontinuerlig infusion på 0,5 till 0,75 µg/kg/min, ca 100 till 300 ng/ml.

Efter intravenös infusion på 0,5 till 0,75 µg/kg/min till nyfödda, spädbarn och barn efter öppen hjärtkirurgi, har milrinon en distributionsvolym från 0,35 till 0,9 liter/kg utan någon signifikant skillnad mellan åldersgrupper. Efter intravenös infusion på 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 visade att i pediatriisk population ökar clearance med ökande ålder. Spädbarn har signifikant lägre clearance än barn (3,4 till 3,8 ml/kg/min mot 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 drogs att den optimala dosen av milrinon hos pediatriiska patienter för att uppnå plasmanivåer över tröskelvärdet för farmakodynamisk effekt visade sig vara högre än hos vuxna,

men att den optimala dosen hos prematura 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 tyder på att vätskeöverbelastningen och hemodynamiska förändringar förenade med öppen ductus arteriosus kan ha en effekt på distribution och utsöndring av milrinon (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet:

Efter oral administrering är LD₅₀ för hanmöss 137 mg/kg och 170 mg/kg för honmöss, medan LD₅₀ för hanråttor är 91 mg/kg och 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. Endokardiella blödningar och myokardiell fibros inträffade 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, leder till myokardiella degenereringar, fibroser och 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 råtta 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:

En utförlig 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 med råttor och kaniner gav inte evidens för teratogen mekanism vid doser upp till 10 gånger (oralt) och 2,5 gånger (i.v.) av den vanliga humana terapeutiska dosen.

I en studie över 3 generationer (P, F1, F2 generation) hos råttor som behandlades med milrinon oralt, påvisades ingen påverkan på utvecklingen av djuren och deras reproduktionskapacitet hos mödrarna eller efterkommande, inte ens vid 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 råttungar och deras olika effekter hos nästan fullgångna och prematura råttfoster. Postnatal ductus arteriosus-dilatation av milrinon studerades med 3 doser (10, 1 och 0,1 mg/kg). De dilaterande effekterna av milrinon i fetala ductus sammandragen av indometacin studerades genom samtidig administration av milrinon (10, 1 och 0,1 mg/kg) och indometacin (10 mg/kg) till moderråttan vid D21 (nära födsel) och D19 (prematuro). Denna *in vivo*-studien visade att milrinon inducerar dosberoende dilatation av fetal och postnatal sammandragen ductus arteriosus. Dilaterande effekten var mer potent vid injektion omedelbart efter födsel än vid 1 timme efter födsel. Dessutom har studien visat att den prematura ductus arteriosus är känsligare för milrinon än fullgången ductus arteriosus (4.2, 4.4, 4.8 och 5.2).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjölksyra, vattenfri glukos, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Furosemid och bumetanid ska inte ges i samma infusionsledningar som Milrinon Abcur då detta kan medföra utfällning vid blandning. Natriumbikarbonat infusionsvätska ska ej användas för spädning.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppnande eller efter spädning med 0,9 % isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i upp till 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör spädningar användas omedelbart. Om de inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före användande av spädningar användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 - 8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml lösning i en glasampull (typ I) i förpackningar om 5 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Milrinon Abcur samt eventuell utspädning är en klar färglös till ljusgul vätska. Läkemedlet ska undersökas visuellt och ska inte användas om den innehåller partiklar eller är missfärgad (se avsnitt 4.2)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46812

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2013-05-30

Förnyat godkännande: 2018-04-25

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-10-30