

RESUMEN DE LAS CARACTERISITICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MILRINONA
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV e infusión IV
Fortaleza:	1 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 1 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Número de Registro Sanitario:	M-13-226-C01
Fecha de Inscripción:	13 de diciembre de 2013
Composición:	
Cada mL contiene:	
Milrinona	1,0 mg *
* Se adiciona un 5 % de exceso.	
Dextrosa anhidra	47,0 mg
Ácido láctico	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

MILRINONA está indicada en el tratamiento intravenoso, a corto plazo, de la insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, incluyendo estados de bajo gasto cardíaco posteriores a cirugía de corazón.

Contraindicaciones:

El lactato de milrinona no debe ser utilizado en sustitución de la cirugía en pacientes con enfermedad obstructiva severa, por enfermedad valvular aórtica o pulmonar, o por estenosis subaórtica hipertrófica.

Al igual que sucede con otros agentes inotrópicos, se puede agravar la obstrucción del flujo en la estenosis subaórtica hipertrófica.

Está contraindicado en aquellos pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones:

En pacientes de alto riesgo tratados con milrinona se han observado arritmias ventriculares y supraventriculares. En algunos pacientes el lactato de milrinona ha demostrado incrementar la ectopia ventricular, incluyendo la taquicardia ventricular no sostenida.

El potencial arritmogénico, presente en la insuficiencia cardíaca por sí misma, puede ser incrementado por múltiples fármacos solos o combinados. Los pacientes que sean tratados con MILRINONA deberán ser estrechamente monitoreados durante la infusión.

En pacientes con fibrilación/flutter auricular, MILRINONA puede incrementar la respuesta ventricular. En estos pacientes debe ser considerada la digitalización o tratamiento con otros agentes que prolonguen el tiempo de conducción del nodo AV.

En pacientes que muestren hipotensión excesiva durante la terapia con MILRINONA, la infusión se debe suspender hasta controlar la hipotensión; si es necesario, puede reiniciarse la infusión con una velocidad menor.

Si se sospecha que la terapia diurética vigorosa ha causado una disminución significativa en la presión de llenado cardíaco, se debe administrar con precaución MILRINONA, verificando constantemente la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y la sintomatología clínica.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Puede ocurrir isquemia o infarto del miocardio en pacientes que han sufrido una cirugía cardíaca, bajo estas circunstancias, el uso de MILRINONA es limitado.

Uso en infarto agudo del miocardio:

El uso de agentes inotrópicos durante la fase aguda del infarto del miocardio puede generar un incremento indeseable en MVO_2 . MILRINONA no incrementa el consumo de oxígeno (MVO_2) en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, no obstante hasta que no se gane en experiencias clínicas con este fármaco, no se recomienda su uso durante el infarto agudo o post/infarto de miocardio.

Efectos indeseables:

Cardiovasculares:

Fueron reportadas arritmias ventriculares en el 12,1 % de los pacientes recibiendo MILRINONA inyección: Actividad ectópica ventricular, 8,5 %; taquicardia ventricular no sostenida, 2,8 %; taquicardia ventricular sostenida 1 % y fibrilación ventricular, 0,2 %.

Los registros Holter han demostrado en algunos pacientes que la inyección de MILRINONA incrementa la arritmia ectópica ventricular, incluyendo la ectópica ventricular no sostenida. Son infrecuentes los tratamientos de por vida para arritmias y cuando se presentan han sido asociados con ciertos factores de base, los cuales pre/existían a la arritmia, anomalías metabólicas (ej. Hipocalcemia), niveles anormales de digoxina e inserción de catéteres.

Han sido reportados excepcionalmente casos de Torsades de pointes.

Han sido reportadas arritmias supraventriculares en 3,8 % de los pacientes que reciben lactato de milrinona.

La incidencia de estas arritmias, así como de las arritmias ventriculares, no está relacionada con la dosis o con los niveles plasmáticos de milrinona. No hay evidencia para un subgrupo de pacientes, lo cual es alto riesgo para arritmias ventriculares

Otros eventos adversos cardiovasculares incluyen hipotensión 2,9 % y dolor precordial o angina de pecho 1,2 %.

Sistema Nervioso Central:

Cefalea, de leve a moderada intensidad, ha sido reportada en el 2,9 % de los pacientes que reciben MILRINONA inyección.

Piel:

Reacciones cutáneas, tales como exantema, han sido observadas en menos del 0,1 % de los pacientes.

Hígado:

Ensayos funcionales anormales del hígado han sido observados en menos del 0,1 % de los pacientes.

Otros efectos:

Otras reacciones reportadas, todas con una incidencia menor que el 1 %, pero definitivamente no relacionadas con la administración de MILRINONA inyección incluyen hipocaliemia, tremor y trombocitopenia.

Muy raramente han ocurrido shock anafiláctico y broncoespasmo (menos del 0,01 %).

Efectos en ensayos de laboratorio:

Cambios en la creatinina sérica, así como en líquidos y electrolitos, deben ser manejados cuidadosamente durante la terapia con milrinona. La mejoría en el gasto cardíaco con la diuresis resultante puede requerir de reducción en la dosis del diurético.

La pérdida de potasio, debida a diuresis excesiva, puede predisponer a los pacientes digitalizados a arritmias; por lo que debe ser corregida la hipocaliemia con suplementos de potasio antes o durante el uso de MILRINONA.

Posología y modo de administración:

MILRINONA debe administrarse con una dosis de carga seguida de infusión continua (dosis de mantenimiento) de acuerdo a las siguientes orientaciones:

DOSIS DE CARGA:

50 µg/kg, administrada lentamente durante 10 minutos

La siguiente tabla muestra la dosis de carga (en mL) de MILRINONA (1 mg/mL) en función del peso del paciente (kg):

Peso del paciente en 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

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

No se han observado manifestaciones clínicas derivadas de la interacción farmacológica de MILRINONA con otros fármacos, como: glucósidos digitálicos, lidocaína, quinidina, hidralazina, prazosina, isosorbide, nitroglicerina, clortalidona, hidroclorotiacida, furosemida, espironolactona, captopril, heparina, warfarina, diazepam, insulina y suplementos de potasio. Cuando se inyecta furosemida en el mismo catéter de una infusión de lactato de milrinona hay una interacción química inmediata, la cual se hace evidente por la formación de un precipitado; por consiguiente, estos fármacos no deberán aplicarse en la misma solución o a través del mismo catéter o conducto.

La MILRINONA no debe diluirse en las soluciones de bicarbonato de sodio

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo:

Los estudios en animales no revelan evidencia de daño fetal u otros efectos de deterioro a la función reproductiva inducidos por la Milrinona, la seguridad en mujeres embarazadas aún no se ha establecido. Solamente debe ser usado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Lactancia:

Debe tenerse precaución de lactar cuando se administra MILRINONA inyección, hasta que no se conozca si la Milrinona no se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias.

No se reportan.

Sobredosis:

Altas dosis de MILRINONA pueden provocar hipotensión (por su efecto vasodilatador) y arritmia cardíaca.

Si ocurre sobre dosificación, la administración de MILRINONA debe ser suspendida temporalmente hasta que las condiciones del paciente se estabilicen.

No se conoce antídoto específico en caso de sobredosis, por lo que deberán tomarse medidas generales de soporte cardiorrespiratorio.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: C01CE02 Inhibidores de la fosfodiesterasa

MILRINONA es un agente inotrópico positivo y vasodilatador que posee poca actividad cronotrópica y es diferente en estructura y mecanismo de acción de los glucósidos digitálicos y las catecolaminas.

MILRINONA a concentraciones inotrópicas relevantes y vasorrelajantes es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III del AMP cíclico en el músculo cardíaco y vascular.

Esta acción inhibitoria está relacionada con incrementos en el calcio intracelular y de la fuerza contráctil del músculo cardíaco, dependientes del AMP cíclico, como la fosforilación y relajación de las proteínas contráctiles en el músculo vascular.

Evidencias experimentales indican que MILRINONA no es un agonista betaadrenérgico y tampoco inhibe la actividad de la trifosfatasa de adenosina como hacen los glucósidos digitálicos.

Estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva han mostrado que MILRINONA produce incrementos en la presión ventricular izquierda, relacionados con la dosis y las concentraciones plasmáticas. También produce incrementos en el flujo sanguíneo del antebrazo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, relacionados con la dosis, indicando una actividad vasodilatadora directa sobre las arterias.

Tanto el efecto inotrópico como el vasodilatador han sido observados en el plasma por encima del rango terapéutico a concentraciones de milrinona de 100 a 300 ng/ml.

Además al incremento en la contractilidad miocárdica, MILRINONA mejora la función diastólica, lo cual se hace evidente por la mejoría en la relajación diastólica del ventrículo izquierdo.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, metabolismo, biotransformación, eliminación).

Posterior a la inyección intravenosa en bolo de 12,5 a 125 µg/kg a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, milrinona tiene un volumen de distribución de 0,38 l/kg, un promedio de vida media de eliminación terminal de 2 a 3 horas y una depuración de 0,13 L/kg/hora.

Después de la infusión intravenosa de 0,20 a 0,70 µg/kg/min en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el medicamento tiene un volumen de distribución aproximado de 0,45 L/kg, un promedio de vida media de eliminación terminal de 2 a 4 horas y una depuración de 0,14 L/kg/hora. Estos parámetros farmacocinéticos no son dependientes de la dosis y el área bajo la curva de concentración de plasma contra tiempo seguida de las inyecciones fue significativamente dosis dependiente.

MILRINONA ha mostrado tener (equilibrada por diálisis) una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 70%.

La vía primaria de eliminación es la urinaria. Los principales productos de excreción son: milrinona (83 %) y su metabolito inactivo, el ortoglucorónido (12 %). La eliminación vía urinaria es rápida en sujetos normales, recuperándose 60 % de la dosis administrada dentro de las primeras 2 horas, alcanzándose 90 % a las 8 horas. El promedio de depuración renal de la milrinona es de aproximadamente 0,3 L/min, lo que indica una secreción activa.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, debida a una función miocárdica deprimida, la inyección de MILRINONA produce incrementos, relacionados con la concentración plasmática del fármaco, en el valor máximo de la presión ventricular izquierda y disminución en la presión capilar pulmonar en cuña. También genera una disminución en la resistencia vascular, ambos efectos acompañados de incrementos leves en la frecuencia cardíaca. No se incrementa el consumo de oxígeno del miocardio.

En estudio no controlado la mejoría hemodinámica durante la terapia intravenosa de MILRINONA fue acompañada por mejoría clínica sintomática, pero no fue evaluada en estudios clínicos controlados la habilidad de la Milrinona para atenuar los síntomas.

La mayoría de los pacientes experimentan una mejoría en la función hemodinámica dentro de los primeros 5 a 15 minutos de iniciada la terapia.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cuando se administra MILRINONA con una dosis de carga seguida por una infusión de mantenimiento, produce significativo incremento inicial en el promedio del índice cardíaco de 25, 38 y 42 % con 37,5 µg/kg/0,375 µg/kg/min ,

50 µg/kg/0,5 µg/kg/min y 75 µg/kg/0,75 µg/kg/min, respectivamente.

En estos mismos rangos de dosis de carga y de infusión de mantenimiento, la presión capilar pulmonar en cuña significativamente disminuye en 20, 23 y 36 % respectivamente. Mientras que la resistencia vascular sistémica disminuye significativamente en 17, 21 y 37 %.

En los dos primeros esquemas la presión arterial promedio disminuye 5 % y en la dosis mayor 17 %.

La evaluación de la función hemodinámica durante 48 horas muestra que la mejoría se mantiene sin evidencia de taquifilaxia. Algunos estudios realizados hasta por 72 horas muestran los mismos resultados.

La duración del tratamiento depende de la respuesta del paciente.

MILRINONA tiene un efecto inotrópico favorable en pacientes completamente digitalizados, sin causar signos de toxicidad glucosídica. Teóricamente, en casos de fibrilación/flutter auricular, es posible que MILRINONA pueda incrementar la respuesta ventricular a causa de un ligero incremento en la conducción del nodo AV. En estos casos, los digitálicos deben ser considerados antes de instituir la terapia con MILRINONA. Ha sido observada una mejoría en la función ventricular izquierda en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. La mejoría ha ocurrido sin que cause síntomas o signos electrocardiográficos de la isquemia del miocardio.

La concentración plasmática estable de milrinona, que se obtiene después de 6 a 12 horas de una infusión con dosis de mantenimiento de 0,50 µg/kg/min, es aproximadamente de 200 ng/mL. En el rango de concentración plasmática de 150 ng/mL a 250 ng/mL se observa el máximo efecto favorable de MILRINONA en el gasto cardíaco y en la presión capilar pulmonar en cuña.

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

Los bulbos de MILRINONA deben ser diluidos para la administración de la dosis de mantenimiento. Los diluyentes que pueden utilizarse son:

Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,45 %.

Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %.

Solución inyectable de glucosa al 5 %.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 30 de abril de 2019.