

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Milrinon Carinopharm 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 1 mg milrinon.

Elke ampul van 10 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 10 mg milrinon.

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (zie rubriek 4.4).

Elke 10 ml ampul bevat:

0,6 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof met een pH van 3,2-4,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Milrinon Carinopharm is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling (48 uur) van congestief hartfalen dat niet reageert op de traditionele onderhoudstherapie (glycosiden, diuretica, vasodilatoren en/of angiotensine-converterende enzymremmers (ACE-remmers)).

Kinderen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Controleer tijdens de behandeling met milrinon zorgvuldig de bloeddruk, hartslag, klinische toestand, electrocardiogram, vochtbalans, elektrolyten en de nierfunctie (op basis van serumcreatinine) (zie rubriek 4.4).

Er moeten voorzieningen beschikbaar zijn om mogelijke hartbijwerkingen onmiddellijk te behandelen (bv. levensbedreigende ventriculaire aritmie). De infusiesnelheid moet worden aangepast op basis van de hemodynamische reactie.

Volwassenen

Milrinon Carinopharm dient te worden gegeven als een oplaaddosis van 50 µg/kg toegediend over een periode van 10 minuten, gewoonlijk gevolgd door een continu infuus bij een dosering die wordt getitreerd tussen 0,375 µg/kg/min en 0,75 µg/kg/min (standaard 0,5 µg/kg/min) al naargelang de hemodynamische respons en het mogelijke optreden van bijwerkingen zoals hypotensie en ritmestoornissen.

De totale dosering mag niet hoger zijn dan 1,13 mg/kg/dag, die overeenkomt met een infusie snelheid 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 toe te voegen per ampul van 10 ml. 0,9% natriumchloride oplossing of 5% glucose kan als verdunningsmiddel worden gebruikt.

Milrinon Carinopharm Dosis (µg/kg/min)	Onderhoudsinfusie (µg/kg/uur)	Toedieningssnelheid (ml/kg/uur)
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 Carinopharm vereist.

Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is nodig. De dosisaanpassingen bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn gebaseerd op gegevens, verzameld bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie 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 nierinsufficiëntie (zie de tabel hieronder):

Creatinineklaring (ml/min/1.73m ²)	Milrinon Carinopharm Dosis (µg/kg/min)	Onderhoudsinfusiesnelheid(voor een oplossing die 200 µg milrinon/ml bevat) (ml/kg/uur)
5	0,20	0,06
10	0,23	0,07
20	0,28	0,08
30	0,33	0,10
40	0,38	0,11
50	0,43	0,13

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 bijwerkingen tussen 0,25 en 0,75 µg/kg/min gedurende maximaal 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 het risico op de ontwikkeling van een laag hartminuutvolume significant.
Er moet ook rekening worden gehouden met resultaten van farmacokinetische studies (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

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

Open ductus arteriosus

Als het gebruik van milrinon gewenst is bij premature of mature zuigelingen die risico lopen op/lijden aan open ductus arteriosus, 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

Voor langzame intraveneuze toediening. Ter voorkoming van lokale irritatie moet het grootste beschikbare bloedvat worden gebruikt. Extraveneuze toediening moet worden vermeden.

Milrinon Carinopharm mag niet gemengd worden met andere verdunningsmiddelen dan die hierboven beschreven (zie rubriek 6.2). Afhankelijk van de vloeistofbehoefte van de patiënt, kunnen oplossingen met verschillende concentraties gebruikt worden. Na verdunning is de oplossing een heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

De duur van de behandeling dient af te hangen van de respons van de patiënt en mag niet langer duren dan 48 uur wegens gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij langdurige behandeling van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens de behandeling met Milrinon Carinopharm moeten de volgende parameters nauwlettend worden gecontroleerd: bloeddruk, hartslag, klinische toestand, electrocardiogram, vochtbalans, elektrolyten en nierfunctie (op basis van serumcreatinine). Faciliteiten voor onmiddellijke behandeling van mogelijke cardiale bijwerkingen (bijvoorbeeld levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen) moeten direct beschikbaar zijn.

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

De toediening van milrinon direct na een acuut myocardinfarct is niet aan te raden totdat de veiligheid en werkzaamheid in deze situatie zijn vastgesteld. Het gebruik van positieve inotrope middelen zoals milrinon in de acute fase na een myocardinfarct kan leiden tot een onwenselijke toename in myocardiale zuurstofconsumptie (MVO₂). Verhoogde voorzichtigheid is nodig bij patiënten in de acute fase van een myocardinfarct, ook al verhoogt milrinon de MVO₂ bij patiënten met chronisch hartfalen niet.

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

Er werd supraventriculaire en ventriculaire aritmie waargenomen bij patiënten met een hoog risico die met milrinon werden behandeld. Bij sommige patiënten is ook een verhoging van de ventriculaire ectopie waaronder kortdurende ventriculaire tachycardie waargenomen.

Patiënten, in het bijzonder patiënten met complexe ventriculaire aritmieën, moeten daarom continu met ECG bewaakt worden en onder klinisch toezicht blijven gedurende de behandeling met Milrinon Carinopharm en de dosis moet voorzichtig aangepast worden.

Als vermoed wordt dat eerdere robuuste behandeling met diuretica significante afnames in vullingsdruk van het hart veroorzaakte, dient Milrinon Carinopharm met voorzichtigheid te worden toegediend terwijl bloeddruk, hartslag en andere klinische verschijnselen worden gecontroleerd.

Veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans alsook het serumcreatininegehalte dienen nauwlettend te worden gecontroleerd tijdens de behandeling. Verbetering in het hartminuutvolume en zodoende de diurese kunnen verlaging van de dosering van een diureticum vereisen.

Kaliumverlies door overmatige diurese kan patiënten die met digitalis worden behandeld vatbaar maken voor ritmestoornissen. Daarom dient hypokaliëmie vooraf of tijdens het gebruik van Milrinon Carinopharm gecorrigeerd te worden door kaliumsuppletie.

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

Bij hartfalen treedt vaak een afname op van de hemoglobine, inclusief anemie. Vanwege het risico op trombocytopenie of anemie is nauwgezette bewaking van de betreffende laboratoriumparameters vereist bij patiënten met een verminderd aantal bloedplaatjes of een verlaagd hemoglobinegehalte.

Er is geen ervaring in gecontroleerde studies met milrinon-infusen voor perioden van langer dan 48 uur.

Er zijn gevallen gemeld waarbij een reactie optreedt op de toedieningsplaats met Milrinon Carinopharm (zie rubriek 4.8). Daarom dient de plaats van infusie zorgvuldig te worden gecontroleerd om zo mogelijke extravasatie te vermijden.

Milrinon Carinopharm moet niet gegeven worden aan patiënten met een zeldzame glucose-galactosemalabsorptie.

Pediatrische patiënten

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

Bij neonaten dient het volgende in de gaten gehouden te worden: de hartslag en het hartritme, de systemische arteriële bloeddruk via arteria umbilicalis katheter of perifeer 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 respons van de pasgeborene nauwkeurig gevolgd wordt.

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

Bij pediatrie 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 (d.w.z. bij te vroeg geboren of bij een laag geboortegewicht), omdat milrinon trombocytopenie kan veroorzaken. Klinische studies bij pediatrie patiënten toonden aan dat het risico op trombocytopenie significant toenam met de infusietijd. Klinische gegevens suggereren dat milrinon-gerelateerde trombocytopenie vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

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

Gebruik bij ouderen

Er zijn geen bijzondere aanbevelingen voor oudere patiënten (zie rubriek 4.2). Er zijn geen leeftijdsgerelateerde effecten vastgesteld op de incidentie van bijwerkingen. Gecontroleerde farmacokinetische studies hebben geen wijzigingen van het farmacokinetisch profiel van milrinon bij ouderen aangetoond.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Veranderingen in vloeistof en elektrolyten, evenals serumcreatininespiegels, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met milrinon. Het effect van milrinon en diuretica kan onderling worden versterkt. Er zijn additieve diuretische en hypokaliëmie effecten waargenomen. Verbetering van de hartproductie en bijgevolg diurese, kan een verlaging van de dosering van een diureticum vereisen. Kaliumverlies door overmatige diurese kan gedigitaliseerde patiënten vatbaar maken voor hartritme stoornissen. Daarom moet hypokaliëmie worden gecorrigeerd door kaliumsuppletie vóór of tijdens het gebruik van milrinon.

Gelijktijdige toediening van inotropen (bijvoorbeeld dobutamine) kan de positieve inotropische effecten verhogen.

Gevallen van onverenigbaarheid: zie rubriek 6.2.

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 of 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 mensen. Bij een beslissing om de borstvoeding stop te zetten of de behandeling met Milrinon Carinopharm 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 systeem/orgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende afspraak:

- zeer vaak ($\geq 1/10$),
- vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),
- soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$),
- zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$),
- zeer zelden ($< 1/10,000$),
- niet bekend (kan niet worden afgeleid uit de beschikbare gegevens).

Bloed-en lymfestelselaandoeningen:

- *Soms:* trombocytopenie
- *Niet bekend:* afname van het aantal rode bloedcellen en/of de hemoglobineconcentratie

Immuunsysteemaandoeningen:

- *Zeer zelden:* anafylactische shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

- *Soms:* hypokaliëmie

Zenuwstelselaandoeningen:

- *Vaak:* hoofdpijn, meestal licht tot matig van ernst
- *Soms:* tremor

Hartaandoeningen:

- *Vaak:* ventriculaire ectopische hartprikkels, ventriculaire tachycardie (niet-aanhoudend of aanhoudend), supraventriculaire ritmestoornissen¹, hypotensie
¹ De incidentie van aritmieën is niet gerelateerd aan de dosis of de plasmaspiegel van milrinon. Levensbedreigende aritmieën zijn vaak geassocieerd met onderliggende factoren zoals bestaande aritmieën, metabole afwijkingen (bijv. hypokaliëmie), verhoogde digoxinespiegels en catheterisatie. Klinische gegevens suggereren dat milrinon-gerelateerde aritmieën minder vaak voorkomen bij kinderen dan bij volwassenen
- *Soms:* ventrikelfibrilleren, angina pectoris/pijn op de borst
- *Zeer zelden:* torsades de pointes

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- *Zeer zelden:* bronchospasmen

Lever- en galaandoeningen:

- *Soms:* abnormale leverfunctietests

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- *Zeer zelden:* huidreacties zoals rash

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

- *Niet bekend:* reactie op de toedieningsplaats van het infuus

Pediatische patiënten:

Zenuwstelselaandoeningen:

- *Niet bekend:* intraventriculaire bloeding (zie rubriek 4.4)

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

- *Niet bekend:* patente ductus arteriosus (zie rubrieken 4.2, 4.4, 5.2 en 5.3).
In de literatuur is beschreven dat de kritieke gevolgen van patente ductus arteriosus zijn gerelateerd aan een combinatie van pulmonaire overcirculatie met samenhangend pulmonair oedeem en bloeding en van verminderde orgaanperfusie met samenhangend intraventriculaire bloeding en necrotiserende enterocolitis met een mogelijke fatale uitkomst.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn voor pediatische 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 Carinopharm kan leiden tot hypotensie (vanwege het vasodilaterende effect) en hartritmestoornissen. Als dit optreedt, moet de toediening van Milrinon Carinopharm 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: fosfodiësteraseremmers
ATC code: C01CE02

Werkingsmechanisme

Milrinon is een positief-inotrope en vasodilaterende stof met een geringe chronotrope, bathmotrope en dromotrope activiteit.

Wat de chemische structuur en het werkingsmechanisme betreft verschilt milrinon zowel van digitalisglycosiden als van catecholaminen.

Farmacodynamische effecten

Bij inotrope en vasorelaxerende concentraties is milrinon een selectieve remmer van het piek III cAMP-fosfodiësteraseiso-enzym in cardiovasculaire spieren. In de myocardiale cel leidt dit remmende effect tot een cAMP-gemedieerde toename van intracellulair geïoniseerd calcium en myocardiale contractiliteit, evenals

een cAMP-afhankelijke fosforylering van contractiele eiwitten. In de vasculaire spiercel is er een cAMP-gemedieerde afname van intracellulair geïoniseerd calcium en dus een ontspanning van vasculaire spieren. Verdere experimentele bevindingen wijzen erop dat milrinon geen bèta-receptoragonist is en dat het, in tegenstelling tot digitalisglycosiden, de Na⁺/K⁺-ATPase-activiteit niet remt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies met patiënten met hartfalen hebben aangetoond dat milrinon, afhankelijk van de dosis en plasmaconcentratie, leidt tot een verhoging van de maximale snelheidstoename van linkerventriculairdruk. Studies met gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat de helling van de linkerventriculairdruk/volumerelatie toeneemt gedurende milrinontherapie. Dit wijst op een direct inotrop effect van de stof. In patiënten met hartfalen leidde milrinon ook tot een dosis-afhankelijke en plasmaconcentratiegerelateerde toename van de bloedcirculatie in de onderarm, hetgeen wijst op een direct vaatverwijdend effect op de slagaderen.

In aanvulling op de toename van de myocardiale contractiliteit, verbetert milrinon de diastolische functie, zoals wordt aangetoond door verbetering van de diastolische relaxatie van de linker ventrikel.

Injectie van milrinon in het gebruikelijke dosisbereik in patiënten met verminderde myocardfunctie leidde tot een stijging van de cardiale index en een vermindering van de pulmonaire capillaire druk en vasculaire weerstand. De hartslag nam 3% tot 10% toe, afhankelijk van de dosis. De gemiddelde arteriële bloeddruk daalde dosis-afhankelijk met 5% tot 17%. De hemodynamische verbeteringen correleerden met de dosis en milrinonplasmaconcentratie en gingen samen met een verbetering van de klinische symptomen. De grote meerderheid van patiënten vertoonde verbetering van de hemodynamische parameters binnen vijf tot vijftien minuten na de start van de behandeling.

Milrinon vertoont ook positieve inotrope effecten in patiënten die behandeld worden met digitalis. Er zijn geen aanwijzingen dat milrinon de toxiciteit van glycosiden verergerd. Bijna maximale effecten van milrinon op het hartminuutvolume en pulmonale capillaire druk worden waargenomen bij milrinon concentraties in het bereik van 150 ng/ml tot 250 ng/ml.

Pediatrische patiënten

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

In vitro eiwitbindingstests toonden aan dat, afhankelijk van de gebruikte testmethode, 70 - 91% van de milrinon zich aan 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 steady-state ongeveer 200 ng/ml.

Nadat patiënten met hartfalen 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 hartfalen een intraveneuze infusie 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 significant afhankelijk van de dosis.

Met behulp van ultracentrifugatie kon worden aangetoond dat 70% van de milrinon zich bindt aan humane plasmaeiwitten bij plasmaconcentraties tussen 70 en 400 nanogram/ml.

Bij patiënten met hartfalen werden de klaring en halfwaardetijd langer in relatie tot de mate van nierinsufficiëntie in vergelijking met gezonde proefpersonen. Gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) toonden aan dat de terminale eliminatiehalfwaardetijd langer wordt bij nierinsufficiëntie.

Biotransformatie en eliminatie

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

Patente ductus arteriosus

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Na orale toediening is de LD₅₀ voor mannetjesmuizen 137 mg/kg en voor vrouwtjesmuizen 170 mg/kg, terwijl de LD₅₀ voor mannetjesratten 91 mg/kg is en voor vrouwtjesratten 153 mg/kg.

Na intraveneuze toediening van milrinon komen bij konijnen focale epicardiale en endocardiale bloedingen en focale myocardiale fibrosen voor (vooral in de papillaire spieren en in het endocardiale gebied).

Subacute toxiciteit

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

Subchronische en chronische toxiciteit

Orale en intraveneuze toepassing van milrinon bij ratten, honden en apen leiden bij therapeutische doses, of bij doses net boven de therapeutische dosis, tot myocardiale degeneratie, fibrosen en, vooral in het gebied van de papillaire spieren van het linker ventrikel, tot subendocardiale bloedingen.

Laesies van de coronaire vaten, gekenmerkt door een periarterieel oedeem en ontsteking, werden alleen gezien bij honden.

Carcinogeniciteit

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

Mutageniciteit

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

Vruchtbaarheid/reproductietoxicologie

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

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

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

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

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

Juveniele dieren

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Melkzuur, watervrij glucose, natriumhydroxide en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Furosemide of bumetanide mag niet worden toegediend in intraveneuze lijnen die Milrinon Carinopharm bevatten, omdat precipitatie plaatsvindt bij vermenging. Intraveneuze infusie van Natriumbicarbonaat dient niet te worden gebruikt voor verdunning.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening of na verdunning met isotone natriumchloride- of glucose-5% -oplossing is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik gedurende 24 uur bij 25 °C aangetoond. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor opening en verdunning het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in een ampul (glas type I) in dozen met 5 of 10 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Milrinon Carinopharm en elke verdunning is een heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof. Het geneesmiddel moet visueel worden gecontroleerd en mag niet worden gebruikt als deeltjes of verkleuring aanwezig zijn (zie ook rubriek 4.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

CARINOPHARM GmbH
Unter den Tannen 6
D-31036 Eime
Duitsland
info@carinopharm.de

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

RVG 119792

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26. januari 2018

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 09. november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijzigingen betreft rubriek 7: 24 september 2021