

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİLODİL 10 mg/10 ml I.V. enjeksiyonluk /infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Dekstroz Anhidrat.....51,71 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.*

y.m.*:yeterli miktarda

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril enjeksiyon/infüzyon için çözelti

Berrak, renksiz-soluk sarı, partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

MİLODİL, pediyatrik popülasyonda, klasik idame tedavisine (glikozidler, diüretikler, vazodilatörler, ve/veya ADE inhibitörlerine) yanıt vermeyen şiddetli konjestif kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavisinde (en fazla 35 saat) ve kalp cerrahisi sonrası düşük kardiyak çıkış (output) 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, MİLODİL'in önce 10 dakikalık sürede 50 mcg/kg yükleme dozu verilmelidir, ardından hemodinamik ve klinik yanıtı göre, sürekli infüzyon şeklinde, 0,375 mcg/kg/dk. ve 0,750 mc/kg/dk. dozla devam edilmelidir. Toplam doz 1 ,13 mg/kg/gün'ü geçmemelidir.

MİLODİL'in 200 mcg/ml'lik infüzyonluk çözeltisini 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.

MİLODİL enjeksiyon dozu (mcg/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

Çözeltilerin 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 milrinonun terminal eliminasyon yarı ömrünün önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği klinik olarak kanıtlanmış olan hastalarda yükleme dozu etkili değildir fakat MİLODİL'in aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde kullanılması önerilir:

Kreatinin klerensi (ml/dk/1,73m²)	MİLODİL enjeksiyon dozu (mcg/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 yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Yayınlanan çalışmalarda infantlar ve çocuklar için seçilen dozlar:

- İntravenöz yükleme dozu: 30-60 dakika boyunca uygulanan 50-75 mcg/kg'dır.
- İntravenöz sürekli infüzyon: Hemodinamik yanıtı ve olası yan etkilerin başlamasına göre en fazla 35 saatlik bir süre boyunca 0,25-0,75 mcg/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 mcg/kg yükleme dozu ve onu takiben 35 saat boyunca uygulanan 0,75 mcg/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 pediyatrik 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).

Geriyatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- MİLODİL, 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, güvenlilik ve etkililik sağlanıncaya kadar MİLODİL'in, kullanılması önerilmez.

MİLODİL'le tedavi esnasında; kan basıncının, kalp atım hızının, klinik durumun, elektrokardiyogramın, 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 MİLODİL, obstrüksiyonun cerrahi olarak rahatlatılması yerine kullanılmamalıdır. Bu koşullarda, MİLODİL gibi inotropik/vazodilatör özeliğinde olan bir ilaç kan akış tıkanıklığını arttırabilir.

Milrinon 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 iletişimde az miktarda artışa neden olduğundan, atriyal çarpıntı/fibrilasyon kontrolü yapılmayan hastalarda, ventriküler cevap verme hızında artış olma ihtimali vardır. Bu nedenle, MİLODİL 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. MİLODİL alan hastalar infüzyon esnasında yakından takip edilmeli ve aritmi geliştiği takdirde infüzyon sonlandırılmalıdır.

Vazodilatör etkisinden dolayı milrinon hipotansiyona neden olabilir, bu yüzden MİLODİL 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, MİLODİL 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, MİLODİL’le tedaviye başlamadan önce veya uygulama esnasında potasyum desteği ile hipokalemi düzeltilmelidir.

Milrinon enjeksiyonunda infüzyon bölgesinde reaksiyon vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Sonuç olarak, muhtemel bir ekstrasvazyon 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 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, MİLODİL 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 pediatrik hastalarda, milrinon klerensinde belirgin azalma ve klinik olarak önemli yan etkilerin olduğunu ortaya koyar. Fakat pediatrik hastalarda, dozun hangi spesifik kreatinin klerensinde ayarlanması gerektiği henüz belli değildir. Bu nedenle, milrinon kullanımı bu popülasyonda önerilmemektedir (Bakınız Bölüm 4.2).

Pediatrik hastalarda milrinon kullanımına hasta hemodinamik açıdan stabil ise başlanmalıdır.

Milrinon trombositopeniye neden olabileceğinden, intraventriküler hemoraji riski olan yenidoğanlarda (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 milrinonun pediatrik hastalarda duktus arteriyozunun kapanmasını yavaşlattığı görülmüştür. Bu nedenle, eğer patent duktus arteriyozu olan veya olma riski olan preterm veya term infantlarda milrinonun kullanımı isteniyorsa, terapötik gerekler potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir. (Bölüm 4.2, 4.8, 5.2 ve 5.3'e bakınız).

MİLODİL her dozda (10 ml) 0.5 g dekstroz (glukoz) içerir. Bu yüzden glukozu bağlı herhangi bir etki oluşması beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karışımında çökelti oluşacağından MİLODİL içeren intravenöz enjeksiyon hatlarına furosemid veya bumetanid uygulanmamalıdır.

İntravenöz infüzyonla uygulamada seyreltme için sodyum bikarbonat kullanılmamalıdır.

Kalsiyum kanal blokörleri ile teorik bir potansiyel etkileşim var olmasına rağmen bugüne

kadar klinik olarak anlamlı bir etkileşim için hiçbir kanıt yoktur.

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

Uyumlu oldukları tespit edilmiş ilaçlarda dahil MİLODİL 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 diürece bağlı potasyum kaybı, dijitalleştirilmiş hastalarda aritmiye önceden hazırlayabilir. Bu nedenle, milrinon kullanımı öncesinde veya sırasında hipokalemi, potasyum takviyesi ile düzeltilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MİLODİL ile çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda çalışma yapılmamıştır.

MİLODİL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

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).

Gebelik sırasında ancak risk/fayda oranı tartılarak kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Milrinon insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Milrinon süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MİLODİL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MİLODİL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilitite

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

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler MİLODİL 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 ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni*

Bilinmiyor: Hemogloblin konsantrasyonu ve/veya 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. (Bölüm 4.4'e bakınız.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Sinir sistemi hastalıkları

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 milrinonun 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 hastalıkları 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.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği (hipotansiyona sekonder)

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: İnfüzyon bölgesi reaksiyonu.

Pediyatrik popülasyon:

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İntraventriküler kanama (Bölüm 4.4'e bakınız).

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar

Bilinmiyor: Patent duktus arteriyoz^{***} (Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.3'e bakınız)

^{***}Patent duktus arteriyozun kritik 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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

MİLODİL'in intravenöz aşırı dozu, hipotansiyon (çünkü vazodilatatör etkisi vardır) ve kardiyak aritmiye neden olabilir. Bunlar oluşmuşsa MİLODİL'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, pozitif inotrop ve vazodilatatördür. 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 nodunun iletiminin hafif artmasını sağlar, ancak başka önemli elektro-fizyolojik etkisi yoktur.

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 düzeltme eşlik eder.

Pediyatrik popülasyon

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 mcg/kg yükleme dozu ve onu takiben 35 saate kadar 0,25-0,75 mcg/kg/dakika sürekli intravenöz infüzyondur. Bu çalışmalarda, milrinon ile kardiyak outputta artış, kardiyak dolum basıncında azalma, kalp hızında ve miyokardial oksijen tüketiminde küçük değişiklikler ile sistemik ve pulmoner vasküler dirençte azalma gözlenmiştir.

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

Bazı çalışmalarda, milrinonun pediatrik kullanımı, nonhiperdinamik septik şoku olan hastalarda, (Barton ve arkadaşları, 1996; Lindsay ve arkadaşları, 1998); Fallot onarımının tetolojisinden sonra milrinonun post-by pass pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkisi (Chu ve arkadaşları, 2000); Fanton tipinde prosedürden sonra nitrik oksidin ve milrinonun pulmoner dolaşım üzerindeki kombine etkisi (Cai ve arkadaşları, 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, milrinonun 12,5-125 mcg/kg intravenöz enjeksiyonunu takiben; dağılım hacmi 0,38 litre/kg/saattir, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2,3 saat ve klerensi 0,13 litre/kg/saattir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalara 0,2-0,7 mcg/kg/dakika intravenöz infüzyonunu takiben; dağılım hacmi 0,45 litre/kg, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2,4 saat ve klerensi 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.

Milrinonun yaklaşık %70'nin (denge diyalizi tarafından) insan plazma proteinine bağlandığı gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Oral uygulanan milrinonun 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. Milrinonun ortalama renal klerensi yaklaşık 0,3 litre/dk'dır, bu aktif salgının göstergesidir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

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 çocuklarda yetişkinlere göre daha düşüktür. Renal fonksiyonları normal olan pediyatrik popülasyonda 6-12 saatlik 0,5-0,75 mcg/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 mcg/kg/dk'lık

intravenöz infüzyonu takiben milrinonun dağılım hacmi, yaş grupları arasında anlamlı bir değişiklik olmadan, 0,35-0,9 litre/kg arasındadır. Çok erken doğmuş bebeklere doğumdan sonra düşük sistemik çıkışı önlemek için uygulanan 0,5 mcg/kg/dk intravenöz infüzyonu takiben milrinonun dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,5 litre/kg'dır.

Birçok farmakokinetik çalışma, pediyatrik popülasyonda klerensin artan yaş ile birlikte arttığını göstermiştir. İnfantların klerensi (3,4-3,8 ml/kg/dk) çocuklarınkinden (5,9-6,7 ml/kg/dakika) önemli ölçüde daha düşüktür. Yenidoğanlarda milrinonun 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 infantlarda 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 böbrekler yoluyla atılır ve ekstraselüler boşluk ile sınırlı olan dağılım hacmi vardır. Bu durum, patent duktus arteriyoz ile ilişkili olan aşırı sıvı ve hemodinamik değişikliklerin milrinonun dağılımı ve atılımı üzerinde etkisi olduğunu gösterir. (Bölüm 4.2, 4.4, 4.8 ve 5.3'e bakınız.)

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Juvenil hayvanlar:

PDE 3 inhibitörlerin duktus-genişleten etkilerini yakın dönem sıçan yavrularında ve onların diferansiyel etkilerini yakın dönem ve 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). Milrinonun dilatör etkisi, indometazin 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 *in vivo* çalışma, milrinonun fetal ve postnatal daralmış duktus arteriyozun doza-bağımlı dilatasyonunu başlattığını göstermiştir. Enjeksiyon ile uygulanan doğumdan hemen sonra uygulanmasının dilatör etkilerinin 14 doğumdan 1 saat sonra uygulanmasına kıyasla daha potent olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışma olgun olmayan duktus arteriyozun olgun duktus arteriyozu 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

S-Laktik asit (%90) (pH ayarlayıcısı olarak)

Dekstroz anhidrat

Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcısı olarak)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Karışımında ökelti oluşacağından MİLODİL içeren intravenöz enjeksiyon hatlarına furosemid veya bumetanid uygulanmamalıdır. İntrevenöz infüzyonla uygulamada seyreltme için sodyum bikarbonat kullanılmamalıdır.

MİLODİL enjeksiyonuna başka ilaçlar karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

%0,45 sodyum klorür, %0,9 sodyum klorür veya %5 dekstrozu ile seyreltilerek hazırlanan infüzyonluk çözeltiler 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız, dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ml çözelti içeren 10 ml'lik tip 1 renksiz cam ampullerde - 1 adet ampul /kutu.

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

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

TURKTIPSAN SAĞLIK TURİZM EĞİTİM VE TİC A.Ş.

AKYURT/ANKARA

Tel: 0 312 844 15 08

e-posta: turktipsan@hs01.kep.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2023/141

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

-

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-