

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Milrinon Hikma 1 mg/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Milrinon Hikma is een steriele oplossing van milrinonlactaat, overeenkomend met 1 mg milrinon per ml (per injectieflacon 10 mg/ 10 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze vloeistof

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Volwassenen

Milrinon Hikma is geïndiceerd voor kortdurende behandeling (48 uur) van ernstig congestief hartfalen dat niet reageert op de gebruikelijke onderhoudsbehandeling (glycosiden, diuretica, vaatverwijders en/of angiotensine converterend enzymremmers (ACE-remmers)).

##### Kinderen

Bij pediatrische patiënten is Milrinon Hikma geïndiceerd voor een kortdurende behandeling (tot 35 uur) van ernstig congestief hartfalen dat niet reageert op de gebruikelijke onderhoudsbehandeling (glycosiden, diuretica, vaatverwijders en/of angiotensine converterende enzymremmers (ACE-remmers)) en voor een kortdurende behandeling (tot 35 uur) van pediatrische patiënten met acuut hartfalen, inclusief low-output states volgend op hartchirurgie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen voor intraveneus gebruik.

Faciliteiten voor onmiddellijke behandeling van mogelijke cardiale bijwerkingen (bijvoorbeeld levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen) moeten beschikbaar zijn.

##### Dosering

##### *Volwassenen:*

Milrinon Hikma dient te worden gegeven als een oplaaddosis van 50 microgram/kg toegediend over een periode van 10 minuten, gewoonlijk gevolgd door een continu infuus bij een dosering die wordt getitreerd tussen 0,375 microgram/kg/min en 0,75 microgram/kg/min al naargelang de hemodynamische en klinische respons, maar de totale dosis mag niet hoger zijn dan 1,13 mg/kg/dag.

Hieronder wordt een leidraad gegeven voor de infuussnelheid voor een onderhoudsdosis op basis van een oplossing die 200 microgram/ml milrinon bevat die is bereid door het toevoegen van 40 ml

verdunningsmiddel per 10 ml ampul (400 ml verdunningsmiddel per 100 ml Milrinon Hikma). Als verdunner kan 0,45% fysiologische oplossing, 0,9% fysiologische oplossing of 5% glucose gebruikt worden.

dosis Milrinon (microgram/kg /min)	Infusiesnelheid (ml/kg/uur)
0,375	0,11
0,400	0,12
0,500	0,15
0,600	0,18
0,700	0,21
0,750	0,22

Naargelang de vochtbehoefte van de patiënt kunnen oplossingen van verschillende concentraties worden gebruikt. De duur van de behandeling dient af te hangen van de respons van de patiënt.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Gegevens afkomstig van patiënten met ernstig nierfalen maar zonder hartfalen hebben aangetoond dat de aanwezigheid van nierfalen de terminale eliminatiehalfwaardetijd van milrinon aanzienlijk verlengt. De oplaaddosis is niet aangedaan, maar de volgende infusiesnelheden zijn aanbevolen tijdens de onderhoudsbehandeling met de hierboven beschreven infusie-oplossing.

Creatinineklaring (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	dosis Milrinon (microgram/kg/min)	Infusiesnelheid tijdens de onderhoudsbehandeling (ml/kg/uur)
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

De infuussnelheid dient te worden aangepast al naargelang de hemodynamische respons.

Ouderen:

De ervaring leert tot nu toe dat bij patiënten met een normale nierfunctie geen speciale doseringsaanbevelingen nodig zijn. Oudere patiënten hebben vaak een verminderde nierfunctie en in dat geval kan het nodig zijn om de dosering Milrinon Hikma te verlagen.

*Pediatrische patiënten:*

In gepubliceerde studies zijn de volgende doseringen gebruikt bij zuigelingen en kinderen:

- Intraveneuze oplaaddosis: 50 tot 75 microgram/kg toegediend gedurende 30 tot 60 minuten.
- Intraveneus continu infuus: tussen 0,25 en 0,75 microgram/kg/min gedurende een periode van maximaal 35 uur, gestart op basis van de hemodynamische respons en het mogelijk optreden van bijwerkingen.

In klinische studies naar het lage cardiale output syndroom na een correctieve operatie voor congenitale hartziekte bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar, werd het risico op de

ontwikkeling van het lage cardiale output syndroom significant verminderd bij een oplaaddosis van 75 microgram/kg gedurende 60 minuten gevolgd door een 0,75 microgram/kg/min infuus gedurende 35 uur.

De resultaten van farmacokinetische studies dienen in overweging genomen te worden (zie rubriek 5.2).

#### Nierinsufficiëntie

Vanwege gebrek aan data is het gebruik van milrinon bij pediatrie patiënten met nierinsufficiëntie niet aanbevolen (voor verdere informatie, zie rubriek 4.4).

#### Patente ductus arteriosus

Als het gebruik van milrinon wenselijk is bij te vroeggeborenen en a terme geboren met patente ductus arteriosus of die een risico hierop hebben, dient de therapeutische noodzaak afgewogen te worden tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.2 en 5.3).

#### Wijze van toediening

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Niet geschikt voor extraveneuze toediening. Ter voorkoming van lokale irritatie moet het grootste beschikbare bloedvat worden gebruikt. Tijdens de behandeling met milrinon moeten de volgende parameters nauwlettend worden gecontroleerd: bloeddruk, pols, klinische toestand, electrocardiogram, vochtbalans, elektrolyten en nierfunctie (serumcreatinine). Er moeten faciliteiten beschikbaar zijn om mogelijke cardiale bijwerkingen (bv. levensbedreigende ventriculaire aritmieën) onmiddellijk te behandelen.

De duur van de behandeling wordt bepaald aan de hand van de klinische respons. De intraveneuze toediening mag niet langer duren dan 48 uur wegens gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij langdurige behandeling van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige hypovolemie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van inotrope middelen zoals milrinon tijdens de acute fase van een myocardinfarct kan leiden tot een onwenselijke toename in myocardiale zuurstofconsumptie ( $MVO_2$ ). Milrinon is niet aanbevolen onmiddellijk na een acuut myocardinfarct tot de veiligheid en werkzaamheid in deze situatie zijn bevestigd.

Tijdens de behandeling met Milrinon Hikma moeten de volgende parameters nauwlettend worden gecontroleerd: bloeddruk, pols, klinische toestand, electrocardiogram, vochtbalans, elektrolyten en nierfunctie (serumcreatinine).

Bij patiënten met ernstige obstructieve aortale of pulmonale klepaandoening of hypertrofische subaortale stenose dient milrinon niet in plaats van chirurgische verlichting van de obstructie te worden gebruikt. Zoals met andere geneesmiddelen met inotrope / vaatverwijdende eigenschappen kan het de uitstroomobstructie bij deze aandoeningen verergeren.

Bij patiënten met hoog risico zijn supraventriculaire en ventriculaire ritmestoornissen waargenomen tijdens behandeling met milrinon. Bij enkele patiënten werd een toename van ventriculaire ectopie zoals non-sustained ventriculaire tachycardie waargenomen.

De kans op ritmestoornissen, die toch al gangbaar zijn bij hartfalen, kan door veel geneesmiddelen of een combinatie van geneesmiddelen kan worden verhoogd. Patiënten die Milrinon Hikma toegediend

krijgen, moeten tijdens het infuus nauwlettend worden gecontroleerd *en het infuus moet worden gestopt als er ritmestoornissen optreden.*

Milrinon Hikma zou bij patiënten met atriumfladderen / -fibrillatie de ventriculaire respons kunnen verhogen. Bij deze patiënten moet overwogen worden om ze eerst te behandelen met digitalis of andere geneesmiddelen die de geleidingstijd in de atrioventriculaire knoop verlengen, omdat milrinon een lichte verhoging in de geleiding van de AV-knoop teweegbrengt.

Milrinon kan hypotensie veroorzaken als gevolg van zijn vaatverwijdende werking; daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer milrinon wordt toegediend aan patiënten die voorafgaand aan de behandeling een lage bloeddruk hebben. Bij patiënten die na toediening van Milrinon Hikma een ernstige bloeddrukdaling krijgen, moet de toediening onderbroken worden totdat de bloeddruk genormaliseerd is. Daarna kan het infuus desgewenst worden voortgezet op een lagere snelheid.

Als vermoed wordt dat eerdere robuuste behandeling met diuretica significante afnames in vullingsdruk van het hart veroorzaakte, dient milrinon met voorzichtigheid te worden toegediend terwijl bloeddruk, pols en andere klinisch belangrijke verschijnselen worden gecontroleerd.

Veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans alsook serumcreatininegehalte dienen nauwlettend te worden gecontroleerd tijdens de behandeling. Verbetering in het hartminuutvolume en zodoende de diurese kunnen verlaging van de dosering van een diureticum vereisen. Kaliumverlies door een overmatige diurese kan patiënten die met digitalis worden behandeld vatbaar maken voor ritmestoornissen. Daarom dient hypokaliëmie vooraf of tijdens het gebruik van Milrinon Hikma gecorrigeerd te worden door kaliumsuppletie.

Bij de situatie van hartfalen treedt vaak een verlaging van de hemoglobineconcentratie op, inclusief anemie. Vanwege het risico van trombocytopenie of anemie is bij patiënten met een verlaagde trombocytentelling of een verlaagde hemoglobineconcentratie nauwlettende controle van de corresponderende laboratoriumparameters vereist.

Er is geen ervaring in gecontroleerde onderzoeken met milrinon-infusen voor perioden van langer dan 48 uur. Er zijn gevallen gemeld van reacties op de infuusplaats bij intraveneuze behandeling met milrinon (zie rubriek 4.8). De infuusplaats dient daarom nauwlettend te worden gecontroleerd om mogelijke extravasatie te voorkomen.

#### Pediatrische patiënten

Het onderstaande dient in overweging genomen te worden naast de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen die hierboven voor volwassenen zijn beschreven.

Bij neonaten, na een openhartoperatie tijdens de behandeling met Milrinon Hikma, dient ondermeer het volgende in de gaten gehouden te worden: de hartslag en het hartritme, de systemische arteriële bloeddruk via de arteria umbilicalis katheter of de perifere katheter, de centrale veneuze druk, de cardiale index, de cardiale output, de systemische vaatweerstand, de pulmonale arteriële druk en de atriale druk. Laboratoriumwaarden die moeten worden gemeten zijn het aantal bloedplaatjes, serumkalium, leverfunctie en nierfunctie. De frequentie van de metingen wordt bepaald op basis van de uitgangswaarden. Het is noodzakelijk dat bij veranderingen in de behandeling de reactie van de pasgeborene nauwkeurig opgevolgd wordt.

Uit de literatuur blijkt dat bij pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie, de klaring van milrinon aanzienlijk verminderd was en klinisch significante bijwerkingen optraden. Echter, de specifieke creatinineklaring waarop de dosering aangepast moet worden bij pediatrische patiënten is nog niet duidelijk. Daarom wordt het gebruik van milrinon bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bij pediatrische patiënten mag behandeling met milrinon alleen worden gestart als de patiënt hemodynamisch stabiel is.

Voorzichtigheid is geboden bij neonaten met een risico op intraventriculaire bloeding (bijv. bij te vroeggeborenen of bij een laag geboortegewicht), omdat milrinon trombocytopenie kan veroorzaken. Klinische studies bij pediatrie patiënten toonden aan dat het risico op trombocytopenie significant toenam met de infusietijd. Klinische gegevens suggereren dat milrinon-gerelateerde trombocytopenie vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

Klinische studies wijzen erop dat milrinon de sluiting van de ductus arteriosus bij pediatrie patiënten vertraagt. Daarom dient de therapeutische noodzaak afgewogen te worden tegen de potentiële risico's als het gebruik van milrinon wenselijk is bij te vroeggeborenen en a terme geboren met patente ductus arteriosus of die een risico hierop hebben (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.2 en 5.3).

#### *Bijzondere patiëntengroepen:*

Er zijn geen speciale aanbevelingen voor oudere patiënten (zie rubriek 4.2). Er zijn geen leeftijdgerelateerde effecten op de incidentie van bijwerkingen waargenomen. Gecontroleerde farmacokinetiekstudies hebben geen veranderingen in het farmacokinetische profiel van milrinon bij ouderen aangetoond.

Milrinon Hikma dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is een aanpassing van de dosering vereist (zie rubriek 4.2).

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Milrinon mag niet worden verdund in een intraveneus infuus met natriumbicarbonaat.

Veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans alsook serumcreatininegehalte dienen tijdens behandeling met milrinon nauwlettend te worden gecontroleerd. Verbetering in het hartminuutvolume en zodoende de diurese kunnen verlaging van de dosering van een diureticum vereisen. Kaliumverlies door een overmatige diurese kan patiënten die met digitalis worden behandeld vatbaar maken voor ritmestoornissen. Daarom dient hypokaliëmie vooraf of tijdens het gebruik van milrinon gecorrigeerd te worden door kaliumsuppletie.

Gelijktijdige toediening van inotrope middelen verhoogt de positieve inotrope effecten.

Voor aanvullende informatie over gevallen van onverenigbaarheid zie ook rubriek 6.2.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap:

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. De veiligheid van milrinon bij zwangere vrouwen is echter nog niet vastgesteld. Het dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

#### Borstvoeding:

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van milrinon in de moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Milrinon Hikma moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen .

#### Vruchtbaarheid:

Zie rubriek 5.3.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

*Bijwerkingen staan gerangschikt onder orgaanklasse of -stelsel en frequentie aan de hand van de volgende conventie:*

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ );*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/10$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:			Trombocytopenie*			Daling van het aantal rode bloedcellen en/of hemoglobine gehalte
Immuunsysteemaandoeningen:					Anafylactische shock	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:			Hypokaliëmie			
Zenuwstelselaandoeningen:		Hoofdpijnen, in de meeste gevallen licht tot matig van intensiteit	Tremor			
Hartaandoeningen:		Ectopische ventriculaire activiteit, ventriculaire tachycardie (non-sustained en sustained), Supraventriculaire ritmestoornissen, hypotensie	Ventrikelfibrilleren, angina pectoris, pijn op de borst		Torsades de pointes	
Ademhalingsstelsel-, borst- en mediastinumaandoeningen:					Bronchospasme	
Lever- en			Leverfunctie			

gelaandoeningen:			tests abnormaal			
Huid- en onderhuidaandoeningen:					Huid reacties zoals rash	
Nier- en urinewegaandoeningen:						Nierfalen, als gevolg van gelijktijdige hypotensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:						reactie op infuusplaats

*\* Bij zuigelingen en kinderen nam het risico op trombocytopenie significant toe met de infusietijd. Klinische gegevens suggereren dat milrinon-gerelateerde trombocytopenie vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.4).*

Er is geen relatie vastgesteld tussen de incidentie van supraventriculaire of ventriculaire aritmieën en de plasmaspiegel van milrinon. Levensbedreigende ritmestoornissen blijken vaak geassocieerd te zijn met onderliggende risicofactoren zoals reeds bestaande ritmestoornissen, metabole afwijkingen (o.a. hypokaliëmie), verhoogde serumdigoxinespiegels of katheterisatie. *Klinische gegevens suggereren dat milrinon-gerelateerde aritmieën minder vaak voorkomen bij kinderen dan bij volwassenen.*

#### Pediatrie patiënten:

##### Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: intraventriculaire bloeding (zie rubriek 4.4).

##### Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Niet bekend: patente ductus arteriosus\*\*\* (zie rubrieken 4.2, 4.4, 5.2 en 5.3).

\*\*\* In de literatuur is beschreven dat de kritieke gevolgen van patente ductus arteriosus zijn gerelateerd aan een combinatie van pulmonaire overcirculatie met samenhangend pulmonair oedeem en bloeding, en van verminderde orgaanperfusie met samenhangend intraventriculaire bloeding en necrotiserende enterocolitis met een mogelijke fatale uitkomst.

Gegevens over de veiligheid op de lange termijn voor pediatrie patiënten zijn nog niet beschikbaar.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Een overdosering van intraveneus toegediend milrinon kan hypotensie (door zijn vaatverwijdende werking) en hartritmestoornissen veroorzaken. In deze gevallen moet de toediening van Milrinon Hikma worden verminderd of tijdelijk worden onderbroken totdat de toestand van de patiënt gestabiliseerd is. Er is geen gericht antidotum bekend, maar de algemene maatregelen ter ondersteuning van de circulatie moeten worden getroffen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hartstimulantia, exclusief hartglycosiden, Fosfodiësteraseremmer, ATC-code: C01CE02

### Farmacodynamische effecten

Milrinon is een positieve inotropoep en vasodilatator, met geringe chronotropische activiteit. Het verbetert ook de linksventriculaire diastolische relaxatie. Het is een selectieve remmer van piek-III-fosfodiësterase-iso-enzym in cardiale en vasculaire spieren. Het brengt een lichte verhoging van de geleiding van de AV-knoop teweeg, maar geen andere significante elektrofysiologische effecten.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies is van milrinon aangetoond dat het directe verbeteringen teweegbrengt in de hemodynamische indices van congestief hartfalen, inclusief hartminuutvolume, pulmonale capillaire wiggendruk en vasculaire weerstand, zonder klinisch significant effect op de hartfrequentie of het myocardiale zuurstofgebruik. Hemodynamische verbetering tijdens intraveneuze milrinonbehandeling gaat gepaard met een klinische symptomatische verbetering in congestief hartfalen, zoals gemeten via een verandering in de classificatie volgens de New York Heart Association.

### Pediatrische patiënten

Uit de literatuur zijn klinische studies bekend met patiënten die behandeld werden voor het lage cardiale output syndroom na een hartoperatie, septische shock of pulmonale hypertensie. De gebruikelijke doseringen waren een oplaaddosis van 50 tot 75 microgram/kg toegediend gedurende 30 tot 60 minuten, gevolgd door een intraveneus continu-infuus van 0,25 tot 0,75 microgram/kg/ min gedurende een periode van maximaal 35 uur. In deze studies werd aangetoond dat milrinon de cardiale output verhoogde en de cardiale vuldruk en de systemische en pulmonale vasculaire weerstand verlaagde, waarbij minimale veranderingen in de hartslag en het myocardiaal zuurstofgebruik optraden.

Er zijn niet voldoende studies over langer gebruik van milrinon om een aanbeveling te kunnen doen over het toedienen van milrinon gedurende een periode van meer dan 35 uur.

Sommige studies onderzochten het gebruik van milrinon bij pediatrie patiënten met een nonhyperdynamische septische shock (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998), het effect van milrinon op de postbypass pulmonale hypertensie na tetralogie van Fallot reparatie (Chu et al., 2000), het gecombineerde effect van stikstofoxide en milrinon op de pulmonale circulatie na een Fontan-type procedure (Cai et al., 2008). De resultaten van deze studies waren niet overtuigend. Daarom kan het gebruik van milrinon in deze indicaties niet worden aanbevolen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Onderzoeken in vitro aan eiwitbinding lieten zien dat 70 - 91% van milrinon in therapeutisch relevante plasmaconcentraties aan eiwit gebonden is. Zes tot twaalf uur na een constant onderhoudsinfuus van 0,50 µg/kg/min is de plateau fase van de plasmaconcentratie van milrinon ongeveer 200 ng/ml.

Na intraveneuze injecties van 12,5 tot 125 microgram/kg bij patiënten met congestief hartfalen had milrinon een distributievolumen van 0,38 l/kg, een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 2,3 uur en een klaring van 0,13 l/kg/uur.

Na intraveneuze infusie van 0,20 tot 0,70 microgram/kg/min bij patiënten met congestief hartfalen, had het geneesmiddel een distributievolumen van ongeveer 0,45 l/kg, een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 2,4 uur en een klaring van 0,14 l/kg/uur. Deze farmacokinetische parameters waren niet dosisafhankelijk. Daarentegen was de oppervlakte onder plasmaconcentratie/tijd-curve na de injecties significant dosisafhankelijk. Met behulp van ultracentrifugering kon worden aangetoond dat 70% milrinon aan humane plasma-eiwitten is gebonden in plasmaconcentraties tussen 70 en 400 ng/ml.

Bij patiënten met congestief hartfalen waren, in tegenstelling tot de gezonde proefpersonen, de klaring en halfwaardetijd verlengd in overeenstemming met hun verminderde nierfunctie. Gegevens van patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring = 0 - 30 ml/min) lieten zien dat bij gevallen van nierfalen de terminale eliminatiehalfwaardetijd verlengd is.

### Metabolisme en eliminatie

Mensen scheiden milrinon voornamelijk via de urine uit. De belangrijkste uitscheidingsproducten bij mensen zijn milrinon (83%) en zijn O-glucuronidemetafoliet (12%). Bij gezonde proefpersonen verloopt de uitscheiding via de urine snel; ongeveer 60% van de dosis wordt binnen de eerste twee uur na toediening uitgescheiden en ongeveer 90% binnen de eerste acht uur na toediening. De gemiddelde renale klaring van milrinon i.v. is ongeveer 0,3 l/min; dit wijst op actieve uitscheiding.

#### Pediatrijsche patiënten:

Bij gelijke dosering zijn de steady-state concentraties van milrinon bij kinderen lager dan bij volwassenen; ook de milrinonklaring verloopt bij kinderen sneller (zie rubriek 4.2).

#### Nier- en leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 0-30 ml/min//1,73 m<sup>2</sup>) waren de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd en de klaring verlengd.

#### Pediatrijsche patiënten

De klaring van milrinon is sneller bij kinderen dan bij volwassenen, maar zuigelingen hebben een significant lagere klaring dan kinderen en premature zuigelingen hebben zelfs een nog lagere klaring. Als gevolg van deze snelle klaring vergeleken met volwassenen, waren de steady-state plasmaconcentraties van milrinon lager bij kinderen dan bij volwassenen. Bij pediatrijsche patiënten met een normale nierfunctie waren de steady-state milrinon plasmaconcentraties ongeveer 100 tot 300 ng/ml na een 6 tot 12 uur durend continu infuus van 0,5 tot 0,75 µg/kg/min.

Na intraveneuze infusie van 0,5 tot 0,75 µg/kg/min bij neonaten, zuigelingen en kinderen na een open hartoperatie, heeft milrinon een distributievolumen van 0,35 tot 0,9 liter/kg, waarbij geen significant verschil te zien was tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Na intraveneuze infusie van 0,5 µg/kg/min bij zeer premature zuigelingen om de lage systemische uitstroom na de geboorte te voorkomen, heeft milrinon een distributievolumen van ongeveer 0,5 liter/kg.

Verschiedende farmacokinetische studies toonden aan dat bij pediatrijsche patiënten de klaring toenam als de leeftijd toenam. Zuigelingen hebben een significant lagere klaring dan kinderen (3,4 tot 3,8 ml/kg/min versus 5,9 tot 6,7 ml/kg/min). Bij neonaten was de klaring van milrinon ongeveer 1,64 ml/kg/min en bij premature zuigelingen zelfs nog lager (0,64 ml/kg/min).

Milrinon heeft een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 2 tot 4 uur bij zuigelingen en kinderen en een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 10 uur bij premature zuigelingen.

Geconcludeerd werd dat de optimale dosis milrinon bij pediatrijsche patiënten hoger moest zijn dan bij volwassenen om plasmaspiegels boven de drempel van de farmacodynamische werkzaamheid te verkrijgen. Echter, de optimale dosis bij premature zuigelingen moest lager zijn dan bij kinderen om plasmaspiegels boven de drempel van de farmacodynamische werkzaamheid te verkrijgen.

#### Patente ductus arteriosus

Milrinon wordt geklaard door renale uitscheiding en heeft een distributievolumen dat beperkt is tot de extracellulaire ruimte, wat suggereert dat de vloeistof-overbelasting en de hemodynamische veranderingen die gepaard gaan met een patente ductus arteriosus, een effect hebben op de distributie en de uitscheiding van milrinon (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.3).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Acute toxiciteit

Na orale toediening is de LD<sub>50</sub> voor mannetjesmuizen 137 mg/kg en voor vrouwtjesmuizen 170 mg/kg, terwijl de LD<sub>50</sub> voor mannetjesratten 91 mg/kg is en voor vrouwtjesratten 153 mg/kg. Na intraveneuze toediening van milrinon komen bij konijnen focale epicardiale en endocardiale bloedingen en focale myocardiale fibrosen voor (vooral in het gebied van de papillairspier en in het endocard).

#### Subacute toxiciteit

Subacute toxiciteit werd bij ratten en honden onderzocht. Bij honden traden na cumulatieve en gefractioneerde toediening van milrinon in hoeveelheden net boven de therapeutische dosis in alle behandelde groepen endocardiale bloedingen en myocardiale fibrosen op.

#### Subchronische en chronische toxiciteit

Orale en intraveneuze toepassing van milrinon bij ratten, honden en apen leiden bij therapeutische doses, of bij doses net boven de therapeutische dosis, tot degeneratie van het myocard, fibrosen en subendocardiale bloedingen, vooral in het gebied van de papillairspieren van de linkerventrikel. Laesies van de coronaire vaten, gekenmerkt door een periarterieel oedeem en ontsteking, werden alleen gezien bij honden.

#### Carcinogeniteit

Bij langdurige onderzoeken werd bij ratten en muizen geen tumorproducerend potentieel waargenomen. Bij ratten traden endocardiale bloedingen en myocardiale necrosen en fibrosen op. Bij de hoogste dosering werden bij muizen degeneratie van het myocard en fibrosen waargenomen. In de magen van muizen werden necrosen en zweren waargenomen.

#### Mutageniteit

Een gedetailleerde in vitro- en in vivo-test op mutageniteit leverde negatieve resultaten op.

#### Vruchtbaarheid/reproductietoxicologie

Milrinon had, bij orale doses van maximaal 40 maal de gebruikelijke humane behandelingsdosis, geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten.

Studies van de reproductietoxicologie bij ratten en konijnen leverden geen bewijs op van een teratogene werking bij doses van maximaal 10 maal (oraal) en 2,5 maal (i.v.) de gebruikelijke humane behandelingsdosis.

Bij een studie die zich uitstrekte over 3 generaties (P, F1 en F2) ratten die oraal met milrinon werden behandeld, werd bij de moeders of de nakomelingen geen effect op de ontwikkeling van de dieren en hun reproductiecapaciteit waargenomen, zelfs niet bij de hoogste dosis (40 maal de gebruikelijke humane behandelingsdosis).

Embryonale/foetale dosis in verhouding tot de serumconcentratie bij de moeder:

Bij een studie van drachtige apen die intraveneus humane behandelingsdoses toegediend kregen, is een diaplacentaire overdracht van milrinon naar de foetus gedocumenteerd. De verhouding van maternale serumwaarden tot foetale serumspiegels was 4:1.

Juveniele dieren:

Een preklinische studie werd uitgevoerd om de ductus-verwijdende effecten van PDE3-remmers in near term geboren rattenbaby's te onderzoeken en hun differentiële effecten op near term en premature foetus ratten. De postnatale ductus arteriosus verwijding door milrinon werd bestudeerd bij 3 doses (10, 1 en 0,1 mg/kg). De verwijdende effecten van milrinon in de foetale ductus vernauwd door indomethacine werden bestudeerd door de gelijktijdige toediening van milrinon (10, 1 en 0,1 mg/kg) en indomethacine (10 mg/kg) aan de moederrat op dag 21 (near term) en dag 19 (preterm). Dit *in vivo* onderzoek heeft aangetoond dat milrinon een dosisafhankelijke verwijding van de foetaal en postnataal vernauwde ductus arteriosus induceert. De verwijdende effecten waren sterker bij een injectie direct na de geboorte dan 1 uur na de geboorte. Daarnaast toonde de studie aan dat premature ductus arteriosus gevoeliger is voor milrinon dan de mature ductus arteriosus (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.2).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

De hulpstoffen van Milrinon Hikma zijn: DL-melkzuur (E270), glucose, natriumhydroxide (E524) en water voor injectie.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij injectie van furosemide of bumetanide via hetzelfde toedieningssysteem als milrinon kan zich een neerslag vormen. Deze geneesmiddelen moeten dan ook separaat worden toegediend. Natriumwaterstofcarbonaat mag niet worden gebruikt om Milrinon Hikma, 1 mg/ml oplossing voor injectie, te verdunnen.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Het verdunde product is fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur bij  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ . Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunning te worden gebruikt. Als het verdunde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en toedieningsomstandigheden. De gebruikstermijn is in de meeste gevallen niet langer dan 24 uur bij  $2-8^{\circ}\text{C}$ , tenzij het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerd aseptische omstandigheden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 10 x 10 ml kleurloze, type I glazen injectieflacons (1 mg/ml milrinon)

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Milrinon Hikma is gereed voor gebruik.

Infuussnelheid van het continu intraveneus infuus voor concentraties van:

100 microgram/ml – Bereiden door toevoegen van 90 ml oplosmiddel per injectieflacon van 10 mg (10 ml) Milrinon Hikma, 1 mg/ml, oplossing voor injectie

150 microgram/ml - Bereiden door toevoegen van 57 ml oplosmiddel per injectieflacon van 10 mg (10 ml) Milrinon Hikma, 1 mg/ml, oplossing voor injectie

200 microgram/ml - Bereiden door toevoegen van 40 ml oplosmiddel per injectieflacon van 10 mg (10 ml) Milrinon Hikma, 1 mg/ml, oplossing voor injectie

De volgende verdunningsvloeistoffen kunnen worden gebruikt:

0,45% fysiologisch zout, 0,9% fysiologisch zout of 5% glucose.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voorafgaand aan de toediening moet de (gereconstitueerde) oplossing visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuringen. Alleen heldere, kleurloze oplossingen mogen worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.: +351 219 608 410

Fax: +351 219 615 102  
portugalgeral@hikma.com

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Milrinon Hikma 1 mg/ml, oplossing voor injectie - RVG 34197

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 december 2008

Datum van laatste verlenging: 9 januari 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 3, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2, 6.6 en 7: 30 mei 2024