

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MILRINONA RICHET®
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV e Infusión IV
Fortaleza:	1 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante, país:	LABORATORIOS RICHET S.A., Buenos Aires, Argentina.
Número de Registro Sanitario:	M-15-092-C01
Fecha de Inscripción:	26 de julio de 2015.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Milrinona	1,00 mg
Dextrosa	51,7 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ° C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Milrinona Richet está indicado para el tratamiento intravenoso, a corto plazo, de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Contraindicaciones:

Milrinona Richet está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la Milrinona.

Precauciones:

Se han demostrado arritmias supraventriculares y ventriculares en la población de alto riesgo tratada. En algunos pacientes, las inyecciones de Milrinona han implicado un aumento de la ectopía ventricular, incluyendo taquicardia ventricular no sostenida. El potencial arritmogénico, de por sí presente en la insuficiencia cardíaca congestiva, puede ser incrementado por varios medicamentos o combinaciones de ellos. Los pacientes que reciben Milrinona deberán ser cuidadosamente monitoreados durante la infusión (frecuencia cardíaca, status clínico, electrocardiograma, balance de líquidos, electrolitos y función renal).

La Milrinona produce un ligero acortamiento del tiempo de conducción nodal AV, mostrando poseer el potencial para aumentar la velocidad de respuesta ventricular en los pacientes con fibrilación/flutter no controlados. En estos pacientes se deben considerar la digitalización previa o el tratamiento con otros agentes que prolonguen la conducción A-V. Milrinona Richet puede inducir hipotensión como consecuencia de su acción vasodilatadora.

Durante la terapia con Milrinona, la presión arterial y la frecuencia cardíaca deben ser monitoreadas y la velocidad de infusión deberá ser reducida o habrá que suspenderla en los pacientes que muestran descensos excesivos de la presión arterial.

Si existe la sospecha que una potente terapia diurética previa pudiera haber causado reducciones significativas en la presión de llenado cardíaco, Milrinona deberá ser administrada con precaución, monitoreando la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la sintomatología clínica.

No hay experiencia en estudios controlados con infusiones de Milrinona por un tiempo mayor a las 48 horas. Han sido reportados casos de reacciones en el sitio de infusión con el tratamiento endovenoso con Milrinona. En consecuencia, se debe mantener un monitoreo cuidadoso del sitio de infusión para evitar una posible extravasación.

Uso pediátrico:

La eficacia y la tolerancia en niños y adolescentes (menores de 18 años) no han sido establecidas en niños. Milrinona sólo debe ser utilizado si los potenciales beneficios superan los potenciales riesgos.

Uso en pacientes de edad avanzada:

No hay recomendaciones posológicas especiales para los pacientes de edad avanzada.

El 90 % de todos los pacientes que han recibido Milrinona en estudios clínicos estaban dentro de un rango de edad media de 61 años. En todos los grupos etarios, los pacientes han demostrado respuestas clínicas y estadísticas significativas. No se han observado efectos relacionados con la edad en la incidencia de reacciones adversas.

Los estudios farmacocinéticos controlados no han revelado ningún efecto relacionado con la edad sobre la distribución y eliminación de Milrinona.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En algunos pacientes, las inyecciones de Milrinona han implicado un aumento de la ectopía ventricular, incluyendo taquicardia ventricular no sostenida. Los pacientes que reciben Milrinona deben ser estrechamente monitoreados durante la infusión.

En pacientes con enfermedad obstructiva grave de la válvula aórtica o pulmonar o estenosis sub-aórtica hipertrófica, no debe usarse Milrinona en vez de la corrección quirúrgica de las mismas. Como otros agentes inotrópicos, puede agravar la obstrucción de la eyección en estas condiciones.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes en la fase aguda post infarto de miocardio. El uso de Milrinona en este contexto no está recomendado ya que puede generar un aumento indeseable en el consumo miocárdico de oxígeno en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Líquidos y electrolitos: Los cambios en los líquidos y los electrolitos y la función renal deberán ser cuidadosamente monitoreados durante la terapia con Milrinona. La mejora del rendimiento cardíaco, con la diuresis resultante, puede necesitar la reducción de la dosis de diurético. La pérdida de potasio, debida a una diuresis excesiva, puede predisponer a arritmias a los pacientes bajo tratamiento con digital. Por consiguiente, la hipokalemia debe ser corregida administrando un suplemento de potasio antes o durante del uso de Milrinona.

Efectos indeseables:

Muy comúnmente: > 1/10

Comúnmente: [$> 1/100$; $< 1/101$]

Ocasionalmente: [$> 1/1.000$; $< 1/1.001$]

Raramente: [$1/10.000$; $< 1/10.001$]

Muy raramente: $< 1/10.000$

Efectos en el sistema sanguíneo y linfático:

Ocasionalmente trombocitopenia.

Efectos en metabolismo y nutrición:

Ocasionalmente hipokalemia.

Efectos en el SNC:

Comúnmente: actividad ectópica ventricular, taquicardia ventricular no sostenida y taquicardia ventricular sostenida, arritmia supraventricular, hipotensión.

Ocasionalmente: fibrilación ventricular, dolor torácico/angina. Muy raramente: torsión de puntas.

No se ha establecido la relación entre la incidencia arritmias supraventricular o ventriculares y el nivel en plasma de Milrinona. Las arritmias mortales están generalmente asociadas con factores de riesgo subyacentes tales como arritmias preexistentes, anomalías metabólicas (por ejemplo hipokalemia), elevados niveles de digoxina o inserción de catéter.

Efectos en el sistema respiratorio:

Muy raramente broncoespasmo

Trastornos hepatobiliares:

Muy raramente pruebas de función hepática alteradas.

Efectos en la piel y el TCS:

Muy raramente reacciones cutáneas como rash.

Alteraciones generales y del sitio de administración:

Reacción en el sitio de infusión, muy raramente shock anafiláctico.

Posología y modo de administración:

Milrinona deberá ser administrado a una dosis de carga seguida de una infusión continua (dosis de mantenimiento) según las siguientes pautas:

Dosis de carga:

50 µg/kg: Administrar lentamente durante 10 minutos.

El siguiente cuadro muestra la dosis de carga en mililitros (mL) de Milrinona Richet (1 mg/mL) por kg de peso corporal del paciente.

Peso corporal del paciente (Kg)										
Kg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
mL	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0

La dosis de carga puede ser administrada sin diluir, pero diluyéndose a un volumen total de 10 o 20 mL puede facilitarse la visualización de la velocidad de inyección (ver dosis de mantenimiento para diluyentes).

Dosis de mantenimiento:

La solución de Milrinona extraída de los frascos ampolla, deberá ser diluída antes de administrar la dosis de mantenimiento. Los diluyentes que pueden usarse:

Cloruro de sodio inyectable al 0.9 %, o dextrosa inyectable al 5 %.

La solución deberá ser utilizada dentro de 6 horas desde su preparación.

El cuadro siguiente muestra el volumen de diluyente en mililitros (mL) que debe ser usado para lograr las concentraciones recomendadas para la infusión (100 µg/mL, 150 µg/mL o 200 µg/mL y los volúmenes totales resultantes.

Concentración de infusión (µg/mL)	de deseada	Milrinona Richet 1mg/mL	Diluyente (mL)	Volumen Total (mL)
100		10	90.0	100.0
100		20	180.0	200.0
150		10	56.7	66.7
150		20	113.0	133.0
200		10	40.0	50.0
200		20	80.0	100.0

La velocidad de infusión deberá ser ajustada según la respuesta hemodinámica y clínica.

Los pacientes deberán ser estrechamente monitoreados. En estudios clínicos controlados, la mayoría de los pacientes mostraron un cambio del estado hemodinámico que se hizo evidente con aumento del débito cardíaco y reducción de la presión capilar pulmonar.

Nota: Ver "Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal". La posología puede ser graduada para un máximo efecto hemodinámico y no deberá exceder de 1.13 mg/kg/día.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente.

La dosis de mantenimiento en mL/h por peso corporal del paciente en (kg), puede determinarse en relación con una de las tres tablas siguientes:

Milrinona Richet: Velocidad de infusión (mL/h) usando una concentración de 100 µg/mL:

Dosis de mantenimiento (µg/mL)	Peso corporal del paciente (Kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0.375	6.8	9.0	11.3	13.5	15.8	18.0	20.3	22.5	24.8	27.0
0.400	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0	26.4	28.8
0.500	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0	33.0	36.0
0.600	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0	39.6	43.2
0.700	12.6	16.8	21.0	25.2	29.4	33.6	37.8	42.0	46.2	50.4
0.750	13.5	18.0	22.5	27.0	31.5	36.0	40.5	45.0	49.5	54.0

Milrinona Richet: Velocidad de infusión (mL/h) usando una concentración de 150 µg/mL:

Dosis de mantenimiento (µg/mL)	Peso corporal del paciente (Kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0.375	3.4	4.5	5.6	6.8	7.9	9.0	10.1	11.3	12.4	13.5
0.400	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0	13.2	14.4
0.500	4.5	6.0	7.5	9.0	10.5	12.0	13.5	15.0	16.5	18.0
0.600	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0	19.8	21.5
0.700	6.3	8.4	10.5	12.6	14.7	16.8	18.9	21.0	23.1	25.2
0.750	6.8	9.0	11.3	13.5	15.8	18.0	20.3	22.5	24.8	27.0

Cuando se administra Milrinona Richet en infusión continua, es aconsejable utilizar un dispositivo de infusión electrónico calibrado.

Los medicamentos intravenosos deben ser inspeccionados visualmente y no deben utilizarse si presentan partículas extrañas o decoloración.

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Los datos obtenidos de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina = 0 a 30 mL/min) pero sin insuficiencia cardíaca congestiva, han demostrado que la presencia de insuficiencia renal incrementa significativamente la vida media de eliminación terminal de Milrinona. Puede ser necesario disminuir la velocidad de infusión en los pacientes con insuficiencia renal. Para los pacientes con evidencia clínica de insuficiencia renal, puede regularse la velocidad de infusión recomendada según el siguiente cuadro:

Depuración de la Creatinina (mL/min/1.73 m ²)	Velocidad de infusión (µg/kg/mL)
5	0.20
10	0.23
20	0.28
30	0.33
40	0.38
50	0.43

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han observado manifestaciones clínicas desfavorables en la limitada experiencia con pacientes en los que se usó Milrinona concomitantemente con los siguientes

medicamentos: glucósidos de la digital, lidocaína, quinidina, hidralazina, prazosin, dinitrato de isosorbide, nitroglicerina, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, captopril, heparina, warfarina, diazepam, insulina y suplementos de potasio.

Interacciones químicas:

Hay una interacción química inmediata que se hace evidente por la formación de un precipitado cuando la furosemida es inyectada en la vía intravenosa de una infusión de Milrinona. En consecuencia, la furosemida no debe ser administrada en vías de infusión venosa que contengan Milrinona.

Milrinona Richet no debe ser diluido en infusiones de bicarbonato de sodio.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo de categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Milrinona solo podrá ser utilizado durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Debe procederse con prudencia cuando se administra Milrinona a mujeres que amamantan, ya que no se sabe si este producto es excretado en leche materna.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Síntomas: altas dosis de Milrinona lactato puede inducir hipotensión y arritmia cardíaca.

Tratamiento: la administración de Milrinona deberá ser reducida o temporalmente discontinuada hasta que la condición del paciente se estabilice. No se conoce un antídoto específico, pero deberán adoptarse medidas generales de soporte - circulatorio. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital o Centro de toxicología más cercano.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: C01CE02

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, Estimulantes cardíacos excl. Glucósidos cardíacos, Inhibidores de la fosfodiesterasa

Milrinona asocia propiedades inotrópicas positivas y una acción vasodilatadora directa, además de una pequeña actividad cronotrópica diferente en estructura y en modo de acción en relación a los glucósidos de digital o las catecolaminas.

Milrinona, a concentraciones inotrópicas y vasodilatadoras pertinentes, es un inhibidor selectivo de la fracción III de la isoenzima fosfodiesterasa de AMPc en el músculo cardíaco y vascular. Esta acción inhibitoria es compatible tanto con los aumentos, mediados por el AMPc del calcio ionizado intracelular y de la fuerza contráctil del músculo cardíaco, como la fosforilación de la proteína contráctil dependiente del AMPc y la relajación del músculo vascular. Evidencia experimental complementaria indica que la Milrinona no es un agonista beta adrenérgico ni inhibe la actividad de la sodio potasio ATPasa, como lo hacen otros glucósidos de la digital.

Los estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva han mostrado que la Milrinona produce aumentos de la tasa máxima de incremento de la presión ventricular izquierda, relacionados con la dosis y la concentración plasmática del medicamento. Los estudios en sujetos normales han mostrado que la Milrinona produce aumentos de la tasa máxima de incremento de la presión ventricular izquierda, relacionados con la dosis y con la concentración plasmática del medicamento. Los estudios en sujetos normales han mostrado que la Milrinona produce aumentos en la pendiente de la relación presión – volumen ventricular izquierda, indicando un efecto inotrópico directo del medicamento. Este medicamento también produce aumentos, relacionados con una dosis y con la concentración plasmática del flujo sanguíneo del antebrazo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, indicando una actividad vasodilatadora arterial directa. Ambos efectos, tanto el inotrópico como el vasodilatador, han sido observados en el rango terapéutico de las concentraciones plasmáticas de Milrinona de 100 ng/mL. Además de

aumentar la contractilidad miocárdica, este activo mejora la función diastólica, demostrado por el mejoramiento de la relajación ventricular izquierda.

Farmacodinamia:

Los pacientes con función miocárdica disminuida, la Milrinona produjo un rápido aumento del rendimiento cardíaco y reducciones en la presión capilar pulmonar y en la resistencia vascular, sin aumento significativo de la frecuencia cardíaca o del consumo de oxígeno por el miocardio. Estas respuestas hemodinámicas se relacionan con la dosis y con la concentración plasmática de Milrinona. La respuesta hemodinámica durante la terapia intravenosa con Milrinona fue acompañada por una mejoría clínica sintomática, como lo determinaron los cambios en la clasificación de la New Heart Association. La gran mayoría de pacientes experimentó cambios en la función hemodinámica dentro de los 5 a 15 minutos siguientes al inicio del tratamiento.

En estudios de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cuando este activo fue administrado como inyección de carga seguida por una infusión de mantenimiento, produjo aumentos medios iniciales significativos del índice cardíaco de 25 %, 38 % y 42 %, con regímenes posológicos respectivos de 37.5 µg/kg/ 0.375 µg/kg/min, 50 µg/kg/ 0.50 µg/kg/min y 75 µg/kg/ 0.75 µg/kg/min. En el mismo rango de inyecciones de carga y perfusiones de mantenimiento, la presión capilar pulmonar se redujo significativamente en 20%, 23% y 36% respectivamente, mientras que la resistencia vascular sistémica se redujo significativamente en 17%, 21% y 37%. La frecuencia cardíaca se mantuvo generalmente sin variaciones (aumentos de 3.3 y 10 %, respectivamente). La presión arterial media cayó hasta un 5 % con los dos regímenes posológicos más leves, pero en 17 % con la dosis más alta. Los pacientes evaluados durante 48 horas mantuvieron las respuestas de la función hemodinámica, sin evidencia de disminución de la respuesta (taquifilaxia). Un menor número de pacientes recibieron perfusiones de Milrinona durante períodos de hasta 72 horas sin evidencia de taquifilaxia.

La duración del tratamiento debe depender de la respuesta del paciente. Los pacientes han sido mantenidos por perfusiones de Milrinona hasta por 5 días. Milrinona tiene un efecto inotrópico favorable en los pacientes completamente digitalizados sin causar signos de toxicidad glucosídica. Teóricamente, en casos de flutter/fibrilación auricular, es posible que Milrinona pueda aumentar la velocidad de respuesta ventricular, debido al ligero aumento de la conducción nodal AV que implica. En estos casos, deberá considerarse el tratamiento con digital antes de instaurar la terapia con Milrinona.

Se ha observado una mejoría de la función ventricular izquierda en los pacientes con enfermedad isquémica del corazón. La mejoría ocurrió sin inducir síntomas o signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica.

Las concentraciones plasmáticas de Milrinona en estado estacionario, después de alrededor de 6 a 12 horas de mantener una infusión invariable de 0.50 µg/kg/min son de aproximadamente de 200 ng/mL. Los efectos favorables, más cercanos al máximo, de Milrinona sobre rendimiento cardíaco y la presión capilar pulmonar han sido observados con concentraciones plasmáticas de Milrinona comprendidas entre 150 ng/mL y 250 ng/mL.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de la aplicación de inyecciones intravenosas de 12.5 µg/kg a 125 µg/kg en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la Milrinona tuvo un volumen de distribución de 0.38 litros/kg, una vida media de eliminación terminal promedio de 2.3 horas y una depuración de 0.13 litros/kg/h.

Después de la aplicación de perfusiones intravenosas de 0.20 µg/kg/min a 0.70 µg/kg/min en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el medicamento tuvo un volumen de distribución de alrededor de 0.45 litros/kg, una vida media de eliminación terminal promedio de 2.4 horas y una depuración de 0.14 litros/kg/h.

Estos parámetros farmacocinéticos no fueron dependientes de la dosis, y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo después de las inyecciones fue significativamente dependiente de la dosis.

Se han demostrado (por diálisis de equilibrio) que la Milrinona está unida en aproximadamente un 70 % a las proteínas plasmáticas en el ser humano.

La vía principal de excreción de Milrinona es la orina. La principal excreción urinaria de Milrinona administrado por vía oral, en el hombre, es la Milrinona (83 %) y su metabolito O-glucurónico (12 %)

La eliminación por vía urinaria, en sujetos normales, es rápida, aproximadamente el 60 % durante las dos primeras horas que siguen a la administración y aproximadamente el 90 % durante las primeras ocho horas después de recibir una dosis.

La depuración renal media de Milrinona es de aproximadamente 0.3 litros/min, lo que sugiere una excreción activa.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No se reportan.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2021.