

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİLRİCOR 10 mg/10 ml İ.V. Enjeksiyon/İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

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

MİLRİCOR 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

MİLRİCOR'un 200µg/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.

MİLRİCOR enjeksiyon dozu	İnfüzyon hızı
(µg /kg/dk)	(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 MİLRİCOR'un terminal eliminasyon yarı ömrü nün önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği klinik olarak kanıtlanmış olan hastalarda yükleme dozu etkili değildir fakat MİLRİCOR'un aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde kullanılması önerilir:

Kreatinin klirensi (ml/dk/1.73m²)	MİLRİCOR 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:

Çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlarda güvenlik ve etkinliği kanıtlanmış değildir. MİLRİCOR yalnızca potansiyel yararları potansiyel risklerden daha fazla ise kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- MİLRİCOR, 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 sonra, hastanın güvenlik ve etkinliği sağlanıncaya kadar MİLRİCOR'un, kullanılması önerilmez.

MİLRİCOR'la tedavi esnasında; kan basıncının, kalp atım hızının, klinik durumun, elektro-kardiyogramın, sıvı dengesinin, elektrolitler ve böbrek fonksiyonun (örneğin serum kreatinin) dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

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

MİLRİCOR 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, MİLRİCOR 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. MİLRİCOR alan hastalar infüzyon esnasında yakından takip edilmeli ve aritmi geliştiği takdirde infüzyon sonlandırılmalıdır.

Vazodilatör etkisinden dolayı milrinon hipotansiyona neden olabilir, bu yüzden MİLRİCOR 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, MİLRİCOR 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, MİLRİCOR’la tedaviye başlamadan evvel veya uygulama esnasında potasyum desteği ile hipokalemi düzeltilmelidir.

MİLRİCOR enjeksiyonunda infüzyon bölgesinde reaksiyon vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8, İstenmeyen etkiler). Sonuç olarak, muhtemel bir ektravazasyon 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 Popölasyon:

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

Yenidoğanlarda, MİLRİCOR 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, kap 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 popölasyonda 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. Pediatrik 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 pediatrik 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).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karışımında çökeltili oluşacağından MİLRİCOR 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 MİLRİCOR 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 diüzeze 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)

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

Üreme yeteneği / Fertilite

MİLRİCOR 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 MİLRİCOR 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: Hemoglobin konsantrasyonu ve kırmızı kan hücresi sayısında azalma.

*Bebeklerde ve çocuklarda, trombositopeni riski infüzyon süresi ile birlikte önemli ölçüde artmıştır.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Genellikle orta hafif şiddette baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Tremor.

Kardiyak hastalıkları

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.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Bronkospazm

Hepato-bilier hastalıkları

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:

Çok seyrek: Anafilaktik şok.

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

Pediyatrik Populasyon:

Sinir Sistemi Hastalıkları

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

Konjenital, Familial 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 populasyon için uzun süreli güvenilirlik verileri henüz mevcut değildir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

MİLRİCOR'un intravenöz aşırı dozu, hipotansiyon (çünkü vazodilatatör etkisi vardır) ve kardiyak aritmiye neden olabilir. Bunlar oluşmuşsa MİLRİCOR'un 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, katekolaminkler 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Dağılım:

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalara, MİLRİCOR'un 12,5 µg/kg- 125 µg/ kg intravenöz enjeksiyonunu takiben; dağılımı 0,38 litre/kg'dır, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2.3 saat ve klirensi 0.13litre/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: 24 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.

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

Biyotransformasyon:

5 metaboliti vardır fakat O-glukuronid metaboliti biyotrasformasyonun 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

KÜB'e eklenecek prelinik veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit

Susuz dekstroz (glukoz)

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Karışımında çökelti oluşacağından MİLRİCOR içeren intravenöz enjeksiyon hatlarına Furosemid veya bumetanid uygulanmamalıdır. İntravenöz infüzyonla uygulamada seyreltme için sodyum bikarbonat kullanılmamalıdır.

MİLRİCOR 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

VEM İLAÇ San. ve Tic. Ltd. Şti.

Cinnah Caddesi Yeşilyurt Sokak No: 3/2 Çankaya – ANKARA

Tel: (0312) 427 435 57-58

Faks: (0312) 427 43 59

8. RUHSAT NUMARASI

248/18

İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi: