

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COROTROPE 10 mg/10 ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul (10 ml) bevat 10 mg milrinone.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Corotrope oplossing voor infusie is bestemd voor de kortdurende intraveneuze behandeling van congestieve hartdecompensatie.

In de pediatrie populatie is **Corotrope** geïndiceerd voor de kortdurende behandeling (maximaal 35 uur) van ernstig congestief hartfalen dat niet reageert op de conventionele onderhoudsbehandeling (glycosiden, diuretica, vasodilatoren en/of angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren)), en voor de kortdurende behandeling (maximaal 35 uur) van pediatrie patiënten met acuut hartfalen, met inbegrip van toestanden met een laag hartdebiet na hartchirurgie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het is aangeraden een intraveneuze behandeling met **Corotrope** in te leiden met een startdosis, gevolgd door een continu infuus (onderhoudsdosis) aan de hand van een infusiepomp en dit volgens de volgende richtlijnen :

- Startdosis :

50 mcg/kg; langzaam toe te dienen over een tijdsspanne van 10 minuten.

- Onderhoudsdosis :

Toedienen in een continu intraveneus infuus.

	Totale dagdosis (24 uur)	Infusiedebiet
Minimum	0,60 mg/kg	0,375 mcg/kg/min.
Standaard	0,77 mg/kg	0,50 mcg/kg/min.
Maximum	1,13 mg/kg	0,75 mcg/kg/min.

De onderhoudsdosis kan worden opgevoerd tot een maximale hemodynamische en klinische respons wordt bereikt, zonder evenwel een dosis van 1,13 mg/kg/dag te overschrijden. De behandelingsduur dient op basis van de klinische respons te worden bepaald. De hemodynamische parameters verbeteren bij de grote meerderheid van de patiënten binnen de 5 à 15 minuten na het starten van de therapie.

Een intraveneuze infusie met **Corotrope** dient te worden toegediend op basis van de volgende aanbevelingen :

Corotrope-infusiesnelheden voor concentraties van 100, 150 en 200 mcg/ml

Infusiesnelheden in ml/kg/u			
Milrinonedosering (mcg/kg/min.)	100 mcg/ml* (ml/kg/u)	150 mcg/ml** (ml/kg/u)	200 mcg/ml*** (ml/kg/u)
0,375	0,22	0,15	0,11
0,400	0,24	0,16	0,12
0,500	0,30	0,20	0,15
0,600	0,36	0,24	0,18
0,700	0,42	0,28	0,21
0,750	0,45	0,30	0,22

Om het debiet te berekenen, dient de inloopsnelheid van het infuus met het gewicht van de patiënt te worden vermenigvuldigd.

*) Bereiden door toevoegen van 180 ml verdunningsvloeistof aan 20 ml **Corotrope**

) Bereiden door toevoegen van 113 ml verdunningsvloeistof aan 20 ml **Corotrope

***) Bereiden door toevoegen van 80 ml verdunningsvloeistof aan 20 ml **Corotrope**

Als verdunningsvloeistof kan een 0,45 %ige of een 0,9 %ige fysiologische zoutoplossing of een 5 %ige glucoseoplossing worden gebruikt. Tijdens intraveneuze toediening van **Corotrope** dienen bloeddruk en hartfrequentie van nabij te worden gevolgd. In geval van uitgesproken bloeddrukdaling moet het infusiedebiet worden verlaagd of de toediening gestopt. Indien vermoed wordt dat een voorafgaande intensieve behandeling met diuretica tot een significante vermindering van de cardiale vullingsdrukken heeft geleid, dient **Corotrope** met omzichtigheid te worden toegediend en dienen de bloeddruk, de hartfrequentie en de klinische symptomatologie te worden gevolgd.

Gebruik bij bejaarde patiënten :

Indien de nierfunctie niet verstoord is (zie rubriek “Gebruik bij nierinsufficiëntie” hieronder) zijn er geen bijzondere aanbevelingen voor de dosering bij bejaarden.

Gebruik bij nierinsufficiëntie :

Dosisaanpassing vereist. De dosisaanpassing bij patiënten met een nierfunctiestoornis is gebaseerd op gegevens afkomstig van patiënten met vaak voorkomende nierfunctiestoornis maar zonder congestieve hartinsufficiëntie, die significante stijgingen van het terminaal eliminatiehalfleven van milrinone toonden. De ladingsdosis wordt hierdoor niet beïnvloed, maar een vermindering van de snelheid van de onderhoudsinfusie kan nodig zijn afhankelijk van de ernst (creatinineklaring) van de nierfunctiestoornis (zie tabel hieronder):

Creatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)	Infusiesnelheid (mcg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

Op basis van de klinische respons kan een aanpassing van de toegediende dosis noodzakelijk zijn.

Pediatrische patiënten:

In de gepubliceerde studies waren de geselecteerde dosissen voor zuigelingen en kinderen:

- Intraveneuze oplaaddosis: 50 tot 75 mcg/kg toe te dienen gedurende 30 tot 60 minuten.
- Intraveneuze continue infusie: In te stellen op basis van de hemodynamische respons en het eventueel optreden van bijwerkingen tussen 0,25 en 0,75 mcg/kg/min gedurende maximaal 35 uur.

In klinische studies met betrekking tot een laag hartdebiet syndroom bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar na chirurgische correctie van een congenitale hartaandoening, verminderde de toediening van een oplaaddosis van 75 mcg/kg gedurende 60 minuten gevolgd door een infusie

van 0,75 mcg/kg/min gedurende 35 uur significant het risico op de ontwikkeling van een laag hartdebiet syndroom.

De resultaten van de farmacokinetische studies (zie rubriek 5.2) moeten in acht worden genomen.

Verminderde nierfunctie:

Omwille van het ontbreken van gegevens wordt het gebruik van milrinone niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie (voor meer informatie, zie rubriek 4.4).

Persisterende ductus arteriosus:

Als het gebruik van milrinone wenselijk is bij preterme of à terme geboren zuigelingen met risico op/met persisterende ductus arteriosus, moet de therapeutische noodzaak afgewogen worden tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.2, en 5.3).

Wijze van toediening

Via intraveneuze weg

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor milrinone of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een aan milrinone verwante stof (amrinone, enoximone).
- Ernstige hypovolemie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens de behandeling met milrinone wordt een nauwgezette controle aanbevolen van bloeddruk, hartfrequentie, klinische toestand, electrocardiogram, vochtbalans, elektrolyten en nierfunctie (d.w.z. serumcreatinine).

Bij patiënten met een ernstige obstructieve aorta- of pulmonalisklepaandoening of een hypertrofische subaortische stenose (KMP), of een slecht functionerende kunstklep mag **Corotrope** niet worden gebruikt ter vervanging van een corrigerende chirurgie van de obstructie. Zoals met andere inotrope en/of vasodilaterende middelen kan milrinone de obstructie van de ventriculaire outflow tract in deze omstandigheden verergeren.

Het gebruik van positieve inotrope geneesmiddelen zoals milrinone in de acute post-myocardinfarct fase kan leiden tot een ongewenste toename van het myocardiaal zuurstofverbruik (MVO₂). Verhoogde voorzichtigheid is vereist bij patiënten in de acute fase van myocardinfarct hoewel milrinone MVO₂ niet verhoogt bij patiënten met chronische hartinsufficiëntie.

Corotrope werd niet onderzocht bij patiënten met een actieve myocarditis, een amyloïde cardiomyopathie, een niet-behandelde schildklieraandoening, een ernstige symptomatische longaandoening of een ernstige primaire leveraandoening.

Corotrope werd niet onderzocht bij patiënten met ventriculaire fibrillatie, plotse hartstilstand of een niet behandelde ventriculaire tachycardie (> 15 slagen/run). Het gebruik van **Corotrope** bij deze patiënten wordt niet aanbevolen vooraleer verdere klinische ervaring beschikbaar is.

Corotrope kan een hypotensie veroorzaken ten gevolge van zijn vasodilaterende werking. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij toediening aan patiënten die reeds een hypotensie vertonen vóór de behandeling.

Bij de patiënten die een overdreven bloeddrukdaling vertonen na toediening van milrinone, moet de behandeling onderbroken worden tot het hypotensief effect verdwenen is en daarna moet ze, indien mogelijk, aan een tragere infusiesnelheid hernomen worden.

Er werden supraventriculaire en ventriculaire aritmieën waargenomen in de hoogrisico populatie die behandeld werd met milrinone. Bij sommige patiënten werd er een toename van ectopische, ventriculaire ritmestoornissen, met inbegrip van niet persisterende ventriculaire tachycardie waargenomen.

Aangezien het vermogen van aritmie, dat reeds aanwezig is bij hartinsufficiëntie, verhoogd kan zijn door de toediening van vele geneesmiddelen of een combinatie van geneesmiddelen, moeten patiënten die milrinone krijgen, strikt gecontroleerd worden tijdens de infusie..

Bij patiënten met een flutter of fibrillatie bestaat er een mogelijkheid op een verhoogde ventriculaire respons. Bij deze patiënten moet een voorafgaande digitalisering of een behandeling met andere geneesmiddelen die de geleidingstijd in de atrioventriculaire knoop verlengen, overwogen worden, aangezien milrinone een lichte toename van de geleidingssnelheid in de A-V knoop induceert.

Indien vermoed wordt dat een voorafgaande krachtige behandeling met diuretica tot een significante vermindering van de cardiale vullingsdruk heeft geleid, dient **Corotrope** met omzichtigheid te worden toegediend en dienen de bloeddruk, de hartfrequentie en de klinische symptomatologie te worden gevolgd. Bij patiënten met een ernstige vermindering van de linkerventrikelfunctie is het mogelijk dat **Corotrope** niet in alle gevallen tot een geheel bevredigende klinische respons leidt en dat bijkomende therapeutische maatregelen vereist zijn.

Veranderingen van de vocht- en elektrolytenbalans, alsook de serumcreatinine spiegels, moeten zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de behandeling. De verbetering van het hartdebiet en bijgevolg de toegenomen diurese kunnen een dosisverlaging van diuretica vereisen.

Kaliumverlies als gevolg van een uitgesproken diurese kan bij gedigitaliseerde patiënten tot ritmestoornissen leiden.

Om deze reden moet de hypokaliëmie gecorrigeerd worden met kaliumsupplementen vóór of tijdens de toediening van milrinone, vooral in geval van gelijktijdige toediening van digoxine.

In gecontroleerde klinische studies gedurende 3 maanden, had **Corotrope** geen negatief effect op de klinische biologie (hematologie, biochemie, elektrolyten, urine-analyse).

Een daling van hemoglobine, met inbegrip van anemie, wordt vaak waargenomen in het kader van hartinsufficiëntie. Omwille van het risico op trombocytopenie of anemie, is een nauwgezette controle van de overeenkomstige laboratoriumparameters vereist bij patiënten met een gedaald aantal plaatjes of een gedaalde hemoglobine.

Corotrope heeft een aanzienlijke vasodilaterende activiteit. Bijgevolg kan - zoals ook met andere vasodilatoren het geval is - het plots stoppen van de toediening, de oorzaak zijn van een compensatoire vasculaire reactie (toename van de afterload). Dit kan een geringe en klinisch weinig significante verslechtering van de ventriculaire functie veroorzaken. Opnieuw toedienen van **Corotrope** leidt tot het verdwijnen van deze hemodynamische veranderingen.

Er is geen ervaring in gecontroleerde studies met milrinone waarbij de infusieduur langer dan 48 uur bedroeg.

Gevallen van locale reacties rond de infusieplaats werden gerapporteerd bij de intraveneuze toediening van milrinone (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Om deze reden is een nauwgezet toezicht van de infusieplaats aanbevolen om een mogelijke extravasatie te vermijden.

Bejaarden : er zijn geen bijzondere aanbevelingen voor bejaarden. Er werden geen leeftijdsgebonden bijwerkingen waargenomen. De gecontroleerde farmacologische studies toonden geen wijzigingen in de farmacokinetiek van milrinone bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten:

Het volgende moet in acht worden genomen naast de waarschuwingen en voorzorgen die beschreven worden voor volwassenen:

Bij pasgeborenen, na openhartchirurgie tijdens behandeling met **Corotrope**, moet de bewaking hetvolgende omvatten: meting van hartfrequentie en hartritme, systemische arteriële bloeddruk via katheterisatie van de arteria umbilicalis of perifere katheterisatie, centraal veneuze druk, hartindex, hartdebiet, systemische vaatweerstand, pulmonale arteriële druk, en atriale druk. Laboratoriumwaarden die moeten worden gecontroleerd, zijn: aantal bloedplaatjes, serumkalium, leverfunctie en nierfunctie. De frequentie van de evaluaties wordt bepaald op basis van de beginwaarden, en het is noodzakelijk om de respons van de pasgeborene op veranderingen van de behandeling te evalueren.

Uit de literatuur bleek dat pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie een uitgesproken verminderde klaring van milrinone en klinisch significante bijwerkingen hadden, maar de specifieke creatinineklaring waarbij de dosissen moeten aangepast worden bij pediatrische patiënten, is nog niet duidelijk; bijgevolg wordt het gebruik van milrinone in deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bij pediatrische patiënten mag de behandeling met milrinone alleen ingesteld worden als de patiënt hemodynamisch stabiel is.

Voorzichtigheid is vereist bij pasgeborenen met risicofactoren voor intraventriculaire bloeding (d.w.z. pretermen zuigelingen, zuigelingen met een laag geboortegewicht) omdat milrinone trombocytopenie kan induceren. In klinische studies bij pediatrische patiënten steeg het risico op trombocytopenie significant met de duur van de infusie. De klinische gegevens suggereren dat milrinone-gerelateerde trombocytopenie vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

In de klinische studies bleek milrinone de sluiting van de ductus arteriosus in de pediatrische populatie te vertragen. Bijgevolg, als het gebruik van milrinone wenselijk is bij pretermen of à terme geboren zuigelingen met risico op/met persisterende ductus arteriosus, moet de therapeutische noodzaak afgewogen worden tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.2, en 5.3).

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet de dosering aangepast worden (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens de behandeling met milrinone moeten de vocht- en elektrolytenveranderingen, alsook serumcreatininespiegels, nauwgezet gecontroleerd worden. De verbetering van het hartdebiet en bijgevolg de toegenomen diurese kunnen een dosisverlaging van diuretica vereisen. Kaliumverlies als gevolg van overdreven diurese kan gedigitaliseerde patiënten vatbaar maken voor aritmieën. Bijgevolg moet hypokaliëmie gecorrigeerd worden door middel van kaliumsuppletie voor of tijdens het gebruik van milrinone.

De gelijktijdige toediening van inotrope geneesmiddelen versterkt de positieve inotrope effecten.

Corotrope (milrinone) heeft geen invloed op de serumconcentratie van digitalis preparaten. **Corotrope** werd tegelijk met de volgende klassen van cardiovasculaire geneesmiddelen toegediend : ACE-inhibitoren, antihypertensiva, bèta-blokkers, calciumantagonisten, anti-aritmica, diuretica, inotrope geneesmiddelen , vasodilatoren en anticoagulantia, zonder dat men interacties vastgesteld heeft.

Ofschoon milrinone tijdens de klinische studies veilig gebruikt is geweest samen met vasodilatoren zoals hydralazine of natriumnitroprusside, dient men toch voorzichtig te zijn wanneer men dit geneesmiddel samen met andere vasodilatoren toedient gezien zijn krachtige vaatverwijdende activiteit.

Hoewel aangetoond werd dat **Corotrope** hemodynamisch doeltreffend is bij gedigitaliseerde patiënten en er geen ongewenste interacties vastgesteld werden bij gelijktijdige behandeling met digoxine, had **Corotrope** in combinatie met digoxine in gecontroleerde klinische studies geen grotere activiteit dan **Corotrope** alleen, zoals aangetoond werd door de toename van de inspanningstolerantietijd. De combinatie resulteerde, in vergelijking met **Corotrope** alleen, in een verminderde activiteit bij patiënten met een minder ernstig aangetaste linkerventrikelfunctie. In combinatie met ACE-inhibitoren zijn er geen aanwijzingen van ongewenste interactie en zijn er vooral geen aanwijzingen van een toegenomen incidentie van hypotensie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel dierstudies geen aanwijzingen toonden van geneesmiddelengeïnduceerde foetale schade of andere schadelijke effecten op de reproductieve functie, werd de veiligheid van milrinone tijdens de zwangerschap bij de mens nog niet vastgesteld. Het mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus verantwoordt.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van milrinone in de moedermelk bij de mens. De beslissing moet genomen worden om de borstvoeding te stoppen of om de behandeling met milrinone te stoppen, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de moeder.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen werden geklasseerd volgens MedDRA systeem-orgaan klassen en volgens de frequentie op basis van de volgende conventie :

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

MedDRA Systeem/ orgaanklassen	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Thrombo- cytopenie*		Daling van het aantal rode bloedcellen en/of van de hemoglobine- concentratie
Immuunsysteem- aandoeningen			Anafylactische reactie/anafylact ische shock	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Hypokaliëmie		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	Tremor		
Hartaandoeningen**	Ventriculaire ectopische activiteit. Niet- persisterende en persisterende ventriculaire tachycardie (zie rubriek 4.4). Supra- ventriculaire aritmieën. Hypotensie.	Ventriculaire fibrillatie. Angina pectoris/pijn op de borst.	Torsades de pointes	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Bronchospasme	

Lever-en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie-testen		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huidreacties zoals rash	
Nier- en urinewegaandoeningen				Nierfalen, secundair aan een samengaanhypotensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Reacties ter hoogte van de toedieningsplaats

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hartaandoeningen** :

Er kon geen verband worden aangetoond tussen de frequentie van de supraventriculaire of ventriculaire aritmieën en de dosis of de plasmaspiegel van milrinone.

Levensbedreigende aritmieën zijn vaak in verband gebracht met onderliggende risicofactoren zoals vooraf bestaande aritmieën, metabole afwijkingen (bijvoorbeeld hypokaliëmie), gestegen digoxinespiegels en het inbrengen van een katheter. De klinische gegevens suggereren dat milrinone-gerelateerde aritmieën minder vaak voorkomen bij kinderen dan bij volwassenen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen :

Thrombocytopenie*:

Bij zuigelingen en kinderen steeg het risico op trombocytopenie significant met de duur van de infusie. De klinische gegevens suggereren dat milrinone-gerelateerde trombocytopenie vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

Zenuwstelselaandoeningen

- Niet bekend: intraventriculaire bloeding (zie rubriek 4.4)

Congenitale, familiale en genetische stoornissen

- Niet bekend: persisterende ductus arteriosus** (zie rubriek 4.2, 4.4, 5.2, en 5.3)

**De ernstige gevolgen van persisterende ductus arteriosus zijn gerelateerd aan een combinatie van overdreven pulmonale circulatie met daaropvolgend longoedeem en longbloeding en verminderde orgaanperfusie met daaropvolgende intraventriculaire bloeding en necrotiserende enterocolitis met mogelijk fatale afloop zoals in de literatuur werd beschreven.

De veiligheidsgegevens op lange termijn voor de pediatrie populatie zijn nog niet beschikbaar.

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:

België: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 of Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 24785592 – Link naar het formulier: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Hoge dosissen milrinone kunnen een hypotensie induceren alsook hartritmestoornissen. In geval van overdosering dient de dosis te worden verminderd of de behandeling tijdelijk onderbroken. Een specifiek antidotum is niet bekend. De symptomen bij een massieve overdosering zijn vermoedelijk een circulatoire collaps met tachycardie en hypotensie. In geval van massieve overdosering, dienen er algemene maatregelen getroffen te worden ter ondersteuning van de bloedsomloop.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen.

Farmacotherapeutische categorie : Fosfodiësteraseïnhibitoren.

ATC-code : C01 CE 02

Milrinone is een positief inotrope en vasodilaterende substantie, met geringe chronotrope activiteit. Het verschilt inzake structuur en werkingsmechanisme zowel van de digitalisglycosiden als van de catecholaminen. Bij inotrope en vasodilaterende concentraties is het een selectieve inhibitor van het cAMP fosfodiësterase piek III isoënzyme in de hart- en vaatspier. Deze inhiberende werking is in overeenstemming met de door cAMP gemedieerde toename van het intracellulair, geïoniseerd calcium en van de contractiliteit van de hartspier, evenals met de fosforylatie van de cAMP-afhankelijke contractiele eiwitten en de relaxatie van de vaatspieren. Bijkomende experimenten wijzen erop dat milrinone geen beta-adrenerge agonist is en dat het geen natrium-kalium ATP-ase inhibitie vertoont zoals de digitalisglycosiden. Studies bij gezonde individuen hebben aangetoond dat milrinone een toename van de helling van de linkerventriculaire eindsystolische druklengtecurve veroorzaakt. Dit wijst op een rechtstreekse positieve inotrope werking van het geneesmiddel.

Klinische studies bij patiënten met congestieve hartdecompensatie hebben aangetoond dat milrinone een dosisafhankelijke en plasmaconcentratieafhankelijke toename van de maximale stijgsnelheid

van de linkerventriculaire druk (dP/dT max) veroorzaakt. Milrinone leidt verder tot een dosisafhankelijke toename van de bloedstroom in de voorarm bij patiënten met congestieve hartdecompensatie, wat op een rechtstreekse arteriële vasodilaterende activiteit van het geneesmiddel wijst. Zowel de inotrope als de vasodilaterende activiteit werden waargenomen in het therapeutische bereik van plasmaconcentraties tussen 100 en 300 ng/ml.

Milrinone leidt tot klinisch en statistisch significante verbeteringen van de hemodynamische parameters van hartdecompensatie, waaronder het hartdebiet, de pulmonaire capillaire wiggedruk en de vasculaire weerstand, zonder significante toename van de hartfrequentie of van de zuurstofconsumptie van het myocard. Deze hemodynamische verbeteringen zijn afhankelijk van de dosis en van de plasmaconcentratie. Naast het verbeteren van de contractiliteit, leidt milrinone ook tot een verbetering van de diastolische functie, zoals wordt aangetoond door een verbetering van de diastolische relaxatie van de linkerventrikel. Milrinone leidt tot een lichte verbetering van de geleiding in de AV-knoop, zonder andere significante elektrofysiologische effecten. Milrinone, gebruikt als vervangingsmiddel voor digoxine, verbetert de maximale inspanningsduur zonder dat de patiënt bewust is van zijn verhoogde inspanning. De grootste verbetering van de maximale inspanningsduur kwam voor bij die patiënten met een minder aangetaste linkerventrikelfunctie.

Milrinone verhoogt op significante wijze het maximum zuurstofgebruik. Dit effect is rechtstreeks evenredig met de verbetering van de inspanningstest. Deze verbetering van de inspanningstest ging gepaard met een significante verbetering van de levenskwaliteitscriteria gemeten in rusttoestand en tijdens oefeningen.

Na intraveneuze toediening van milrinone, doen de therapeutische effecten zich normaal binnen de 5 à 10 minuten voor en de verbeteringen van de hemodynamische parameters houden gedurende de volledige intraveneuze infusie aan.

Pediatrische patiënten:

Een literatuuranalyse identificeerde de klinische studies bij patiënten die behandeld werden voor een laag hart debiet syndroom na hartchirurgie, septische shock of pulmonale hypertensie. De gebruikelijke doseringen waren een oplaaddosis van 50 tot 75 mcg/kg toegediend gedurende 30 tot 60 minuten gevolgd door een continue intraveneuze infusie van 0,25 tot 0,75 mcg/kg/min gedurende maximaal 35 uur. In deze studies toonde milrinone een toename van het hartdebiet, een afname van de vullingsdruk van het hart, en een afname van de systemische en pulmonale vaatweerstand, met minimale veranderingen van de hartfrequentie en het myocardiaal zuurstofverbruik.

De studies die een langduriger gebruik van milrinone evalueerden, zijn onvoldoende om de toediening van milrinone gedurende meer dan 35 uur aan te bevelen.

Sommige studies onderzochten het pediatrisch gebruik van milrinone bij patiënten met niet-hyperdynamische septische shock (Barton et al., 1996; Lindsay et al., 1998); het effect van milrinone op post-bypass pulmonale hypertensie na correctie van tetralogie van Fallot (Chu et al., 2000); het gecombineerd effect van stikstofmonoxide en milrinone op de longcirculatie na een Fontan-type procedure (Cai et al., 2008).

De resultaten van deze studies waren niet doorslaggevend. Bijgevolg kan het gebruik van milrinone in deze indicaties niet worden aanbevolen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze bolusinjectie, bij patiënten met congestieve hartdecompensatie, van 12,5 tot 125 mcg milrinone per kg bedroeg het verdelingsvolume 0,38 liter/kg met een gemiddelde terminale eliminatiehalveringstijd van 2,3 uur en een klaring van 0,13 liter/kg/u. Na intraveneuze infusie van 0,20 tot 0,70 mcg/kg/u in geval van congestieve hartdecompensatie bedroeg het verdelingsvolume ongeveer 0,45 liter/kg, de gemiddelde terminale eliminatiehalveringstijd 2,4 uur en de klaring 0,14 liter/kg/uur. De farmacokinetische parameters waren niet dosisgebonden. Daarentegen was de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve versus de tijd na een bolusinjectie, wel dosisgebonden. Orale doses milrinone van 2,5 tot 15 mg werden aan patiënten met hartdecompensatie toegediend. Het gemiddeld schijnbaar distributievolume bedroeg 0,56 l/kg, de gemiddelde terminale halveringstijd bedroeg 2,7 uur en de gemiddelde schijnbare klaring bedroeg 0,16 l/kg/uur. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) na een dosis van 10 mg bedroeg 307 ng/ml.

Lineariteit/non-lineariteit

De klaring, de halveringstijd en het distributievolume waren onafhankelijk van de dosis, terwijl de C_{max} en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-versus-tijd curve lineair dosisafhankelijk waren.

De farmacokinetiek vertoonde na drie maanden chronische toediening geen verandering. Milrinone bleek (bij evenwichtsdialyse) voor ongeveer 70 % aan de plasma-eiwitten te zijn gebonden.

Eliminatie

De voornaamste excretieweg bij de mens is via de urine (92 %). Veel kleinere hoeveelheden worden teruggevonden in de faeces. De voornaamste urinaire excretieproducten bij de mens (uitgedrukt in percenten van het totaal dat in de urine teruggevonden wordt) zijn : onveranderd milrinone (83 %), zijn inactief O-glucuronidemetaboliet (12 %), zijn N-oxidemetaboliet (< 3 %), zijn carboxamidemetaboliet (< 3 %) en twee andere niet geïdentificeerde metabolieten (elk < 2 %). Bij gezonde individuen verloopt de urinaire excretie snel; binnen de eerste twee uren wordt ongeveer 60 % van de toegediende dosis in de urine teruggevonden terwijl 90 % van de dosis binnen de acht uren wordt geëxcreteerd. De gemiddelde renale klaring van milrinone bedraagt ongeveer 0,3 l/min, terwijl deze van de metabolieten zelfs groter is, wat op actieve uitscheiding wijst.

Pediatrische patiënten:

De klaring van milrinone gebeurt sneller bij kinderen dan bij volwassenen, maar zuigelingen hebben een significant lagere klaring dan kinderen, en preterme zuigelingen hebben zelfs nog een lagere klaring. Als gevolg van deze snellere klaring dan bij volwassenen waren de steady-state plasmaconcentraties van milrinone lager bij kinderen dan bij volwassenen. In de pediatrische

populatie met een normale nierfunctie bedroegen de steady-state plasmaconcentraties van milrinone na 6 tot 12 uur continue infusie van 0,5 tot 0,75 mcg/kg/min ongeveer 100 tot 300 ng/ml.

Na een intraveneuze infusie van 0,5 tot 0,75 mcg/kg/min bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen na openhartchirurgie, heeft milrinone een distributievolume dat varieert van 0,35 tot 0,9 liter/kg zonder significante verschillen tussen de leeftijdsgroepen. Na intraveneuze infusie van 0,5 mcg/kg/min bij zeer preterme kinderen om een lage systemische outflow na de geboorte te voorkomen, heeft milrinone een distributievolume van ongeveer 0,5 liter/kg.

Verschillende farmacokinetische studies toonden aan dat de klaring in de pediatrische populatie toeneemt met de leeftijd. Zuigelingen hebben een significant lagere klaring dan kinderen (3,4 tot 3,8 ml/kg/min versus 5,9 tot 6,7 ml/kg/min). Bij pasgeborenen bedroeg de klaring van milrinone ongeveer 1,64 ml/kg/min en preterme zuigelingen hebben zelfs nog een lagere klaring (0,64 ml/kg/min).

Milrinone heeft een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 2 tot 4 uur bij zuigelingen en kinderen en een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 10 uur bij preterme zuigelingen.

Er werd geconcludeerd dat de optimale dosis van milrinone bij pediatrische patiënten om plasmaspiegels boven de drempel van farmacodynamische werkzaamheid te bereiken, hoger leek te zijn dan bij volwassenen, maar dat de optimale dosis bij preterme zuigelingen om plasmaspiegels boven de drempel van farmacodynamische werkzaamheid te bereiken, lager leek te zijn dan bij kinderen.

Persisterende ductus arteriosus:

Milrinone wordt geklaard door renale excretie en heeft een distributievolume dat beperkt is tot de extracellulaire ruimte, wat suggereert dat de vochtoverbelasting en de hemodynamische veranderingen die geassocieerd zijn met persisterende ductus arteriosus, een effect kunnen hebben op de distributie en de excretie van milrinone (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8, en 5.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Orale en intraveneuze toediening van toxische doses van **Corotrope** aan ratten en honden resulteerde in myocarddegeneratie en -fibrose en bloedingen van het endocard die zich hoofdzakelijk voordeden in de papillairspieren van het linkerventrikel. Definitieve histomorfologische aanwijzingen van cardiale veranderingen bij brakken (Beagle honden) met een normale myocardfunctie (= een gevoelig diervorm voor de evaluatie van de toxiciteit van cardiotonica) werden vastgesteld bij een orale dosering van 2 mg/kg per dag gedurende 3 tot 12 maanden.

Ook werden bij intraveneuze toediening minimale histomorfologische veranderingen vastgesteld bij honden die 2 mg/kg kregen in een infuus over een periode van 4 uur op 10 dagen. Coronaire vaatletsels, gekenmerkt door periarterieel oedeem en ontsteking werden alleen bij honden vastgesteld.

De myocardiale en endocardiale veranderingen waren vergelijkbaar met degene die vastgesteld werden met betamimetica zoals isoprenaline, terwijl de vasculaire veranderingen vergelijkbaar waren als die veroorzaakt door minoxidil en hydralazine. Met betrekking tot de bovenvermelde pathologie die bij honden werd vastgesteld, werd nog een andere pathologie vastgesteld na gelijktijdige orale toediening van **Corotrope** en warfarine, captopril of nifedipine. Er werden echter geen klinisch significante ongewenste effecten vastgesteld in de toxicologische studies bij

dieren, wanneer **Corotrope** alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen toegediend werd in de normale voorgeschreven klinische doses voor patiënten met congestieve hartinsufficiëntie (tot 1,13 mg/kg per dag). Hoewel de Chinese Hamster Ovary Chromosome Aberration Assay positief was in de aanwezigheid van een metabool activatiesysteem, wijzen de resultaten van de Ames Test, de Mouse Lymphoma Assay, de Micronucleus Test en de in vivo Rat Bone Marrow Metaphase Analysis op de afwezigheid van mutageen of clastogeen vermogen.

Jonge dieren:

Een preklinische studie werd uitgevoerd om de dilaterende effecten van PDE 3-inhibitoren op de ductus arteriosus bij bijna à terme jonge ratten, alsook hun differentiële effecten bij bijna à terme en preterme foetusratten te evalueren. De postnatale dilatatie van de ductus arteriosus door milrinone werd bestudeerd met drie dosissen (10, 1 en 0,1mg/kg). De dilaterende effecten van milrinone op de foetale ductus arteriosus die in constrictie werd gebracht door indometacine, werden bestudeerd in geval van gelijktijdige toediening van milrinone (10, 1 en 0,1mg/kg) en indometacine (10 mg/kg) aan de moederrat op D21 (bijna à terme) en D19 (preterme). Deze in vivo studie toonde aan dat milrinone een dosisafhankelijke dilatatie van de foetale en de postnatale vernauwde ductus arteriosus induceerde. De dilaterende effecten waren krachtiger als de injectie werd toegediend onmiddellijk na de geboorte dan 1 uur na de geboorte. Bovendien toonde de studie aan dat de premature ductus arteriosus gevoeliger is voor milrinone dan de mature ductus arteriosus (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8, en 5.2).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Melkzuur – Watervrij glucose – Natriumhydroxide - Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Corotrope oplossing voor infusie is chemisch onverenigbaar met furosemide en bumetanide. Wanneer furosemide of bumetanide rechtstreeks aan het infuus van **Corotrope** toegediend wordt, treedt een chemische reactie op met vorming van een precipitaat. Hierom mogen furosemide en bumetanide niet rechtstreeks in de I.V. lijnen van milrinone lactaat toegediend worden.

Als verdunningsvloeistof kan een 0,45 %ige of een 0,9%ige fysiologische zoutoplossing of een 5 %ige glucoseoplossing worden gebruikt. Een natrium bicarbonaatoplossing voor I.V. toediening mag niet gebruikt worden.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

De vervaldatum, uitgedrukt in maand/jaar, staat op de verpakking vermeld na het teken “EX”. Het preparaat vervalt op de laatste dag van de aangegeven maand.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C - 25°C).

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

10 ampullen van 10 ml per verpakking.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen dienen visueel te worden gecontroleerd en mogen niet worden gebruikt indien onzuiverheden of kleurveranderingen worden opgemerkt.

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

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE147341

Op medisch voorschrift.

Deze specialiteit is uitsluitend bestemd voor gebruik in hospitaalmilieu.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/05/1989.

Datum van laatste verlenging: 09/11/2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2021

Goedkeuringsdatum: 10/2022