

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Milrinon Tillomed 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon met 10 ml bevat 10 mg milrinon (als lactaat).

Elke ml oplossing bevat 1 mg milrinon (als lactaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die vrijwel geen deeltjes bevat.

De pH van de oplossing is 3,2 - 4,0 en de osmolaliteit is 260 - 320 mOsm/kg.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Kortdurende therapie (tot 48 uur) van ernstig hartfalen, dat niet goed kan worden behandeld met het gebruikelijke behandelingschema (hartglycosiden, diuretica, vasodilatoren en 'angiotensin convertende enzymen'-remmers (ACE-remmers)).

De behandeling met milrinon voor infusie moet plaatsvinden met voortdurende bewaking door middel van eeg en de bloeddruk.

Kinderen

Bij kinderen is milrinon geïndiceerd voor kortdurende therapie (tot 35 uur) van congestief hartfalen dat niet reageert op standaard basistherapie (glycosiden, diuretica, vasodilatoren en/of ACE-remmers) en voor kortdurende therapie (tot 35 uur) van kinderen met acuut hartfalen, waaronder toestanden van status van verminderd hartminuutvolume (low cardiac output-syndroom) na hartchirurgie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met milrinon moet beginnen als een gewichtsafhankelijke beginindosis die verzadiging bereikt, met daarna een werkzaamheidsgebaseerde continue onderhoudsdosis volgens de onderstaande richtlijnen.

Beginindosis

De beginindosis is 50 microgram (0,05 mg) milrinon/kg. Het wordt langzaam, in een tijdsduur van 10 minuten, toegediend. Dit wordt doorgaans gevolgd door een continue onderhoudsinfusie. (Tabel 1)

Onderhoudsdosis

De onderhoudsdosis is gewoonlijk 0,5 microgram milrinon/kg/ minuut. Het kan echter zijn dat de onderhoudsdosis tussen 0,375 microgram milrinon/kg/ minuut en 0,75 microgram milrinon/kg/ minuut ligt. (Tabel 2)

De hoogte van de onderhoudsdosis moet worden bepaald op basis van het hemodynamische effect en de klinische werkzaamheid.

De dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 1,13 mg milrinon/kg.

Tabel 1. Begindosis (concentratie 1 mg/ml)

Lichaamsgewicht van de patiënt (kg) ten opzichte van de hoeveelheid van de begindosis milrinon

LG (kg)	30	40	50	60	70	80	90	100	110
MI	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,5	6,0

Tabel 2. Onderhoudsdosis (voor continu gebruik)

	Dosering (microgram/kg LG/ minuut)	Dagelijkse dosis (24 uur)* mg/kg LG
minimale dosis	0,375	0,59
standaarddosis	0,50	0,77
maximale dosis	0,75	1,13

* De "dagelijkse dosis (24 uur)" (in mg/kg LG) wordt berekend uit de respectievelijke dosering (minimale, standaard, maximale dosis) plus de begindosis (0,05 mg/kg LG).

Voor de toediening van de onderhoudsdosis wordt een infusieoplossing bereid die 200 microgram milrinon/ml bevat. Deze wordt bereid door toevoeging van 40 ml van een drageroplossing aan 10 ml onverdunde milrinonoplossing voor injectie. De verdunningsmiddelen/drageroplossingen kunnen 0,9% natriumchloride voor infusie en 5% glucose voor infusie zijn.

Afhankelijk van de benodigde onderhoudsdosis (in microgram/kg/ minuut) worden de volgende infusiesnelheden (in milliliter/kg/ uur) verkregen voor de bereide infusieoplossing in een concentratie van 200 microgram/ml (zie tabel 3).

Tabel 3: Omrekening van de onderhoudsdosis in de overeenkomstige infusiesnelheid

Onderhoudsdosis (microgram/kg/ minuut)	Onderhoudsdosis (microgram/kg/ uur)	Infusiesnelheid* (milliliter/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

* berekend voor een infusieoplossing die 200 microgram milrinon per milliliter bevat.

Zuigelingen en kinderen

Uit de gepubliceerde onderzoeken bleek dat de volgende doses werden gebruikt bij zuigelingen en kinderen:

- Intraveneuze begin dosis: 50 tot 75 microgram/kg in 30 tot 60 minuten.
- Continue intraveneuze infusie: toediening van de dosis moet worden uitgevoerd met de nodige aandacht voor de hemodynamische respons en het mogelijke optreden van bijwerkingen; de infusiesnelheid is 0,25 tot 0,75 microgram/kg/minuut in een tijdsduur van maximaal 35 uur.

In klinische onderzoeken met zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar met low cardiac output-syndroom na een chirurgische correctie van een aangeboren hartaandoening leidde de toediening van een begin dosis van 75 microgram/kg in 60 minuten en de daaropvolgende onderhoudsinfusie van 0,75 microgram/kg/minuut in 35 uur tot een vermindering van het risico op een low cardiac output-syndroom.

De resultaten van de farmacokinetische onderzoeken (zie rubriek 5.2) moeten in aanmerking worden genomen.

Kinderen met nierinsufficiëntie:

Bij het ontbreken van gegevens wordt het gebruik van milrinon bij kinderen met nierinsufficiëntie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 voor meer informatie).

Open ductus arteriosus:

Indien het gebruik of risico van milrinon bij prematuren of neonaten, zuigelingen met een open ductus arteriosus wordt overwogen, moet het therapeutische voordeel worden afgewogen tegen de potentiële risico's (zie de rubrieken 4.4, 4.8, 5.2 en 5.3).

Oudere patiënten

Op basis van de huidige kennis zijn er naar verwachting bij een normale nierfunctie geen speciale doseringsaanbevelingen nodig voor deze patiëntengroep.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de excretie van milrinon beperkt. Er is daarom een dosisaanpassing nodig. De volgende aanbeveling is gebaseerd op gegevens van patiënten met nierinsufficiëntie zonder hartinsufficiëntie, bij wie een significante verlenging van de terminale halfwaardetijd van milrinon werd waargenomen.

De begin dosis is ongewijzigd. De onderhoudsdosis dient te worden verlaagd naargelang van de omvang van de insufficiëntie (zie tabel 4).

Tabel 4: Omrekening van de verlaagde onderhoudsdosis bij patiënten met nierinsufficiëntie in de overeenkomstige infusiesnelheid

Creatinineklaring (ml/minuut/1,73 m ²)	Onderhoudsdosis (microgram/kg/minuut)	Onderhoudsdosis (microgram/kg/uur)	Infusiesnelheid* (milliliter/kg/uur)
5	0,20	12,0	0,06
10	0,23	13,8	0,07
20	0,28	16,8	0,08
30	0,33	19,8	0,10
40	0,38	22,8	0,11
50	0,43	25,8	0,13

* berekend voor een infusieoplossing die 200 microgram milrinon per milliliter bevat

Wijze van toediening

Milrinon Tillomed 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie wordt toegediend door langzame intraveneuze injectie of intraveneuze infusie.

MilrinonTillomed 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie mag niet worden gemengd met andere dan de hierboven genoemde drageroplossingen (zie ook rubriek 6.2). Afhankelijk van de vochtbehoefte van de patiënt kunnen oplossingen met verschillende concentraties worden gebruikt.

Indien onmiddellijk gebruik van de verdunde oplossing niet mogelijk is, mag deze na 24 uur niet meer worden gebruikt (zie ook rubriek 6.3).

Bij injectie moet een zo groot mogelijke ader worden aangeprikt om lokale irritatie te voorkomen. Extravasculaire injectie moet worden vermeden. De behandelduur mag niet meer zijn dan 48 uur omdat de veiligheid en werkzaamheid bij langdurige behandeling van congestief hartfalen onvoldoende is aangetoond. Bij kinderen is de behandelduur ten hoogste 35 uur.

Tot nu toe zijn er alleen resultaten van de behandeling van hartfalen met milrinon met gelijktijdige toediening van een diureticum.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor milrinon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- ernstige obstructieve aorta- of longklepziekte;
- hypertrofische obstructieve cardiomyopathie;
- ventriculair aneurysma;
- ernstige, niet eerder behandelde hypovolemie;
- acuut myocardinfarct.

Milrinon Tillomed 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie mag niet worden gebruikt bij patiënten met hartfalen als gevolg van hyperthyreoïdie, acute myocarditis of amyloïde cardiomyopathie omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met atriumflutter/-fibrillatie moeten altijd digitalisatie of behandeling met andere effectieve antiaritmica ondergaan voorafgaand aan de toediening van milrinon, tenzij er geen andere contra-indicaties bestaan, aangezien milrinon de geleiding van de AV-knoop versnelt en dus van voordeel kan zijn voor de ventriculaire aritmie.

Patiënten met ernstig hartfalen hebben vaak een risico op supraventriculaire of ventriculaire aritmieën of zijn bijzonder gevoelig voor het optreden ervan. Bij sommige patiënten leidde milrinon tot verhoogde ventriculaire ectopie, met inbegrip van niet-aanhoudende ventriculaire tachycardie (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten, vooral bij aanwezigheid van complexe ventriculaire aritmieën, tijdens de behandeling met milrinon voortdurend electrocardiografisch en klinisch worden gecontroleerd en moet de dosering zorgvuldig worden ingesteld.

Als het vermoeden bestaat dat de cardiale vuldruk verminderd is (bijvoorbeeld als gevolg van een eerdere behandeling met diuretica), dan mag milrinon alleen worden toegediend na eerdere meting en correctie van de ventriculaire vuldruk (ZVD, PCWP) en moeten patiënten onder klinische observatie het middel toegediend krijgen.

Milrinon voor injectie moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Bij nier insufficiëntie is dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Tijdens de behandeling met milrinon moeten zowel de nierfunctie (serumcreatinine) als de vocht- en elektrolytenstatus worden gecontroleerd.

Er moet ook in het oog worden gehouden dat door de verbetering van het hartminuutvolume door milrinon, die weer gepaard gaat met een verbetering van de nierperfusie met een verhoogde diurese, een vermindering van de diuretica noodzakelijk kan zijn. Kaliumverlies als gevolg van overmatige diurese kan het optreden van aritmieën in de hand werken. Bij lage kaliumspiegels moet kaliumsubstitutie voor of tijdens de behandeling met milrinon plaatsvinden.

Milrinon kan hypotensief zijn vanwege de vaatverwijdende werking ervan. Daarom moet het gebruik van milrinon voor injectie bij hypotensieve patiënten zorgvuldig worden overwogen en moet de therapie met een lage dosis worden gestart. Als er sprake is van overmatige hypotensie tijdens de behandeling met milrinon, moet de infusie worden stopgezet totdat de bloeddruk weer normaal is. Als wordt overwogen milrinon voor injectie opnieuw te gebruiken, moet een lagere dosis worden gekozen.

Bij patiënten met een verminderd aantal bloedplaatjes (<100.000/microliter) dient milrinon voor injectie alleen te worden gebruikt onder nauwlettende laboratoriumcontrole, omdat in sommige gevallen een verdere daling van het aantal bloedplaatjes kan optreden (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met verminderde hemoglobineconcentraties (<10 g/l) dient milrinon voor injectie alleen te worden gebruikt onder zorgvuldige controle van het aantal rode bloedcellen, omdat er een verdere daling van de hemoglobineconcentratie (en het aantal erythrocyten) kan optreden.

Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van milrinon na 48 uur gebruik. Met intraveneuze behandeling met milrinon zijn gevallen van infusieplaatsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom moet de infusieplaats zorgvuldig worden gecontroleerd om een mogelijke extravasatie te vermijden.

Milrinon voor injectie mag niet worden gebruikt bij patiënten met zeldzame glucose-galactosemalabsorptie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Naast de voorzorgen en waarschuwingen voor volwassenen, moet het volgende voor kinderen in overweging worden genomen:

Indien neonaten na een openhartoperatie behandeling met milrinon ondergaan, moeten de volgende waarden worden gecontroleerd: hartslag en hartritme, systemische arteriële bloeddruk door middel van een navelslagaderkatheter of perifere katheter, centrale veneuze druk, cardiale index, hartminuutvolume, systemische vasculaire weerstand, longslagaderdruk en atriumdruk. De volgende laboratoriumwaarden moeten worden gecontroleerd: aantal bloedplaatjes, serumkalium, lever- en nierfunctie.

De frequentie van de bepaling is afhankelijk van de waarden op baseline en het is noodzakelijk om de neonatale respons op therapieveranderingen te monitoren. Uit de literatuur is bekend dat bij pediatrie patiënten met nierinsufficiëntie de klaring van milrinon significant verminderd was en dat er klinisch relevante bijwerkingen optraden.

Het is echter nog niet duidelijk vanaf welke specifieke creatinineklaring bij pediatrie patiënten een dosisaanpassing nodig is. Daarom wordt het gebruik van milrinon bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bij pediatrie patiënten mag milrinon alleen worden gebruikt als de patiënt hemodynamisch stabiel is.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij neonaten met risicofactoren voor intraventriculaire bloeding (d.w.z. vroeggeboorte of laag geboortegewicht), aangezien milrinon trombocytopenie kan induceren. In klinische onderzoeken met pediatrie patiënten nam het risico op trombocytopenie significant toe met de duur van de infusie.

Klinische gegevens wijzen erop dat door milrinon geïnduceerde trombocytopenie vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken met kinderen vertraagde milrinon zichtbaar de occlusie van de ductus arteriosus. Daarom moet bij prematuren en neonaten die

risico lopen op of met een open ductus arteriosus het therapeutische voordeel worden afgewogen tegen potentiële risico's (zie de rubrieken 4.2, 4.8, 5.2 en 5.3).

Oudere patiënten

Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen voor oudere patiënten. Gecontroleerde, farmacokinetische onderzoeken hebben geen leeftijdsgebonden effecten op de distributie en/of eliminatie van milrinon aangetoond.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, wat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens de behandeling met milrinon moeten vocht- en elektrolytenveranderingen even zorgvuldig worden gecontroleerd als de serum-creatininespiegel. Milrinon en diuretica kunnen elkaar versterken. Er werden cumulatieve diuretische en hypokalemische effecten waargenomen. Milrinon verbetert de nierperfusie door het hartminuutvolume te verhogen, wat het effect van diuretica doet toenemen en het dus nodig kan zijn de diureticumdosering te verlagen.

Kaliumverlies als gevolg van overmatige diurese werkt het optreden van aritmieën in de hand bij patiënten die digitalisatie hebben ondergaan. Daarom moet hypokaliëmie worden gecorrigeerd voor of tijdens de behandeling met milrinon.

Gelijktijdige toediening van inotropica (bijv. dobutamine) kan de positief-inotrope effecten verhogen.

Voor onverenigbaarheid met andere oplossingen, zie rubriek 6.2.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Momenteel is er weinig of geen ervaring met het gebruik van milrinon bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek hebben niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de reproductietoxiciteit geduid (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg dient het gebruik van milrinon tijdens de zwangerschap te worden vermeden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of milrinon of de metaboliëten ervan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/kinderen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met milrinon niet moet worden ingesteld. Hierbij moeten het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging worden genomen.

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

Er is geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties voor bijwerkingen kennen de volgende categorieën:

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)

SYSTEEM/ORGAAN-KLASSE	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie ¹	Verlaging van aantal rode bloedcellen (RBC) en Hb-concentratie		
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische shock	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypokaliëmie			
Zenuwstelselaandoeningen	Lichte tot ernstige hoofdpijn	Tremor			
Hartaandoeningen	ventriculaire ectopie, persistent dan wel niet-persistent ventriculaire tachycardiën (zie rubriek 4.4), supraventriculaire aritmie ²⁾ hypotensie	ventrikelfibrillatie, angina pectoris, pijn op de borst		torsades de pointes	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Bronchospasme	
Lever- en galaandoeningen		Afwijkende leverfunctietestwaarden			
Huid- en onderhuidaandoeningen				Huidreacties zoals	

gen				exantheem	
Nier- en urineweg-aandoeningen					Nierfalen als gevolg van een ermee gepaard gaande hypotensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					Reacties op infusieplaats

¹⁾ Bij zuigelingen en kinderen nam het risico op trombocytopenie significant toe met de duur van de infusie. Klinische gegevens wijzen erop dat met milrinon samenhangende trombocytopenie vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.4).

²⁾ De frequentie van supraventriculaire en ventriculaire aritmieën bleek niet dosis- of plasmaconcentratie-gerelateerd te zijn. Levensbedreigende aritmieën traden met name op bij een voorgeschiedenis van aritmieën en/of metabole afwijkingen (bijv. hypokaliëmie) en/of verhoogde digitalisspiegels of katheterisatie.

Klinische gegevens wijzen erop dat milrinon-gerelateerde aritmieën minder vaak voorkomen bij kinderen dan bij volwassenen.

Milrinon leidt tot een lichte verkorting van de AV-geleidingstijd. Dit kan leiden tot een verhoogde ventriculaire hartslag bij patiënten met atriumflutter/-fibrillatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Ziekten van het zenuwstelsel

Frequentie niet bekend: intraventriculaire bloeding (zie rubriek 4.4).

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Frequentie niet bekend: persisterende ductus arteriosus (zie rubrieken 4.2, 4.4, 5.2 en 5.3).

Op grond van de literatuur kunnen de kritieke gevolgen van een persisterende ductus arteriosus, gebaseerd op de combinatie van longhyperperfusie met longoedeem en longbloeding en verminderde orgaanperfusie gevolgd door intraventriculaire bloeding en necrotiserende enterocolitis, fataal zijn.

Er zijn nog geen gegevens over langdurig gebruik bij kinderen.

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, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

Bij een overdosis milrinon kunnen hypotensie en hartaritmieën optreden.

Behandeling bij overdosering

Op dit moment is er geen specifiek antidotum bekend.

In geval van overdosering de infusie stopzetten of de infusiesnelheid verlagen totdat de toestand van de patiënt is gestabiliseerd. Symptomatische maatregelen en ondersteuning van de bloedsomloopfunctie kunnen aangewezen zijn. Indien nodig dient behandeling met antiaritmica te worden overwogen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fosfodiesteraseremmers.

ATC-code: C01CE02.

Milrinon is een positief-inotrope en vasodilerende stof met lage chronotrope, bathmotrope en dromotrope effecten.

Het verschilt van zowel de digitalisglycosiden als de catecholaminen wat betreft structuur en werkingsmechanisme.

Milrinon is een selectieve remmer van het piek-III- cAMP-fosfodiesterase-isoenzym in myocard en de tunica media bij inotrope en vasorelaxerende concentraties. Dit remmende effect leidt tot een cAMP-gemedieerde toename van intracellulair Ca^{2+} in de myocardcel en de samentrekkingskracht van het myocard alsmede cAMP-afhankelijke fosforylering van de contractiele eiwitten.

In de tunica-mediacellen is er een cAMP-gemedieerde afname van het intracellulaire Ca^{2+} en dit leidt tot een relaxatie van de vaatmuskulatuur. Verder experimenteel bewijs wijst erop dat milrinon geen bètareceptor-agonist is en ook niet lijkt op de Na^{+}/K^{+} -ATPase-remmende werking van digitalisglycosiden.

Klinische onderzoeken met patiënten met hartfalen hebben aangetoond dat milrinon de maximale drukstijging van het linkerventrikel verhoogt als functie van de dosis en de plasmaconcentratie ervan. Onderzoeken met gezonde vrijwilligers hebben een toename van de druk-volumerelatie van het linkerventrikel tijdens behandeling met milrinon aangetoond. Dit duidt op een direct inotrop effect van de stof. Milrinon resulteerde ook in een dosis- en plasmaconcentratieafhankelijke toename van de bloedstroom in de onderarm bij patiënten met hartfalen, wat wijst op een direct vasodilerend effect op de arteriën.

Naast verhoging van de myocard-contractiliteit, verbetert milrinon ook de diastole functie. Dit werd aangetoond door verbeteringen in de diastole relaxatie van het linkerventrikel.

Bij patiënten met een verminderde myocardfunctie verhoogt milrinon voor injectie in het gebruikelijke dosisbereik de cardiale index en vermindert deze de pulmonale capillaire druk en de vasculaire weerstand. De hartslag steeg met 3% tot 10%, afhankelijk van de dosis. De gemiddelde arteriële bloeddruk daalde dosisafhankelijk met 5% tot 17%. De hemodynamische verbeteringen zijn gecorreleerd met de dosis en de milrinonplasmaconcentratie en gingen gepaard met een verbetering van de klinische symptomen. De overgrote meerderheid van de patiënten vertoonde verbeteringen in de hemodynamische parameters binnen vijf tot vijftien minuten na aanvang van de behandeling.

Milrinon heeft ook een positief inotrop effect bij patiënten die digitalisatie hebben ondergaan. Er is geen bewijs dat milrinon de toxiciteit van glycosiden verhoogt. Ongeveer maximale effecten van milrinon op het hartminuutvolume en de pulmonale capillaire druk worden bereikt bij milrinon-plasmaconcentraties variërend van 150 ng/ml tot 250 ng/ml.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Na bestudering van de literatuur waren er klinische onderzoeken met patiënten die werden behandeld voor de status van low cardiac output-syndroom na hartchirurgie als gevolg van septische shock of pulmonale hypertensie. De gebruikelijke dosering bestond uit een begindosis van 50 tot 75 microgram/kg gedurende 30 tot 60 minuten gevolgd door een continue intraveneuze infusie van 0,25 tot 0,75 microgram/kg/min gedurende ten hoogste 35 uur. In deze onderzoeken vertoonde milrinon een toename van het hartminuutvolume, een afname van de cardiale vuldruk en een afname van de systemische en pulmonale vasculaire weerstand, samen met een minimale verandering van de hartslag en het myocardiale zuurstofverbruik.

Er zijn onvoldoende onderzoeken over langdurig gebruik van milrinon om een duur van meer dan 35 uur aan te kunnen bevelen.

Sommige onderzoeken hebben onderzoek gedaan naar het gebruik van milrinon bij kinderen met een niet-hyperdynamische septische shock, het effect van milrinon op postoperatieve pulmonale hypertensie na een bypass om een tetralogie van Fallot te corrigeren en het gecombineerde effect van stikstofmonoxide en milrinon op de longbloedsomloop na een Fontan-operatie. De onderzoeksresultaten waren niet overtuigend. Daarom kan milrinon niet worden aanbevolen voor deze indicaties.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Uit in-vitro-eiwitbindingsonderzoeken is gebleken dat, afhankelijk van de bepalingmethode, milrinon 70-91% eiwit-gebonden is bij therapeutisch relevante plasmaconcentraties. Zes tot twaalf uur na een stabiele onderhoudsinfusie van 0,50 microgram/kg/ minuut is de steady-state plasmaconcentratie van milrinon ongeveer 200 ng/ml.

Na intraveneuze injecties van 12,5 microgram/kg tot 125 microgram/kg bij patiënten met hartfalen had milrinon een distributievolumen van 0,38 l/kg, een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 2,3 uur en een klaring van 0,13 l/kg/uur.

Na intraveneuze infusies van 0,20 microgram/kg/ minuut tot 0,7 microgram/kg/ minuut bij patiënten met hartfalen was het distributievolumen van de stof ongeveer 0,45 l/kg, de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd 2,4 uur en de klaring 0,14 l/kg/uur.

Deze farmacokinetische parameters waren niet dosisafhankelijk. Het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve na de injecties was echter significant dosisafhankelijk. Door middel van ultracentrifugering kon worden aangetoond dat milrinon aanwezig is bij plasmaconcentraties tussen 70 en 400 nanogram/ml en tot 70% gebonden is aan humane plasma-eiwitten.

Zowel de klaring als de halfwaardetijd waren verlengd bij patiënten met hartfalen op basis van hun verminderde nierfunctie in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Uit gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) bleek dat de terminale eliminatiehalfwaardetijd bij nierinsufficiëntie verlengd is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

De klaring van milrinon is hoger bij kinderen dan bij volwassenen; zuigelingen hebben echter een significant lagere klaring dan kinderen, met een lagere premature neonatale klaring. Door deze snellere klaring in vergelijking met volwassenen zijn de steady-state milrinonplasma spiegels bij kinderen lager dan bij volwassenen.

Bij kinderen met een normale nierfunctie waren de steady-state plasmaconcentraties van milrinon na 6-12 uur continue infusie van 0,5 tot 0,75 microgram/kg/ minuut ongeveer 100 tot 300 ng/ml.

Na intraveneuze infusie van 0,5 tot 0,75 microgram/kg/ minuut bij neonaten, zuigelingen en kinderen na een openhartoperatie was het distributievolumen van milrinon 0,35 tot 0,9 l/kg; er waren geen significante verschillen tussen de leeftijdsgroepen.

Na intraveneuze infusie van 0,5 microgram/kg/minuut bij premature zuigelingen om het postnataal optreden van een zeer lage systemische bloedstroom te voorkomen, had milrinon een distributievolume van ongeveer 0,5 l/kg.

Uit verscheidene kinetische onderzoeken is gebleken dat bij kinderen de klaring toeneemt met de leeftijd. Zuigelingen hebben een significant lagere klaring dan kinderen (3,4 tot 3,8 ml/kg/minuut tegen 5,9 tot 6,7 ml/kg/minuut). Bij neonaten is de milrinonklaring ongeveer 1,64 ml/kg/minuut, en voor premature baby's is de klaring zelfs nog lager (0,64 ml/kg/minuut).

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.

Hieruit werd afgeleid dat de optimale dosis milrinon om plasmaspiegels boven de farmacodynamische werkzaamheidsdrempel te bereiken bij pediatrie patiënten hoger lijkt te zijn dan bij volwassenen. Bij premature zuigelingen lijkt de optimale dosering echter lager te zijn dan bij kinderen om plasmaspiegels boven de farmacodynamische werkzaamheidsdrempel te bereiken.

Open ductus arteriosus:

Milrinon wordt geëlimineerd door renale excretie en heeft een distributievolume dat beperkt is tot de extracellulaire ruimte. Dit suggereert dat de volumebelasting en de hemodynamische veranderingen als gevolg van een open ductus arteriosus van invloed zouden kunnen zijn op de distributie en excretie van milrinon (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.2).

Metabolisme, excretie

Milrinon wordt bij de mens voornamelijk uitgescheiden in de urine. De belangrijkste uitscheidingsproducten bij de mens zijn milrinon (83%) en de O-glucuronidemetafoliet ervan (12%). Bij gezonde mensen is de uitscheiding via de urine snel; ongeveer 60% van de dosis wordt teruggevonden in de eerste twee uur na toediening en ongeveer 90% in de eerste acht uur na toediening. De gemiddelde klaring via de nieren van milrinon i.v. is ongeveer 0,3 l/min; dit duidt op een actieve afscheiding.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Bij de muis is de LD₅₀ na orale toediening 137 mg/kg LG voor mannetjes en 170 mg/kg voor vrouwtjes; bij de rat was de LD₅₀ voor de mannelijke dieren 91 mg/kg, bij de vrouwelijke dieren 153 mg/kg.

Bij konijnen traden er na intraveneus milrinon focale epicard- en endocardbloedingen en focale myocardfibrose op (vooral in de papillaire spier en endocardiale gebieden).

Subacute toxiciteit

De subacute toxiciteit werd getest op ratten en honden. Bij honden kwamen in alle behandelde groepen endocardbloedingen en myocardfibrose voor na cumulatieve en gefractioneerde toediening van milrinon in hoeveelheden die net boven de therapeutische dosis lagen.

Subchronische en chronische toxiciteit

Orale en intraveneuze toediening van milrinon aan ratten, honden en apen resulteerde in myocarddegeneratie, fibrose en subendocardiale bloedingen bij therapeutische doses, respectievelijk net boven therapeutische doses, vooral ter plaatse van de papillaire spieren van het linkerventrikel. Alleen bij honden werden laesies van de coronaire vaten, gekenmerkt door periarteriaal oedeem en ontsteking, waargenomen.

Carcinogeniciteit

In langetermijnexperimenten werd bij ratten en muizen geen tumorigeen potentieel gedetecteerd. Bij ratten traden endocardbloedingen en myocardnecrose en -fibrose op. Bij muizen werden in de hoogste dosis

myocarddegeneratie en -fibrose gedetecteerd. Bij muizen werden in de maag necrose en zweren gedetecteerd.

Mutageniciteit

Een uitgebreide in-vitro- en in-vivomutageniteitstest was negatief.

Vruchtbaarheid/reproductietoxicologie

Milrinon had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten bij orale doses tot het 40-voudige van de gebruikelijke therapeutische doses voor de mens.

In onderzoeken naar reproductietoxiciteit met ratten en konijnen, in doses tot het 10-voudige (oraal) en 2,5-voudige (i.v.) van de gebruikelijke therapeutische dosis bij de mens, werden geen aanwijzingen gevonden voor teratogene effecten.

In een driegeneratiesonderzoek (P-, F1- en F2-generatie) bij ratten die werden behandeld met p.o. milrinon, was er geen effect op de ontwikkeling van de dieren en hun voortplantingsvermogen, noch bij de moeder, noch bij het nageslacht, zelfs niet bij de hoogste dosis (het 40-voudige van de gebruikelijke therapeutische dosis voor de mens).

Embryonale/foetale dosis in relatie tot maternale serumconcentratie:

In een onderzoek met drachtige apen die intraveneus doses voor de mens kregen, is een diaplacentaire overgang van milrinon naar de foetus gedocumenteerd. De verhouding van maternale serumwaarden tot foetale serumspiegels was 4: 1.

Jonge dieren:

In een preklinisch onderzoek werd onderzoek gedaan naar de dilaterende effecten van PDE-3 remmers op de ductus arteriosus bij voldragen rattenjongen en hun differentiële effecten bij volgroeide en onvolgroeide rattenfoetussen. Postnatale dilatatie van de ductus arteriosus door milrinon werd bestudeerd bij drie doses (10, 1 en 0,1 mg/kg).

De dilaterende effecten van milrinon op de ductus arteriosus van de foetus na indomethacine-geïnduceerde constrictie werden beoordeeld door gelijktijdige toediening van milrinon (10, 1 en 0,1 mg/kg) en indomethacine (10 mg/kg) aan drachtige ratten op dag 21 (die volgroeide foetussen droegen) en dag 19 (die onvolgroeide foetussen droegen). Uit dit in-vivo-onderzoek bleek dat milrinon een dosisafhankelijke dilatatie van de ductus arteriosus bij de foetus en postnataal stenose van de ductus arteriosus veroorzaakt.

Het dilaterende effect was duidelijker bij injectie direct na de geboorte dan bij injectie een uur na de geboorte. Bovendien bleek uit het onderzoek dat de onrijpe ductus arteriosus gevoeliger is voor milrinon dan de rijpe ductus arteriosus (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.2).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

(L)-melkzuur

Watervrije glucose

Water voor injectie

Melkzuur (voor instelling pH)

Natriumhydroxide (voor instelling pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Furosemide of bumetanide mag niet worden toegediend in intraveneuze lijnen die milrinon voor injectie bevatten, aangezien bij menging precipitatie plaatsvindt. Voor verdunning mag geen natriumbicarbonaat voor intraveneuze infusie worden gebruikt.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag het geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor het ongeopende product.

Na verdunning: Chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 °C tot 25 °C bij verdunning met 0,9% natriumchloride voor infusie of 5% glucose voor infusie.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij met de verdunningsmethode het risico van microbiologische besmetting is uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Niet in de koelkast bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Milrinon Tillomed 1 mg/ml oplossing voor injectie en infusie is beschikbaar als een vulvolume van 10 ml in een flacon van helder type I-glas van 1 l ml met een donkergrijze broombutylrubberen stop van 20 mm en een oranje MT flip-off verzegeling van 20 mm en is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1 flacon en 10 flacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor verdunning en toediening:

Infusieoplossingen dienen vóór gebruik vers te worden bereid.

De volgende verdunningsmiddelen kunnen worden gebruikt om oplossingen voor infusie te bereiden:

- 0,9% natriumchloride voor infusie
- 5% glucose voor infusie

Beginindosis

De beginindosis is 50 microgram (0,05 mg) milrinon/kg. Het wordt langzaam, in een tijdsduur van 10 minuten, toegediend. Dit wordt doorgaans gevolgd door een continue onderhoudsinfusie.

Onderhoudsdosis

De onderhoudsdosis is gewoonlijk 0,5 microgram milrinon/kg/ minuut. Het kan echter zijn dat de onderhoudsdosis tussen 0,375 microgram milrinon/kg/ minuut en 0,75 microgram milrinon/kg/ minuut ligt.

Voor de toediening van de onderhoudsdosis wordt een infusieoplossing bereid die 200 microgram milrinon/ml bevat. Deze wordt bereid door toevoeging van 40 ml van een drageroplossing aan 10 ml onverdunde milrinonoplossing voor injectie. De drageroplossingen kunnen 0,9% natriumchloride voor infusie of 5% glucose voor infusie zijn.

Toedieningssnelheden:

Volwassenen

Onderstaand volgt een richtlijn voor onderhoudsinfusie-toedieningssnelheden op basis van een oplossing die 200 microgram milrinon/ml bevat

Onderhoudsdosis (microgram/kg/ minuut)	Infusiesnelheid* (milliliter/kg/ uur)
0,375	0,11
0,400	0,12
0,500	0,15
0,600	0,18
0,700	0,21
0,750	0,22

Patiënten met nierinsufficiëntie:

De volgende onderhoudsinfusiesnelheden worden aanbevolen bij gebruik van de hierboven beschreven infusieoplossing.

Creatinineklaring (ml/ minuut/1,73 m ²)	Onderhoudsdosis (microgram/kg/ minuut)	Infusiesnelheid* (milliliter/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

De infusiesnelheid dient te worden aangepast aan de hemodynamische respons. Zie rubriek 4.2.

De flacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik en dienen onmiddellijk na het eerste gebruik te worden weggegooid.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5 / 5a
12529 Schönefeld
Duitsland

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

RVG 124240

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2021

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST