

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MILRINON Devrimed 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Milrinon Devrimed is een steriele oplossing van milrinonlactaat gelijk aan 1 mg milrinon per ml. Hulpstof(fen) met bekend effect: Natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie. Heldere, kleurloze tot bleke gele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Milrinon Devrimed is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling (48 uur) van congestief hartfalen die niet reageert op de traditionele onderhoudstherapie (glycosiden, diuretica, vasodilatoren en/of angiotensine-omzettend enzym (ACE)-remmers.

Kinderen

Milrinon Devrimed is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling (tot 35 uur) van:

- ernstig congestief hartfalen dat niet reageert op de traditionele onderhoudstherapie (glycosiden, diuretica, vasodilatoren en/of angiotensine-omzettend enzym (ACE)-remmers),
- acuut hartfalen, waaronder laag hartminuutvolume na een hartoperatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

Milrinon Devrimed moet worden toegediend als een oplaaddosis van 50 µg/kg die over een periode van 10 minuten wordt toegediend en gewoonlijk wordt gevolgd door een continue infusie met een dosis die tussen 0,375 µg /kg/min en 0,75 µg/kg/min is getitreerd (standaard 0,5 µg/kg/min) op basis van de hemodynamische reactie en het mogelijke optreden van ongewenste bijwerkingen zoals hypotensie en aritmie.

De totale dosis mag niet meer dan 1,13 mg/kg/dag bedragen, overeenkomend met een infusiesnelheid van 45,0 µg/kg/uur.

Hieronder vindt u een leidraad voor de toedieningssnelheid bij onderhoudsinfusie op basis van een oplossing met milrinon 200 µg/ml die is bereid door 40 ml verdunningsmiddel per ampul van 10 ml of respectievelijk 80 ml per ampul van 20 ml).

Onderhoudsdosis (microgram/kg/min)	Onderhoudsinfusie (microgram/kg/u)	Toedieningssnelheid voor oplossing met 200 µg milrinon per ml (ml/kg/u)
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

Er kunnen oplossingen met verschillende concentraties worden gebruikt afhankelijk van de vochtbehoefte van de patiënt. De duur van de behandeling moet afhankelijk zijn van de reactie van de patiënt.

Ouderen:

De ervaringen tot nu toe doen vermoeden dat geen speciale dosisaanbevelingen vereist zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. De renale klaring kan bij oudere patiënten verminderd zijn. Mogelijk zijn in dat geval lagere doses Milrinon Devrimed vereist.

Nierfunctiestoornis:

Aanpassing van de dosering is nodig. De dosisaanpassingen bij patiënten met nierfunctiestoornis zijn gebaseerd op gegevens, verzameld bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis maar zonder congestief hartfalen, bij wie de terminale eliminatiehalfwaardetijd van milrinon aanzienlijk stijgt. Dit heeft geen invloed op de oplaaddosis, maar mogelijk moet de onderhoudsinfusiesnelheid worden verlaagd afhankelijk van de ernst (creatinineklaring) van de nierfunctiestoornis (zie de tabel hieronder):

Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Onderhoudsdosis (microgram/kg/min)	Toedieningssnelheid voor oplossing met 200µg milrinon per ml (ml/kg/u)
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

Pediatrische patiënten:

In gepubliceerde studies waren de doses die bij zuigelingen en kinderen werden gebruikt:

- Intraveneuze oplaaddosis: 50 tot 75 µg/kg, toegediend in een periode van 30 tot 60 minuten.
- Intraveneuze continue infusie: Starten op basis van de hemodynamische reactie en het mogelijk optreden van ongewenste bijwerkingen met tussen 0,25 en 0,75 µg/kg/min gedurende 35 uur.

In klinische studies naar een laag hartminuutvolume bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar die een correctieve operatie hadden ondergaan voor een aangeboren hartziekte, verminderde een oplaaddosis van 75 µg/kg over een periode van 60 minuten, gevolgd door een infusie van 0,75 µg/kg/min gedurende 35 uur aanzienlijk het risico op de ontwikkeling van een laag hartminuutvolume.

Er moet ook rekening worden gehouden met resultaten van farmacokinetische studies (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis:

Door een gebrek aan gegevens is het gebruik van milrinon niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 voor meer informatie).

Open ductus botalli:

Als het gebruik van milrinon gewenst is bij premature of mature zuigelingen die risico lopen op/lieden aan open ductus botalli, dan moet de therapeutische behoefte worden afgewogen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.2 en 5.3).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze toediening.

Extraveneuze toediening moet worden vermeden. Ter voorkoming van lokale irritatie moet het grootste beschikbare bloedvat worden gebruikt. Tijdens de behandeling met milrinon moeten de volgende parameters nauwlettend worden gecontroleerd: bloeddruk, hartslag, klinische toestand, continue opname van electrocardiogram, vochtbalans, elektrolyten en nierfunctie (op basis van serumcreatinine). Er moeten faciliteiten beschikbaar zijn om mogelijke cardiale bijwerkingen (bv. levensbedreigende ventriculaire aritmieën) onmiddellijk te behandelen. De toedieningssnelheid dient te worden aangepast volgens de hemodynamische response.

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

Infusieoplossingen dienen vóór gebruik vers te worden bereid en dienen te worden verdund met 4,5 mg/ml natriumchloride (0,45%), 9 mg/ml natriumchloride (0,9%) of met 50 mg/ml glucose (5%). Alleen voor eenmalig gebruik.

Voorafgaand aan de toediening moet de verdunde oplossing visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuringen.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de actieve stof of voor één van de hulpstoffen die zijn opgenomen in rubriek 6.1
- Ernstige hypovolemie
- Ernstige obstructieve aorta- of longklepziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Milrinon is niet aanbevolen onmiddellijk na een acuut myocardinfarct tot de veiligheid en efficiëntie in een dergelijke situatie zijn bevestigd. Het gebruik van positief inotropen zoals Milrinon Devrimed in de acute fase na een myocardinfarct kan leiden tot een ongewenste stijging van het myocardiaal zuurstofverbruik (MVO₂). Hoewel milrinon bij patiënten met chronisch hartfalen MVO₂ niet verhoogt, moeten bij patiënten in de acute fase van een myocardinfarct extra voorzorgen worden genomen.

Controleer tijdens de behandeling met Milrinon Devrimed zorgvuldig de bloeddruk, hartslag, klinische toestand, continue opname van electrocardiogram, vochtbalans, elektrolyten en de nierfunctie (serumcreatinine). Er moeten voorzieningen beschikbaar zijn om mogelijke hartbijwerkingen onmiddellijk te behandelen (bv. levensbedreigende ventriculaire aritmie).

Bij patiënten met een ernstige obstructieve aorta- of longklepaandoening of hypertrofische subaortische stenose (KMP) mag milrinon niet worden gebruikt als vervanging voor een operatieve behandeling van de obstructie. Zoals bij andere geneesmiddelen met inotropische/vasodilaterende eigenschappen, kan dit geneesmiddel een subaortische uitstroomobstructie in deze omstandigheden

verergeren.

Er werd supraventriculaire en ventriculaire aritmie waargenomen bij patiënten met een hoog risico die met Milrinon Devrimed werden behandeld. Bij bepaalde patiënten is ook een verhoging van de ventriculaire ectopie met kortdurende ventriculaire tachycardie waargenomen. Aangezien het risico op hartritmestoornissen, dat al vaak voorkomt bij hartfalen, door veel geneesmiddelen of een combinatie van geneesmiddelen kan worden verhoogd, moeten patiënten die milrinon krijgen toegediend nauwgezet worden gecontroleerd tijdens de infusie **en moet de infusie worden stopgezet als hartritmestoornissen optreden.**

Bij patiënten met atriale flutter of fibrillatie kan een hogere ventriculaire reactiesnelheid optreden. Bij deze patiënten moet een voorafgaande behandeling met digoxine of andere geneesmiddelen worden overwogen om de geleidingstijd van de atrioventriculaire knoop te verlengen. Milrinon Devrimed verhoogt immers in lichte mate de geleiding van de AVknoop.

Milrinon Devrimed kan hypotensie veroorzaken als gevolg van de vasodilerende werking. Er moeten dus vóór de behandeling voorzorgen worden genomen wanneer Milrinon Devrimed aan patiënten met hypotensie wordt toegediend. Voor patiënten bij wie een overmatige daling van de bloeddruk wordt vastgesteld na toediening van Milrinon Devrimed moet de behandeling worden stopgezet tot het hypotensieve effect is opgelost. De behandeling moet indien noodzakelijk vervolgens worden hervat met een lagere infusiesnelheid.

Als wordt vermoed dat een krachtige behandeling met diuretica de vullingsdruk van het hart aanzienlijk heeft verlaagd, moet milrinon voorzichtig worden toegediend terwijl de bloeddruk, hartslag en andere klinisch relevante symptomen worden gecontroleerd. Wijzigingen in vocht-, elektrolyt- en serumcreatinineniveaus moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Bij een verbetering in het hartminuutvolume, wat leidt tot diurese, moet mogelijk de dosis van het diureticum worden aangepast. Kaliumverlies als gevolg van overmatige diurese kan een gedigitaliseerde patiënt vatbaar maken voor hartritmestoornissen. Daarom moet hypokalemie worden gecorrigeerd met kaliumsupplementen vóór of tijdens het gebruik van Milrinon Devrimed.

Bij hartfalen treedt vaak een daling op in het hemoglobineniveau, gaande tot anemie. Vanwege het risico op trombocytopenie of anemie is bij patiënten met een verlaagd aantal bloedplaatjes of een verlaagd hemoglobineniveau een zorgvuldige controle van de overeenkomstige laboratoriumparameters vereist.

Er is geen ervaring inzake gecontroleerde studies met milrinon-infusies voor langere perioden dan 48 uur. Er zijn gevallen gemeld waarbij de infusieplaats reageerde bij een intraveneuze behandeling met milrinon (zie rubriek 4.8). Bijgevolg moet de infusieplaats zorgvuldig worden gecontroleerd om mogelijke extravasatie te vermijden.

Pediatrische patiënten:

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

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

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

Bij pediatrische patiënten mag behandeling met milrinon alleen worden gestart als de patiënt

hemodynamisch stabiel is.

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

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

Bijzondere patiëntengroepen:

Er zijn geen bijzondere aanbevelingen voor oudere patiënten (zie rubriek 4.2). Er zijn geen leeftijdsgelateerde effecten vastgesteld op de incidentie van bijwerkingen. Gecontroleerde farmacokinetische studies hebben geen wijzigingen van de farmacokinetiek bij ouderen aangetoond. Milrinon Devrimed moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gevallen van onverenigbaarheid: Zie rubriek 6.2.

Furosemide of bumetanide mag niet worden toegediend via intraveneuze lijnen die milrinon-lactaat bevatten, ter voorkoming van precipitatie.

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

Wijzigingen in vocht-, elektrolyt- en serumcreatinineniveaus moeten tijdens de behandeling met milrinon zorgvuldig worden gecontroleerd. Bij een verbetering in het hartminuutvolume, wat leidt tot diurese, moet mogelijk de dosis van het diureticum worden aangepast. Kaliumverlies als gevolg van overmatige diurese kan een gedigitaliseerde patiënt vatbaar maken voor hartritme stoornissen. Daarom moet hypokalemie worden gecorrigeerd met kaliumsupplementen vóór of tijdens het gebruik van milrinon.

Gelijktijdige toediening van inotropen verhoogt de positieve inotropische effecten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Hoewel studies bij dieren geen tekenen van schade aan de foetus of andere schadelijke effecten op de voortplantingsfunctie als gevolg van het geneesmiddel hebben aangetoond, is nog niet vastgesteld dat milrinon veilig is tijdens de menselijke zwangerschap. Het mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de mogelijke voordelen het mogelijke risico voor de foetus verantwoorden.

Borstvoeding:

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van milrinon in de moedermelk. Bij een beslissing om de borstvoeding stop te zetten of de behandeling met Milrinon Devrimed stop te zetten, moeten de

voordelen van borstvoeding voor het kind tegen de voordelen van de behandeling voor de vrouw worden afgewogen.

Vruchtbaarheid:

Zie rubriek 5.3

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

Er zijn geen studies uitgevoerd over de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn geclassificeerd op basis van de systeemorgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoening en:		Trombocytopen ie*		Daling van het aantal rode bloedcellen en/of hemoglobine gehalte
Immuunsysteemaan- doeningen:			Anafylactische shock	
Voedings- en stofwisselingsstoornis sen:		Hypokaliëmie		
Zenuwstelselaandoenin gen	Hoofdpijn, gewoonlijk mild tot matig	Tremor		
Hartaandoeningen	Ventriculaire ectopische werking Ventriculaire tachycardie (niet- aanhoudend of aanhoudend) Supraventriculair e ritmestoornissen Hypotensie	Ventriculair e fibrillatie Angina pectoris/pijn in de borst	Torsades de pointes	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en het mediastinumaandoenin gen:			Bronchospasme	

Systeemorgaanklasse	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietest s		
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Huidreacties zoals uitslag	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoorn issen				Reactie op de infusieplaats

** In klinische studies bij zuigelingen en kinderen verhoogde met de duur van de infusie het risico op trombocytopenie op aanzienlijke wijze. Klinische gegevens suggereren dat aan milrinon gerelateerde trombocytopenie vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.4).*

Er is geen verband vastgesteld tussen de incidentie van supraventriculaire of ventriculaire aritmie en het plasmaniveau van milrinon. Levensbedreigende ritmestoornissen zijn vaak geassocieerd met onderliggende risicofactoren, zoals reeds bestaande ritmestoornissen, metabole afwijkingen (bv. hypokalemie), verhoogde serumdigoxineconcentraties of het inbrengen van een catheter. *Klinische gegevens suggereren dat aan milrinon gerelateerde ritmestoornissen vaker voorkomen bij kinderen dan bij volwassenen.*

Pediatrische patiënten:

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Onbekend: intraventriculaire bloeding (zie rubriek 4.4)

Aangeboren, familiale en genetische aandoeningen

Onbekend: open ductus botalli*** (zie rubriek 4.2, 4.4, 5.2 en 5.3)

***De kritieke gevolgen van de open ductus botalli hebben te maken met een combinatie van overcirculatie in de longen met longoedeem en bloedingen tot gevolg en van een verlaagde orgaandoorbloeding met intraventriculaire bloeding en necrotiserende enterocolitis tot gevolg, wat mogelijk een fatale afloop kan hebben, zoals beschreven in de literatuur.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn voor pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Een overdosis intraveneuze Milrinon Devrimed kan leiden tot hypotensie (vanwege het vasodilerende effect) en hartritmestoornissen. Als dit optreedt, moet de toediening van Milrinon

Devrimed worden verlaagd of tijdelijk worden stopgezet tot de toestand van de patiënt stabiliseert. Er is geen specifiek antidotum bekend, maar er moeten algemene maatregelen worden genomen om de circulatie te ondersteunen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie; HARTSTIMULATOREN EXCL. HARTGLYCOSIDEN;
Fosfodiësterase inhibitoren
ATC-code CO1 CE02

Werkingsmechanisme

Milrinon is een positief inotroop en vasodilatator met weinig chronotropische werking. Het verbetert ook de diastolische ontspanning van het linkerventrikel.

Het verschilt in structuur en werkingwijze van digitalisglycosiden, catecholamines of angiotensine-omzettend enzym-remmers.

Farmacodynamische effecten

Milrinon is een selectieve remmer van het peak-III-fosfodiësterase-iso-enzym in de hart- en vaatspieren. Het zorgt voor een lichte verbetering van de geleiding van de AV-knoop, maar heeft geen andere belangrijke elektrofysiologische effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies is aangetoond dat milrinon directe verbeteringen oplevert in de hemodynamische indicatoren van congestief hartfalen, waaronder het hartminuutvolume, de pulmonale capillaire wiggedruk en de vasculaire weerstand, zonder klinisch significant effect op de hartslag of het myocardiale zuurstofverbruik.

De hemodynamische verbetering tijdens een intraveneuze behandeling met milrinon gaat gepaard met een klinisch symptomatische verbetering van het hartfalen, gemeten aan de hand van de verandering in de New York Heart Association-classificatie.

Pediatrische patiënten:

In een literatuurstudie werden klinische studies geïdentificeerd bij patiënten die werden behandeld voor een laag hartminuutvolume na een hartoperatie, septische shock of pulmonale hypertensie. De normale doseringen waren een oplaaddosis van 50 tot 75 µg/kg die werd toegediend over 30 tot 60 minuten, gevolgd door een intraveneuze continue infusie van 0,25 tot 0,75 µg/kg/min gedurende 35 uur. In deze studies leidde milrinon tot een verhoging van het hartminuutvolume, een verlaging van de vullingsdruk van het hart, een verlaging van de systemische en pulmonale vasculaire weerstand met minimale wijzigingen in de hartslag en in het myocardiaal zuurstofverbruik.

Er zijn onvoldoende studies met milrinon op langere termijn om de toediening aan te bevelen voor een langere periode dan 35 uur.

Enkele studies onderzochten het pediatrisch gebruik van milrinon bij patiënten met niet-hyperdynamische septische shock (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); het effect van milrinon op pulmonale hypertensie na een bypass, na een reparatie van de tetralogie van Fallot (Chu et al., 2000); het gecombineerde effect van stikstofoxide en milrinon op de pulmonale circulatie na een Fontan-procedure (Cai et al., 2008).

De resultaten van deze studies waren onvoldoende om conclusies te formuleren. Daarom kan het gebruik van milrinon bij deze indicaties niet worden aanbevolen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In vitro-onderzoek naar eiwitbinding toonde aan dat 70 - 91% van de milrinon zich met eiwitten bindt in therapeutisch relevante plasmaconcentraties. Zes tot twaalf uur na een consistente onderhoudsinfusie van 0,50 microgram/kg/min bedroegen de plasmaconcentraties van milrinon in stabiele toestand ongeveer 200 ng/ml.

Nadat patiënten met hartinsufficiëntie een intraveneuze injectie hadden gekregen met 12,5 microgram/kg tot 125 microgram/kg, had milrinon een distributievolume van 0,38 l/kg, een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 2,3 uur en een klaring van 0,13 l/kg/u. Nadat patiënten met hartinsufficiëntie een intraveneuze injectie hadden gekregen met 0,20 microgram/kg tot 0,7 microgram/kg, had milrinon een distributievolume van ongeveer 0,45 l/kg, een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 2,4 uur en een klaring van 0,14 l/kg/u. Deze farmacokinetische parameters waren niet afhankelijk van de dosis. De zone onder de tijdcurve van de plasmaconcentratie was na de injecties echter sterk afhankelijk van de dosis. Met behulp van ultracentrifugatie kon worden aangetoond dat 70% van de milrinon zich bindt met eiwitten in het menselijke plasma bij plasmaconcentraties tussen 70 en 400 nanogram/ml.

Bij patiënten met hartinsufficiëntie werden de klaring en halfwaardetijd in vergelijking met die van gezonde patiënten langer naar gelang de ernst van hun nierinsufficiëntie. Gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 0 — 30 ml/min) toonden aan dat de terminale eliminatiehalfwaardetijd langer wordt bij nierinsufficiëntie.

Biotransformatie, eliminatie

Mensen scheiden milrinon voor het grootste deel uit in de urine. De belangrijkste uitscheidingsproducten zijn milrinon (83%) en de bijbehorende o-glucuronide metaboliet (12%). Bij gezonde patiënten wordt het snel in de urine uitgescheiden; ongeveer 60% van de dosis wordt teruggevonden binnen de twee uur na de toediening en ongeveer 90% binnen de eerste acht uur. De gemiddelde renale klaring van milrinon in vitro bedraagt ongeveer 0,3 l/min. Dit wijst op actieve uitscheiding.

Pediatrische patiënten:

Milrinon wordt sneller geklaard bij kinderen dan bij volwassenen, maar zuigelingen hebben een aanzienlijk lagere klaring dan kinderen, en premature neonaten hebben een nog lagere klaring. Als gevolg van deze snellere klaring in vergelijking met volwassenen, waren de plasmaconcentraties van milrinon in stabiele toestand lager bij kinderen dan bij volwassenen. Bij pediatrische patiënten met een normale nierfunctie bedroegen de plasmaconcentraties van milrinon na een continue infusie van 6 tot 12 uur van 0,5 tot 0,75 µg/kg/min ongeveer 100 tot 300 ng/ml.

Na intraveneuze infusie van 0,5 tot 0,75 µg/kg/min bij neonaten, zuigelingen en kinderen na een openhartoperatie, bedraagt het distributievolume van milrinon tussen 0,35 en 0,9 liter/kg, zonder grote verschillen tussen de leeftijdsgroepen. Na intraveneuze infusie van 0,5 µg/kg/min bij erg premature neonaten om systemische uitstroom na de geboorte te voorkomen, heeft milrinon een distributievolume van ongeveer 0,5 liter/kg.

Enkele farmacokinetische studies hebben aangetoond dat de klaring bij pediatrische patiënten stijgt met de leeftijd. Zuigelingen hebben een aanzienlijk lagere klaring dan kinderen (3,4 tot 3,8 ml/kg/min in vergelijking met 5,9 tot 6,7 ml/kg/min). Bij neonaten bedroeg de milrinonklaring ongeveer 1,64 ml/kg/min en bij vroeggeborenen was de klaring nog lager (0,64 ml/kg/min). Milrinon heeft een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 2 tot 4 uur bij zuigelingen en kinderen en een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 10 uur bij premature neonaten.

Er werd geconcludeerd dat de optimale dosis milrinon bij pediatrische patiënten om plasmaniveaus boven de drempel voor farmacodynamische efficiëntie te verkrijgen hoger was dan bij volwassenen, maar dat de optimale dosis bij premature neonaten om plasmaniveaus boven de drempel voor farmacodynamische efficiëntie te verkrijgen lager bleek dan bij kinderen.

Open ductus botalli:

Milrinon wordt geklaard via uitscheiding door de nieren en heeft een distributievolume dat beperkt

is tot de extracellulaire ruimte. Dit wijst erop dat vloeistofoverbelasting en hemodynamische veranderingen die bij open ductus botalli optreden een effect kunnen hebben op de distributie en uitscheiding van milrinon (zie rubriek 4.2, 4.4, 4.8 en 5.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Na orale toediening was de LD₅₀ bij mannelijke muizen 137 mg/kg en bij vrouwelijke muizen 170 mg/kg, terwijl de LD₅₀ bij mannelijke ratten 91 mg/kg en bij vrouwelijke ratten 153 mg/kg bedroeg.

Na intraveneuze toediening van milrinon treden bij konijnen focale epicardiale en endocardiale bloedingen en focale myocardiale fibroses (in het bijzonder in de papillairspieren en in de endocardiale zones) op.

Subacute toxiciteit

De subacute toxiciteit werd onderzocht bij ratten en honden. Bij honden traden endocardiale bloedingen en myocardiale fibroses op in alle behandelingsgroepen na cumulatieve en gespreide toediening van milrinon in hoeveelheden net boven de therapeutische dosis.

Subchronische en chronische toxiciteit

Orale en intraveneuze toediening van milrinon bij ratten, honden en apen leidde bij therapeutische doses, of bij doses net boven de therapeutische dosis, tot myocardiale degeneraties, fibroses en, in het bijzonder rond de papillairspieren van het linkerventrikel, tot subendocardiale bloedingen.

Alleen bij honden werden letsels aan de kransslagaders waargenomen, gekenmerkt door periarterieel oedeem en ontsteking.

Carcinogeniteit

Bij langetermijnstudies werd geen tumorproducerend potentieel vastgesteld bij ratten en muizen. Endocardiale bloedingen en myocardiale necroses en fibroses traden op bij ratten. Bij de hoogste dosering werden bij muizen myocardiale degeneraties en fibroses vastgesteld. In de maag van muizen werden necroses en zweren waargenomen.

Mutageniteit

Een uitgebreide in vitro- en in vivo-test naar mutageniteit was negatief.

Vruchtbaarheid/reproductieve toxicologie

Bij een orale dosis die tot 40 keer de gewone dosis van de gebruikelijke behandelingsdosis bij mensen bedroeg, had milrinon geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten. Studies van de reproductieve toxicologie bij ratten en konijnen leverden geen bewijs voor een teratogene werking bij doses tot 10 keer (oraal) en 2,5 keer (intraveneus) de gewone dosis bij mensen. In een studie over 3 generaties (generatie P, F1, F2) bij ratten die een orale behandeling met milrinon kregen, werd geen effect vastgesteld op de ontwikkeling van de dieren en hun voortplantingsvermogen bij de moeders of de nakomelingen, zelfs bij de hoogste doses (40 keer de gewone dosis bij mensen).

Verband tussen de embryonale/foetale dosis en de serumconcentratie bij de moeder:

Diaplacentale overdracht van milrinon naar de foetus is gedocumenteerd in een studie bij zwangere apen die intraveneus menselijke behandelingsdoses kregen toegediend. De verhouding tussen de serumwaarden van de moeder en de serumniveaus van de foetus bedroeg 4:1.

Jonge dieren:

Er is een preklinische studie uitgevoerd naar de dilatatie-effecten op de ductus van PDE 3-remmers bij licht premature rattenjongen en hun differentiële effecten bij licht premature en premature ratfoetussen. De postnatale dilatatie van de ductus botalli veroorzaakt door milrinon werd onderzocht met drie doses (10, 1 en 0,1mg/kg). De dilatatie-effecten van milrinon in een foetale ductus die met indomethacine was vernauwd, werden bestudeerd door gelijktijdige toediening van milrinon (10, 1 en 0,1mg/kg) en indomethacine (10 mg/kg) bij de moederrat op D21 (licht prematuur) en

D19 (prematuur). Deze in vivo-studie toonde aan dat milrinon leidt tot dosisafhankelijke dilatatie van de foetaal en postnataal vernauwde ductus botalli. De dilatatie-effecten waren krachtiger wanneer de injectie onmiddellijk na de geboorte plaatsvond dan wanneer dit 1 uur na de geboorte plaatsvond. Bovendien toonde de studie aan dat de premature ductus botalli gevoeliger is voor milrinon dan de mature ductus botalli (zie rubriek 4.2, 4.4, 4.8 en 5.2).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Melkzuur, watervrij glucose, water voor injectie, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

De volgende actieve stof(fen) of oplossing voor reconstitutie/verduunning mogen niet gelijktijdig worden toegediend:

Furosemide of bumetanide mag niet worden toegediend via intraveneuze lijnen die milrinonlactaat bevatten om neerslag te voorkomen.

Milrinon mag niet in een intraveneuze infusie met natriumbicarbonaat worden verdund. Andere geneesmiddelen mogen niet worden gemengd met Milrinon Devrimed tot meer gegevens over de verenigbaarheid beschikbaar zijn.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar indien ongeopend.

Het is aangetoond dat de chemische en fysieke stabiliteit in gebruik 72 uur bedraagt bij kamertemperatuur (15-25°C) of in gekoelde omstandigheden (2-8°C).

Vanuit een microbiologisch perspectief moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien ze niet onmiddellijk wordt gebruikt, behoren de bewaartijden in gebruik en de bewaringsvoorwaarden vóór gebruik tot de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze normaal gezien niet meer dan 24 uur bedragen (bij 2 °C tot 8 °C), tenzij de verduunning is uitgevoerd in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bewaring

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities (zie rubriek 6.3). Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type 1 ampullen in kleurloos glas van 10 ml en 20 ml, verpakt in dozen van 10. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossingen voor infusie met de aanbevolen verduunning met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of glucose 50 mg/ml (5%) moeten vers worden bereid voor gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De verdunde oplossing moet visueel worden onderzocht op deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Devrimed BV
De Wissel 44 A,
9076 PT Sint Annaparochie
Tel. : 0518 400980
Fax. : 0518 400801
E-mail : info@devrimed.nl

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 109265

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN VERGUNNINGENHERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 2012

Datum van laatste verlenging: 14 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1: 15 november 2024