

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Milrinon Hikma 1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Milrinon Hikma ist eine sterile Milrinonlaktat Lösung, die 1 mg Milrinon pro ml enthält (10 mg / 10 ml Durchstechflasche).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Milrinone Hikma ist indiziert für die Kurzzeitbehandlung (48 Stunden) der schweren Herzinsuffizienz, die mit den üblichen Behandlungsprinzipien (Herzglykoside, Diuretika, Vasodilatoren und/oder ACE-Hemmern) nicht befriedigend behandelbar ist.

Kinder

Bei Kindern ist Milrinon Hikma angezeigt für die Kurzzeitbehandlung (bis zu 35 Stunden) einer schweren, dekompensierten Herzinsuffizienz, die auf die übliche Basistherapie (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

Nur zur intravenösen Anwendung.

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

Dosierung

Erwachsene:

Es wird empfohlen, Milrinon Hikma mit einer Initialdosis von 50 µg/kg über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis mit einer Dosis titriert zwischen 0,375 µg/kg/min und 0,75 µg/kg/min abhängig von der hämodynamischen Reaktion und klinischem

Ansprechen, soll aber eine Gesamtdosierung von 1,13 mg/kg/Tag 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 hergestellt wird (400 ml Verdünnungsmittel pro 100 ml Milrinon Hikma). Als Verdünnungsmittel können 0,45% Kochsalzlösung, 0,9% Kochsalzlösung oder 5% Glukose verwendet werden.

Milrinon Dosis µg/kg/min	Infusionsrate (ml/kg/h)
0,375	0,11
0,400	0,12
0,500	0,15
0,600	0,18
0,700	0,21
0,750	0,22

Je nach Flüssigkeitsbedarf des Patienten können Lösungen mit unterschiedlicher Konzentration verwendet werden. Die Dauer der Therapie hängt von der Reaktion des Patienten ab.

Nierenfunktionstörungen:

Daten von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, aber ohne Herzinsuffizienz, zeigten, dass Nierenfunktionsstörungen zu einem signifikanten Anstieg der terminalen Eliminationshalbwertszeit bei Milrinon führen. Die Initialdosis ist davon nicht betroffen. Jedoch werden die folgenden Erhaltungsdosen unter Verwendung der oben beschriebenen Infusionslösung empfohlen.

Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Milrinon Dosis (µg/kg/min)	Erhaltungsdosis (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

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte entsprechend der hämodynamischen Reaktion angepasst werden.

Ältere Patienten

Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine besonderen Dosierungsempfehlungen erforderlich sind. Bei älteren Patienten kann jedoch die renale Clearance eingeschränkt sein. In diesen Fällen ist möglicherweise eine geringere Dosierung von Milrinon Hikma angezeigt.

Kinder und Jugendliche

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

- Intravenöse Initialdosis: 50 bis 75 µg/kg verabreicht über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten
- Kontinuierliche intravenöse Infusion: 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 zum Low-Cardiac-Output-Syndrom bei Kleinkindern und Kindern unter 6 Jahren 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 signifikant reduziert 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

Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Die extravasale Gabe muss vermieden werden. Es sollte eine möglichst große Vene punktiert werden, um lokale Irritationen zu vermeiden. 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)). Einrichtungen zur sofortigen Behandlung möglicher kardialer Nebenwirkungen (z. B. lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien) müssen verfügbar sein.

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

Die Gabe inotroper Wirkstoffe wie Milrinon während der akuten Phase eines Myokardinfarkts kann zu einem unerwünschten Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (MVO₂) führen. Milrinon wird nicht unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt empfohlen, bis die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Situation nachgewiesen ist.

Während der Behandlung mit Milrinon Hikma ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich, unter anderem Blutdruck, Herzfrequenz, klinischer Status, EKG, Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte und Nierenfunktion (z.B. Serumkreatinin).

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.

In den mit Milrinon behandelten Hochrisikogruppen kam es zu supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien. Bei manchen Patienten konnte eine Zunahme der ventrikulären Ektopien einschließlich nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien beobachtet werden.

Das Risiko von Arrhythmien, das bei einer Herzinsuffizienz ohnehin gegeben ist, kann durch viele Medikamente oder Medikamentenkombinationen noch zunehmen. Patienten müssen während einer Milrinon Hikma-Infusion sorgfältig überwacht werden **und die Infusion soll bei Eintreten einer Arrhythmie sofort abgebrochen werden.**

Bei Patienten mit Vorhofflattern oder -flimmern kann es zu einem Anstieg der ventrikulären Response-Rate (VRR) kommen. Bei diesen Patienten sollte eine Digitalisierung oder eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen zur Verlängerung der atrioventrikulären Knoten-Überleitungszeit vor der Behandlung mit Milrinon erwogen werden, weil Milrinon eine leichte Beschleunigung der AV-Knoten-Überleitung bewirkt.

Aufgrund seiner vasodilatatorischen Wirkung kann Milrinon zu einer Hypotonie führen. Deshalb ist bei Patienten, die bereits vor der Behandlung an einem niedrigen Blutdruck leiden, besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten mit einem starken Blutdruckabfall nach der Verabreichung von Milrinon Hikma sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die blutdrucksenkende Wirkung nachgelassen hat, und bei Bedarf mit einer geringeren Infusionsrate fortgesetzt werden.

Wenn der Verdacht besteht, dass durch eine intensive Diuretikatherapie eine signifikante Verminderung des kardialen Füllungsdrucks hervorgerufen wurde, sollte Milrinon 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 Hikma vorgebeugt 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.

Kinder und Jugendliche

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

Nach offener Herzchirurgie unter Milrinon-Behandlung sollten bei Neugeborenen folgende Werte überwacht werden: Herzfrequenz und Herzrhythmus, 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, Serumkalium, 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).

Spezielle Patientengruppen:

Für ältere Patienten liegen keine besonderen Empfehlungen vor (siehe Abschnitt 4.2). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse konnte nicht mit altersbedingten Faktoren in Zusammenhang gebracht werden. Kontrollierte pharmakokinetische Studien haben bei älteren Patienten keine Änderungen des pharmakokinetischen Profils von Milrinon gezeigt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll Milrinon nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Milrinon darf nicht in einer intravenösen Infusion mit Natriumbikarbonat verdünnt werden.

Während der Behandlung mit Milrinon 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 vorgebeugt werden.

Die gleichzeitige Gabe von inotropen Substanzen verstärkt die positiv inotrope Wirkung.

Für weitere Informationen zu Inkompatibilitäten, 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 Hikma 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden nach System-Organ-Klassen geordnet und die Häufigkeit nach der folgenden Konvention definiert:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$);

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$);

gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$);

selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$);

sehr selten ($< 1/10.000$);

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

System-Organ-Klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:			Thrombozytopenie*			Verminderte Anzahl Roter Blutkörperchen und /oder Hämoglobinkonzentration
Erkrankungen des Immunsystems:					Anaphylaktischer Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:			Hypokaliämie			
Erkrankungen des Nervensystems:		Kopfschmerzen, leicht bis mäßig stark	Tremor			
Herzerkrankungen:		Ventrikuläre Ektopien Ventrikuläre Tachykardie (nicht anhaltend oder anhaltend) Supraventrikuläre Arrhythmien Hypotonie	Kammerflimmern Angina pectoris/ Brustschmerzen		Torsades-de-pointes	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:					Bronchospasmus	
Leber- und Gallenerkrankungen:			Erhöhung der Leberfunktionswerte			
Erkrankungen der Haut und des					Hautreaktionen wie	

Unterhautzell- gewebes:					z. B. Aus- schlag	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nierenver- sagen, sekundär zu einer begleiten- den Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort:						Reaktion der Injektions- stelle

**Bei Kleinkindern und Kindern steigt mit zunehmender Infusionsdauer das Risiko einer Thrombozytopenie signifikant an. Die klinischen Daten deuten darauf hin, dass eine Milrinon-bedingte Thrombozytopenie bei Kindern häufiger auftritt als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4).*

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.*

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 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 kann zu einer Hypotonie (aufgrund der vasodilatorischen Wirkung) und kardialen Arrhythmien führen. In diesem Fall sollte die Gabe von Milrinon Hikma 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: Kardiotherapie; Phosphodiesterasehemmer, ATC-Code: C01CE02

Wirkmechanismus

Milrinon ist ein positiv inotropes und vasodilatorisches Arzneimittel mit geringer chronotroper Wirkung. Es verbessert zudem die linksventrikuläre diastolische Relaxation.

Milrinon ist ein selektiver Inhibitor des Peak-III-Phosphodiesterase-Isoenzyms in der Herz- und Gefäßmuskulatur. Es bewirkt eine leichte Beschleunigung der AV-Knoten-Überleitung, aber keine anderen signifikanten elektrophysiologischen Effekte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien zeigte Milrinon eine unmittelbare Verbesserung der hämodynamischen Indizes bei Herzinsuffizienz, wie z. B. Herzzeitvolumen, pulmonaler Kapillardruck (PCWP) und Gefäßwiderstand, ohne eine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz oder den myokardialen Sauerstoffverbrauch auszuüben.

Die hämodynamische Verbesserung während einer intravenösen Milrinon-Therapie geht mit einer Besserung der klinischen Symptomatik der Herzinsuffizienz einher, wobei die Beurteilung anhand von Änderungen in der NYHA-Klassifikation erfolgte.

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.

Einige Studien untersuchten die Anwendung von Milrinon bei Kindern mit nicht-hyperdynamischem septischem Schock (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998), die Wirkung von Milrinon auf die postoperative pulmonale Hypertonie nach Bypass zur Korrektur einer Fallot-Tetralogie (Chu et al., 2000) und die

kombinierte Wirkung von Stickstoffmonoxid und Milrinon auf den Lungenkreislauf nach Fontan-Operation (Cai et al., 2008). Die Studienergebnisse waren allerdings nicht schlüssig. Deshalb kann die Anwendung von Milrinon bei diesen Indikationen nicht empfohlen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

In-vitro-Untersuchungen zur Proteinbindung zeigten, dass Milrinon in therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen zu 70 - 91 % proteingebunden ist. Sechs bis zwölf Stunden nach gleichbleibender Erhaltungsinfusion mit 0,50 Mikrogramm/kg/min beträgt die Steady-State-Plasmakonzentration von Milrinon ca. 200 ng/ml.

Nach einer i.v. Injektion von 12,5 bis 125 Mikrogramm/kg bei Patienten mit Herzinsuffizienz wies Milrinon ein Verteilungsvolumen von 0,38 l/kg, eine mittlere terminale Eliminationszeit von 2,3 Stunden und eine Clearance von 0,13 l/kg/h auf. Nach einer i.v. Infusion von 0,20 bis 0,7 Mikrogramm/kg/min bei Patienten mit Herzinsuffizienz betrug das Verteilungsvolumen der Substanz 0,45 l/kg, die mittlere terminale Eliminationszeit 2,4 Stunden und die Clearance 0,14 l/kg/h. Diese pharmakokinetischen Parameter zeigten keine Dosisabhängigkeit. Im Gegensatz dazu war die AUC (Fläche der Plasmakonzentrations-Zeit Kurve) nach den Injektionen eindeutig dosisabhängig. Mittels Ultrazentrifugation konnte nachgewiesen werden, dass Milrinon bei Plasmakonzentrationen zwischen 70 und 400 Nanogramm/ml zu 70 % an menschliche Plasmaproteine gebunden ist.

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

Metabolisierung und Ausscheidung

Milrinon wird beim Menschen in erster Linie über den Urin ausgeschieden. Die wichtigsten Ausscheidungsprodukte beim Menschen sind dabei Milrinon (83 %) und dessen O-Glucuronid-Metabolit (12 %). Bei Gesunden erfolgt die Ausscheidung im Urin schnell; innerhalb der ersten beiden Stunden nach Verabreichung werden ca. 60 % und innerhalb der ersten acht Stunden etwa 90 % ausgeschieden. Die mittlere renale Clearance von Milrinon i.v. beträgt ca. 0,3 l/min, was auf eine aktive Ausscheidung schließen lässt.

Kinder und Jugendliche

Bei gleicher Dosis sind die Steady-state Konzentrationen von Milrinon bei Kindern geringer als bei Erwachsenen, und die Ausscheidung (Clearance) erfolgt bei Kindern schneller (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance = 0 – 30 ml/min/1,73m²) sind die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit und die Clearance verlängert.

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

Nach der oralen Verabreichung beträgt die LD₅₀ bei männlichen Mäusen 137 mg/kg und bei weiblichen Mäusen 170 mg/kg, während die LD₅₀ bei männlichen Ratten bei 91 mg/kg und bei weiblichen Ratten bei 153 mg/kg liegt. Nach der intravenösen Gabe von Milrinon kam es bei Kaninchen zu lokalen epikardialen und endokardialen Hämorrhagien und lokalen Myokardfibrosen (besonders im Bereich der Papillarmuskeln und des Endokards).

Subakute Toxizität

Die subakute Toxizität wurde an Ratten und Hunden untersucht. Bei Hunden traten nach der kumulativen und fraktionierten Gabe von Milrinon knapp über der therapeutischen Dosis in allen Behandlungsgruppen endokardiale Hämorrhagien und myokardiale Fibrosen auf.

Subchronische und chronische Toxizität

Die orale und intravenöse Anwendung von Milrinon bei Ratten, Hunden und Affen in therapeutischer oder knapp über der therapeutischen Dosis führte zu myokardialen Degenerationen, Fibrosen und zu subendokardialen Blutungen, besonders im Bereich der Papillarmuskeln des linken Ventrikels. Läsionen der Koronargefäße, charakterisiert durch periarterielle Ödeme und Entzündungserscheinungen, wurden nur bei Hunden beobachtet.

Karzinogenität

In Langzeitstudien konnte bei Ratten und Mäusen kein Tumor-auslösendes Potenzial festgestellt werden. Bei Ratten traten endokardiale Hämorrhagien und myokardiale Nekrosen und Fibrosen auf. In der höchsten Dosierung wurden bei Mäusen myokardiale Degenerationen und Fibrosen nachgewiesen. Im Magen von Mäusen fanden sich Nekrosen und Ulzera.

Mutagenität

Eine eingehende In-vitro- und In-vivo-Untersuchung zur Mutagenität erbrachte negative Ergebnisse.

Fertilität/Reproduktionstoxizität

Milrinon hatte bei oralen Dosierungen bis zum 40-fachen der humantherapeutischen Dosis keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen lieferten keinen Nachweis für die teratogene Wirkung bei Dosen bis zum 10-fachen (oral) und 2,5-fachen (i.v.) der üblichen humantherapeutischen Dosierung.

In einer Untersuchung an drei oral mit Milrinon behandelten Rattengenerationen (Generation P, F1 und F2) konnte auch bei maximaler Dosierung (das 40-fache der üblichen humantherapeutischen Dosis) keine Wirkung auf die Entwicklung der Tiere und ihre Reproduktionsfähigkeit, weder bei den Müttern noch bei den Nachkommen, festgestellt werden.

Embryonale/fetale Dosis im Vergleich zur Serumkonzentration der Mutter:

In einer Studie an tragenden Affen, denen intravenös humantherapeutische Dosierungen verabreicht wurden, konnte ein diaplazentarer Übergang von Milrinon nachgewiesen werden. Das Verhältnis der maternalen zu den fetalen Serumwerten betrug dabei 4:1.

Juvenile Tiere

Es wurde eine präklinische Studie durchgeführt, um die dilatierenden Wirkungen von PDE 3-Inhibitoren auf den Ductus arteriosus bei reif geborenen Rattenjungen 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

Die sonstigen Bestandteile von Milrinon Hikma sind:

DL-Milchsäure (E270)

Glucose

Natriumhydroxid-Lösung (E524)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Furosemid oder Bumetanid und Milrinon in der gleichen Infusionsapparatur kann es zu Ausfällungen kommen. Für diese Arzneimittel sollten daher getrennte intravenöse Zugänge gewählt werden.

Zur Verdünnung von Milrinon dürfen keine Natriumbicarbonat-Infusionslösungen verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei maximal 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerbedingungen nach Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I).

Packungsgrößen

10 Durchstechflaschen mit je 10 ml Injektionslösung (1 mg/ml Milrinon).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Milrinon Hikma 1 mg/ml ist eine gebrauchsfertige Infusionslösung.

Herstellung der Infusionslösungen zur kontinuierlichen Infusion mit einer Konzentration von:

- 100 µg/ml: 90 ml der Lösung zur Verdünnung werden mit 10 mg (10 ml) Milrinon Hikma 1 mg/ml (1 Durchstechflasche) gemischt.
- 150 µg/ml: 57 ml der Lösung zur Verdünnung werden mit 10 mg (10 ml) Milrinon Hikma 1 mg/ml (1 Durchstechflasche) gemischt.
- 200 µg/ml: 40 ml der Lösung zur Verdünnung werden mit 10 mg (10 ml) Milrinon Hikma 1 mg/ml (1 Durchstechflasche) gemischt.

Folgende Lösungen dürfen zur Verdünnung verwendet werden:

- 0,45 % Natriumchlorid-Lösung
- 0,9 % Natriumchlorid-Lösung
- 5 % Glucose-Lösung

Die Lösung ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Originallösung und die verdünnte Lösung müssen vor der Verwendung auf Ausflockungen und Verfärbungen geprüft werden. Nur klare und farblose Lösungen dürfen verwendet werden.

Alle nicht verwendeten Lösungen und Behälter müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Anforderungen vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906, Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried

8. ZULASSUNGSNUMMER

79469.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.07.2010 / 08.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

05/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig