

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KARDİYOMİL 10 mg/10 ml İ.V. Enjeksiyon/İnfüzyon için çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml çözelti, 1 mg milrinon etkin maddesini içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml çözelti,

Susuz dekstroz (glukoz) 0,47 g içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril apirojen enjeksiyon/infüzyon için çözelti.

Berrak, renksiz-soluk sarı, partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KARDİYOMİL klasik bakım tedavisine yanıt vermeyen şiddetli konjestif kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavisinde ve kalp cerrahisi sonrası düşük çıkış (out put) durumlarını da içeren akut kalp yetmezliği olan hastaların tedavisi için endikedir.

KARDİYOMİL,pediatrik popülasyonda, klasik idame tedavisinde (glikozidler, diüretikler, vazodilatörler,ve/veya ACE inhibitörlerine) yanıt vermeyen şiddetli konjestif kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavisinde (en fazla 35 saat) ve kalp cerrahisi sonrası düşük kardiyak çıkış (out put) durumlarının da dahil olduğu akut kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavisinde (en fazla 35 saat) endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler için, KARDİYOMİL'in önce 10 dakikalık sürede 50 µg/kg yükleme dozu verilmelidir, ardından hemodinamik ve klinik yanıtı göre, sürekli infüzyon şeklinde, 0.375 µg/kg/dk ve 0.750 µg/kg/dk dozla devam edilmelidir. Toplam doz 1.13 mg/kg/günü geçmemelidir.

KARDİYOMİL'in 200 µg/ml'lik infüzyonluk solüsyonunu hazırlamak için; her bir 10 ml'lik ampule 40 ml seyreltici (her bir 100 ml'lik ampule 400 ml seyreltici) kullanılmalıdır. Kullanılan seyrelticiler: %0.45 sodyum klorür, %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz'dur.

Uygulanırken aşağıdaki tablo esas alınmalıdır.

KARDİYOMİL enjeksiyon dozu (µg /kg/dk)	İnfüzyon hızı (ml/kg/saat)
0.375	0.11
0.400	0.12
0.500	0.15
0.600	0.18
0.700	0.21
0.750	0.22

Solüsyonların farklı konsantrasyonları, hastanın sıvı gereksinimlerine uygun olarak kullanılmalıdır. Tedavi süresi hastanın verdiği cevaba bağlı olmalıdır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, en fazla 5 gün tedavi devam ettirilmesine rağmen normal süre 48- 72 saattir.

Kalp cerrahisini takiben akut durumlarda 12 saatten fazla tedavi sürdürülmemelidir.

Uygulama şekli:

İntravenöz uygulama içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması gereklidir.

Ciddi böbrek yetmezliği olan ancak kalp rahatsızlığı olmayan hastalardan elde edilmiş verilerde, böbrek yetmezliğinin varlığında KARDİYOMİL'in terminal eliminasyon yarı ömrünün önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği klinik olarak kanıtlanmış olan hastalarda yükleme dozu etkili değildir fakat KARDİYOMİL'in aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde kullanılması önerilir:

Kreatinin klirensi (ml/dk/1.73m²)	KARDİYOMİL enjeksiyon dozu (µg/kg/dk)	Sürdürülen infüzyonun hızı (ml/kg/saat)
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

İnfüzyon hızı hemodinamik yanıtla göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Yayınlanan çalışmalarda infantlarda ve çocuklar için seçilen dozlar:

-İntravenöz yükleme dozu: 30-60 dakika boyunca uygulanan 50-75 µg/kg'dır.

-İntravenöz sürekli infüzyon: Hemodinamik yanıtla ve olası yan etkilerin başlamasına göre en fazla 35 saatlik bir süre boyunca 0.25-0.75 µg/kg/dk'dır.

İnfanlarda ve 6 yaşından küçük çocuklarda konjenital kalp rahatsızlığı için olan düzeltici ameliyatlardan sonraki düşük kardiyak output sendromu ile ilgili klinik çalışmalarda, 60 dakika boyunca uygulanan 75 µg/kg yükleme dozu ve onu takiben 35 saat boyunca uygulanan 0.75 µg/kg/dk infüzyonun düşük kardiyak output sendromu gelişim riskini azaltmıştır.

Farmakokinetik çalışma sonuçları da dikkate alınmalıdır.(Bölüm 5.2 'ye bakınız.)

Böbrek Yetmezliği:

Veri eksikliği nedeniyle,milrinonun kullanımı böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarda önerilmemektedir.(Bölüm 4.4 ‘ e bakınız.)

Patent duktus arteriyoz:

Eğer patent duktus arteriyoz riski olan veya patent duktus arteriyoz hastası olan preterm ve term infantlarda milrinon kullanımı isteniyorsa, terapötik gereklilik/potansiyel risk oranı tartılarak kullanılmalıdır.(Bölüm 4.4 ,4.8,5.2 ve 5.3’ e bakınız.)

Geriatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- KARDİYOMİL, içindeki etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Ciddi hipovolemi durumlarında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miyokard infarktüsünün akut aşamasında milrinon gibi inotropik ajanların kullanımı, miyokard oksijen tüketiminin istenilmeyen artışına neden olabilir.

Akut miyokard infarktüsünden hemen sonra, hastanın güvenlik ve etkinliği sağlanıncaya kadar KARDİYOMİL’in, kullanılması önerilmez.

KARDİYOMİL ile tedavi esnasında; kan basıncının, kalp atım hızının, klinik durumun, elektro- kardiogramın, sıvı dengesinin, elektrolitler ve böbrek fonksiyonunun (örneğin serum kreatinin) dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Şiddetli obstrüktif aort veya akciğer kapak hastalığı veya hipertrofik subaortik darlığı olan hastalarda KARDİYOMİL, obstrüksiyonun cerrahi olarak rahatlatılması yerine kullanılmamalıdır. Bu koşullarda, KARDİYOMİL gibi inotropik/ vazodilatör özelliğinde olan bir ilaç kan akış tıkanıklığını arttırabilir.

KARDİYOMİL ile tedavi edilen yüksek risk grubu popülasyonunda, supraventriküler ve ventriküler aritmi, gözlemlenmiştir. Bazı hastalarda, hastanın güvenliğini veya tedavinin

sonucunu etkilemeyecek biçimde, sürekli olmayan ventriküler taşikardi de dahil olmak üzere ventriküler ektopide artış gözlemlenmiştir.

A-V nodül iletişiminde az miktarda artışa neden olduğundan, atriyal çarpıntı / fibrilasyon kontrolü yapılmayan hastalarda, ventriküler cevap verme hızında artış olma ihtimali vardır. Bu nedenle, KARDİYOMİL ile tedaviye başlamadan önce, A-V nodül iletişim süresini uzatmak amacıyla diğer ajanlarla tedavi veya dijitalizasyon düşünülmelidir ve aritmi durumunda tedavi kesilmelidir.

Kalp yetmezliğinin kendisinde mevcut olan aritmi potansiyeli birçok ilaçla veya ilaçların kombinasyonu ile artabilir. KARDİYOMİL alan hastalar infüzyon esnasında yakından takip edilmeli ve aritmi geliştiği takdirde infüzyon sonlandırılmalıdır.

Vazodilatör etkisinden dolayı milrinon hipotansiyona neden olabilir, bu yüzden KARDİYOMİL uygulanacak hipotansiyonlu hastalar tedavi öncesinde dikkatlice incelenmelidir. Kan basıncında aşırı düşme görülen hastalarda enjeksiyon hızı yavaşlatılmalı veya kesilmelidir.

Eğer önceden yapılan güçlü bir diüretik tedavinin kardiyak dolum basıncında önemli bir azalmaya neden olduğu şüphesi var ise, KARDİYOMİL enjeksiyonu; kan basıncı, kalp atışı ve kliniksel semptomatoloji gözlemlenerek yapılmalıdır.

Diüretiklerle tedavide, kardiyak çıktılarında görülen bir iyileşmede diüretik dozunun azaltılması gerekir. Aşırı diüretik alımıyla görülen potasyum kaybında, diüretik dozunda bir azaltma gerekli görülür. Aşırı diüretikler nedeniyle görülen potasyum kaybı, dijitalize hastaları aritmiye doğru yatkınlaştırabilir. Bu nedenle, KARDİYOMİL ile tedaviye başlamadan evvel veya uygulama esnasında potasyum desteği ile hipokalemi düzeltilmelidir.

Milrinon enjeksiyonunda infüzyon bölgesinde reaksiyon vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Sonuç olarak, muhtemel bir ekstrasvazasyon vakasını önlemek için infüzyon bölgesi dikkatlice gözlemlenmelidir.

Aneminin de dahil olduğu hemoglobindeki düşüş çoğu kez kalp yetmezliği durumunda gerçekleşir. Trombositopeni ve anemi riski nedeniyle, düşük platelet sayımı veya düşük hemoglobini olan hastalarda ilgili laboratuvar parametrelerinin dikkatle takip edilmesi gerekmektedir.

Kontrollü çalışmalarda Milrinon'un infüzyonu ile ilgili 48 saati aşan periyotlar için çalışma mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinler için anlatılan uyarılara ve önlemlere ek olarak aşağıdaki bilgiler de dikkate alınmalıdır:

Yenidoğanlarda, KARDİYOMİL tedavisi sırasında, açık kalp ameliyatını takiben, izleme, kalp hızı ve ritmi, umbilikal arter kateteri veya periferik kateter ile sistemik arteriyel kan basıncı, santral venöz basınç, kalp indeksi, kalp debisi, sistemik vasküler rezistans, pulmoner arter basıncı, atriyal basınç içermelidir. İzlenmesi gereken laboratuvar değerleri, platelet sayımı, serum potasyumu, karaciğer fonksiyonları ve böbrek fonksiyonlarıdır. Frekans ölçme ve değerlendirilmesi taban çizgisi değerlerine göre ve yeni doğanların tedavideki değişikliklere yanıtlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Literatür, bozulmuş böbrek fonksiyonu olan pediyatrik hastalarda, Milrinon klirensinde belirgin azalma ve klinik olarak önemli yan etkilerin olduğunu ortaya koyar. Fakat pediyatrik hastalarda, dozun hangi spesifik kreatinin klirensinde ayarlanması gerektiği henüz belli değildir. Bu nedenle, Milrinon kullanımı bu popülasyonda önerilmemektedir (Bakınız bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalarda Milrinon kullanımına hasta hemodinamik açıdan stabil ise başlanmalıdır. Milrinon trombositopeniye neden olabileceğinden, intraventriküler hemoraji riski olan yeni doğanlarda (prematüre bebek, düşük doğum ağırlığı) dikkatli olunmalıdır. Pediyatrik hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, trombositopeni riski infüzyon süresi ile önemli ölçüde artmıştır. Klinik veriler Milrinon ilişkili trombositopeninin çocuklarda yetişkinlere oranla daha sık olduğunu göstermektedir (Bölüm 4.8'e bakınız).

Klinik çalışmalarda Milrinon'un pediyatrik hastalarda duktus arteriyozun'un kapanmasını yavaşlattığı görülmüştür. Bu nedenle, eğer patent duktus arteriyozu olan veya olma riski olan prematürelerde veya term infantlarda Milrinon'un kullanımı isteniyorsa, terapötik gerekler potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir (Bölüm 4.2, 4.8, 5.2 ve 5.3'e bakınız).

Bu tıbbi ürün her 1 ml'sinde yaklaşık olarak 0,47 g susuz dekstroz (glukoz) içermektedir. Bu yüzden glukozla bağlı herhangi bir etki oluşması beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karışım da çöktelti oluşacağından KARDİYOMİL içeren intravenöz enjeksiyon hatlarına furosemid veya bumetanid uygulanmamalıdır.

İntravenöz infüzyonla uygulamada seyreltme için sodyum bikarbonat kullanılmamalıdır. Kalsiyum kanal blokerleri ile teorik bir potansiyel etkileşim var olmasına rağmen bu güne kadar klinik olarak anlamlı bir etkileşim için hiçbir kanıt yoktur.

Kanda tedavi için gerekli dijital seviyesi sağlanmış olan hastalarda glikozid toksisitesi belirtilerine neden olmadan Milrinon'un uygun inotropik etkisi vardır.

Uyumlu oldukları tespit edilmiş ilaçlarda dahil KARDİYOMİL enjeksiyonuna başka ilaçlar karıştırılmamalıdır.

Milrinon ile tedavi sırasında sıvı ve elektrolit değişimleri ve serum kreatinin seviyeleri dikkatlice takip edilmelidir. Kalp debisindeki iyileşme ve böylece diürez bir diüretik ajanın dozunda azalma gerektirebilir. Aşırı diüreze bağlı potasyum kaybı, dijitalleştirilmiş hastalarda aritmiye önceden hazırlayabilir. Bu nedenle, Milrinon kullanımı öncesinde veya sırasında hipokalemi, potasyum takviyesi ile düzeltilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Milrinon için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Her ne kadar hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ilacın cenin hasarına neden olduğu veya üreme fonksiyonu üzerine diğer zararlı etkilerinin bulunduğu kanıtlanmamışsa da insanlarda gebelik döneminde Milrinon'un emniyeti henüz tesbit edilmemiştir. Gebelik sırasında ancak risk / fayda oranı tartılarak kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Milrinon'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Milrinon'un süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da

KARDİYOMİL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve KARDİYOMİL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

KARDİYOMİL için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımını etkilediğine dair herhangi bir veri mevcut değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler KARDİYOMİL ile tedavide meydana gelebilir.

Sıklık sıralaması şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni*

Bilinmiyor: Hemogloblin konsantrasyonu ve kırmızı kan hücresi sayısında azalma.

*Bebeklerde ve çocuklarda, trombositopeni riski infüzyon süresi ile birlikte önemli ölçüde artmıştır.Klinik veriler milrinon ile ilişkili trombositopeninin çocuklarda yetişkinlere göre daha yaygın olduğunu gösterir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek :Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Genellikle orta hafif şiddette baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Ventriküler ektopik aktivite, sürekli olmayan veya sürekli ventriküler taşikardi, supraventriküler aritmiler, hipotansiyon.

Yaygın olmayan: Ventriküler fibrilasyon, anjina/göğüs ağrısı.

Çok seyrek: Torsades de pointes (TdP) (kendi kendini sonlandırabilen ya da ventrikül fibrilasyonuna dejenere olabilen bir polimorf ventrikül taşikardisi türü).

Aritmi insidansı, doz veya Milrinon'un plazma düzeyleri ile ilgili değildir. Bu aritmiler nadiren hayatı tehdit edicidir. Aritmi mevcut ise, bu önceden var olan aritmilerle, metabolik anormalliklerle (örneğin hipokalemi), anormal digoksin düzeyleri ile ve kateter ekleme gibi bazı temel faktörler ile genellikle ilişkilidir. Klinik veriler, milrinon ile ilişkili aritminin çocuklarda yetişkinlere göre daha az yaygın olduğunu gösterir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Bronkospazm

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Döküntü gibi deri reaksiyonları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor): İnfüzyon bölgesi reaksiyonu.

Pediyatrik popülasyon:

Sinir Sistemi Hastalıkları

Bilinmeyen: intraventriküler kanama (Bölüm 4.4'e bakınız).

Konjenital, Familyal ve Genetik Hastalıklar

Bilinmeyen: patent duktus arteriyoz *** (bölüm 4.2, 4.4 ve 5.3'e bakınız)

*** Patent duktus arteriyoz'un kiritik sonuçları, literatürde anlatıldığı gibi aşırı pulmoner dolaşımın ardışık pulmoner ödem ve kanama ile kombinasyonu ve ardışık intraventriküler kanamalı ve olası ölümcül sonuçlu nekrotize enterokolitli azalmış organ perfüzyonu ile ilgilidir.

Pediyatrik popülasyon için uzun süreli güvenilirlik verileri henüz mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

KARDİYOMİL'in intravenöz aşırı dozu, hipotansiyon (çünkü vazodilatatör etkisi vardır) ve kardiyak aritmiye neden olabilir. Bunlar oluşmuşsa KARDİYOMİL'in uygulaması azaltılmalıdır veya hastanın durumu stabil hale gelinceye kadar durdurulmalıdır. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur, ama dolaşım desteği için genel tedbirler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Fosfodiesteraz inhibitörleri

ATC kodu: C01CE02

Etki mekanizması:

Milrinon düşük kronotrop aktivitesi olan etkili, pozitif inotrop ve vazodilatatör aktivite gösteren yeni bir ilaçtır. Ayrıca sol ventriküler diyastolik gevşemeyi de artırır. Yapısı ve etki şekli dijital glikozidlerinden, katekolaminler veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden farklıdır. Kalpte ve vasküler kasta pik III fosfodiesteraz izoenziminin selektif inhibitörüdür. Milrinon, A-V nod'unun iletimini ve hafif artmasını sağlar.

Milrinon enjeksiyonuyla yapılan klinik çalışmalarda, kardiyak output, pulmoner kapiller oklüzyon basıncı ve damar direncini de içeren konjestif kalp yetmezliğinde, kalp atım hızı üzerinde klinik olarak önemli etkisi olmadan veya miyokard oksijen tüketimi olmadan hemodinamik endekslerinde hemen düzeltme yaptığı gösterilmiştir.

İntravenöz milrinon tedavisi sırasında hemodinamik düzelmeye, New York Kalp Birliğinin sınıflandırması ile ölçüldüğü gibi, konjestif kalp yetmezliğinde klinik semptomatik düzelme eşlik eder.

Pediyatrik Popölasyon: Literatür taraması ile,kardiyak cerrahi operasyonu, septik şok veya pulmoner hipertansiyonu takiben düşük kardiyak output sendromu olan hastalar ile ilgili klinik çalışmalar bulunmuştur.Uygulanan dozlar 30-60 dakika boyunca 50-75 µg/kg yükleme dozu ve onu takiben 35 saate kadar 0.25-0.75 µg/kg/dk sürekli intravenöz infüzyondur. Bu çalışmalarda, milrinon ile kardiyak outputta artış, kardiyak dolum basıncında azalma, kalp hızında ve miyokardial oksijen tüketiminde küçük değışiklikler ile sistemik ve pulmoner vasküler dirençte azalma gözlenmiştir.

Uzun süreli milrinon kullanımı ile ilgili çalışmalar 35 saatten daha uzun süre KARDİYOMİL uygulanmasını önermek için yeterli değildir.

Bazı çalışmalarda, milrinonun pediyatrik kullanımı, nonhiperdinamik septik şoku olan hastalarda, (Barton et al.,1996;Lindsay et al.,1998), Fallot onarımının tetolojisinden sonra milrinonun postbypass pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkisi (Chu et al.,2000); Fantom tipinde prosedürden sonra nitrik oksidin ve milrinonun pulmoner dolaşım üzerindeki kombine etkisi (Cai et al.,2008) araştırılmıştır.

Bu çalışmaların sonuçları yetersizdir. Bu nedenle,milrinonun bu endikasyonlarda kullanımı önerilmez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Dağılım:

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalara, KARDİYOMİL'in 12.5 µg/kg - 125 µg/kg intravenöz enjeksiyonunu takiben; dağılımı 0,38 litre/kg/saattir, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2.3 saat ve klirensi 0.13 litre/kg/saattir.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalara 0,20 - 0,70 µg/kg/dakika intravenöz infüzyonunu takiben; dağılım hacmi: 0.45 litre/kg, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü: 2.4 saat ve klirensi 0.14 litre/kg/saattir.

Bu farmakokinetik parametreler doza bağımlı değildir ve enjeksiyonları takiben plazma konsantrasyonuna karşı zaman eğrisi altındaki alan önemli ölçüde doza bağımlıdır.

KARDİYOMİL yaklaşık %70'nin (denge diyalizi tarafından) insan plazma protein bağlandığı gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

5 metaboliti vardır fakat O-glukuronid metaboliti biyotransformasyonun önemli kısmını temsil eder.

Eliminasyon:

Oral uygulanan milrinon'un başlıca atılımı idrar yolu ile (%83) ve onun metaboliti olan O- glukuronid (%12) ile gerçekleşir.

Normal bireylerde eliminasyon idrar yolu ile hızlıdır, ilacın verilmesini takiben, ilk iki saat içinde geri kazanım yaklaşık %60 ve ilk sekiz saat içinde geri kazanım yaklaşık % 90'dır. Milrinon'un ortalama renal klirensi yaklaşık 0.3 litre / dk'dır, bu aktif salgının göstergesidir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik Populasyon

Milrinon, çocuklarda, yetişkinlere kıyasla daha hızlı temizlenir. Ancak infantların klerensi çocuklarınkinden önemli ölçüde daha düşüktür. Preterm bebeklerde ise klerens daha düşüktür. Yetişkinlere göre daha hızlı olan klerens nedeniyle milrinonun kararlı durum plazma konsantrasyonu çocuklara yetişkinlere göre daha düşüktür. Renal fonksiyonları normal olan pediyatrik populasyonda 6-12 saatlik 0.5-0.75 µg/kg/dk sürekli infüzyondan sonra kararlı durum milrinon plazma konsantrasyonu yaklaşık olarak 100-300 ng/ml'dir.

Açık kalp ameliyatı sonrası, yenidoğanlarda, infantlarda ve çocuklarda 0.5-0.75 µg/kg/dk'lık intravenöz infüzyonu takiben milrinonun dağılım hacmi, yaş grupları arasında anlamlı bir değişiklik olmadan, 0.35-0.9 lt/kg arasındadır. Çok erken doğmuş bebeklere doğumdan sonra düşük sistemi çıkışı önlemek için uygulanan 0.5 µg/kg/dk intravenöz infüzyonu takiben milrinonun dağılım hacmi yaklaşık olarak 0.5 litre/kg'dır.

Birçok farmokokinetik çalışma, pediyatrik populasyonda klerensin artan yaş ile birlikte arttığını göstermiştir. İnfantların klerensi (3.4-3.8 ml/kg/dk) çocuklarınkinden (5.9-6.7 ml/kg/dk) önemli ölçüde daha düşüktür. Yenidoğanlarda milrinon klerensi yaklaşık olarak 1.64 ml/kg/dk ; preterm infantlarda ise klerens daha düşüktür (0.64 ml/kg/dk).

Milrinonun ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü infantlarda ve çocuklarda 2-4 saat ve preterm bebeklerde 10 saattir.

Pediyatrik hastalarda, farmakodinamik etkinliğin eşik değerinin üzerinde değer elde etmek için milrinonun optimum dozu yetişkinlere göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır; ancak preterm bebeklerde farmakodinamik etkinliğin eşik değerinin üzerinde değer elde etmek için uygulanması gereken optimum doz çocuklardakine göre daha düşüktür.

Patent duktus arteriyoz :Milrinon böbrek yoluyla atılır ve ekstraselüler boşluk ile sınırlı olan dağılım hacmi vardır.Bur durum, patent duktus arteriyoz ile ilişkili olan aşırı sıvı ve hemodinamik değişikliklerin Milrinon'un dağılımı ve atılımı üzerinde etkisi olduğunu gösterir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Juvenil Hayvanlar:PDE 3 inhibitörlerin duktus-genişleten etkileriniyakın dönem sıçan yavrularında ve onların diferansiyel etkilerini yakın dönem preterm fetal sıçanlarda açıklamak için bir klinik öncesi çalışma yürütülmüştür.Milrinon ile postnatal duktus dilatasyonu 3 dozda çalışılmıştır (10.1 ve 0.1 mg/kg).Milrinon'un dilatör etkisi, İndometazi ile daraltılan fetal duktusa, milrinonun (10.1 ve 0.1 mg/ kg) ve indometazinin (10 mg/kg) D21 (yakın dönem) ve D19 (preterm) anne sıçana eş zamanlı olarak uygulanması ile çalışılmıştır.Bu invivo çalışma, Milrinon'un fetal ve postnatal daraltılmış duktus arteriyozun doza-bağımlı dilatasyonunu başlattığını göstermiştir.Enjeksiyon ile uygulanan doğumdan hemen sonra uygulanmasının dilatör etkilerini doğumdan 1 saat sonra uygulanmasına kıyasla daha potent olduğu görülmüştür.Ayrıca bu çalışma olgun olmayan duktus arteriyozun olgun duktus arteriyoza göre milrinona daha duyarlı olduğunu göstermiştir(Bölüm 4.2,4.4,4.8 ve 5.2' ye bakınız.).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit

Susuz dekstroze (glukoz)

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Karışım da çökeltili oluşacağından KARDİYOMİL içeren intravenöz enjeksiyon hatlarına furosemid veya bumetanid uygulanmamalıdır. İntravenöz infüzyonla uygulamada seyreltme için sodyum bikarbonat kullanılmamalıdır.

KARDİYOMİL enjeksiyonuna başka ilaçlar karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

İnfüzyonluk solüsyonlar; tavsiye edilen %0.45 sodyum klorür, % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroz ile seyreltilerek 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız, dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz Tip I cam ampullerde 10 ml çözelti - 1 adet ampul /kutu.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İlaç görsel olarak incelenmeli, partiküler madde içeren veya renklenmiş çözeltiler kullanılmamalıdır.

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: HAVER ECZA DEPOSU A.Ş.

Adresi: ESENŞEHİR MAH. HASEKİ SOK. NO:20 34776 ÜMRANIYE/İSTANBUL

Tel: (0216) 324 38 38

Faks: (0216) 317 04 98

E-mail: info@haverecza.com

8. RUHSAT NUMARASI

2016/499

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.06.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ