stragen HEALTH PRODUCTS DEVELOPMENT

Milrinon Stragen 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Milrinon Stragen 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Milrinon Stragen ist eine sterile Milrinonlaktat-Lösung mit einer Konzentration von 1 mg Milrinon pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene
Milrinon Stragen wird für die Kurzzeitbehandlung (48 Stunden) einer schweren Herzinsuffizienz angewendet, die auf die übliche Erhaltungstherapie (Herzglykoside, Diuretika, Vasodilatatoren und/oder ACE-Hemmer) nicht anspricht.

Kinder
Milrinon Stragen wird für die Kurzzeitbehandlung (bis zu 35 Stunden) angewendet bei:
- Schwerer Herzinsuffizienz, die auf die übliche Erhaltungstherapie (Herzglykoside, Diuretika, Vasodilatatoren und/oder ACE-Hemmer) nicht anspricht
- Akuter Herzinsuffizienz, einschließlich Low-Cardiac-Output-Syndrom nach Herzoperationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene:
Es wird empfohlen, Milrinon Stragen mit einer Initialdosis von 50 µg/kg über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis mit einer Dosis titriert zwischen 0,375 µg/kg/min und 0,75 µg/kg/min (Standard: 0,5 µg/kg/min) abhängig von der hämodynamischen Reaktion und dem möglichen Einsetzen unerwünschter Nebenwirkungen wie Hypotonie und Arrhythmien.
Die Gesamtdosierung sollte 1,13 mg/kg/Tag nicht überschreiten was einer Infusionsrate von 45,0 µg/kg/Std. entspricht.
Im Folgenden finden Sie Hinweise zur Verabreichungsgeschwindigkeit bei einer Erhaltungsdosis. Die Angaben basieren auf einer Lösung mit 200 µg/ml Milrinon, die durch die Zugabe von 400 ml Verdünnungsmittel pro 100 ml Infusionslösung hergestellt wird (40 ml Verdünnungsmittel pro 10-ml-Ampulle bzw. 80 ml pro 20-ml-Ampulle).

Erhaltungsdosis (**Mikrogramm**/kg/**min**)	Erhaltungsinfusion (**Mikrogramm**/kg/**h**)	Infusionsrate für eine Lösung mit 200 µg Milrinon pro ml (**ml**/kg/**h**)
0.375	22.5	0.11
0.400	24.0	0.12
0.500	30.0	0.15
0.600	36.0	0.18
0.700	42.0	0.21
0.750	45.0	0.22

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

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

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

Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m^2)	Erhaltungsdosis (**Mikrogramm**/kg/min)	Infusionsrate für eine Lösung mit 200 µg Milrinon pro ml (ml/kg/h)
5	0.20	0.06
10	0.23	0.07
20	0.28	0.08
30	0.33	0.10
40	0.38	0.11
50	0.43	0.13

Kinder und Jugendliche:
In veröffentlichten Studien betrug die ausgewählte Dosierung für Kleinkinder und Kinder:
- Intravenöse Initialdosis: 50 – 75 µg/kg über 30 – 60 Minuten
- Intravenöse Dauerinfusion: Initialbehandlung je nach hämodynamischer Reaktion und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen zwischen 0,25 und 0,75 µg/kg/min über einen Zeitraum von bis zu 35 Stunden.

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

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

Nierenfunktionstörungen:
Aufgrund fehlender Daten wird von der Verwendung von Milrinon bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörungen abgeraten (nähere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

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

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

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

Die extravasale Gabe muss vermieden werden. Es sollte eine möglichst große Vene punktiert werden, um lokale Irritationen zu vermeiden. Während der Therapie mit Milrinon sollte der Zustand des Patienten sorgfältig überwacht werden (Blutdruck, Herzfrequenz, klinischer Zustand, EKG, Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte und Nierenfunktion (d. h. Serumkreatinin)). Einrichtungen zur sofortigen Behandlung möglicher kardialer Nebenwirkungen (z. B. lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien) müssen verfügbar sein. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte der hämodynamischen Reaktion entsprechend angepasst werden.

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

Infusionslösungen, die wie empfohlen mit Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 50 mg/ml (5 %) verdünnt sind, sollten vor der Verwendung frisch zubereitet werden.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Die verdünnte Lösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung untersucht werden. Für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Hypovolämie
- schweren obstruktiven Aorten- oder Pulmonalklappenerkrankung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt wird von der Verwendung von Milrinon abgeraten, bis Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Situation gewährleistet sind. Die Gabe positiv inotroper Wirkstoffe wie Milrinon Stragen in der akuten Phase nach Myokardinfarkt kann zu einem unerwünschten Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (MVO_2) führen. Bei Patienten in der akuten Phase des Myokardinfarkts ist daher erhöhte Vorsicht geboten, auch wenn Milrinon bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht zu einer Erhöhung des MVO_2 führt.

Während der Therapie mit Milrinon Stragen sollte der Zustand des Patienten sorgfältig überwacht werden einschließlich Blutdruck, Herzfrequenz, klinischem Zustand, Dauer-EKG, Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte und Nierenfunktion (Serumkreatinin). Einrichtungen zur sofortigen Behandlung möglicher kardialer Nebenwirkungen (z. B. lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien) müssen verfügbar sein.

Bei Patienten mit einer schweren obstruktiven Aorten- oder Pulmonalklappenerkrankung oder hypertrophen Subaortenstenose (KMP) kann die Behandlung mit Milrinon die operative Beseitigung der Obstruktion nicht ersetzen. Ähnlich wie andere Medikamente mit inotropen/vasodilatorischen Eigenschaften kann Milrinon in diesen Fällen sogar eine Verschlimmerung der Ausflussobstruktion bewirken.
In den mit Milrinon Stragen behandelten Hochrisikogruppen kam es zu supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien. Bei manchen Patienten konnte eine Zunahme der ventrikulären Ektopien einschließlich nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien beobachtet werden. Da das Risiko von Arrhythmien, das bei einer Herzinsuffizienz ohnehin gegeben ist, durch viele Medikamente oder Medikamentenkombinationen noch zunimmt, müssen die Patienten während einer Milrinon-Infusion sorgfältig überwacht ***und die Infusion bei Eintreten einer Arrhythmie sofort abgebrochen werden***.

Bei Patienten mit Vorhofflattern oder Vorhofflimmern besteht die Möglichkeit einer erhöhten ventrikulären Ansprechrate. (VRR) kommen. Bei diesen Patienten sollte eine Digitalisierung oder eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen zur Verlängerung der atrioventrikulären Knoten-Überleitungszeit vor der Behandlung mit Milrinon erwogen werden, weil Milrinon Stragen eine leichte Beschleunigung der AV-Knoten-Überleitung bewirkt.
Aufgrund seiner vasodilatorischen Wirkung kann Milrinon Stragen zu einer Hypotonie führen. Deshalb ist bei Patienten, die bereits vor der Behandlung an einem niedrigen Blutdruck leiden, besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten mit einem starken Blutdruckabfall nach der Verabreichung von Milrinon Stragen sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die blutdrucksenkende Wirkung nachgelassen hat, und bei Bedarf mit einer geringeren Infusionsrate fortgesetzt werden.
Wenn der Verdacht besteht, dass durch eine intensive Diuretikatherapie eine signifikante Verminderung des kardialen Füllungsdrucks hervorgerufen wurde, sollte Milrinon nur mit Vorsicht und bei gleichzeitiger Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und sonstigen klinisch relevanten Parametern verabreicht werden.
Während der Behandlung sollten Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sowie die Serumkreatininwerte sorgfältig kontrolliert werden. Die Verbesserung des Herzzeitvolumens und die daraus resultierende Diurese können eine Verringerung der Diuretikagabe erforderlich machen. Kaliumverluste aufgrund einer starken Diurese können das Auftreten von Arrhythmien bei mit Digitalis behandelten Patienten begünstigen. Einer Hypokaliämie sollte deshalb durch Kaliumgaben vor oder während der Behandlung mit Milrinon Stragen vorgebeugt werden.
Im Rahmen einer Herzinsuffizienz kommt es häufig zu einem Hämoglobinabfall und einer damit einhergehenden Anämie. Insbesondere bei Patienten mit geringer Thrombozytenzahl oder niedrigem Hämoglobin ist eine sorgfältige Überwachung der Laborparameter erforderlich, da das Risiko für das Auftreten einer Thrombozytopenie oder Anämie besteht.
Kontrollierte Studien über eine Infusionsbehandlung mit Milrinon über mehr als 48 Stunden liegen nicht vor. Bei intravenöser Milrinon-Therapie wurden Fälle von Reaktionen an der Infusionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb muss die Infusionsstelle sorgfältig überwacht werden, um eine Extravasation zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche:
Neben den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene sollte Folgendes berücksichtigt werden:
Bei Neugeborenen sollten nach einer Operation am offenen Herzen unter Milrinon-Stragen-Therapie folgende Parameter sorgfältig überwacht werden: Herzfrequenz und -rhythmus, systemischer arterieller Blutdruck mit einem Nabelarterienkatheter oder peripheren Katheter, zentralvenöser Druck, Herzindex, Herzzeitvolumen, systemischer Gefäßwiderstand, Pulmonalarteriendruck und Vorhofdruck. Außerdem sollten folgende Laborwerte kontrolliert werden: Thrombozytenzahl, Serumkalium, Leber- und Nierenfunktionswerte.
Die Häufigkeit der Messungen hängt dabei von den Ausgangswerten ab. Außerdem ist es erforderlich, das Ansprechen des Neugeborenen auf Therapieänderungen zu beobachten.
Aus der Literatur ist bekannt, dass es bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer deutlichen Verringerung der Milrinon-Clearance und klinisch signifikanten Nebenwirkungen kommt. Noch ist jedoch unklar, ab welcher spezifischen Kreatinin-Clearance die Dosierung bei pädiatrischen Patienten entsprechend angepasst werden muss, sodass von der Verwendung von Milrinon bei dieser Patientengruppe abgeraten wird (siehe Abschnitt 4.2).
Milrinon sollte bei pädiatrischen Patienten nur eingesetzt werden, wenn der Patient hämodynamisch stabil ist.
Vorsicht ist vor allem bei Neugeborenen mit erhöhtem Risiko für intraventrikuläre Blutungen (Frühgeborene, Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht) angebracht, da Milrinon eine Thrombozytopenie hervorrufen kann. Klinische Studien mit pädiatrischen Patienten zeigten, dass das Risiko einer Thrombozytopenie mit der Infusionsdauer signifikant ansteigt. Die klinischen Daten deuten darauf hin, dass eine Milrinon-bedingte Thrombozytopenie bei Kindern häufiger auftritt als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).
Klinischen Studien zufolge scheint Milrinon außerdem den Verschluss des Ductus arteriosus bei pädiatrischen Patienten zu verlangsamen. Wenn die Verwendung von Milrinon bei früh- und neugeborenen Kindern mit persistierendem Ductus arteriosus oder diesbezüglichem Risiko wünschenswert ist, muss der therapeutische Nutzen gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.2 und 5.3).

Spezielle Patientengruppen:
Für ältere Patienten liegen keine besonderen Empfehlungen vor (siehe Abschnitt 4.2). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse konnte nicht mit altersbedingten Faktoren in Zusammenhang gebracht werden. Kontrollierte pharmakokinetische Studien haben bei älteren Patienten keine Änderungen der Pharmakokinetik gezeigt.
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll Milrinon Stragen nur mit Vorsicht angewendet werden.
Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen muss die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
Dieses Arzneimittel enthalt weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unverträglichkeiten: siehe Abschnitt 6.2.

Furosemid oder Bumetanid dürfen nicht über intravenöse Zugänge verabreicht werden, die Milrinonlaktat enthalten, da dadurch Ausfällungen auftreten.

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

Während der Behandlung mit Milrinon sollten Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sowie die Serumkreatininwerte sorgfältig kontrolliert werden. Die Verbesserung des Herzzeitvolumens und die daraus resultierende Diurese können eine Verringerung der Diuretikagabe erforderlich machen. Kaliumverluste aufgrund einer starken Diurese können das Auftreten von Arrhythmien bei mit Digitalis behandelten Patienten begünstigen. Einer Hypokaliämie sollte deshalb durch Kaliumgaben vor oder während der Behandlung mit Milrinon vorgebeugt werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Fertilität:
siehe Abschnitt 5.3.

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

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Reaktionen wurden nach Systemorganklasse und Häufigkeit anhand der folgenden Definitionen eingeteilt: sehr häufig (> = 1/10); häufig (> = 1/100, < 1/10); gelegentlich (> = 1/1.000, < 1/100); selten (> = 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Siehe untenstehende Tabelle.

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

Kinder und Jugendliche:

Erkrankungen des Nervensystems
Nicht bekannt: intraventrikuläre Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen
Nicht bekannt: persistierender Ductus arteriosus*** (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.2 und 5.3)

*** Die schwerwiegenden Folgen eines persistierenden Ductus arteriosus beruhen Literaturangaben zufolge auf einer Kombination aus pulmonaler Hyperperfusion mit nachfolgendem Lungenödem und Blutung und einer verminderten Organperfusion mit nachfolgender intraventrikulärer Hämorrhagie und nekrotisierender Enterokolitis, die tödlich verlaufen kann.

Angaben zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen stehen nicht zur Verfügung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpv-node.html anzuzeigen.

Systemorganklasse	**Sehr häufig** (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1.000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Sehr selten** (< 1/10.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:			Thrombozytopenie*			Verminderung der roten Blutkörperchen und/oder der Hämoglobinkonzentration
Erkrankungen des Immunsystems:					Anaphylaktischer Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:			Hypokaliämie			
Erkrankungen des Nervensystems:		Kopfschmerzen, leicht bis mäßig stark	Tremor			
Herzerkrankungen:		Ventrikuläre Ektopien Ventrikuläre Tachykardie (nicht anhaltend oder anhaltend) Supraventrikuläre Arrhythmien Hypotonie	Kammerflimmern Angina pectoris/ Brust-schmerzen		Torsades-de-pointes	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:					Bronchospasmus	
Leber- und Gallenerkrankungen:			Erhöhung der Leberfunktionswerte			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:					Hautreaktionen wie z. B. Ausschlag	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:						Reaktion der Injektionsstelle

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: KARDIOSTIMULANZIEN, EXKL. HERZGLYKOSIDE; Phosphodiesterasehemmer,
ATC-Code: C01CE02

Wirkmechanismus
Milrinon ist ein positiv inotropes und vasodilatorisches Arzneimittel mit geringer chronotroper Wirkung. Es verbessert zudem die linksventrikuläre diastolische Relaxation.
Es unterscheidet sich in Struktur und Wirkungsweise von Digitalisglykosiden, Katecholaminen und ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren).

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In klinischen Studien zeigte Milrinon eine unmittelbare Verbesserung der hämodynamischen Indizes bei Herzinsuffizienz, wie z. B. Herzzeitvolumen, pulmonaler Kapillardruck (PCWP) und Gefäßwiderstand, ohne eine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz oder den myokardialen Sauerstoffverbrauch auszuüben.
Die hämodynamische Verbesserung während einer intravenösen Milrinon-Therapie bei Herzinsuffizienz geht mit einer Besserung der klinischen Symptomatik einher, wobei die Beurteilung anhand von Änderungen in der NYHA-Klassifikation erfolgte.

Kinder und Jugendliche:
In der Literatur finden sich klinische Studien mit Patienten, die wegen eines Low-Cardiac-Output-Syndroms nach einer Herzoperation, wegen eines septischen Schocks oder wegen Lungenhochdruck behandelt wurden. Die übliche Behandlung bestand aus einer Initialdosis von 50 bis 75 µg/kg, verabreicht über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion mit 0,25 bis 0,75 µg/kg/min über maximal 35 Stunden. In diesen Studien bewirkte Milrinon einen Anstieg des Herzzeitvolumens, einen Abfall des kardialen Füllungsdrucks sowie eine Verminderung des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstands mit minimalen Veränderungen der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.
Die Untersuchungen zu einer längeren Anwendung von Milrinon reichen nicht aus, um eine Verabreichung von Milrinon über einen Zeitraum von mehr als 35 Stunden zu empfehlen.
Einige Studien befassten sich mit der pädiatrischen Anwendung von Milrinon bei Patienten mit nicht hyperdynamischem septischem Schock (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998), der Wirkung von Milrinon bei postoperativem Lungenhochdruck nach Bypass zur Korrektur einer Fallot-Tetralogie (Chu et al., 2000) und der kombinierten Wirkung von Stickstoffmonoxid und Milrinon auf den Lungenkreislauf nach Fontan-Operation (Cai et al., 2008).
Die Ergebnisse dieser Studien waren nicht eindeutig. Daher kann die Anwendung von Milrinon bei diesen Indikationen nicht empfohlen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach einer i. v. Injektion von 12,5 Mikrogramm/kg bis 125 Mikrogramm/kg bei Patienten mit Herzinsuffizienz wies Milrinon ein Verteilungsvolumen von 0,38 l/kg, eine mittlere terminale Eliminationszeit von 2,3 Stunden und eine Clearance von 0,13 l/kg/h auf.

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

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

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

Kinder und Jugendliche:
Bei Kindern wird Milrinon schneller ausgeschieden als bei Erwachsenen, wobei Kleinkinder jedoch eine wesentlich geringere Clearance aufweisen als Kinder. Bei Frühgeborenen ist die Clearance sogar noch niedriger. Infolge dieser rascheren Ausscheidung sind die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrinon bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen. Bei Kindern und Jugendlichen mit normaler Nierenfunktion betrugen die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrinon nach 6 bis 12 Stunden Dauerinfusion mit 0,5 bis 0,75 µg/kg/min etwa 100 bis 300 ng/ml.

Nach intravenöser Infusion von 0,5 bis 0,75 µg/kg/min bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern nach einer Operation am offenen Herzen liegt die Volumenverteilung von Milrinon etwa bei 0,35 bis 0,9 Liter/kg, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen feststellbar ist. Nach intravenöser Infusion von 0,5 µg/kg/min bei sehr früh geborenen Säuglingen zur Prävention eines zu niedrigen systemischen Blutflusses nach der Geburt beträgt die Volumenverteilung von Milrinon etwa 0,5 Liter/kg.
Verschiedene pharmakokinetische Studien zeigten, dass die Clearance bei pädiatrischen Patienten mit zunehmendem Alter steigt. Kleinkinder haben eine wesentlich niedrigere Clearance als Kinder (3,4 bis 3,8 ml/kg/min im Vergleich zu 5,9 bis 6,7 ml/kg/min). Bei Neugeborenen beträgt die Milrinon-Clearance etwa 1,64 ml/kg/min und bei Frühgeborenen ist sie sogar noch niedriger (0,64 ml/kg/min).

Milrinon hat eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 2 bis 4 Stunden bei Kleinkindern und Kindern und eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bei Frühgeborenen.
Daraus wurde abgeleitet, dass die optimale Milrinon-Dosierung bei pädiatrischen Patienten zur Erreichung von Plasmaspiegeln über der pharmakodynamischen Wirksamkeitsschwelle höher zu liegen scheint als bei Erwachsenen, dass aber die optimale Dosierung bei Frühgeborenen zur Erreichung von Plasmaspiegeln über der pharmakodynamischen Wirksamkeitsschwelle niedriger zu liegen scheint als bei Kindern.

Persistierender Ductus arteriosus:
Milrinon wird über die Niere ausgeschieden und hat eine Volumenverteilung, die auf den extrazellulären Raum beschränkt ist, woraus sich schließen lässt, dass die mit einem Ductus arteriosus einhergehende Hypervolämie sowie die hämodynamischen Veränderungen einen Einfluss auf die Verteilung und Ausscheidung von Milrinon ausüben könnten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Nach der oralen Verabreichung beträgt die LD_{50} bei männlichen Mäusen 137 mg/kg und bei weiblichen Mäusen 170 mg/kg, während die LD_{50} bei männlichen Ratten bei 91 mg/kg und bei weiblichen Ratten bei 153 mg/kg liegt.

Nach der intravenösen Gabe von Milrinon kam es bei Kaninchen zu lokalen epikardialen und endokardialen Hämorrhagien und lokalen Myokardfibrosen (besonders im Bereich der Papillarmuskeln und des Endokards).

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

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

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

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

Fertilität/Reproduktionstoxizität
Milrinon hatte bei oralen Dosierungen bis zum 40-fachen der humantherapeutischen Dosis keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten.
Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen lieferten keinen Nachweis für die teratogene Wirkung bei Dosen bis zum 10-fachen (oral) und 2,5-fachen (i. v.) der üblichen humantherapeutischen Dosierung.
In einer Untersuchung an drei oral mit Milrinon behandelten Rattengenerationen (Generation P, F1 und F2) konnte auch bei maximaler Dosierung (das 40-fache der üblichen humantherapeutischen Dosis) keine Wirkung auf die Entwicklung der Tiere und ihre Reproduktionsfähigkeit, weder bei den Müttern noch bei den Nachkommen, festgestellt werden.

Embryonale/fetale Dosis im Vergleich zur Serumkonzentration der Mutter:
In einer Studie an tragenden Affen, denen intravenös humantherapeutische Dosierungen verabreicht wurden, konnte ein diaplazentarer Übergang von Milrinon nachgewiesen werden. Das Verhältnis der maternalen zu den fetalen Serumwerten betrug dabei 4 : 1.

Juvenile Tiere:
Zur Klärung der ductuserweiternden Wirkung von PDE-3-Hemmern bei fast reif geborenen Rattenjungen und ihrer unterschiedlichen Wirkung bei fast reif und unreif geborenen Rattenfeten wurde eine präklinische Studie durchgeführt. Die postnatale Erweiterung des Ductus arteriosus durch Milrinon wurde mit drei verschiedenen Dosierungen (10,1 und 0,1 mg/kg) untersucht.

Die erweiternde Wirkung von Milrinon im durch Indometacin verengten fetalen Ductus wurde bei gleichzeitiger Gabe von Milrinon (10,1 und 0,1 mg/kg) und Indometacin (10 mg/kg) an die Mutterratte an Tag 21 (fast reif) und Tag 19 (unreif) getestet. In dieser In-vivo-Studie zeigte sich, dass Milrinon eine dosisabhängige Erweiterung des fetalen und postnatal verengten Ductus arteriosus bewirkt. Dabei war die erweiternde Wirkung einer Injektion unmittelbar nach der Geburt deutlicher als bei einer Injektion 1 Stunde danach. Des Weiteren hat die Studie gezeigt, dass der unreife Ductus arteriosus empfindlicher auf Milrinon reagiert als der reife (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Milchsäure, Glucose, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts).

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die folgende(n) aktiven Substanz(en) oder Lösungen zur Rekonstituierung/Verdünnung dürfen nicht gleichzeitig verabreicht werden:
Furosemid und Bumetanid dürfen nicht zusammen mit Milrinonlaktat über den gleichen intravenösen Zugang verabreicht werden, da es sonst zu Ausfällungen kommen kann.
Zur Verdünnung von Milrinon darf keine Natriumbikarbonat-Infusionslösung verwendet werden.
Milrinon Stragen darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, bevor weitere Kompatibilitätsdaten zur Verfügung stehen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur (15 – 25 °C) oder Kühlschranktemperatur (2 – 8 °C) nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich. Wenn die Herstellung nicht unter kontrollierten und nachweislich antiseptischen Bedingungen stattgefunden hat, sollte die Aufbewahrungszeit normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich (siehe Abschnitt 6.3).

Nicht einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasampullen (Typ 1) zu je 10 oder 20 ml.
Packungsgröße: 10 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Infusionslösungen, die den Empfehlungen entsprechend mit 0,45%iger (4,5 mg/ml) bzw. 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Lösung verdünnt werden, sollten vor der Anwendung frisch zubereitet werden.
Nur zur einmaligen Anwendung.

Die verdünnte Lösung muss vor der Verabreichung auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

STRAGEN Pharma GmbH
Itterpark 6
40724 Hilden
Deutschland
Telefon: 02103- 88097-00
Telefax: 02103- 88097-10
E-Mail: info@stragen-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84035.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

15.11.2024

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt