

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MILRINON Carinopharm 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der Injektions-/Infusionslösung enthält 1 mg Milrinon. Eine 10-ml-Ampulle Injektions-/Infusionslösung enthält 10 mg Milrinon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine 10-ml-Ampulle Injektions-/Infusionslösung enthält 470,0 mg Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 3,2–4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Kurzzeitbehandlung (48 Stunden) der schweren Herzinsuffizienz, die mit der üblichen Standardtherapie (Herzglykoside, Diuretika und Vasodilatoren und/oder ACE-Hemmern) nicht befriedigend behandelbar ist.

Kinder

Bei Kindern ist MILRINON Carinopharm 1 mg/ml angezeigt für die Kurzzeitbehandlung (bis zu 35 Stunden) einer schweren Herzinsuffizienz, die auf die übliche Standardtherapie (Glykoside, Diuretika, Vasodilatoren und/oder ACE-Hemmer) nicht anspricht, und für die Kurzzeitbehandlung (bis zu 35 Stunden) von Kindern mit akuter Herzinsuffizienz, einschließlich Zuständen mit niedriger Herzleistung (Low-output-Syndrom) nach herzchirurgischen Eingriffen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Während der Therapie mit Milrinon sollte der Zustand des Patienten sorgfältig überwacht werden (Blutdruck, Herzfrequenz, klinischer Zustand, EKG, Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte und Nierenfunktion (d. h. Serumkreatinin) (siehe Abschnitt 4.4).

Einrichtungen zur sofortigen Behandlung möglicher kardialer Nebenwirkungen (z. B. lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien) müssen verfügbar sein.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte der hämodynamischen Reaktion entsprechend angepasst werden.

Erwachsene

Es wird empfohlen, MILRINON Carinopharm 1 mg/ml mit einer Initialdosis von 50 µg/kg über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen, gefolgt von einer Erhaltungsgabe mit einer Dosis titriert zwischen 0,375 µg/kg/min und 0,75 µg/kg/min (Standard: 0,5 µg/kg/min), abhängig von der hämodynamischen und klinischen Reaktion sowie dem möglichen Einsetzen unerwünschter Nebenwirkungen wie Hypotonie und Arrhythmien.

Die Gesamtdosierung sollte 1,13 mg/kg/Tag, welches einer Infusionsrate von 45,0 µg/kg/h entspricht, nicht überschreiten.

Im Folgenden finden Sie Hinweise zur Verabreichungsgeschwindigkeit bei einer Erhaltungsdosis. Die Angaben basieren auf einer Lösung mit 200 µg/ml Milrinon, die durch die Zugabe von 40 ml Verdünnungsmittel pro 10-ml-Ampulle erhalten wird. Als Verdünnungsmittel können 0,9 %ige Kochsalz- oder 5 %ige Glucoselösung verwendet werden.

Milrinon-Dosis	Erhaltungsdosis	Infusionsgeschwindigkeit
(µg/kg/min)	(µg/kg/h)	(ml/kg/h)
0,375	22,5	0,11
0,400	24,0	0,12
0,500	30,0	0,15
0,600	36,0	0,18
0,700	42,0	0,21
0,750	45,0	0,22

Lösungen mit anderen Konzentrationen können verwendet werden, wenn der Flüssigkeitshaushalt des Patienten dieses erfordert. Die Dauer der Behandlung sollte von der Reaktion des Patienten abhängig gemacht werden.

Ältere Patienten

Bisherige Erfahrungen legen nahe, dass in Patienten mit normaler Nierenfunktion keine speziellen Dosisanpassungen notwendig sind. Die renale Clearance kann jedoch bei älteren Patienten vermindert sein; in diesen Fällen sind geringere Dosen von Milrinon erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Eine Anpassung der Dosierung ist erforderlich. Die Dosierungsanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen basiert auf Daten von Patienten mit normalen Nierenfunktionsstörungen, aber ohne Herzinsuffizienz, die einen signifikanten Anstieg der terminalen Eliminationshalbwertzeit bei Milrinon zeigen. Die Initialdosis ist davon nicht betroffen. Je nach Schwere (Kreatinin-Clearance) der Nierenfunktionsstörung kann jedoch eine Reduzierung der Dauerinfusionsrate erforderlich sein (siehe Tabelle unten):

Kreatinin-Clearance	Milrinon-Dosis	Infusionsgeschwindigkeit der Erhaltungsdosis (für eine Lösung mit 200 µg Milrinon pro ml)
(ml/min/1,73 m ²)	(µg/kg/min)	(ml/kg/h)
5	0,20	0,06
10	0,23	0,07
20	0,28	0,08
30	0,33	0,10
40	0,38	0,11
50	0,43	0,13

Kinder und Jugendliche:

In veröffentlichten Studien wurden bei Kleinkindern und Kindern folgende Dosen verwendet:

- Intravenöse Initialdosis: 50 bis 75 µg/kg, verabreicht über 30 bis 60 Minuten
- Intravenöse Dauerinfusion: die Einleitung erfolgt unter Berücksichtigung des hämodynamischen Ansprechens und dem möglichen Einsetzen von Nebenwirkungen; die Infusionsrate beträgt 0,25 bis 0,75 µg/kg/min über einen Zeitraum von bis zu 35 Stunden.

In klinischen Studien bei Kleinkindern und Kindern unter 6 Jahren mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach chirurgischer Korrektur von angeborenen Herzfehlern konnte mit einer Initialdosis von 75 µg/kg über 60 Minuten und nachfolgender Dauerinfusion von 0,75 µg/kg/min über 35 Stunden das Risiko für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom gemindert werden.

Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Studien (siehe Abschnitt 5.2) müssen berücksichtigt werden.

Niereninsuffizienz: Da keine Daten zur Anwendung vorliegen, wird der Einsatz von Milrinon bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

Persistierender Ductus arteriosus: Sollte der Einsatz von Milrinon bei früh- oder neugeborenen Kindern mit persistierendem Ductus arteriosus oder diesbezüglichem Risiko erwogen werden, muss der therapeutische Nutzen gegen die möglichen Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.2 und 5.3).

Art der Anwendung

Zur langsamen intravenösen Anwendung. Um lokale Reizungen zu vermeiden, sollte eine möglichst große Vene punktiert werden. Die extravasale Gabe muss vermieden werden.

MILRINON Carinopharm 1 mg/ml darf nicht mit anderen, als den oben genannten Verdünnungsmitteln (siehe Abschnitt 6.2) gemischt werden. Lösungen mit anderen Konzentrationen können verwendet werden, wenn der Flüssigkeitshaushalt des Patienten dieses erfordert. Nach Verdünnen erhält man eine klare farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der klinischen Wirkung. Die Infusionsdauer sollte 48 Stunden nicht überschreiten, da Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung einer Herzinsuffizienz nicht hinreichend belegt sind (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit MILRINON Carinopharm 1 mg/ml ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich, unter anderem Blutdruck, Herzfrequenz, klinischer Status, EKG, Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte und

Nierenfunktion (d. h. Serumkreatinin). Einrichtungen zur unverzüglichen Behandlung von möglichen kardialen Nebenwirkungen (z. B. lebensbedrohende ventrikuläre Arrhythmien) müssen verfügbar sein.

Bei Patienten mit einer schweren obstruktiven Aorten- oder Pulmonalklappenerkrankung oder hypertrophen Subaortenstenose (KMP) kann die Behandlung mit Milrinon die operative Beseitigung der Obstruktion nicht ersetzen. Ähnlich wie andere Medikamente mit inotropen/vasodilatatorischen Eigenschaften kann Milrinon in diesen Fällen sogar eine Verschlimmerung der Ausflussobstruktion bewirken.

Unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt wird von der Verwendung von Milrinon abgeraten, bis Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Situation gewährleistet sind. Die Gabe positiv inotroper Wirkstoffe wie Milrinon in der akuten Phase nach Myokardinfarkt kann zu einem unerwünschten Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (MVO₂) führen. Bei Patienten in der akuten Phase des Myokardinfarkts ist daher erhöhte Vorsicht geboten, auch wenn Milrinon bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht zu einer Erhöhung des MVO₂ führt.

Es besteht die Möglichkeit für einen Anstieg der ventrikulären Effekte bei Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Digitalis oder mit anderen antiarrhythmisch wirkenden Medikamenten, die eine Verlängerung der AV-Knoten-Überleitung bewirken, erwogen werden, da Milrinon zu einer leichten Steigerung der AV-Knoten-Überleitung führt.

In Hochrisiko-Gruppen wurden unter der Behandlung mit Milrinon supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien beobachtet. Bei einigen Patienten führte Milrinon zur Zunahme ventrikulärer Ektopien, einschließlich nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien. Deshalb sollten Patienten, insbesondere solche mit komplexen ventrikulären Arrhythmien, während einer Milrinon-Therapie kontinuierlich elektrokardiographisch überwacht werden, wobei die Dosierung sorgfältig einzustellen ist.

Wenn der Verdacht besteht, dass durch eine intensive Diuretikatherapie eine signifikante Verminderung des kardialen Füllungsdrucks hervorgerufen wurde, sollte MILRINON Carinopharm 1 mg/ml nur mit Vorsicht und bei gleichzeitiger Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und sonstigen klinisch relevanten Parametern verabreicht werden.

Während der Behandlung sollten Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sowie die Serumkreatininwerte sorgfältig kontrolliert werden. Die Verbesserung des Herzzeitvolumens und die daraus resultierende Diurese können eine Verringerung der Diuretikagabe erforderlich machen.

Kaliumverluste aufgrund einer starken Diurese können das Auftreten von Arrhythmien bei mit Digitalis behandelten Patienten begünstigen. Einer Hypokaliämie sollte deshalb durch Kaliumgaben vor oder während der Behandlung mit MILRINON Carinopharm 1 mg/ml vorgebeugt werden.

Als Folge der vasodilatatorischen Aktivität kann Milrinon zu einem Abfall des Blutdrucks (Hypotonie) führen. Daher sollte bei bestehender Hypotonie die Therapie mit Milrinon vorsichtig erfolgen. Kommt es zu einer schweren Hypotonie unter der Therapie mit Milrinon, muss die Behandlung abgebrochen werden, bis sich der Blutdruck wieder normalisiert hat. Wird ein erneuter Einsatz von Milrinon erwogen, sollte eine niedrigere Infusionsrate gewählt werden.

Im Rahmen einer Herzinsuffizienz kommt es häufig zu einem Hämoglobinabfall und einer damit einhergehenden Anämie. Insbesondere bei Patienten mit geringer Thrombozytenzahl oder niedrigem Hämoglobin ist eine sorgfältige Überwachung der Laborparameter erforderlich, da das Risiko für das Auftreten einer Thrombozytopenie oder Anämie besteht.

Kontrollierte Studien über eine Infusionsbehandlung mit Milrinon über mehr als 48 Stunden liegen nicht vor.

Bei intravenöser Milrinon-Therapie wurden Fälle von Reaktionen an der Infusionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb muss die Infusionsstelle sorgfältig überwacht werden, um eine Extravasation zu vermeiden.

Bei Patienten, die an der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption leiden, sollte MILRINON Carinopharm 1 mg/ml nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Über die Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise für Erwachsene hinaus sollte bei Kindern Folgendes berücksichtigt werden:

Bei Neugeborenen sollten folgende Parameter überwacht werden: Herzfrequenz und -rhythmus, systemischer arterieller Blutdruck mittels Nabelarterien-Katheter oder peripherem Katheter, zentraler Venendruck, Herzindex, Herzzeitvolumen, systemischer Gefäßwiderstand, Pulmonalarteriendruck und atrialer Druck. Folgende Laborwerte sollten überwacht werden: Thrombozytenzahl, Serum-Kalium, Leber- und Nierenfunktion.

Die Häufigkeit der Bestimmung richtet sich nach den Ausgangswerten, und es ist erforderlich, die Reaktion des Neugeborenen auf alle Behandlungsänderungen zu überwachen.

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Clearance von Milrinon deutlich vermindert war und klinisch relevante Nebenwirkungen auftraten. Allerdings ist bisher nicht klar, ab welcher spezifischen Kreatinin-Clearance bei pädiatrischen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist. Deshalb wird die Anwendung von Milrinon bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei pädiatrischen Patienten sollte Milrinon nur angewendet werden, wenn der Patient hämodynamisch stabil ist.

Vorsicht ist geboten bei Neugeborenen mit Risikofaktoren für intraventrikuläre Blutungen (d. h. bei Frühgeborenen oder bei niedrigem Geburtsgewicht), da Milrinon eine Thrombozytopenie induzieren kann. In klinischen Studien an pädiatrischen Patienten

stieg das Risiko für eine Thrombozytopenie mit der Länge der Infusionsdauer signifikant an. Klinische Daten lassen vermuten, dass bei Kindern eine Milrinon-induzierte Thrombozytopenie häufiger auftritt als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien an Kindern verzögerte Milrinon anscheinend den Verschluss des Ductus arteriosus. Deshalb muss bei Früh- und Neugeborenen mit Risiko für einen oder mit einem persistierenden Ductus arteriosus der therapeutische Nutzen gegen mögliche Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.2 und 5.3).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen keine besonderen Empfehlungen vor. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse konnte nicht mit altersbedingten Faktoren in Zusammenhang gebracht werden. Kontrollierte pharmakokinetische Studien haben bei älteren Patienten keine Änderungen der Pharmakokinetik gezeigt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Bei Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollte MILRINON Carinopharm 1 mg/ml nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Milrinon sollten Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sowie die Serumkreatininwerte sorgfältig kontrolliert werden. Die Wirkungen von Milrinon und Diuretika können sich gegenseitig verstärken. Additive diuretische und hypokaliämische Wirkungen wurden beobachtet. Eine Verbesserung des Herzzeitvolumens und folglich der Diurese kann eine Verringerung der Diuretika-Dosierung erforderlich machen.

Kaliumverluste infolge übermäßiger Diurese begünstigen bei digitalisierten Patienten das Auftreten von Arrhythmien. Deshalb sollte eine Hypokaliämie bereits vor oder während der Behandlung mit Milrinon durch Kaliumgabe korrigiert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von inotropen Mitteln (z. B. Dobutamin) können sich die positiv inotropen Wirkungen verstärken.

Zu Inkompatibilitäten mit anderen Lösungen siehe Abschnitt 6.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Obwohl Tierversuche keine Hinweise auf eine arzneimittelinduzierte fetale Schädigung oder sonstige Beeinträchtigungen der Reproduktionsfähigkeit erbrachten, konnte die Sicherheit von Milrinon in der Schwangerschaft noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Deshalb sollte Milrinon in der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit:

Über die Ausscheidung von Milrinon in der Muttermilch liegen keine ausreichenden Informationen vor. Deshalb sollte entweder mit dem Stillen aufgehört oder die Therapie mit MILRINON Carinopharm 1 mg/ml unterbrochen werden, wobei zwischen dem Nutzen des Stillens für das Kind und dem Nutzen der Therapie für die Frau abgewogen werden muss.

Fertilität:

Siehe Abschnitt 5.3.

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

Es wurden keine Studien bezüglich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Für die nach Systemorganklassen und Häufigkeiten gelisteten Nebenwirkungen gelten folgende Konventionen:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Gelegentlich:
Thrombozytopenie
- Häufigkeit nicht bekannt:
Verminderung von Erythrozytenzahl und/oder Hämoglobinkonzentration

Erkrankungen des Immunsystems

- Sehr selten:
Anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Gelegentlich:
Hypokaliämie

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig:
milde bis mäßig starke Kopfschmerzen
- Gelegentlich:
Tremor

Herzerkrankungen

- Häufig:
ventrikuläre Ektopien, anhaltende sowie nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien, supraventrikuläre Arrhythmien¹⁾, Hypotonie

¹⁾ Zwischen dem Auftreten supraventrikulärer oder ventrikulärer Arrhythmien und dem Plasmaspiegel von Milrinon konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Lebensbedrohliche Arrhythmien traten oft in Verbindung mit bereits vorhandenen Risikofaktoren wie bestehenden Arrhythmien, metabolischen Störungen (z. B. Hypokaliämie), erhöhten Serumdigoxinspiegeln oder Katheterisierungen auf. Die klinischen Daten deuten darauf hin, dass Milrinon-bedingte Arrhythmien bei Kindern seltener auftreten als bei Erwachsenen.

- Gelegentlich:
Kammerflimmern, Angina-Pectoris-Schmerzen in der Brust
- Sehr selten:
Torsade de pointes

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Sehr selten:
Bronchospasmus

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich:
Ungewöhnliche Leberfunktionsparameter

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Sehr selten:
Hautreaktionen, wie z. B. Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufigkeit nicht bekannt:
Reaktionen an der Infusionsstelle

Kinder und Jugendliche:

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufigkeit nicht bekannt:
Intraventrikuläre Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

- Häufigkeit nicht bekannt:
Persistierender Ductus arteriosus (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.2 und 5.3).
Die kritischen Konsequenzen eines persistierenden Ductus arteriosus beruhen auf der Kombination aus einer pulmonalen Hyperperfusion mit Lungenödem und Lungenblutung und einer verminderten Organperfusion mit nachfolgender intraventrikulärer Blutung und nekrotisierender Enterokolitis, die nach Literaturangaben fatal verlaufen kann.

Angaben zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von intravenös verabreichtem MILRINON Carinopharm 1 mg/ml kann zu einer Hypotonie (aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung) und kardialen Arrhythmien führen. In diesem Fall sollte die Gabe von MILRINON Carinopharm 1 mg/ml reduziert oder zeitweise unterbrochen werden, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt, sodass sich die Behandlung auf allgemeine Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung beschränkt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phosphodiesterasehemmer
ATC-Code: C01CE02

Milrinon ist eine positiv inotrope und vasodilatierend wirkende Substanz mit geringer chronotroper, bathmotroper und dromotroper Wirkung.

Es unterscheidet sich hinsichtlich Struktur und Wirkprinzip sowohl von den Digitalisglykosiden als auch von den Katecholaminen.

Milrinon ist inotrop und gefäßrelaxierend wirksamen Konzentrationen ein selektiver Hemmstoff des Peak-III-cAMP-Phosphodiesterase-Isoenzym in der Herz- und Gefäßmuskulatur. Diese Hemmwirkung führt in der Herzmuskelzelle zu einer cAMP-vermittelten Zunahme des intrazellulären ionisierten 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 Betarezeptorenagonist ist noch wie die Digitalisglykoside die Aktivität der Na⁺/K⁺-ATPase hemmt.

Klinische Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten, dass Milrinon in Abhängigkeit von der Dosis und seiner Plasmakonzentration zu einer Zunahme der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit führt. Untersuchungen bei gesunden Probanden zeigten, dass die Steigung der linksventrikulären Druck-Volumen-Beziehung unter Milrinon zunimmt. Dies deutet auf eine direkt inotrope Wirkung der Substanz 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.

Bei Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion führte die Injektion von Milrinon im üblichen Dosierungsbereich zu einem Anstieg des Herzindex und zur Senkung des Pulmonalkapillardrucks und des Gefäßwiderstands. Die Herzfrequenz stieg abhängig von der Dosis um 3 % bis 10 % an. Der mittlere arterielle Blutdruck fiel dosisabhängig um 5 % bis 17 %. Die hämodynamischen Verbesserungen korrelierten mit der Dosis und der Milrinon-Plasmakonzentration und gingen mit einer Besserung der klinischen Symptomatik einher. Die große Mehrzahl der Patienten zeigte innerhalb von fünf bis fünfzehn Minuten nach Behandlungsbeginn Verbesserungen der hämodynamischen Parameter.

Milrinon zeigt auch bei digitalisierten Patienten 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:

Bei Durchsicht der Literatur fanden sich klinische Studien an Patienten, die wegen eines Low-Cardiac-Output-Syndroms nach herzchirurgischem Eingriff, wegen eines septischen Schocks oder eines pulmonalen Hochdrucks behandelt wurden. Die übliche Dosierung bestand aus einer Initialdosis von 50 bis 75 µg/kg über 30 bis 60 Minuten, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion von 0,25 bis 0,75 µg/kg/min über bis zu 35 Stunden. In diesen Studien zeigte sich unter Milrinon eine Zunahme des Herzminutenvolumens, eine Abnahme des kardialen Füllungsdrucks und eine Abnahme des systemischen und des pulmonalen Gefäßwiderstandes, einhergehend mit einer minimalen Änderung der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

Die Studien zu einer längeren Anwendung von Milrinon reichen nicht aus, um eine Anwendungsdauer von mehr als 35 Stunden zu empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In-vitro-Untersuchungen zur Proteinbindung ergaben, dass Milrinon je nach Bestimmungsmethode in therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen zu 70–91 % proteingebunden ist. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrinon betragen sechs bis zwölf Stunden nach gleichbleibender Erhaltungsinfusion von 0,50 Mikrogramm/kg KG/min ungefähr 200 ng/ml. Nach intravenösen Injektionen 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 intravenösen Infusionen von 0,20 Mikrogramm/kg KG/min bis 0,7 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 Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach den Injektionen war hingegen signifikant dosisabhängig. Es konnte mittels Ultrazentrifugation gezeigt werden, dass Milrinon bei Plasmakonzentrationen zwischen 70 und 400 Nanogramm/ml bis zu 70 % an menschliche Plasmaproteine gebunden wird.

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 unter 30 ml/min) zeigten, dass die terminale Eliminationshalbwertszeit bei Niereninsuffizienz verlängert ist.

Metabolismus, Ausscheidung

Milrinon wird beim Menschen überwiegend im Urin ausgeschieden. Die wichtigsten Ausscheidungsprodukte beim Menschen sind Milrinon (83 %) und dessen O-Glucuronid-Metabolit (12 %). Bei Gesunden ist die Ausscheidung im Urin rasch; innerhalb der ersten zwei Stunden nach Verabreichung werden ca. 60 % und innerhalb der ersten acht Stunden nach Verabreichung ca. 90 % der Dosis wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance von Milrinon i.v. beträgt ungefähr 0,3 l/min; dies deutet auf eine aktive Sezernierung hin.

Kinder und Jugendliche:

Die Clearance von Milrinon ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen; allerdings haben Kleinkinder eine signifikant niedrigere Clearance als Kinder, wobei die Clearance bei Frühgeborenen nochmals niedriger ist. Als Folge dieser rascheren Clearance im Vergleich zu Erwachsenen waren die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrinon bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen. Bei Kindern mit normaler Nierenfunktion lagen die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrinon nach 6- bis 12-stündiger Dauerinfusion von 0,5 bis 0,75 µg/kg/min bei ungefähr 100 bis 300 ng/ml.

Nach intravenöser Infusion von 0,5 bis 0,75 µg/kg/min bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern nach offener Herzchirurgie zeigte Milrinon ein Verteilungsvolumen von 0,35 bis 0,9 l/kg; zwischen den Altersgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Nach intravenöser Infusion von 0,5 µg/kg/min bei sehr viel zu früh Geborenen, um einem zu niedrigen systemischen Blutfluss nach der Geburt vorzubeugen, zeigte Milrinon ein Verteilungsvolumen von etwa 0,5 l/kg.

Verschiedene pharmakokinetische Studien zeigten, dass bei Kindern die Clearance mit zunehmendem Alter ansteigt. Kleinkinder haben eine signifikant niedrigere Clearance als Kinder (3,4 bis 3,8 ml/kg/min im Vergleich zu 5,9 bis 6,7 ml/kg/min). Bei Neugeborenen betrug die Milrinon-Clearance etwa 1,64 ml/kg/min, und Frühgeborene haben eine noch niedrigere Clearance (0,64 ml/kg/min).

Milrinon hat eine mittlere terminale Halbwertszeit von 2 bis 4 Stunden bei Kleinkindern und Kindern und eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bei Frühgeborenen.

Daraus wurde abgeleitet, dass die optimale Dosierung von Milrinon bei pädiatrischen Patienten höher zu sein scheint als bei Erwachsenen, um Plasmaspiegel oberhalb der pharmakodynamischen Wirksamkeitsschwelle zu erreichen. Jedoch scheint bei Frühgeborenen die optimale Dosierung niedriger zu sein als bei Kindern, um Plasmaspiegel oberhalb der pharmakodynamischen Wirksamkeitsschwelle zu erreichen.

Persistierender Ductus arteriosus:

Milrinon wird durch renale Exkretion eliminiert und hat ein Verteilungsvolumen, das auf den extrazellulären Raum beschränkt ist. Dies lässt vermuten, dass die Volumenbelastung und die hämodynamischen Veränderungen infolge eines persistierenden Ductus arteriosus die Verteilung und die

Exkretion von Milrinon beeinflussen könnten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei der Maus beträgt die LD₅₀ nach oraler Gabe 137 mg/kg KG für männliche Tiere und 170 mg/kg KG für weibliche Tiere; bei der Ratte beträgt die LD₅₀ für die männlichen Tiere oral 91 mg/kg KG, bei den weiblichen Tieren 153 mg/kg KG. Beim Kaninchen treten nach i.v. Gabe von Milrinon fokale epikardiale und endokardiale Blutungen und fokale myokardiale Fibrosen (vor allem im Papillarmuskel und in den endokardialen Bereichen) auf.

Subakute Toxizität

Die subakute Toxizität wurde an Ratte und Hund geprüft. Beim Hund traten endokardiale Hämorrhagien und myokardiale Fibrosen in allen behandelten Gruppen nach kumulativer und fraktionierter Gabe von Milrinon in Mengen dicht oberhalb der therapeutischen Dosis auf.

Subchronische und chronische Toxizität

Orale und intravenöse Verabreichung von Milrinon an Ratten, Hunde und Affen führte in therapeutischer Dosierung bzw. dicht oberhalb der therapeutischen Dosierung zu myokardialen Degenerationen, Fibrosen und zu subendokardialen Blutungen, besonders im Bereich der Papillarmuskeln des linken Ventrikels. Läsionen der Koronargefäße, charakterisiert durch ein periarterielles Ödem und Entzündung, wurden nur bei Hunden beobachtet.

Kanzerogenität

In Langzeitversuchen wurde an Ratten und Mäusen kein tumor erzeugendes Potenzial 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 nachgewiesen.

Mutagenität

Eine ausführliche In-vitro- und In-vivo-Prüfung zur Mutagenität verlief negativ.

Fertilität/Reproduktionstoxikologie

Milrinon hatte bei oralen Dosen bis zum 40-fachen der üblichen humantherapeutischen Dosen keinen Einfluss auf die Fertilität der männlichen und weiblichen Ratten.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten und Kaninchen ergab sich bei Dosierungen bis zum 10-fachen (oral) und 2,5-fachen (i.v.) der üblichen humantherapeutischen Dosis kein Anhalt auf eine teratogene Wirkung.

In einer Studie über 3 Generationen (P-, F₁-, F₂-Generation) bei Ratten, die mit Milrinon oral behandelt wurden, fand sich auch bei der höchsten Dosierung (das 40-fache der üblichen humantherapeutischen Dosis) weder bei den Muttertieren noch bei den Nachkommen eine Wirkung auf die Entwicklung der Tiere und ihre Reproduktionsfähigkeit.

Embryonale/fetale Dosis in Relation zur mütterlichen Serumkonzentration:

Ein diaplazentarer Übergang von Milrinon auf den Fötus ist in einer Studie an schwan-

geren Affen, denen humantherapeutische Dosen intravenös verabreicht wurden, dokumentiert. Das Verhältnis der maternalen Serumwerte zu den fötalen Serumspiegeln betrug 4 : 1.

Juvenile Tiere:

Es wurde eine präklinische Studie durchgeführt, um die dilatierenden Wirkungen von PDE3-Inhibitoren (Phosphodiesterasehemmer) auf den Ductus arteriosus bei reif geborenen Rattenjungens und ihre unterschiedlichen Wirkungen bei reifen und unreifen Rattenfeten zu untersuchen. Die postnatale Dilatation des Ductus arteriosus durch Milrinon wurde mit drei Dosierungen untersucht (10, 1 und 0,1 mg/kg). Die dilatierenden Effekte von Milrinon auf den fetalen Ductus arteriosus nach Indometacin-induzierter Konstriktion wurden durch gleichzeitige Gabe von Milrinon (10, 1 und 0,1 mg/kg) und Indometacin (10 mg/kg) an trächtige Ratten am Tag 21 (reife Feten tragend) und Tag 19 (unreife Feten tragend) untersucht. Diese *In-vivo*-Studie zeigte, dass Milrinon eine dosisabhängige Dilatation des fetalen und des postnatal verengten Ductus arteriosus bewirkt. Der dilatierende Effekt war bei Injektion unmittelbar nach der Geburt ausgeprägter als eine Stunde post partum. Zusätzlich zeigte die Studie, dass der unreife Ductus arteriosus empfindlicher auf Milrinon reagiert als der reife Ductus arteriosus (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Milchsäure, Glucose, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Furosemid oder Bumetanid sollten nicht über dieselben intravenösen Zugänge wie MILRINON Carinopharm 1 mg/ml verabreicht werden, da diese Mischungen zu Ausfällungen führen. Natriumhydrogencarbonat-Infusionslösungen sollten nicht zur Verdünnung verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach dem Öffnen oder nach Verdünnung mit isotonischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden, sofern die Methode des Öffnens und Verdünnens das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung nicht ausschließt.

Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in Ampullen (Glasart I) in Packungen mit 5 oder 10 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MILRINON Carinopharm 1 mg/ml sowie die verdünnte Lösung ist eine klare farblose bis hellgelbe Lösung. Das Arzneimittel sollte einer visuellen Kontrolle unterzogen und im Fall einer Trübung oder Verfärbung verworfen werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CARINOPHARM GmbH
Bahnhofstr. 18
D-31008 Elze
Deutschland

Tel.: 0049 (0) 180 2 1234-01
Fax: 0049 (0) 180 2 1234-02
E-Mail: info@carinopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

85951.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin