



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

MILRINONA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Estimulantes cardiacos, inhibidores de la fosfodiesterasa.

Código ATC: C01CE02

3.1. Farmacodinamia

Milrinona es un estimulante cardíaco que 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 adecuadas, es un inhibidor selectivo de la fracción III de la isoenzima fosfodiesterasa del AMPc en el músculo cardíaco y vascular. Esta acción inhibidora es compatible tanto con los aumentos, mediados por el AMPc y la relajación del músculo vascular. Evidencia experimental complementaria indica que Milrinona no es un agonista betaadrenérgico ni inhibe la actividad de la sodiopotasio ATPasa, como lo hacen los glucósidos de digital.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se ha mostrado que Milrinona produce aumentos de la tasa máxima de incremento de la presión ventricular izquierda, dicha actividad está relacionada con la dosis y con la concentración plasmática del medicamento. En voluntarios sanos, los estudios han mostrado que Milrinona produce aumentos en la pendiente de la relación presión-volumen ventricular izquierda, indicando un efecto inotrópico directo del medicamento.

La Milrinona también produce aumentos, relacionados con la dosis y con la concentración plasmática, del flujo sanguíneo del antebrazo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, indicando una actividad vasodilatadora arterial directa del medicamento. 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 a 300 ng/mL.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Además de aumentar la contractibilidad miocárdica, la Milrinona mejora la función diastólica, demostrado por el mejoramiento de la relajación diastólica ventricular izquierda.

En los pacientes con función miocárdica disminuida, 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 relacionaron 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 York Heart Association. La gran mayoría de los 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 la Milrinona fue administrada 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 mcg/Kg/min, 0,375 mcg/Kg/min, 50 mcg/Kg/min, 0,50 mcg/Kg/min, 75 mcg/Kg/min, 0,75 mcg/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 en 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. Pacientes han sido mantenidos con perfusiones de milrinona hasta por 5 días.

La 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 la milrinona pueda aumentar la velocidad de respuesta ventricular, debido al ligero aumento de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 mcg/Kg/min, son aproximadamente de 200 ng/ml. Los efectos favorables, más cercanos al máximo, de milrinona sobre el rendimiento cardíaco y la presión capilar pulmonar han sido observados con concentraciones plasmáticas de milrinona comprendidos entre 150 ng/ml y 250 ng/ml.

3.2. Farmacocinética

Tras inyecciones intravenosas de 12,5 a 125 mcg/kg realizadas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la milrinona presentó:

- un volumen de distribución de 0,38 l/kg,
- una vida media de eliminación de 2,3 horas y,
- un aclaramiento de 0,13 l/kg/hora.

Tras perfusiones intravenosas de 0,20 a 0,70 mcg/kg/min en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la milrinona presentó:

- un volumen de distribución aproximadamente de 0,45 l/kg.
- una vida media de eliminación de 2,4 horas y,
- un aclaramiento de 0,14 l/kg/hora.

Estos parámetros farmacocinéticos no fueron dosis-dependientes. El área bajo la curva de la concentración plasmática versus tiempo tras las inyecciones fue dosis-dependiente.

Se ha demostrado (por ultracentrifugación) que la milrinona se encuentra unida a proteínas plasmáticas en más de un 70% alcanzando concentraciones plasmáticas de 70 a 400 ng/ml.

La principal vía de eliminación de la milrinona es la vía urinaria.

La excreción por orina de la milrinona administrada por vía oral en humanos es, en un 83% en forma de milrinona (sin modificar) y en un 12% se elimina unida a su metabolito O-glucurónido de milrinona.

En sujetos sanos, la vía de eliminación urinaria es rápida, con una eliminación aproximadamente del 60% en las dos primeras horas tras la administración de la dosis, y aproximadamente del 90% tras las 8 horas de la administración.





El valor del aclaramiento renal de la milrinona es aproximadamente de 0,3 l/min., indicativo de secreción renal activa.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Animales jóvenes

Se realizó un estudio preclínico para clarificar los efectos dilatantes del ductus de los inhibidores del PDE 3 en crías de rata nacidas casi a término y sus efectos diferenciales en fetos de rata prematuros y casi a término. Se estudió la dilatación postnatal del ductus arterioso por la milrinona con tres dosis (10, 1 y 0,1 mg/kg). Se estudiaron los efectos dilatantes de la milrinona en ductus fetal estrechado con indometacina, por administración simultánea de milrinona (10, 1 y 0,1 mg/kg) e indometacina (10 mg/kg) a la rata madre en el D21 (casi a término) y en el D19 (prematuro). Este estudio *in vivo* mostró que la milrinona induce dilatación dosis-dependiente del ductus arterioso estrechado fetal y postnatal.

Los efectos dilatantes fueron más potentes con la inyección inmediatamente después del nacimiento que 1 hora después del nacimiento. Además, el estudio mostró que el ductus arterioso prematuro es más sensible a milrinona que el ductus arterioso maduro.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, tanto el Cmax (210 ng/ml) como el tmax (1,19 h) aumentaron comparado con sujetos con función renal normal (162 ng/ml y 0,64 h, respectivamente). La semivida de milrinona aumentó de 0,94 h en sujetos con función renal normal a 1,71 h en pacientes con insuficiencia renal moderada, y a 3,09 h en pacientes con insuficiencia renal grave.

4. INDICACIONES

Tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca incluyendo estados de débito bajo después de la cirugía cardíaca.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos:

Dosis intravenosa de ataque: 50 mcg/kg diluidos administrados lentamente durante 10 minutos.

Dosis de mantenimiento: Infusión continua: 0,375 a 0,75 mcg/kg/minuto.

Dosis diaria máxima: 1,13 mg/kg.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.2. Modo de empleo o forma de administración

El tratamiento con lactato de milrinona deberá iniciarse con una dosis de carga seguida de una perfusión continua o dosis de mantenimiento, de acuerdo con las pautas señaladas anteriormente.

La tasa de perfusión se ajustará de acuerdo con la respuesta clínica y hemodinámica del paciente. No exceder la dosis máxima de 1,13 mg/kg/día. Podrían utilizarse disoluciones de varias concentraciones, dependiendo de los requerimientos de fluido del paciente.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente. Algunos pacientes han sido mantenidos con perfusiones de lactato de milrinona hasta un máximo de 5 días, aunque el período habitual es de 48 a 72 horas. La dosis de carga podría administrarse sin diluir, aunque la dilución a un volumen total de 10 o 20 ml podría simplificar la visualización de la velocidad de inyección (durante un período de 10 minutos).

Los disolventes adecuados son cloruro de sodio 0,45%, cloruro de sodio 0,9%, o la demostrada en los estudios de estabilidad. La solución diluida debe utilizarse antes de las 24 h.

Milrinona no deberá diluirse en bicarbonato de sodio.

5.3. Dosis ajustadas en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave, pero sin insuficiencia cardiaca congestiva, los estudios han demostrado que la presencia de insuficiencia renal aumenta significativamente la vida media de eliminación terminal de milrinona. La dosis de carga no se ve afectada, pero se realizarán necesariamente disminuciones en la tasa de perfusión dependiendo de la gravedad (aclaramiento de creatinina) de la insuficiencia renal.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Trombocitopenia





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: reducción en el recuento de células rojas y/o concentración de hemoglobina

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: Alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hipopotasemia

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: actividad ventricular ectópica, taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida), arritmias supraventriculares, hipotensión.

Poco frecuentes: fibrilación ventricular, angina/ dolor torácico

Muy raras: Torsades de pointes

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Temblor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Broncoespasmo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: reacciones cutáneas tipo rash

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: shock anafiláctico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Reacciones en el lugar de la perfusión

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La administración vía intravenosa de lactato de milrinona junto con furosemida o bumetanida forma un precipitado.

La administración concomitante de agentes inotrópicos incrementa los efectos inotrópicos positivos.





8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Generales

Lactato de milrinona no deberá diluirse en soluciones para perfusión intravenosa que contengan bicarbonato sódico.

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

Durante el tratamiento con milrinona deberá realizarse una monitorización cuidadosa, incluyendo presión sanguínea, frecuencia cardíaca, estado clínico, electrocardiograma, equilibrio hídroelectrolítico y función renal.

En pacientes con valvulopatía aórtica o pulmonar obstructiva grave o con estenosis subaórtica hipertrófica, milrinona no debe ser una alternativa a la intervención quirúrgica de la obstrucción.

Al igual que otros agentes con propiedades inotrópicas/vasodilatadoras, puede agravar la obstrucción del tracto de salida en estas valvulopatías.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes en la fase aguda del infarto de miocardio. Sin embargo, no se recomienda el uso de milrinona durante la fase aguda del infarto de miocardio puesto que puede llevar a un aumento indeseado del consumo miocárdico de oxígeno (MVO₂).

Milrinona podría inducir hipotensión como consecuencia de su actividad vasodilatadora, por tanto se tendrá precaución cuando se administre milrinona a pacientes con hipotensión previa al tratamiento.

En pacientes que muestren importantes descensos de la presión arterial durante el tratamiento con milrinona, deberá interrumpirse su administración hasta que la presión se restablezca a valores normales; posteriormente se reanudará la perfusión con una tasa de perfusión menor, si se considera necesario.

En pacientes de alto riesgo tratados con milrinona, se han observado arritmias ventriculares y supraventriculares. En algunos pacientes, se ha observado un aumento de extrasístoles ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular no sostenida. Por el propio riesgo de aparición de arritmias en la insuficiencia cardíaca, que puede verse aumentado por el uso de un fármaco o de combinaciones de ellos, los pacientes que reciban lactato de milrinona deberán ser monitorizados durante la perfusión.





En pacientes con flutter o fibrilación auricular, el lactato de milrinona puede aumentar la respuesta ventricular (frecuencia ventricular). En estos pacientes debe considerarse una digitalización previa o bien tratamiento con otros agentes para prolongar el tiempo de conducción aurículo- ventricular, debido a que milrinona produce un leve aumento en la conducción A-V.

Si se sospecha que el paciente ha recibido tratamiento diurético enérgico previo que ha disminuido significativamente la presión de llenado ventricular (retorno venoso), el lactato de milrinona deberá ser administrado cuidadosamente mientras se monitoriza la presión arterial, la frecuencia cardíaca y se observará la sintomatología del paciente.

El equilibrio hidroelectrolítico y la creatinina sérica deberán ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con milrinona. El incremento del gasto cardíaco puede mejorar la diuresis que requerirá una disminución de la dosis del diurético.

La pérdida de potasio por efecto de una diuresis excesiva, puede inducir arritmias en pacientes digitalizados. Por tanto, la hipopotasemia deberá ser corregida con suplementos de potasio antes o durante el tratamiento con lactato de milrinona.

En el paciente con insuficiencia cardíaca, a menudo tiene lugar una disminución en la hemoglobina, incluyendo anemia. Debido al riesgo de trombocitopenia o anemia, se requiere una monitorización cuidadosa de los correspondientes parámetros de laboratorio en pacientes con disminución en el recuento de plaquetas o en la hemoglobina.

No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre la perfusión de milrinona para un periodo de tiempo mayor a 48 horas. Se han notificado casos de reacciones adversas en el lugar de la perfusión para tratamientos intravenosos de milrinona. Por tanto, para evitar posible extravasación, se debe de controlar cuidadosamente el lugar de la perfusión.

No hay recomendaciones especiales para el grupo de pacientes de edad avanzada. No se ha observado ningún efecto adverso relacionado con la edad del paciente. Estudios farmacocinéticos controlados no han revelado ningún efecto relacionado con la edad del paciente acerca de la farmacocinética de milrinona.

En pacientes con insuficiencia renal grave se deberá reajustar la dosis.

Este medicamento contiene 0,47 g de glucosa por cada ampolla de 10 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes portadores de fibrilación auricular o flutter auricular, debe considerarse la digitalización previa al tratamiento con milrinona. Durante el tratamiento con milrinona deben monitorizarse cuidadosamente los cambios hidroelectrolíticos, así como los niveles séricos de creatinina. La mejora en el gasto cardiaco y consecuentemente, en la diuresis, podría requerir una reducción en la dosis de diurético. La pérdida de potasio debido a una diuresis excesiva podría predisponer a los pacientes digitalizados a sufrir arritmias. Por tanto, la hipopotasemia deberá ser corregida con suplementos de potasio antes o durante el tratamiento con lactato de milrinona.

8.2. EMBARAZO

Aunque los estudios en animales, no demostraron evidencia, que la droga cause daño fetal u otras alteraciones en la función reproductiva, la seguridad de Milrinona empleado, en pacientes embarazadas no se ha establecido.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable.

8.3 LACTANCIA

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase temporalmente la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

No se dispone de información suficiente que indique si milrinona se excreta por leche materna.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la milrinona o a alguno de los excipientes.

Hipovolemia grave.

Enfermedad obstructiva valvular cardíaca, miocarditis activa.

Cardiopatía amiloidea, enfermedad tiroidea no tratada, enfermedad pulmonar severa sintomática, insuficiencia hepática y renal, arritmias cardíacas no tratadas, pacientes con inestabilidad hemodinámica, trombocitopenia (plaquetas menor o igual 190.000). Niños.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Dosis altas de lactato de milrinona pueden producir hipotensión y arritmias cardíacas.

10.2. Tratamiento

En caso de producirse una sobredosificación, la administración de lactato de milrinona se suspenderá hasta que se estabilice la situación del paciente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se conoce antídoto específico para el lactato de milrinona; en todo caso, se tomarán medidas de soporte de la función cardiocirculatoria.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETAS.

USO HOSPITALARIO.

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Evitar en lo posible la extravasación.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

