Corotrop® 10 mg Ampullen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Ampulle enthält 10 mg Milrinonlactat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Spuren an Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung, frei von Partikeln; pH-Wert: 3,2-4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeittherapie (bis zu 48 h) der schweren chronischen Herzinsuffizienz, die gegen Herzglykoside, Diuretika, Vasodilatantien und/oder ACE-Hemmer refraktär ist.

Bei pädiatrischen Patienten ist Corotrop zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 35 Stunden) von schwerer Stauungsinsuffizienz, die nicht auf eine konventionelle Erhaltungstherapie (Glycoside, Diuretika, Vasodilatoren und/oder Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) anspricht, sowie zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 35 Stunden) bei akutem Herzversagen, einschließlich Low-Output-Zuständen nach Herzchirurgie, angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird initial eine langsame i.v.-Injektion, gefolgt von einer Dauerinfusion (Erhaltungsdosis) entsprechend den nachfolgenden Dosierungsanweisungen empfohlen.

Dosierung

Erwachsene

Initialdosis:

50 µg/kg KG; Verabreichung langsam über eine Dauer von 10 Minuten.

Erhaltungsdosis:

0,375 bis 0,75 µg/kg KG/min. Die Infusionsgeschwindigkeit soll der hämodynamischen und klinischen Response des Patienten angepasst werden. Die maximale Tagesdosis von 1,13 mg/kg KG darf nicht überschritten werden.

Initialdosis (Konzentration 1 mg/ml)										
Körpergewicht des Patienten (kg) im Vergleich zur Menge der Initialdosis von Milrinon										
kg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
ml	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0

Die Initialdosis kann unverdünnt verabreicht werden, jedoch zur Vereinfachung der Durchflussrate wird geraten auf ein Endvolumen von 10 oder 20 ml zu verdünnen.

Erhaltungsdosis (zur kontinuierlichen Anwendung)		
	Dosierung	***Tagesdosis (24 Stunden)****
Minimaldosis	0,375 µg/kg KG/min	0,59 mg/kg KG
Standarddosis	0,50 µg/kg KG/min	0,77 mg/kg KG
Maximaldosis	0,75 µg/kg KG/min	1,13 mg/kg KG

* Die „Tagesdosis (24 Stunden)“ (in mg/kg KG) berechnet sich aus der jeweiligen Dosierung (Minimal-, Standard-, Maximaldosis) plus Initialdosis (0,05 mg/kg KG).

Richtlinien zur Dosierung und Infusionsrate

Infusionsrate für Lösungen mit 100, 150 und 200 µg/ml Infusionslösung:			
Dosierung Milrinon (µg/kg/min)	Infusionsrate (ml/kg/h) für Lösungskonzentration 1 (100 µg/ml)	Infusionsrate (ml/kg/h) für Lösungskonzentration 2 (150 µg/ml)	Infusionsrate (ml/kg/h) für Lösungskonzentration 3 (200 µg/ml)
0,375	0,22	0,15	0,11
0,400	0,24	0,16	0,12
0,500	0,30	0,20	0,15
0,600	0,36	0,24	0,18
0,700	0,42	0,28	0,21
0,750	0,45	0,30	0,22

Lösungskonzentration 1: 50 ml Milrinon-Lösung verdünnt mit 450 ml Lösungsmittel bzw. 20 ml Milrinon mit 180 ml.

Lösungskonzentration 2: 75 ml Milrinon-Lösung verdünnt mit 425 ml Lösungsmittel bzw. 20 ml Milrinon mit 113 ml.

Lösungskonzentration 3: 100 ml Milrinon-Lösung verdünnt mit 400 ml Lösungsmittel bzw. 20 ml Milrinon mit 80 ml.

Kinder und Jugendliche

Die in veröffentlichten Studien für Säuglinge, Kinder und Jugendliche gewählten Dosierungen waren:

- ***Intravenöser Bolus:*** 50 bis 75 µg/kg über 30 bis 60 Minuten verabreicht.
- ***Intravenöse Dauerinfusion:*** Je nach hämodynamischem Ansprechen und dem möglichen Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen 0,25 und 0,75 µg/kg/min bis zu 35 Stunden lang.

In klinischen Studien, in denen das Low-Output-Syndrom bei Säuglingen und Kindern bis zum Alter von 6 Jahren nach einem korrigierenden Eingriff wegen angeborener Herzkrankheit untersucht wurde, hat eine Bolus-Infusion von 75 µg/kg 60 Minuten lang, gefolgt von 35 Stunden Dauerinfusion mit 0,75 µg/kg/min, das Risiko für die Entwicklung eines Low-Output-Syndrom signifikant verringert.
Die Ergebnisse pharmakokinetischer Studien (siehe Abschnitt 5.2) sind zu berücksichtigen.

Ältere Patienten

Die Erfahrung zeigt, dass bei normaler Nierenfunktion keine speziellen Dosierungsvorschriften erforderlich sind.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, jedoch ohne Herzinsuffizienz, zeigten, dass die Eliminationshalbwertszeit von Milrinon signifikant erhöht ist. Die Initialdosis ist dabei nicht betroffen; eine Reduktion der Erhaltungsdosis abhängig von der Schwere der Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance) entsprechend der nachfolgenden Tabelle kann erforderlich sein:

Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m^2)	Milrinon-Infusionsrate (µg/kg KG/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

Kinder und Jugendliche mit Niereninsuffizienz:

Auf Grund fehlender Daten wird die Anwendung von Milrinon bei pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

Persistierender Ductus arteriosus:

Falls die Anwendung von Milrinon bei früh- oder reifgeborenen Säuglingen mit einem Risiko für einen persistierenden Ductus arteriosus angezeigt ist, muss die therapeutische Notwendigkeit sorgfältig gegen die potentiellen Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4, 4.8, 5.2 und 5.3).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (Injektion und Infusion).
Corotrop darf nur mit 0,45%iger bzw. 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung gemischt werden. Je nach Flüssigkeitsbedarf des Patienten können Lösungen verschiedener Konzentration verwendet werden. Milrinonlactat darf nicht mit Natriumbikarbonat verdünnt werden.
Die verdünnte Lösung ist innerhalb von 24 Stunden zu verwenden (s. Abschnitt 6.3). Bei Verfärbung, Ausflockung oder Partikelbildung ist die Ampulle zu verwerfen (s. Abschnitt 6.6).
Zur Injektion soll eine möglichst große Vene punktiert werden, um lokale Irritationen zu vermeiden. Eine extravasale Injektion muss vermieden werden.
Die Dauer der Behandlung hängt von der Response des Patienten auf die Therapie ab. Die Behandlungsdauer sollte jedoch 48 Stunden nicht überschreiten, da es keine Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien über Infusionen mit Milrinon über eine Dauer von mehr als 48 Stunden gibt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere obstruktive Aorten- und/oder valvuläre Pulmonalstenose
- hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
- Amyloidkardiomyopathie
- akuter Myokardinfarkt
- akute Myokarditis
- ventrikuläres Aneurysma
- schwere Hypovolämie
- medikamentös nicht eingestellte supraventrikuläre Arrhythmien

Allgemeine Gegenanzeigen einer Infusionstherapie (Lungen-, Gehirnödem, Hyperhydratation, Nierenfunktionsstörungen und dekompensierte Herzinsuffizienz) sind zu beachten.
Milrinon und Furosemid bzw. Bumetanid dürfen nicht über den gleichen intravenösen Zugang verabreicht werden (s. Abschnitt 4.5 und 6.2).
Milrinonlactat darf nicht mit Natriumbikarbonat verdünnt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Corotrop darf nur an klinischen Fachabteilungen eingesetzt werden, die mit der Anwendung ausreichend vertraut sind. Während der Behandlung muss eine ausreichende apparative und klinische Überwachung des

Patienten (Blutdruck, Herzfrequenz, Allgemeinzustand, EKG, zentraler Venendruck oder Pulmonalkapillardruck, Flüssigkeitsvolumen, Elektrolytbalance, Nierenfunktion (z.B. Serum-Kreatinin) gewährleistet sein.
Bei Patienten mit schwerer obstruktiver Aorten- und/oder Pulmonalklappenerkrankung oder einer hypertrophen infravalvulären Aortenstenose kann Milrinon einen chirurgischen Eingriff nicht ersetzen. Ähnlich wie andere inotrope/vasodilatatorische Substanzen kann Milrinon bei hypertropher infravalvulärer Aortenstenose die Obstruktion der Ausflussbahn verschlechtern.
Der Einsatz von positiv inotropen Substanzen, wie Milrinon, kann in der akuten Phase eines Postmyokardinfarktes zu einem unerwünschten Anstieg des Sauerstoffverbrauchs am Myokard führen (MVO2). Daher ist Corotrop in der akuten Phase eines Myokardinfarktes kontraindiziert, damit es durch Milrinon nicht zu einem Anstieg des MVO2 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kommen kann.
Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern sollen, sofern keine Kontraindikationen bestehen, immer vor der Anwendung von Corotrop digitalisiert oder mit anderen anti-arrhythmischen Arzneimitteln behandelt werden, da Milrinon die AV-Knoten-Überleitung beschleunigen und so ventrikuläre Rhythmusstörungen begünstigen kann.
Supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien wurden in der Hochrisikogruppe, die mit Milrinon behandelt wurde, beobachtet.
Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz haben häufig bedrohliche supraventrikuläre/ventrikuläre Arrhythmien oder sind für deren Entstehung besonders anfällig. Bei einigen Patienten führte Milrinon zur Zunahme ventrikulärer Ektopien, einschließlich vorübergehender Tachykardien (s. Abschnitt 4.8).
Deshalb sollen besonders Patienten mit komplexen ventrikulären Herzrhythmusstörungen während der Corotrop-Therapie kontinuierlich elektrokardiographisch überwacht und die Dosierung sorgfältig angepasst werden.
Bei Verdacht, dass durch eine intensive diuretische Vorbehandlung die kardialen Füllungsdrücke deutlich erniedrigt wurden, darf Corotrop nur nach vorangegangener Messung und Korrektur der ventrikulären Füllungsdrücke, sowie unter sorgfältiger Beobachtung von Blutdruck, Herzfrequenz und weiteren klinisch relevanten Parameter, verabreicht werden.
Während der Therapie mit Milrinon sind der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt und der Serum- Kreatininspiegel engmaschig zu überwachen. Die durch die Behandlung mit Corotrop einsetzende Verbesserung des Herzzeitvolumens – und die damit verbundene Verbesserung der renalen Perfusion mit gesteigerter Diurese – kann eine Verminderung der Diuretikagabe erforderlich machen. Ein durch übermäßige Diurese bedingter Kaliumverlust kann das Auftreten von Arrhythmien bei digitalisierten Patienten begünstigen. Bei erniedrigten Kaliumspiegeln soll eine Kaliumsubstitution vor oder während der Milrinon-Therapie durchgeführt werden.
Milrinon kann aufgrund seiner vasodilatatorischen Eigenschaften eine Hypotonie hervorrufen. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Milrinon bei Patienten, die vor der Behandlung hypotonisch waren oder während der Therapie mit Milrinon einen massiven Blutdruckabfall zeigen.
Bei Patienten mit Hypotonie soll die Therapie mit Milrinon mit einer niedrigeren Dosierung begonnen werden. Kommt es während der Behandlung aufgrund der vasodilatierenden Wirkung von Milrinon zu einer exzessiven Hypotonie, muss die Infusion bis zur Stabilisierung des Kreislaufs unterbrochen werden und bei eventueller Fortsetzung der Therapie mit einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden.
Eine Abnahme des Hämoglobin-Gehalts, einschließlich Anämie, erfolgt oft bei Beginn einer Herzinsuffizienz.
Bei Patienten mit verminderter Thrombozytenzahl (< 100.000/Mikroliter) oder erniedrigter Hämoglobinkonzentration (< 10 g/l) darf Corotrop nur unter sorgfältiger Laborkontrolle angewendet werden, da es in Einzelfällen zu einem weiteren Abfall der Thrombozytenzahl bzw. der Hämoglobinkonzentration (und Erythrozytenzahl) kommen könnte (s. Abschnitt 4.8).
Es gibt keine Erfahrungen aus kontrollierten Studien in Bezug auf Infusionen mit Milrinon, die eine Zeitdauer von 48 Stunden überschreiten.
Es wurde über Fälle von Reaktionen an der Infusionsstelle bei i.v.-Gabe von Milrinon berichtet (s. Abschnitt 4.8). Deshalb muss die Infusionsstelle sorgfältig überwacht werden, um eine Extravasation zu vermeiden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten sind keine zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen zu berücksichtigen. Es wurde keine auf das Alter bezogenen Nebenwirkungen identifiziert. Kontrollierte pharmakokinetische Studien zeigten keine Veränderung pharmakokinetischer Parameter bei älteren Patienten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen muss die Dosierung angepasst werden (s. Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche:

Folgendes sollte zusätzlich zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene beachtet werden:
Bei Neugeboren sollten während der Behandlung mit Corotrop nach offener Herzchirurgie die Herzfrequenz und der Herzrhythmus, der systemische arterielle Blutdruck mittels Nabelarterien- oder Peripheralkatheter, der zentrale Venendruck, der Herzindex, das Herzzeitvolumen, der systemische Gefäßwiderstand, der Pulmonalarteriendruck und der Vorhofdruck überwacht werden. Die zu überwachenden Laborparameter sind Thrombozytenzahl, Serumkalium, Leberfunktionswerte und Nierenfunktionswerte. Die Häufigkeit der Kontrol-

len wird durch die Ausgangswerte bestimmt und das Ansprechen des Neugeborenen auf Änderungen der Therapie muss bewertet werden.
Aus der Literatur geht hervor, dass es bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer deutlichen Einschränkung der Milrinon-Clearance und klinisch signifikanten Nebenwirkungen kommt. Die spezifische Kreatinin-Clearance-Rate, bei der die Dosis für pädiatrische Patienten angepasst werden muss, ist jedoch noch nicht bekannt. Daher wird die Anwendung von Milrinon für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
Die Behandlung mit Milrinon sollte bei pädiatrischen Patienten nur begonnen werden, wenn der Patient hämodynamisch stabil ist.
Milrinon ist bei Neugeborenen mit Risikofaktoren für intraventrikuläre Blutung (z.B. Frühgeburten, geringes Geburtsgewicht) mit Vorsicht anzuwenden, da Milrinon eine Thrombozytopenie induzieren kann. In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten ist das Thrombozytopenie-Risiko mit der Dauer der Infusion signifikant angestiegen. Klinische Daten weisen darauf hin, dass eine mit Milrinon assoziierte Thrombozytopenie bei Kindern häufiger auftritt als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).
In klinischen Studien schien Milrinon den Verschluss des Ductus arteriosus bei pädiatrischen Patienten zu verlangsamen. Falls die Anwendung von Milrinon bei früh- oder reifgeborenen Säuglingen mit einem Risiko für einen persistierenden Ductus arteriosus angezeigt ist, muss die therapeutische Notwendigkeit sorgfältig gegen die potentiellen Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitt 4,2, 4.8, 5.2 und 5.3).
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu “natriumfrei“.
Die Anwendung des Arzneimittels Corotrop kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Furosemid bzw. Bumetanid zusammen mit Milrinonlactat infundiert, bildet sich ein Präzipitat. Deshalb dürfen Milrinon und Furosemid bzw. Bumetanid nicht über den gleichen intravenösen Zugang verabreicht werden (s. Abschnitt 6.2).
Milrinonlactat darf nicht mit Natriumbikarbonat verdünnt werden.
Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolyhaushalts sowie der Kreatinin-Spiegel im Serum, müssen unter einer Therapie mit Milrinon sorgfältig überwacht werden. Eine Verbesserung der Herzleistung und somit der Diurese kann eine Reduktion der Dosis des Diuretikums erfordern. Ein Kaliumverlust aufgrund einer exzessiven Diurese kann bei digitalisierten Patienten zu Arrhythmien führen. Deshalb muss eine Hypokaliämie durch eine Kalium-Ergänzung vor Beginn oder während der Behandlung mit Milrinon ausgeglichen werden.
Eine additive diuretische und hypokalämische Wirkung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Milrinon und Diuretika beobachtet. Wird durch Milrinon die renale Perfusion verbessert, kann die Wirkung von Diuretika verstärkt werden.
Bei gleichzeitiger Gabe von inotropisch wirksamen Substanzen (z.B. Dobutamin) können sich die positiv inotropen Wirkungen verstärken.
Milrinon sollte bis zum Vorliegen weiterer Kompatibilitätsdaten nicht mit anderen Arzneistoffen gemeinsam verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Obwohl tierexperimentelle Studien keine Evidenz für Arzneimittel-induzierte Embryonalschäden oder andere schädliche Auswirkungen auf das Reproduktionssystem zeigen, wurde die Sicherheit von Milrinon in der Schwangerschaft beim Menschen noch nicht etabliert.
Die Anwendung darf nur dann erfolgen, wenn der potentielle Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.
Stillzeit:
Es gibt keine ausreichende Information über die Exkretion von Milrinon in die Muttermilch.
Die Entscheidung ob entweder das Stillen oder die Milrinon-Therapie abgebrochen wird, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und der Therapie für die Frau getroffen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Wenn bekannt, werden bei der Bewertung von Nebenwirkungen folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
		Thrombozytopenie*			Verminderung der Erythrozyten-zahl und/oder der Hämoglobin-konzentration
Erkrankungen des Immunsystems					
				Anaphylaktischer Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
		Hypokaliämie			
Erkrankungen des Nervensystems					
	Milde bis mäßig starke Kopfschmer-zen	Tremor			
Herzerkrankungen					
	Ventrikuläre Extrasystolen, nicht anhaltende und anhaltende ventrikuläre Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4), supraventrikuläre Arrhythmien, Hypotonie	Kammerflimmern, Angina pectoris / Brustschmerzen		Torsades de pointes	
Erkrankung der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums					
				Bronchospasmus	
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Veränderungen der Leberfunktionswerte			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
				Hautreaktionen, wie z.B. Rash, Exantheme	
Erkrankungen der Niere und Harnwege					
					Ödeme, sekundäres Nierenversagen infolge einer gleichzeitigen Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
				Anaphylaktischer Schock	Reaktionen an der Injektionsstelle

* Bei Säuglingen und Kindern stieg das Thrombozytopenie-Risiko mit der Dauer der Infusion signifikant an. Klinische Daten weisen darauf hin, dass eine mit Milrinon assoziierte Thrombozytopenie bei Kindern häufiger auftritt als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Die Häufigkeit von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien hing nicht von der Dosis oder dem Milrinon-Plasmaspiegel ab. Lebensbedrohliche Arrhythmien sind häufig mit zugrunde liegenden Faktoren wie bestehenden Arrhythmien, Stoffwechselstörungen (z.B. Hypokalämie), abnormalen Digoxinspiegeln und Katheterisierung in Zusammenhang gebracht worden. Aus klinischen Daten geht hervor, dass mit Milrinon assoziierte Arrhythmien bei Kindern seltener sind als bei Erwachsenen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei versehentlicher paravenöser Applikation sind Reaktionen an der Injektionsstelle zu erwarten.

Kinder und Jugendliche:

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: intraventrikuläre Blutung (siehe Abschnitt 4.4)

Angeborene, familiäre und genetische Störungen

Nicht bekannt: persistierender Ductus arteriosus*** (siehe Abschnitt 4.2, 4.4, 5.2 und 5.3)

*** Als kritische Folgen des persistierenden Ductus arteriosis kann es, wie in der Literatur beschrieben, zu einer Kombination von pulmonaler Überzirkulation mit Lungenödem und Blutung sowie reduzierter Organperfusion mit intraventrikulärer Blutung und nekrotisierender Enterocolitis mit möglicherweise tödlichem Ausgang kommen.

Langzeitsicherheitsdaten für pädiatrische Patienten stehen noch nicht zur Verfügung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu hohe Dosen von Milrinon können zu Hypotonie und zu kardialen Arrhythmien führen. In diesem Fall ist Milrinon bis zur Stabilisierung des Kreislaufs, abzusetzen. Ein spezifisches Antidot für Milrinon ist nicht bekannt. Die Behandlung ist deshalb auf allgemeine Maßnahmen zur Stützung und Stabilisierung des Kreislaufs beschränkt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardiostimulantien exkl. Herzglykoside, Phosphodiesterasehemmer;
ATC-Code: C01CE02.

Milrinon ist eine positiv inotrope und vasodilatierend wirkende Substanz mit geringer chronotroper Wirkung. Es unterscheidet sich hinsichtlich Struktur und Wirkprinzip sowohl von den Digitalisglykosiden als auch von den Katecholaminen und den ACE-Hemmern.

Milrinon ist in inotrop und gefäßrelaxierend wirksamen Konzentrationen ein selektiver Hemmstoff des Peak-III-cAMP-Phosphodiesterase-Isoenzyms in der Herz- und Gefäßmuskulatur. Diese Hemmwirkung führt in der Herzmuskelzelle zu einer cAMP-vermittelten Zunahme des intrazellulären Kalziums und der Kontraktionskraft des Myokards sowie zu einer cAMP-abhängigen Phosphorylierung der kontraktilen Proteine. In der Gefäßmuskelzelle kommt es zu einer cAMP-vermittelten Abnahme des intrazellulären ionisierten Kalziums und damit zu einer Relaxation der Gefäßmuskulatur. Weitere experimentelle Befunde weisen darauf hin, dass Milrinon weder ein Betarezeptoren-Agonist ist, noch wie die Digitalisglykoside die Aktivität der Na/Ka-ATPase hemmt.

Klinische Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten, dass Milrinon abhängig von seiner Dosis und Plasmakonzentration zu einer Zunahme der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit führt. Untersuchungen bei gesunden Probanden zeigten, dass die Steigerung der linksventrikulären Druck-Volumen-Beziehung unter Milrinon zunimmt. Das deutet auf eine direkt inotrope Wirkung hin. Milrinon führte bei Patienten mit Herzinsuffizienz ebenfalls zu einer dosis- und plasmakonzentrationsabhängigen Zunahme der Unterarmdurchblutung, was auf eine direkt vasodilatierende Wirkung an den Arterien hindeutet.

Neben der Steigerung der myokardialen Kontraktilität verbessert Milrinon die diastolische Funktion. Dies konnte durch Verbesserungen der linksventrikulären diastolischen Relaxation nachgewiesen werden.

Die große Mehrzahl der Patienten zeigte innerhalb von 5-15 Minuten nach Behandlungsbeginn Verbesserungen der hämodynamischen Parameter.

Milrinon zeigt auch bei digitalisierten Patienten eine positiv inotrope Wirkung. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Milrinon die Toxizität der Glykoside erhöht. Annähernd maximale Effekte von Milrinon auf das Herzzeitvolumen und den Pulmonalkapillardruck werden bei Milrinon-Plasmakonzentrationen im Bereich von 150 ng/ml bis 250 ng/ml gesehen.

Kinder und Jugendliche:

Die Literatursuche identifiziert klinische Studien mit Patienten, die wegen eines Low-Output-Syndroms nach Herzchirurgie, septischem Schock oder pulmonalem Überdruck behandelt wurden. Die Dosierungen waren üblicherweise eine Bolus-Infusion von 50 bis 75 µg/kg 30 bis 60 Minuten lang, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion von 0,25 bis 0,75 µg/kg/min bis zu 35 Stunden lang. In diesen Studien zeigte Milrinon eine Steigerung des Herzzeitvolumens, eine Senkung des kardialen Füllungsdrucks, eine Verringerung des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstands bei minimalen Veränderungen der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

Untersuchungen zur längeren Anwendung von Milrinon reichen nicht aus, um die Verabreichung von Milrinon für eine längere Dauer als 35 Stunden zu empfehlen.

Einige Studien untersuchten die pädiatrische Anwendung von Milrinon bei Patienten mit nicht hyperdynamischem septischem Schock (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); die Wirkung von Milrinon bei post-

Bypass pulmonalem Hypertonus nach Korrektur der Fallot-Tetralogie (Chu et al., 2000); die kombinierte Anwendung mit Stickoxid und die Wirkung von Milrinon auf den pulmonalen Kreislauf nach einer Fontan-Operation (Cai et al., 2008).
Die Ergebnisse dieser Studien waren nicht schlüssig. Daher kann die Anwendung von Milrinon bei diesen Indikationen nicht empfohlen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

In-vitro Untersuchungen zur Proteinbindung ergaben, dass Milrinon je nach Bestimmungsmethode in therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen zu 70 – 91% proteingebunden ist. Die Steady-State-Plasmakonzentration von Milrinon beträgt 6 – 12 Stunden nach gleich bleibender Erhaltungsinfusion von 0,50 Mikrogramm/kg KG/min ca. 200 ng/ml.
Nach i.v.-Injektion von 12,5 Mikrogramm/kg KG bis 125 Mikrogramm/kg KG bei Patienten mit Herzinsuffizienz hatte Milrinon ein Verteilungsvolumen von 0,38 l/kg KG, eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 2,3 Stunden und eine Clearance von 0,13 l/kg KG/h.
Nach i.v.-Infusion von 0,20 Mikrogramm/kg KG/min bis 0,70 Mikrogramm/kg KG/min bei Patienten mit Herzinsuffizienz betrug das Verteilungsvolumen der Substanz ca. 0,45 l/kg KG, die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit 2,4 Stunden und die Clearance 0,14 l/kg KG/h. Diese pharmakokinetischen Parameter waren nicht dosisabhängig. Die AUC nach den Injektionen war hingegen signifikant dosisabhängig. Es konnte mittels Ultrazentrifugation gezeigt werden, dass Milrinon bei Plasmakonzentrationen zwischen 70 und 400 ng/ml bis zu 70% an menschliche Plasmaproteine gebunden wird.

Biotransformation und Elimination

Milrinon wird beim Menschen überwiegend im Urin ausgeschieden. Im Stuhl werden nur geringe Mengen festgestellt. Die wichtigsten Ausscheidungsprodukte sind Milrinon (83%) und dessen O-Glucuronid-Metabolit (12%). Bei Gesunden erfolgt die Ausscheidung im Urin rasch; innerhalb der ersten beiden Stunden nach Verabreichung werden ca. 60% und innerhalb der ersten acht Stunden ca. 90% der Dosis ausgeschieden. Die mittlere renale Clearance beträgt ca. 0,3 l/min, was auf aktive Sezernierung schließen lässt.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Sowohl die Clearance als auch die Halbwertszeit waren bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprechend ihrer im Vergleich zu gesunden Probanden eingeschränkten Nierenfunktion verlängert. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = 0-30 ml/min) zeigten, dass die terminale Eliminationshalbwertszeit bei Niereninsuffizienz verlängert ist

Kinder und Jugendliche:

Milrinon wird bei Kindern rascher ausgeschieden als bei Erwachsenen. Säuglinge weisen aber eine signifikant niedrigere Clearance-Rate auf als Kinder. Bei Frühgeborenen ist die Rate noch niedriger. Auf Grund dieser rascheren Ausscheidung als bei Erwachsenen waren die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrinon bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen. Bei pädiatrischen Patienten mit normaler Nierenfunktion lagen die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrinon nach 6 bis 12 Stunden Dauerinfusion mit 0,5 bis 0,75 µg/kg/min etwa bei 100 bis 300 ng/ml.
Nach intravenöser Infusion von 0,5 bis 0,75 µg/kg/min bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern nach offener Herzchirurgie ist die Volumenverteilung von Milrinon etwa 0,35 bis 0,9 Liter/kg, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Nach intravenöser Infusion von 0,5 µg/ kg/min bei sehr früh geborenen Säuglingen zur Prävention eines geringen systemischen Ausfluss beträgt die Volumenverteilung von Milrinon etwa 0,5 Liter/kg.
Mehrere pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass bei pädiatrischen Patienten die Clearance mit zunehmendem Alter zunimmt. Säuglinge haben eine signifikant niedrigere Clearance-Rate als Kinder (3,4 bis 3,8 ml/kg/min im Vergleich zu 5,9 bis 6,7 ml/kg/min). Bei Neugeborenen lag die Milrinon-Clearance-Rate etwa bei 1,64 ml/kg/min. Bei Frühgeborenen ist sie sogar noch niedriger (0,64 ml/kg/min).
Milrinon hat eine mittlere Halbwertzeit von 2 bis 4 Stunden bei Säuglingen und Kindern und eine mittlere Eliminationshalbwertzeit von 10 Stunden bei Frühgeborenen.
Daraus wurde geschlossen, dass die optimale Milrinon-Dosis für pädiatrische Patienten, um Plasmaspiegel über der pharmakodynamischen Wirksamkeitsschwelle zu erreichen, höher erschien, als bei Erwachsenen. Die optimale Dosis für Frühgeborene, um Plasmaspiegel über der pharmakodynamischen Wirksamkeitsschwelle zu erreichen, erschien niedriger als bei Kindern.

Persistierender Ductus arteriosus:

Milrinon wird über die Niere ausgeschieden und hat eine Volumenverteilung, das sich auf den extrazellulären Raum beschränkt, was darauf hindeutet, dass die mit persistierendem Ductus arteriosus assoziierte Hypervolämie und hämodynamischen Veränderungen eine Auswirkung auf die Verteilung und Ausscheidung von Milrinon haben könnten (siehe Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Orale und i.v.-Verabreichung von Milrinon an Ratten, Hunde und Affen führte in therapeutischer Dosierung bzw. knapp oberhalb der therapeutischen Dosis zu myokardialen Degenerationen, Fibrosen und zu subendokardialen Blutungen, besonders im Bereich der Papillarmuskeln des linken Ventrikels. Läsionen der Koro-

nargefäße wurden nur bei Hunden beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In Langzeituntersuchungen wurde an Ratten und Mäusen kein Tumor erzeugendes Potential nachgewiesen. Bei Ratten traten endokardiale Hämorrhagien und myokardiale Nekrosen und Fibrosen auf. Bei Mäusen wurden in der höchsten Dosierung myokardiale Degenerationen und Fibrosen nachgewiesen. Bei Mäusen wurden im Magen Nekrosen und Ulzera gefunden.

Eine in-vitro- sowie eine in-vivo-Prüfung zur Mutagenität verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Milrinon hat bei oralen Dosen bis zum 40fachen der humantherapeutischen Dosierung keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten. In reproduktionstoxikologischen Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergab sich bei Dosierungen bis zum 10fachen (oral) und 2,5fachen (i.v.) der humantherapeutischen Dosis kein Anhalt auf eine teratogene Wirkung.

In einer Studie über 3 Generationen bei Ratten, die Milrinon oral erhielten, fand sich auch bei der höchsten Dosierung (40fach über der humantherapeutischen Dosis) weder bei den Muttertieren noch bei den Nachkommen eine Wirkung auf die Entwicklung der Tiere und ihre Reproduktionsfähigkeit.

Ein diaplazentarer Übergang von Milrinon auf den Fötus wurde bei Affen, denen humantherapeutische Dosierungen i.v. verabreicht wurden, nachgewiesen. Das Verhältnis der maternalen Serumwerte zu den fötalen Serumspiegeln betrug 4:1.

Jugendliche Tiere:

Eine präklinische Studie wurde durchgeführt, um die Ductus-erweiternde Wirkung von PDE 3-Hemmern bei fast reif geborenen Ratten und ihre differentiellen Wirkungen in fast reif und früh geborenen Rattenföten zu untersuchen. Die postnatale Erweiterung des Ductus arteriosus durch Milrinon wurde mit drei Dosierungen (10, 1 und 0,1 mg/kg) untersucht. Die erweiternde Wirkung im durch Indomethacin verengten fötalen Ductus wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Milrinon (10, 1 und 0,1 mg/kg) und Indomethacin (10 mg/kg) an die Mutterratte an Tag 21 (fast reif) und Tag 19 (früh) untersucht. Diese in-vivo Studie hat gezeigt, dass Milrinon eine dosisabhängige Erweiterung des fötalen und des postnatalen verengten Ductus arteriosus bewirkt. Die erweiternde Wirkung war bei einer Injektion unmittelbar nach der Geburt stärker als bei Injektion 1 Stunde nach der Geburt. Darüber hinaus zeigte die Studie, dass ein unreifer Ductus Arteriosus empfindlicher auf Milrinon reagiert als ein reifer Ductus arteriosus (siehe Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose wasserfrei
Milchsäure (zur pH-Werteinstellung)
0,1 M Natriumhydroxydlösung (zur pH- Werteinstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Milrinon und Furosemid bzw. Bumetanid dürfen nicht über den gleichen intravenösen Zugang verabreicht werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasampullen zu je 10 ml mit klarer, farbloser bis hellgelber Lösung.

Packungsgröße: 10 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die Zubereitung einer Infusionslösung dürfen nur 0,45%-ige bzw. 0,9% NaCl- oder 5%-ige Glucose-Lösung verwendet werden. Bei Verfärbung, Ausflockung oder Partikelbildung ist die Ampulle zu verwerfen.

7. Inhaber der Zulassung

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien

8. Zulassungsnummer

1–20100

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Juli 1993 / 16. September 2010.

10. Stand der Information

November 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.