

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Corotrop
10 mg/10 ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle Corotrop mit 10 ml Injektionslösung enthält 10 mg Milrinon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Glucose (siehe Abschnitt 4.4).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitbehandlung der schweren Herzinsuffizienz, die mit den üblichen Behandlungsprinzipien (Herzglykoside, Diuretika und Vasodilatoren) nicht befriedigend behandelbar ist.

Während der Corotrop-Infusion muss eine kontinuierliche (Monitor-)Überwachung (EKG, Blutdruck) gewährleistet sein.

Bei Kindern ist Corotrop angezeigt für die Kurzzeitbehandlung (bis zu 35 Stunden) einer schweren, dekompensierten Herzinsuffizienz, die auf die übliche Basistherapie (Glykoside, Diuretika, Vasodilatoren und/oder ACE-Hemmer) nicht anspricht, und für die Kurzzeitbehandlung (bis zu 35 Stunden) von Kindern mit akuter Herzinsuffizienz, einschließlich Zuständen mit niedriger Herzleistung (Low-output-Syndrom) nach herzchirurgischen Eingriffen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Milrinon sollte zur Auf-sättigung mit einer gewichtsabhängigen Initialdosis beginnen und anschließend mit einer kontinuierlichen, wirkungsabhängigen Erhaltungsdosis nach den unten aufgeführten Richtlinien fortgesetzt werden.

Initialdosis

Die Initialdosis beträgt 50 Mikrogramm Milrinon/kg KG. Sie wird langsam über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht. Hieran schließt sich normalerweise eine kontinuierliche Erhaltungsinfusion an.

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt im Allgemeinen 0,5 Mikrogramm Milrinon/kg KG pro Minute. Sie kann jedoch zwischen 0,375 Mikrogramm Milrinon/kg KG pro Minute und 0,75 Mikrogramm Milrinon/kg KG pro Minute betragen. Die Höhe der Erhaltungsdosis sollte abhängig von der hämodynamischen und klinischen Wirkung gewählt werden.

Die Tagesdosis sollte insgesamt nicht über 1,13 mg Milrinon/kg KG liegen.

Zur Verabreichung der Erhaltungsdosis wird eine Infusionslösung mit einer Konzentration von 200 Mikrogramm Milrinon/ml vorbereitet. Sie wird durch Zugabe von 40 ml einer Trägerlösung zu 10 ml unver-

dünnter Corotrop-Injektionslösung hergestellt. Als Trägerlösungen können 0,9%ige Kochsalzlösung oder 5%ige Glucoselösung verwendet werden.

Abhängig von der erforderlichen Erhaltungsdosis (in Mikrogramm pro kg KG pro Minute) ergeben sich folgende Infusionsraten (in Milliliter pro kg KG pro Stunde) für die vorbereitete Infusionslösung mit einer Konzentration von 200 Mikrogramm/ml (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Umrechnung der Erhaltungsdosis in die entsprechende Infusionsrate

Erhaltungsdosis (Mikrogramm/kg KG pro Minute)	Erhaltungsdosis (Mikrogramm/kg KG pro Stunde)	Infusionsrate* (Milliliter/kg KG pro Stunde)
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

*Berechnet für eine Infusionslösung mit 200 Mikrogramm Milrinon pro Milliliter.

Kinder und Jugendliche

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

- Intravenöse Initialdosis: 50 bis 75 µg/kg über 30 bis 60 Minuten.
- Kontinuierliche intravenöse Infusion: Die Einleitung erfolgt unter Berücksichtigung des hämodynamischen Ansprechens und dem möglichen Einsetzen von Nebenwirkungen; die Infusionsrate beträgt 0,25 bis 0,75 µg/kg/min über einen Zeitraum von bis zu 35 Stunden.

In klinischen Studien bei Kleinkindern und Kindern unter 6 Jahren mit Low-cardiac-output-Syndrom nach chirurgischer Korrektur von angeborenen Herzfehlern konnte mit einer Initialdosis von 75 µg/kg über 60 Minuten und nachfolgender Dauerinfusion von 0,75 µg/kg/min über 35 Stunden das Risiko für ein Low-cardiac-output-Syndrom gemindert werden.

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

Tabelle 2: Umrechnung der reduzierten Erhaltungsdosis bei Niereninsuffizienz in die entsprechende Infusionsrate

Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Erhaltungsdosis (Mikrogramm/kg KG pro Minute)	Erhaltungsdosis (Mikrogramm/kg KG pro Stunde)	Infusionsrate* (Milliliter/kg KG pro Stunde)
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

*Berechnet für eine Infusionslösung mit 200 Mikrogramm Milrinon pro Milliliter.

Kinder mit Niereninsuffizienz:

Da keine Daten zur Anwendung vorliegen, wird der Einsatz von Milrinon bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

Persistierender Ductus arteriosus:

Sollte der Einsatz von Milrinon bei früh- oder neugeborenen Kindern mit persistierendem Ductus arteriosus oder diesbezüglichem Risiko erwogen werden, muss der therapeutische Nutzen gegen die möglichen Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.2 und 5.3).

Ältere Patienten

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist anzunehmen, dass bei normaler Nierenfunktion keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patientengruppe notwendig sind.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Milrinon eingeschränkt. Deshalb ist eine Dosisanpassung erforderlich. Die nachfolgende Empfehlung beruht auf Daten von niereninsuffizienten Patienten ohne Herzinsuffizienz, bei denen eine signifikante Verlängerung der terminalen Halbwertszeit von Milrinon beobachtet wurde.

Die Initialdosis ist unverändert. Die Erhaltungsdosis sollte in Abhängigkeit vom Ausmaß der Funktionseinschränkung reduziert werden (siehe Tabelle 2).

Art der Anwendung

Corotrop wird durch langsame intravenöse Injektion oder durch intravenöse Infusion verabreicht.

Corotrop darf nicht mit anderen als den vorgenannten Trägerlösungen gemischt werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

Je nach Flüssigkeitsbedarf des Patienten können Lösungen verschiedener Konzentration verwendet werden.

Sofern keine unmittelbare Anwendung möglich ist, darf die verdünnte Lösung nach 24 Stunden nicht mehr verwendet werden (siehe auch Abschnitt 6.3).

Zur Injektion sollte eine möglichst große Vene punktiert werden, um lokale Irritationen zu vermeiden.

Eine extravasale Injektion muss vermieden werden.

Die Behandlungsdauer sollte 48 Stunden nicht überschreiten. In begründeten Ausnahmefällen kann sie jedoch bis zu 5 Tage betragen.

Bei Kindern beträgt die Behandlungsdauer bis zu 35 Stunden.

Bis jetzt liegen Ergebnisse über die Behandlung der Herzinsuffizienz mit Corotrop nur bei gleichzeitiger Gabe eines Diuretikums vor.

4.3 Gegenanzeigen

Corotrop darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Milrinon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwerer obstruktiver Aorten- oder Pulmonalklappenerkrankung,
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- ventrikulärem Aneurysma,
- schwerer, bislang unbehandelter Hypovolämie,
- akutem Myokardinfarkt.

Corotrop darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz infolge einer Hyperthyreose, akuter Myokarditis oder Amyloidkardiomyopathie, da keine ausreichenden Therapieerfahrungen bestehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern sollten, sofern keine Kontraindikationen bestehen, immer vor Anwendung von Corotrop digitalisiert oder mit anderen antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten behandelt werden, da Milrinon die AV-Knoten-Überleitung beschleunigen und so ventrikuläre Rhythmusstörungen begünstigen kann.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz haben häufig bedrohliche supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien oder sind für deren Entstehung besonders anfällig. Bei einigen Patienten führte Milrinon zur Zunahme ventrikulärer Ektopien, einschließlich nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollten die Patienten, insbesondere solche mit komplexen ventrikulären Herzrhythmusstörungen, während der Corotrop-Therapie kontinuierlich elektrokardiografisch und klinisch überwacht und die Dosierung sorgfältig angepasst werden.

Besteht der Verdacht, dass die kardialen Füllungsdrücke erniedrigt sind (z. B. aufgrund einer vorangegangenen Behandlung mit Diuretika), darf Corotrop nur nach vorangegangener Messung und Korrektur der ventrikulären Füllungsdrücke (ZVD, PCWP) und unter klinischer Beobachtung des Patienten verabreicht werden.

Corotrop sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen angewandt werden. Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Therapie mit Corotrop sollten sowohl Nierenfunktion (Serumkreatinin) als auch Flüssigkeits- und Elektrolytstatus überprüft werden.

Berücksichtigt werden sollte auch, dass die durch Corotrop einsetzende Verbesserung des Herzzeitvolumens und die damit verbundene Verbesserung der renalen Perfu-

sion mit gesteigerter Diurese eine Verminderung der Diuretikagabe erfordern können. Ein durch übermäßige Diurese bedingter Kaliumverlust kann das Auftreten von Arrhythmien begünstigen. Bei erniedrigten Kaliumspiegeln sollte eine Kaliumsubstitution vor oder während der Milrinon-Therapie durchgeführt werden.

Milrinon kann wegen seiner vasodilatatorischen Aktivität blutdrucksenkend wirken. Deshalb sollte die Anwendung von Corotrop bei hypotonen Patienten besonders kritisch abgewogen und die Therapie mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden. Kommt es zu einer exzessiven Hypotonie unter der Therapie mit Corotrop, sollte die Infusion beendet werden, bis der Blutdruck sich wieder normalisiert hat. Wird ein erneuter Einsatz von Corotrop erwogen, sollte eine niedrigere Dosierung gewählt werden.

Bei Patienten mit verminderter Thrombozytenzahl (< 100.000/Mikroliter) darf Corotrop nur unter sorgfältiger Laborkontrolle angewendet werden, da es in Einzelfällen zu einem weiteren Abfall der Thrombozytenzahl kommen könnte (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen (< 10 g/l) darf Corotrop nur unter sorgfältiger Kontrolle des roten Blutbildes angewendet werden, da es zu einem weiteren Abfall der Hämoglobinkonzentration (und Erythrozytenzahl) kommen kann.

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Milrinon über eine Anwendungsdauer von 48 Stunden hinaus vor.

Es wurden Fälle von Reaktionen an der Infusionsstelle unter intravenöser Milrinon-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Konsequenterweise sollte die Infusionsstelle sorgfältig überwacht werden, um so eine mögliche Extravasation zu vermeiden.

Bei Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollte Corotrop nicht angewendet werden.

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

Kinder und Jugendliche

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

Nach offener Herzchirurgie unter Milrinon-Behandlung sollten bei Neugeborenen folgende Werte überwacht werden: Herzfrequenz und Herzrhythmus, systemischer arterieller Blutdruck mittels Nabelarterien-Katheter oder peripherem Katheter, zentraler Venendruck, Herzindex, Herzzeitvolumen, systemischer Gefäßwiderstand, Pulmonalarteriendruck und atrialer Druck. Folgende Laborwerte sollten überwacht werden: Thrombozytenzahl, Serumkalium, Leber- und Nierenfunktion. Die Häufigkeit der Bestimmung richtet sich nach den Ausgangswerten, und es ist erforderlich, die Reaktion des Neugeborenen auf alle Behandlungsänderungen zu überwachen.

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion die Clearance von Milrinon deutlich vermindert war und klinisch relevante Nebenwirkungen auftraten. Allerdings ist bisher nicht klar, ab welcher spezifischen Kreatinin-Clearance bei pädiatrischen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist. Deshalb wird die Anwendung von Milrinon bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei pädiatrischen Patienten sollte Milrinon nur angewendet werden, wenn der Patient hämodynamisch stabil ist.

Vorsicht ist geboten bei Neugeborenen mit Risikofaktoren für intraventrikuläre Blutungen (d. h. bei Frühgeborenen oder bei niedrigem Geburtsgewicht), da Milrinon eine Thrombozytopenie induzieren kann. In klinischen Studien an pädiatrischen Patienten stieg das Risiko für eine Thrombozytopenie mit der Länge der Infusionsdauer signifikant an. Klinische Daten lassen vermuten, dass bei Kindern eine Milrinon-induzierte Thrombozytopenie häufiger auftritt als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien an Kindern verzögerte Milrinon anscheinend den Verschluss des Ductus arteriosus. Deshalb muss bei Früh- und Neugeborenen mit Risiko für einen oder mit einem persistierenden Ductus arteriosus der therapeutische Nutzen gegen mögliche Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.2 und 5.3).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen keine besonderen Dosierungsempfehlungen vor. Kontrollierte, pharmakokinetische Studien haben bisher keine altersabhängige Auswirkung auf die Verteilung und/oder Elimination von Milrinon gezeigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Flüssigkeits- und Elektrolytveränderungen sollten während der Behandlung mit Milrinon ebenso sorgfältig überwacht werden wie der Serumkreatininspiegel. Corotrop und Diuretika können sich gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken. Additive, diuretische und hypokaliämische Wirkungen wurden beobachtet. Wird durch Corotrop die renale Perfusion über eine Erhöhung des Herzzeitvolumens verbessert, kann die Wirkung von Diuretika verstärkt werden und eine Verringerung der Diuretikadosierung erforderlich machen.

Kaliumverluste infolge übermäßiger Diurese begünstigen bei digitalisierten Patienten das Auftreten von Arrhythmien. Deshalb sollte eine Hypokaliämie bereits vor oder während der Behandlung mit Milrinon korrigiert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von inotropen Mitteln (z. B. Dobutamin) können sich die positiv inotropen Wirkungen verstärken.

Zu Inkompatibilitäten mit anderen Lösungen siehe Abschnitt 6.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Milri-

non bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Milrinon während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Milrinon/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Corotrop verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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

Über die Beeinflussung des Fahrvermögens oder des Vermögens, Maschinen zu bedienen, liegen keine Erfahrungen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle.

Kinder und Jugendliche:

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: intraventrikuläre Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Nicht bekannt: persistierender Ductus arteriosus (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.2 und 5.3).

Die kritischen Konsequenzen eines persistierenden Ductus arteriosus beruhen auf der Kombination aus einer pulmonalen Hyperperfusion mit Lungenödem und Lungenblutung und einer verminderten Organperfusion mit nachfolgender intraventrikulärer Blutung und nekrotisierender Enterokolitis, die nach Literaturangaben fatal verlaufen kann.

litis, die nach Literaturangaben fatal verlaufen kann.

Daten zur Langzeitanwendung bei Kindern liegen noch nicht vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Im Falle einer Überdosierung von Milrinon kann es zu Hypotonie und kardialen Arrhythmien kommen.

Therapie bei Überdosierung

Bisher ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie ¹⁾	Verminderung von Erythrozytenzahl und/oder Hämoglobinkonzentration		
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktischer Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie			
Erkrankungen des Nervensystems	milde bis mäßig starke Kopfschmerzen	Tremor			
Herzerkrankungen	ventrikuläre Ektopien, anhaltende sowie nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (siehe Abschnitt 4.4), supra-ventrikuläre Arrhythmien ²⁾ , Hypotonie	Kammerflimmern, Angina-Pectoris-Schmerzen in der Brust		Torsade de pointes	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Bronchospasmus	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der Leberfunktionsparameter			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Hautreaktionen, wie z. B. Exantheme	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen infolge einer begleitenden Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Reaktionen an der Infusionsstelle

¹⁾Bei Kleinkindern und Kindern stieg das Risiko für eine Thrombozytopenie mit der Länge der Infusionsdauer signifikant an. Klinische Daten lassen vermuten, dass Milrinon-assoziierte Thrombozytopenien bei Kindern häufiger auftreten als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4).

²⁾Die Häufigkeit von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien erschien nicht abhängig von der Dosis oder der Plasmakonzentration. Lebensbedrohliche Arrhythmien traten insbesondere dann auf, wenn bereits Arrhythmien und/oder metabolische Anomalitäten (z. B. Hypokaliämie) und/oder erhöhte Digitalispiegel oder Katheterisierung bestanden. Klinische Daten lassen vermuten, dass Milrinon-bedingte Arrhythmien bei Kindern seltener auftreten als bei Erwachsenen.

Corotrop führt zu einer leichten Verkürzung der AV-Überleitungszeit. Dies kann bei Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern zu einer erhöhten ventrikulären Frequenz führen.

Im Falle einer Überdosierung ist die Infusion abzubrechen bzw. die Infusionsrate zu verringern, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Möglicherweise sind symptomatische Maßnahmen und die Stützung der Kreislauffunktion angezeigt. Gegebenenfalls sollte eine antiarrhythmische Therapie in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Phosphodiesterasehemmer,
ATC-Code: C01CE02.

Milrion ist eine positiv inotrope und vasodilatierend wirkende Substanz mit geringer chronotroper, bathmotroper und dromotroper Wirkung.

Es unterscheidet sich hinsichtlich Struktur und Wirkprinzip sowohl von den Digitalisglykosiden als auch von den Katecholaminen.

Milrion ist inotrop und gefäßrelaxierend wirksamen Konzentrationen ein selektiver Hemmstoff des Peak-III-cAMP-Phosphodiesterase-Isoenzyms in der Herz- und Gefäßmuskulatur. Diese Hemmwirkung führt in der Herzmuskelzelle zu einer cAMP-vermittelten Zunahme des intrazellulären ionisierten Kalziums und der Kontraktionskraft des Myokards sowie zu einer cAMP-abhängigen Phosphorylierung der kontraktilen Proteine. In der Gefäßmuskelzelle kommt es zu einer cAMP-vermittelten Abnahme des intrazellulären ionisierten Kalziums und damit zu einer Relaxation der Gefäßmuskulatur. Weitere experimentelle Befunde weisen darauf hin, dass Milrion weder ein Betarezeptoren-agonist ist noch wie die Digitalisglykoside die Aktivität der Na⁺/K⁺-ATPase hemmt.

Klinische Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten, dass Milrion in Abhängigkeit von der Dosis und seiner Plasmakonzentration zu einer Zunahme der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit führt. Untersuchungen bei gesunden Probanden zeigten, dass die Steigung der linksventrikulären Druck-Volumen-Beziehung unter Milrion zunimmt. Dies deutet auf eine direkt inotrope Wirkung der Substanz hin. Milrion führte bei Patienten mit Herzinsuffizienz ebenfalls zu einer dosis- und plasmakonzentrationsabhängigen Zunahme der Unterarmdurchblutung, was auf eine direkt vasodilatierende Wirkung an den Arterien hindeutet.

Neben der Steigerung der myokardialen Kontraktilität verbessert Milrion die diastolische Funktion. Dies konnte durch Verbesserungen der linksventrikulären diastolischen Relaxation nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion führte die Injektion von Milrion im üblichen Dosierungsbereich zu einem Anstieg des Herzindex und zur Senkung des Pulmonalkapillardrucks und des Gefäßwiderstands. Die Herzfrequenz stieg abhängig von der Dosis um 3 % bis 10 % an. Der mittlere arterielle Blutdruck fiel dosisabhängig um 5 % bis 17 %. Die hämodynamischen Verbesserungen korrelierten mit der Dosis und der Milrion-Plasmakonzentration und

gingen mit einer Besserung der klinischen Symptomatik einher. Die große Mehrzahl der Patienten zeigte innerhalb von fünf bis fünfzehn Minuten nach Behandlungsbeginn Verbesserungen der hämodynamischen Parameter.

Milrion zeigt auch bei digitalisierten Patienten positiv inotrope Wirkung. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Milrion die Toxizität der Glykoside erhöht. Annähernd maximale Effekte von Milrion auf das Herzzeitvolumen und den Pulmonalkapillardruck werden bei Milrion-Plasmakonzentrationen im Bereich von 150 ng/ml bis 250 ng/ml gesehen.

Kinder und Jugendliche:

Bei Durchsicht der Literatur fanden sich klinische Studien mit Patienten, die wegen eines Low-cardiac-output-Syndroms nach herzchirurgischem Eingriff, wegen eines septischen Schocks oder eines pulmonalen Hochdrucks behandelt wurden. Die übliche Dosierung bestand aus einer Initialdosis von 50 bis 75 µg/kg über 30 bis 60 Minuten, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion von 0,25 bis 0,75 µg/kg/min über bis zu 35 Stunden. In diesen Studien zeigte sich unter Milrion eine Zunahme des Herzminutenvolumens, eine Abnahme des kardialen Füllungsdrucks und eine Abnahme des systemischen und des pulmonalen Gefäßwiderstands, einhergehend mit einer minimalen Änderung der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

Die Studien zu einer längeren Anwendung von Milrion reichen nicht aus, um eine Anwendungsdauer von mehr als 35 Stunden zu empfehlen.

Einige Studien untersuchten die Anwendung von Milrion bei Kindern mit nicht hyperdynamischem septischem Schock (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998), die Wirkung von Milrion auf die postoperative pulmonale Hypertonie nach Bypass zur Korrektur einer Fallot-Tetralogie (Chu et al., 2000) und die kombinierte Wirkung von Stickstoffmonoxid und Milrion auf den Lungenkreislauf nach Fontan-Operation (Cai et al., 2008).

Die Studienergebnisse waren allerdings nicht schlüssig. Deshalb kann die Anwendung von Milrion bei diesen Indikationen nicht empfohlen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In vitro-Untersuchungen zur Proteinbindung ergaben, dass Milrion je nach Bestimmungsmethode in therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen zu 70–91 % proteingebunden ist. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrion betragen sechs bis zwölf Stunden nach gleichbleibender Erhaltungsinfusion von 0,50 Mikrogramm/kg KG/min ungefähr 200 ng/ml. Nach intravenösen Injektionen von 12,5 Mikrogramm/kg KG bis 125 Mikrogramm/kg KG bei Patienten mit Herzinsuffizienz hatte Milrion ein Verteilungsvolumen von 0,38 l/kg KG, eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 2,3 Stunden und eine Clearance von 0,13 l/kg KG/h.

Nach intravenösen Infusionen von 0,20 Mikrogramm/kg KG/min bis 0,7 Mikrogramm/kg KG/min bei Patienten mit Herzinsuffi-

zienz betrug das Verteilungsvolumen der Substanz ca. 0,45 l/kg KG, die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit 2,4 Stunden und die Clearance 0,14 l/kg KG/h. Diese pharmakokinetischen Parameter waren nicht dosisabhängig. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach den Injektionen war hingegen signifikant dosisabhängig. Es konnte mittels Ultrazentrifugation gezeigt werden, dass Milrion bei Plasmakonzentrationen zwischen 70 und 400 Nanogramm/ml bis zu 70 % an menschliche Plasmaproteine gebunden wird. Sowohl die Clearance als auch die Halbwertszeit waren bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprechend ihrer im Vergleich zu gesunden Probanden eingeschränkten Nierenfunktion verlängert. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) zeigten, dass die terminale Eliminationshalbwertszeit bei Niereninsuffizienz verlängert ist.

Kinder und Jugendliche:

Die Clearance von Milrion ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen; allerdings haben Kleinkinder eine signifikant niedrigere Clearance als Kinder, wobei die Clearance bei Frühgeborenen nochmals niedriger ist. Als Folge dieser rascheren Clearance im Vergleich zu Erwachsenen waren die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrion bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen. Bei Kindern mit normaler Nierenfunktion lagen die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Milrion nach 6- bis 12-stündiger Dauerinfusion von 0,5 bis 0,75 µg/kg/min bei ungefähr 100 bis 300 ng/ml.

Nach intravenöser Infusion von 0,5 bis 0,75 µg/kg/min bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern nach offener Herzchirurgie zeigte Milrion ein Verteilungsvolumen von 0,35 bis 0,9 l/kg; zwischen den Altersgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Nach intravenöser Infusion von 0,5 µg/kg/min bei sehr viel zu früh Geborenen, um einem zu niedrigen systemischen Blutfluss nach der Geburt vorzubeugen, zeigte Milrion ein Verteilungsvolumen von etwa 0,5 l/kg.

Verschiedene pharmakokinetische Studien zeigten, dass bei Kindern die Clearance mit zunehmendem Alter ansteigt. Kleinkinder haben eine signifikant niedrigere Clearance als Kinder (3,4 bis 3,8 ml/kg/min im Vergleich zu 5,9 bis 6,7 ml/kg/min). Bei Neugeborenen betrug die Milrion-Clearance etwa 1,64 ml/kg/min, und Frühgeborene haben eine noch niedrigere Clearance (0,64 ml/kg/min).

Milrion hat eine mittlere terminale Halbwertszeit von 2 bis 4 Stunden bei Kleinkindern und Kindern und eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bei Frühgeborenen.

Daraus wurde abgeleitet, dass die optimale Dosierung von Milrion bei pädiatrischen Patienten höher zu sein scheint als bei Erwachsenen, um Plasmaspiegel oberhalb der pharmakodynamischen Wirksamkeitsschwelle zu erreichen. Jedoch scheint bei Frühgeborenen die optimale Dosierung niedriger zu sein als bei Kindern, um Plasmaspiegel oberhalb der pharmakodynamischen Wirksamkeitsschwelle zu erreichen.

Persistierender Ductus arteriosus:

Milrinon wird durch renale Exkretion eliminiert und hat ein Verteilungsvolumen, das auf den extrazellulären Raum beschränkt ist. Dies lässt vermuten, dass die Volumenbelastung und die hämodynamischen Veränderungen infolge eines persistierenden Ductus arteriosus die Verteilung und die Exkretion von Milrinon beeinflussen könnten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2).

Metabolismus, Ausscheidung

Milrinon wird beim Menschen überwiegend im Urin ausgeschieden. Die wichtigsten Ausscheidungsprodukte beim Menschen sind Milrinon (83%) und dessen O-Glucuronid-Metabolit (12%). Bei Gesunden ist die Ausscheidung im Urin rasch; innerhalb der ersten zwei Stunden nach Verabreichung werden ca. 60% und innerhalb der ersten acht Stunden nach Verabreichung ca. 90% der Dosis wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance von Milrinon i. v. beträgt ungefähr 0,3 l/min; dies deutet auf eine aktive Sezernierung hin.

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitAkute Toxizität

Bei der Maus beträgt die LD₅₀ nach oraler Gabe 137 mg/kg KG für männliche Tiere und 170 mg/kg KG für weibliche Tiere; bei der Ratte beträgt die LD₅₀ für die männlichen Tiere oral 91 mg/kg KG, bei den weiblichen Tieren 153 mg/kg KG.

Beim Kaninchen treten nach i. v. Gabe von Milrinon fokale epikardiale und endokardiale Blutungen und fokale myokardiale Fibrosen (vor allem im Papillarmuskel und in den endokardialen Bereichen) auf.

Subakute Toxizität

Die subakute Toxizität wurde an Ratte und Hund geprüft. Beim Hund traten endokardiale Hämorrhagien und myokardiale Fibrosen in allen behandelten Gruppen nach kumulativer und fraktionierter Gabe von Milrinon in Mengen dicht oberhalb der therapeutischen Dosis auf.

Subchronische und chronische Toxizität

Orale und intravenöse Verabreichung von Milrinon an Ratten, Hunde und Affen führte in therapeutischer Dosierung bzw. dicht oberhalb der therapeutischen Dosierung zu myokardialen Degenerationen, Fibrosen und zu subendokardialen Blutungen, besonders im Bereich der Papillarmuskeln des linken Ventrikels. Läsionen der Koronargefäße, charakterisiert durch ein periarteriell-Ödem und Entzündung, wurden nur bei Hunden beobachtet.

Kanzerogenität

In Langzeitversuchen wurde an Ratten und Mäusen kein tumorerzeugendes Potenzial nachgewiesen. Bei Ratten traten endokardiale Hämorrhagien und myokardiale Nekrosen und Fibrosen auf. Bei Mäusen wurden in der höchsten Dosierung myokardiale Degenerationen und Fibrosen nachgewiesen. Bei Mäusen wurden im Magen Nekrosen und Ulzera nachgewiesen.

Mutagenität

Eine ausführliche *In vitro*- und *In vivo*-Prüfung zur Mutagenität verlief negativ.

Fertilität/Reproduktionstoxikologie

Milrinon hatte bei oralen Dosen bis zum 40-Fachen der üblichen humantherapeutischen Dosen keinen Einfluss auf die Fertilität der männlichen und weiblichen Ratten. In reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten und Kaninchen ergab sich bei Dosierungen bis zum 10-Fachen (oral) und 2,5-Fachen (i. v.) der üblichen humantherapeutischen Dosis kein Anhalt auf eine teratogene Wirkung.

In einer Studie über 3 Generationen (P-, F₁-, F₂-Generation) bei Ratten, die mit Milrinon oral behandelt wurden, fand sich auch bei der höchsten Dosierung (das 40-Fache der üblichen humantherapeutischen Dosis) weder bei den Muttertieren noch bei den Nachkommen eine Wirkung auf die Entwicklung der Tiere und ihre Reproduktionsfähigkeit.

Embryonale/fetale Dosis in Relation zur mütterlichen Serumkonzentration:

Ein diaplazentarer Übergang von Milrinon auf den Fetus ist in einer Studie an schwangeren Affen, denen humantherapeutische Dosen intravenös verabreicht wurden, dokumentiert. Das Verhältnis der maternalen Serumwerte zu den fetalen Serumspiegeln betrug 4 : 1.

Juvenile Tiere:

Es wurde eine präklinische Studie durchgeführt, um die dilatierenden Wirkungen von PDE-3-Inhibitoren auf den Ductus arteriosus bei reif geborenen Rattenjungens und ihre unterschiedlichen Wirkungen bei reifen und unreifen Rattenfeteten zu untersuchen. Die postnatale Dilatation des Ductus arteriosus durch Milrinon wurde mit drei Dosierungen untersucht (10, 1 und 0,1 mg/kg). Die dilatierenden Effekte von Milrinon auf den fetalen Ductus arteriosus nach Indometacin-induzierter Konstriktion wurden durch gleichzeitige Gabe von Milrinon (10, 1 und 0,1 mg/kg) und Indometacin (10 mg/kg) an trächtige Ratten am Tag 21 (reife Feten tragend) und Tag 19 (unreife Feten tragend) untersucht. Diese *In vivo*-Studie zeigte, dass Milrinon eine dosisabhängige Dilatation des fetalen und des postnatal verengten Ductus arteriosus bewirkt. Der dilatierende Effekt war bei Injektion unmittelbar nach der Geburt ausgeprägter als eine Stunde post partum. Zusätzlich zeigte die Studie, dass der unreife Ductus arteriosus empfindlicher auf Milrinon reagiert als der reife Ductus arteriosus (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

D-Glucose, Milchsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Furosemid ist mit einer Reihe von Substanzen, einschließlich Milrinon, chemisch unverträglich. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Furosemid oder Bumetanid und Corotrop sollten daher verschiedene intravenöse Zugänge gewählt werden, um eine Ausflockung zu vermeiden, oder Furosemid sollte in Tablettenform gegeben werden.

Corotrop sollte nicht mit Natriumbikarbonat-Infusionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die verdünnte Lösung darf nur 24 Stunden lang verwendet werden.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die verdünnte Lösung sofort verbraucht werden. Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen bis zum Gebrauch verantwortlich. Wenn die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten Bedingungen erfolgt ist, sollte die Aufbewahrungszeit normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8°C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus klarem Glas.

Packungen mit 5 oder 10 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Corotrop ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung. Sollte es zu einer Verfärbung der Flüssigkeit oder einer Ausflockung kommen, muss die betreffende Ampulle verworfen werden.

Alle angebrochenen Ampullen sind zu beseitigen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

16959.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Mai 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt