

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Corotrope 1 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla (10 ml) de solución inyectable contiene 10 mg de lactato de milrinona.

Excipiente con efecto conocido:

0,47 g de glucosa anhidra por cada ampolla de 10 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable estéril de lactato de milrinona como ingrediente activo, en ampollas de 10 ml para la administración intravenosa.

Solución transparente, de incolora a color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Corotrope está indicado para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca congestiva aguda.

En población pediátrica Corotrope está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 35 horas) de la insuficiencia cardiaca congestiva grave que no responde al tratamiento de mantenimiento convencional (glicósidos, diuréticos, vasodilatadores y/o inhibidores **de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)**), y para el tratamiento a corto plazo (hasta 35 horas) de pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca aguda, incluyendo estados de bajo gasto después de cirugía cardiaca.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con lactato de milrinona deberá iniciarse con una dosis de carga seguida de una perfusión continua (dosis de mantenimiento), de acuerdo con las siguientes pautas:

Adultos

Dosis de carga: 50 microgramos/kg, administrados lentamente a lo largo de 10 minutos.

Dosis de mantenimiento: 0,375 a 0,75 microgramos/kg/min. 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. 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 siguiente tabla muestra la dosis de carga en mililitros (ml) de milrinona (1 mg/ml) frente al peso corporal del paciente (kg):

**Tabla 1 – dosis de carga (ml)
(utilizando la concentración de 1 mg/ml)**

Peso corporal del paciente (kg) frente al volumen de carga de milrinona (ml)										
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 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).

**Tabla 2 – Dosis de mantenimiento
(perfusión continua intravenosa)**

	Tasa de perfusión	Dosis total diaria (24 horas)
Mínimo	0,375 microg/kg/min	0,59 mg/kg
Estándar	0,50 microg/kg/min	0,77 mg/kg
Máximo	0,75 microg/kg/min	1,13 mg/kg

Disolventes adecuados son cloruro de sodio 0,45%, cloruro de sodio 0,9%, o solución de glucosa estéril al 5%.

Corotrope no deberá diluirse en bicarbonato de sodio. La solución diluida debe utilizarse antes de las 24 h.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia hasta el momento sugeriría que, asumiendo una función renal normal, no es necesario realizar recomendaciones de dosificación para este grupo de edad.

Insuficiencia renal

Dosis ajustadas en pacientes con insuficiencia renal: resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave, pero sin insuficiencia cardiaca congestiva, 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, de acuerdo con la siguiente tabla:

Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Tasa de perfusión (µg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

Debido a la falta de datos, no se recomienda el uso de milrinona en población pediátrica con insuficiencia renal (para más información ver sección 4.4).

Población pediátrica

En estudios publicados, las dosis seleccionadas para niños (de 28 días a 11 años) fueron:

- dosis de carga intravenosa: 50 a 75 microgramos/kg administrada durante 30 a 60 segundos.
- Perfusión continua intravenosa: debe iniciarse, de acuerdo a la respuesta hemodinámica y el posible inicio de reacciones adversas, entre 0,25 a 0,75 microgramos/kg/minuto durante un período de hasta 35 horas.

En estudios clínicos realizados en síndrome de bajo gasto cardiaco después de cirugía correctiva para enfermedad cardiaca congénita en niños menores de 6 años de edad, 75 microgramos/kg como dosis de carga durante 60 minutos seguido de una perfusión de 0,75 microgramos/kg/min durante 35 horas redujo significativamente el riesgo de desarrollo de síndrome de bajo gasto cardiaco.

Se han tenido en cuenta los resultados de los estudios farmacocinéticos (ver sección 5.2).

Pacientes con ductus arterioso

Si fuera conveniente el uso de milrinona en niños prematuros o niños nacidos a término con riesgo de ductus arterioso persistente, debe valorarse la necesidad terapéutica y los riesgos potenciales (ver secciones 4.4, 4.8, 5.2 y 5.3).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipovolemia grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento con milrinona deberá realizarse una monitorización cuidadosa, incluyendo presión sanguínea, frecuencia cardiaca, estado clínico, electrocardiograma, equilibrio hídroelectrolítico y función renal (es decir, creatinina sérica).

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. No se recomienda el uso de Corotrope durante la fase aguda del infarto de miocardio puesto que puede llevar a un aumento indeseado del consumo miocárdico de oxígeno (MVO₂). Corotrope no ha mostrado aumentar el consumo de oxígeno del miocardio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

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, con la administración de lactato de milrinona 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 han recibido un tratamiento diurético energético 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 cardiaca, 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 (ver sección 4.8). Por tanto, para evitar posible extravasación, se debe de controlar cuidadosamente el lugar de la perfusión.

Pacientes de edad avanzada

No hay recomendaciones especiales para este grupo de pacientes. 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 (ver sección. 4.2).

Insuficiencia renal

Para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, ver sección 4.2.

Población pediátrica

Debe tenerse en cuenta la siguiente información además de las advertencias y precauciones descritas anteriormente para adultos:

en neonatos, después de cirugía cardiaca abierta durante el tratamiento con Corotrope, los controles deben incluir frecuencia cardiaca y ritmo cardiaco, presión sanguínea arterial sistémica vía catéter por arteria umbilical o vía catéter periférico, presión venosa central, índice cardiaco, gasto cardiaco, resistencia vascular sistémica, presión arterial pulmonar, y presión auricular. Los parámetros de laboratorio que deben controlarse son recuento de plaquetas, potasio sérico, función hepática, y función renal. La frecuencia de valoración está determinada por los valores basales, y es necesario evaluar la respuesta de neonatos para realizar cambios en el tratamiento.

La bibliografía puso de manifiesto que en pacientes pediátricos con insuficiencia renal, hubo un marcado daño en el aclaramiento de milrinona y efectos adversos clínicamente significativos, pero el aclaramiento específico de la creatinina al cual deben ajustarse las dosis en pacientes pediátricos aún no está clara, por tanto, no se recomienda el uso de milrinona en esta población (ver sección 4.2).

En pacientes pediátricos, sólo se debe iniciar el tratamiento con milrinona si el paciente está hemodinámicamente estable.

Debe tenerse precaución en neonatos con factores de riesgo de hemorragia intraventricular (es decir, niños prematuros, con bajo peso al nacer) dado que milrinona podría inducir trombocitopenia. En estudios clínicos en pacientes pediátricos, el riesgo de trombocitopenia aumenta significativamente con la duración de la perfusión. Los datos clínicos sugieren que la trombocitopenia relacionada con la milrinona es más frecuente en niños que en adultos (ver sección 4.8).

En estudios clínicos, milrinona parece disminuir el cierre del ductus arterioso en pacientes pediátricos. Por tanto, si fuera aconsejable el uso de milrinona en niños prematuros o niños nacidos a término con riesgo de/ o con ductus arterioso persistente, debe valorarse la necesidad terapéutica y los riesgos potenciales (ver sección 4.2, 4.8, 5.2, y 5.3).

Advertencia sobre excipientes

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración vía intravenosa de lactato de milrinona junto con furosemida o bumetanida forma un precipitado. Por consiguiente, no deberán administrarse vía intravenosa concomitantemente con lactato de milrinona.

Lactato de milrinona no deberá diluirse en soluciones para perfusión intravenosa que contengan bicarbonato sódico (ver sección 6.2).

Durante el tratamiento con milrinona deben monitorizarse cuidadosamente los cambios hídroelectrolíticos, 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.

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

Corotrope no se debe mezclar con otros medicamentos hasta que estén disponibles datos de compatibilidad.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

Aunque los estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal u otros efectos deletéreos inducidos por el medicamento, aún no se ha establecido la seguridad de milrinona en mujeres embarazadas. Solamente debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial del mismo justifica los posibles riesgos sobre el feto.

4.6.2 Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia en muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$);

frecuencia no conocida(no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas en:

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: actividad ventricular ectópica, taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida) (ver sección 4.4), arritmias supraventriculares, hipotensión.

Poco frecuentes: fibrilación ventricular, angina/ dolor torácico

Muy raras: “Torsades de pointes”

La incidencia de arritmias ventriculares y supraventriculares no se han relacionado con la dosis o niveles plasmáticos de milrinona. Las arritmias graves que pueden amenazar la vida del paciente se asocian a menudo a ciertos factores subyacentes como: antecedentes de arritmias, alteraciones metabólicas (p.ej. hipopotasemia), niveles anormales de digoxina e inserción de catéter. Los datos clínicos sugieren que las arritmias relacionadas con la milrinona son menos frecuentes en niños que en adultos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Trombocitopenia*

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

* En niños (de 28 días a 11 años), el riesgo de trombocitopenia aumenta significativamente con la duración de la perfusión. Los datos clínicos sugieren que la trombocitopenia relacionada con la milrinona es más frecuente en niños que en adultos (ver sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: Reacciones en el lugar de la perfusión

Muy raras: shock anafiláctico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: Broncoespasmo

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefaleas

Poco frecuentes: Temblor

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: reacciones cutáneas como el rash

Trastornos renales o urinarios:

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal, secundaria a hipotensión concomitante

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Hipopotasemia

Población pediátrica:

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: Hemorragia intraventricular (ver sección 4.4)

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: ductus arterioso persistente*** (ver secciones 4.2, 4.4, 5.2 y 5.3)

*** Las consecuencias críticas del ductus arterioso persistente se relacionan con una combinación de sobrecirculación pulmonar con edema pulmonar consecutivo y hemorragia y perfusión de órgano reducida con hemorragia intraventricular consecutiva y enterocolitis necrotizante con posible desenlace mortal y como se describe en la bibliografía.

Los datos de seguridad a largo plazo en población pediátrica aún no se encuentran disponibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Dosis altas de lactato de milrinona pueden producir hipotensión y arritmia cardíaca.

En caso de producirse, la administración de lactato de milrinona se suspenderá hasta que se establezca la situación del paciente. No se conoce antídoto específico para el lactato de milrinona; en todo caso, se tomarán medidas de soporte de la función cardiocirculatoria.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: C01A, código ATC: C01CE02

Mecanismo de acción

Los estudios realizados en tejido miocárdico aislado y tejidos vasculares han mostrado que el lactato de milrinona es un inotropo positivo y agente vasodilatador por acción directa.

En modelos experimentales de animales con insuficiencia cardíaca, la milrinona actúa como agente inotropo positivo y vasodilatador, con una limitada actividad cronotrópica.

El principal mecanismo de acción de la milrinona es, a concentraciones inotrópicas y vasorrelajantes, la inhibición específica de la isoenzima III de la fosfodiesterasa del AMPc, con una baja constante de Michaelis-Menten (Km), enzima también inhibido por el GMPc (fracción III, PDE III, o CGI-PDE). Dicho enzima predomina en tejido miocárdico y vascular.

El consecuente aumento de la concentración de AMPc dentro del miocito, lleva a una mayor disponibilidad de calcio intracelular durante la sístole con una liberación rápida del mismo durante la diástole; en tejido muscular liso vascular, llevará a una menor disponibilidad de calcio dentro de la célula con la consiguiente relajación del tejido vascular.

La milrinona no aumenta la afinidad por el calcio de las proteínas miofibrilares.

La milrinona no interacciona con los receptores beta adrenérgicos y tampoco inhibe la actividad de la bomba sodio potasio ATP-asa (adenosín trifosfatasa) como hacen los glucósidos digitálicos. Su actividad inotrópica se conserva aun en presencia de concentraciones de dopamina o ouabaína con actividad inotropa positiva.

La milrinona potencia la actividad inotrópica de los agonistas beta adrenérgicos. Los efectos relajantes vasculares de la milrinona se ven atenuados por la presencia de ouabaína.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Estudios farmacodinámicos realizados en pacientes con disfunción ventricular han demostrado el efecto directo sobre la contractibilidad, es decir, un efecto inotrópico positivo, así como un efecto vasodilatador directo. Retirar los agentes simpaticomiméticos puede también contribuir a un mejor efecto vasodilatador generalizado en los pacientes tratados.

Ambos efectos, inotrópico y vasodilatador, se han observado en concentraciones plasmáticas de milrinona de 100 a 300 ng/ml.

En pacientes con función miocárdica deprimida, dosis de carga de lactato de milrinona producen rápidamente mejorías significativas en el gasto cardíaco, en la presión venosa capilar pulmonar y mejoría en las resistencias vasculares periféricas con, únicamente, pequeñas alteraciones en la presión arterial (descenso discreto), sin efectos clínicamente significativos en frecuencia cardíaca o consumo de oxígeno del miocardio. Las dosis administradas variaron entre 12,5 y 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administradas a una velocidad de 100 $\mu\text{g}/\text{sg}$. La mejoría de dichos parámetros hemodinámicos se produjeron sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno.

Milrinona disminuye las resistencias vasculares pulmonares.

Además de aumentar la contractibilidad miocárdica, la milrinona mejora la función diastólica tal y como se refleja en una mejoría de la relajación diastólica del ventrículo izquierdo.

Generales

En un ensayo clínico realizado en 189 pacientes con insuficiencia cardíaca, orientado a la determinación de la dosis terapéutica de lactato de milrinona, se administró primero como una dosis de carga seguida de una perfusión de mantenimiento, produjo ligeros aumentos iniciales en la fracción de eyección ventricular (FE%) en un 25%, 38% y 42% en dosis probadas de 37,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ / 0,375 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n=26), 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ / 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n=95) y 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ / 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n=15), respectivamente.

La presión venosa capilar pulmonar disminuyó significativamente un 17%, 21% y 36% respectivamente, mientras que las resistencias vasculares sistémicas disminuyeron significativamente en un 17, 21 y 37% respectivamente. La dosis de mantenimiento de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ resultó ineficaz (n=53 pacientes). La gran mayoría de pacientes mostraron una mejoría de la función hemodinámica a los 5 y 15 primeros minutos de iniciar el tratamiento.

La frecuencia cardíaca no se modificó en general (aumentos de un 3,3 y 10%, respectivamente). La presión arterial sistémica disminuyó aproximadamente hasta un máximo del 5% en las dos dosis menores probadas, y un 17% en la dosis más alta. Medicación concomitante incluida fueron diuréticos y derivados digitálicos en la gran mayoría de los pacientes.

Los pacientes fueron controlados durante 48 horas (y un número menor se evaluó durante 72 horas) y mostraron una mejoría de la función hemodinámica sin presentar disminución de la respuesta farmacológica (taquifilaxia).

La función hemodinámica se acompañó de una mejoría de la sintomatología clínica. Resultados de dos ensayos clínicos adicionales realizados en 40 y 105 pacientes con insuficiencia cardíaca coincidieron con los resultados descritos anteriormente.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente. Los pacientes estudiados se mantuvieron con perfusiones de lactato de milrinona hasta un máximo de 5 días.

El lactato de milrinona tiene un efecto favorable de la función hemodinámica en pacientes digitalizados, sin provocar signos de intoxicación digitalica.

Cardiopatía isquémica

- Crónica: en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica, el lactato de milrinona mejora la función ventricular izquierda sin inducir síntomas de cardiopatía isquémica ni signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica.
En un grupo de 20 pacientes con angina estable de tolerancia limitada al ejercicio sin hallarse en insuficiencia cardíaca, el lactato de milrinona no exacerbó la angina; la tolerancia al ejercicio mejoró pero no se midió el efecto placebo asociado al fármaco.
- Aguda: en 101 pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca durante la fase aguda de infarto de miocardio, el lactato de milrinona a dosis estándar mejoró la función cardíaca.
No obstante, la administración de milrinona en la fase aguda de infarto de miocardio se realizará con precaución (ver sección 4.4.1.).

Cirugía cardiaca:

En 99 pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca aguda en la fase postoperatoria de la cirugía cardíaca, el lactato de milrinona, a las mismas dosis establecidas como efectivas en pacientes no quirúrgicos, produjo aumentos importantemente significativos de la fracción de eyección, oscilando entre el 34% y 44% en 60 minutos, así como descensos de la presión capilar pulmonar enclavada y de las resistencias vasculares periféricas. Dichos cambios se observaron en todos los casos a lo largo de las 12 horas del tratamiento. La frecuencia cardíaca tendió a aumentar, la presión arterial tendió a disminuir, pero dichas modificaciones fueron ligeras y no tuvieron significación clínica.

Resultados similares se obtuvieron en un ensayo clínico adicional con 60 pacientes que presentaron un gasto cardíaco inadecuado tras una satisfactoria intervención de bypass cardiopulmonar.

En un ensayo clínico realizado a doble ciego, 30 pacientes con riesgo de insuficiencia tras bypass cardiopulmonar fueron aleatorizados en dos grupos: un grupo de 15 pacientes recibió milrinona y otro de igual número, placebo. Se les administró el tratamiento 15 minutos antes de practicarles el bypass cardiopulmonar. El grupo que recibió lactato de milrinona obtuvo un buen resultado tras el bypass cardiopulmonar, mientras que el grupo tratado con placebo requirió un tratamiento adicional para realizar el bypass con éxito.

Población pediátrica

La revisión bibliográfica identificó estudios clínicos con pacientes tratados por síndrome de bajo gasto cardiaco después de cirugía cardiaca, shock séptico o hipertensión pulmonar. Las dosis habituales fueron una dosis de carga de 50 a 75 microgramos/kg administrados durante 30 a 60 minutos seguido de una perfusión continua intravenosa de 0,25 a 0,75 microgramos/kg/min durante un período de hasta 35 horas. En estos estudios, la milrinona demostró un aumento del gasto cardiaco, una disminución en la presión de llenado del corazón, una disminución en la resistencia vascular pulmonar y sistémica, con cambios mínimos en la frecuencia cardiaca y en el consumo miocárdico de oxígeno.

Los estudios realizados en el uso prolongado de milrinona no son suficientes para recomendar la administración de milrinona durante un período de tiempo superior a 35 horas.

Algunos estudios investigaron el uso pediátrico de milrinona en pacientes con shock séptico no hiperdinámico, el efecto de la milrinona en la hipertensión pulmonar postbypass después de la reparación

de la tetralogía de Fallot y el efecto combinado del óxido nítrico y milrinona en la circulación pulmonar después del procedimiento de Fontan.

Los resultados de estos estudios no fueron concluyentes. Por tanto, no puede recomendarse el uso de milrinona en estas indicaciones

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras inyecciones intravenosas de 12,5 a 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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 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-glucuronido 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.

Población pediátrica

La milrinona es aclarada más rápidamente en niños (de 2 a 11 años) que en adultos, aunque en niños de 28 días a 23 meses el aclaramiento es menor que en niños de 2 a 11 años, y los niños prematuros tienen incluso un aclaramiento menor. Como consecuencia de este aclaramiento más rápido respecto a adultos, el estado estacionario de las concentraciones plasmáticas de milrinona fueron más bajas en niños (de 2 a 11 años) que en adultos. En población pediátrica con función renal normal, el estado estacionario de las concentraciones plasmáticas de milrinona después de 6 a 12 horas de perfusión continua de 0,5 a 0,75 microgramos/kg/min fue alrededor de 100 a 300 ng/ml.

Después de la perfusión intravenosa en neonatos y niños (de 28 días a 11 años) de 0,5 a 0,75 microgramos/kg/min después de cirugía cardíaca abierta, el volumen de distribución de la milrinona varía de 0,35 a 0,9 litros/kg sin ninguna diferencia significativa entre los grupos de edad. Después de la perfusión intravenosa de 0,5 microgramos/kg/min en niños prematuros tempranos para prevenir el flujo sistémico bajo después del parto, milrinona tiene un volumen de distribución de alrededor de 0,5 litros/kg.

Varios estudios farmacocinéticos mostraron que, en población pediátrica, el aclaramiento aumenta con el incremento de la edad. Los niños de 28 días a 23 meses tienen un aclaramiento significativamente menor que los niños de 2 a 11 años (3,4 a 3,8 ml/kg/min frente a 5,9 a 6,7 ml/kg/min). El aclaramiento de

milrinona en neonatos fue alrededor de 1,64 ml/kg/min y los niños prematuros tienen incluso un aclaramiento menor (0,64 ml/kg/min).

Milrinona tiene una semivida terminal media de 2 a 4 horas en niños (de 28 días a 11 años) y una semivida terminal de eliminación de 10 h en niños prematuros.

Se concluyó que la dosis óptima de milrinona en pacientes pediátricos para obtener niveles plasmáticos por encima del umbral de eficacia farmacodinámica fueron más altos que en adultos, aunque la dosis óptima en niños prematuros para obtener los niveles plasmáticos por encima del umbral de eficacia farmacodinámica fueron más bajas que en niños (de 2 a 11 años).

Pacientes con ductus arterioso

La milrinona es aclarada por excreción renal y tiene un volumen de distribución limitado al espacio extracelular, lo cual sugiere que el fluido sobresaturado y los cambios hemodinámicos asociados con pacientes con ductus arterioso podría tener un efecto en la distribución y en la excreción de la milrinona (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.3).

5.3 Datos preclínicos 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 (ver sección 4.2, 4.4, 4.8, y 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, tanto el C_{max} (210 ng/ml) como el t_{max} (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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido láctico, glucosa anhidra y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

La administración conjunta por vía intravenosa de lactato de milrinona y furosemida produce una reacción química de precipitación. Por tanto, furosemida o bumetanida no deberá administrarse por vía intravenosa junto con el lactato de milrinona.

El lactato de milrinona no se diluirá con soluciones que contengan bicarbonato sódico para la perfusión intravenosa.

6.3 Periodo de validez

3 años.

La solución diluida de Corotrope debe utilizarse antes de las 24 h tras su preparación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene 10 ampollas de vidrio incoloro tipo I; líquido incoloro o amarillo pálido.

Envase normal con 10 ampollas de 10 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los productos farmacológicos de administración intravenosa deben examinarse a la luz y no deben utilizarse si se observa presencia de partículas o decoloración.

Disolventes adecuados son cloruro de sodio 0,45%, cloruro de sodio 0,9%, o solución de glucosa estéril al 5%.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Josep Pla, 2
08019 - Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58849

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

26 de noviembre de 1990 / mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2016