

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COROTROPE SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

COROTROPE®

Lactato de milrinona 1mg/ml

Solución inyectable – vía intravenosa

FÓRMULA

Cada ampolla o frasco ampolla de 10 ml de solución inyectable contiene: lactato de milrinona: 1 mg/ml.
~~Excipientes: Ácido láctico, dextrosa anhidra, hidróxido de sodio y agua para inyectables.~~ Según última fórmula aprobada en el registro sanitario

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inotrópico positivo.

INDICACIONES

COROTROPE® está indicado para el tratamiento, a corto plazo, de la insuficiencia cardíaca congestiva.

POSOLOGIA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Población adulta

- *Dosis de carga:* 50 µg/kg: Administrar lentamente durante 10 minutos.
- *Dosis de mantención:* 0,375 a 0,75 µg/kg/min. La velocidad 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. Se pueden usar soluciones de varias concentraciones, dependiendo de los requerimientos de fluidos del paciente.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente. Se han mantenido pacientes bajo infusión hasta por 5 días, aunque el periodo habitual es de 48 a 72 horas

Población pediátrica

- *Dosis de carga:* 50 a 75 µg/kg administrada durante 30 a 60 minutos
- *Infusión intravenosa continua:* se comenzará en base a la respuesta hemodinámica y al posible inicio de eventos adversos en un rango entre: 0,25 a 0,75 µg/kg/min por un periodo de hasta 35 horas.

POBLACIONES ESPECIALES**Uso Pediátrico**

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 12 ABR 2012 </div>
N° Ret.: <u>MT320962/11</u> N° Registro: <u>F-9483/11</u> Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

Ref.:MT320962/11

Reg.ISP N°:F-9483/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COROTROPE SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL**

Insuficiencia renal: se requiere de ajuste de dosis (ver Precauciones)

Los datos obtenidos de pacientes con insuficiencia renal grave pero sin insuficiencia cardiaca congestiva, han demostrado que la presencia de insuficiencia renal incrementa significativamente la vida media de eliminación de milrinona. La dosis de carga no se modificará, pero 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:

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

No se recomienda en pacientes pediátricos con daño renal debido a la falta de información de uso de milrinona (Ver Precauciones).

ADMINISTRACIÓN

La siguiente tabla muestra la dosis de carga en mililitros (ml) de milrinona (1 mg/ml) por kg de peso corporal del paciente.

DOSIS DE CARGA (ml)
(usando una concentración 1mg/ml)

Peso corporal del paciente (Kg) vs 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 puede ser administrada sin diluir, pero diluyéndola a un volumen total de 10 ó 20 ml (ver dosis de mantenimiento para diluyentes) puede facilitarse la visualización de la velocidad de inyección(durante 10 minutos).

DOSIS DE MANTENCION
(Administrar como infusión intravenosa continua)

Peso corporal del paciente (Kg) vs 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

	Velocidad de infusión	Dosis diaria total (24 horas)
Mínima	0,375 µg/kg/min	0,59 mg/kg
Estándar	0,50 µg/kg/min	0,77 mg/kg

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COROTROPE SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL**

Máxima	0,75 µg/kg/min	1,13 mg/kg
--------	----------------	------------

Corotrope® deberá ser diluido antes de administrar la dosis de mantenimiento. Los diluyentes que pueden usarse son: cloruro de sodio inyectable al 0,45%, cloruro de sodio inyectable al 0,9%, o dextrosa inyectable al 5%.

Corotrope® NO debe diluir con bicarbonato de sodio. La solución diluida debe usarse dentro de las 24 horas

CONTRAINDICACIONES

Corotrope® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la milrinona o a los excipientes. **Valvulopatía aórtica o pulmonar grave (se requiere tratamiento quirúrgico para aliviar la obstrucción).**

ADVERTENCIAS

En pacientes con enfermedad obstructiva grave de la válvula aórtica o pulmonar o estenosis subaórtica hipertrófica, no debe usarse Corotrope® 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 Corotrope® en este contexto no está recomendado ya que puede generar un aumento indeseable en el consumo miocárdico de oxígeno (MVO₂).

No se ha observado aumento del consumo miocárdico de oxígeno en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

En estudios clínicos en población pediátrica, la exposición a milrinona, mostró entretener el cierre del ductus arteriosus. Por lo tanto se debe evaluar la necesidad terapéutica versus los potenciales riesgos (ver sección reacciones adversas)

PRECAUCIONES

Corotrope® puede inducir hipotensión como consecuencia de su acción vasodilatadora. Durante la terapia con Corotrope®, 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 fuese necesario se podrá reanudar la infusión a una velocidad menor.

Si se sospecha que un tratamiento diurético previo intenso, ha causado una disminución significativa de la presión de llenado ventricular (retorno venoso), el lactato de milrinona deberá ser administrado cuidadosamente mientras se monitoriza la presión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y se observara la sintomatología del paciente.

El equilibrio de fluidos y hidroelectrolítico, como también los niveles de creatinina sérica deberán ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con milrinona. El incremento del rendimiento cardíaco puede mejorar la diuresis que requerirá una disminución de la dosis del diurético. En caso de pérdida de potasio por efecto de una diuresis excesiva, puede inducir una arritmia en pacientes digitalizados. Por tanto, la hipopotasemia deberá ser corregida con un suplemento de potasio durante y después del tratamiento con lactato de milrinona.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320962/11

Reg.ISP N°:F-9483/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COROTROPE SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL**

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 Corotrope® deberán ser cuidadosamente monitoreados durante la infusión (frecuencia cardíaca, status clínico, electrocardiograma, balance de líquidos, electrolitos y función renal ej. creatinina sérica).

Se han observado arritmias supraventriculares y ventriculares en la población de alto riesgo tratada. En algunos pacientes, las inyecciones de Corotrope® han implicado un aumento de la ectopía ventricular, incluyendo taquicardia ventricular no sostenida.

Corotrope® 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.

No hay experiencia en estudios controlados con infusiones de milrinona por periodos que excedan las 48 horas. Se han ~~ido~~ reportado casos de reacciones en el sitio de infusión con el tratamiento endovenoso con milrinona (ver sección reacciones adversas). En consecuencia, se debe mantener un monitoreo cuidadoso del sitio de infusión para evitar una posible extravasación.

Pacientes de edad avanzada

No hay recomendaciones especiales para los pacientes de edad avanzada.

Estudios farmacocinéticos controlados no han entregado información sobre efectos en la distribución y eliminación de Corotrope relacionados con la edad.

Insuficiencia renal: se requiere de ajuste de dosis en pacientes adultos (ver sección Dosis y Administración: poblaciones especiales).

De acuerdo con la información de la literatura, en pacientes pediátricos con insuficiencia renal el clearance de milrinona puede estar significativamente deteriorado y efectos adversos clínicamente significativos aumentados. Por lo tanto el uso de milrinona en estos pacientes no es recomendado.

INTERACCIONES

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

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

Hasta no disponer de más información sobre compatibilidad de Corotrope no debe ser mezclado con otras drogas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

A pesar de que estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal inducido por droga u otro efecto deletéreo sobre la función reproductora, la seguridad de milrinona en el embarazo humano no ha sido bien establecida. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Corotrope® sólo podrá ser utilizado durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COROTROPE SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL****EFFECTOS ADVERSOS**

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común: $\geq 10\%$; Común: $[\geq 1\% \text{ y } < 10\%]$; Ocasionalmente: $[\geq 0,1\% \text{ y } < 1\%]$; Raramente: $[\geq 0,01\% \text{ y } < 0,1\%]$;

Muy raramente: $< 0,01\%$

Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático:

Ocasionalmente: trombocitopenia.

En lactantes y niños, a mayor duración de la infusión, mayor es el riesgo de trombocitopenia. La información clínica sugiere que trombocitopenia relacionada a milrinona es más común en niños que en adultos.

Trastornos en el metabolismo y nutrición:

Ocasionalmente hipokalemia

Trastornos en el SNC: e

Común: cefaleas.

Ocasionalmente: temblores.

Trastornos cardiovasculares:

Común: actividad ectópica ventricular, taquicardia ventricular (no sostenida o sostenida) arritmia supra ventricular, hipotensión.

Ocasionalmente: fibrilación ventricular, dolor torácico/angina.

Muy raramente: "Torsade de pointes"

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 riesgos subyacentes tales como arritmias preexistentes, anomalías metabólicas (por ejemplo hipokalemia), niveles elevados de digoxina o inserción de catéter. La información clínica sugiere que las arritmias relacionadas a milrinona son menos comunes en niños que en adultos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raramente broncoespasmo.

Trastornos hepatobiliares

Muy raramente pruebas de función hepáticas alteradas

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

Muy raramente reacciones cutáneas como rash.

Alteraciones generales y del sitio de administración

Frecuencia desconocida Reacción en el sitio de infusión

Muy raramente shock anafiláctico.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Frecuencia desconocida ductus arterioso patente (ver sección Precauciones)

SOBREDOSIS

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

Tratamiento: la administración de lactato de milrinona deberá ser discontinuada hasta que la condición del paciente se estabilice. No se conoce un antídoto específico, pero deberán adoptarse medidas generales de soporte circulatorio.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320962/11

Reg.ISP N°:F-9483/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COROTROPE SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL**

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción/ características farmacodinámicas

Milrinona actúa como agente inotrope positivo y vasodilatador, con una limitada actividad cronotrópica. También mejora la relajación sistólica ventricular izquierda.

Difiere en estructura y mecanismo de acción de los glucósidos digitálicos, catecolaminas, o inhibidores ECA. A concentraciones inotrópicas y vasodilatadoras pertinentes, milrinona es un inhibidor selectivo de la fracción III de la isoenzima fosfodiesterasa del 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 con la fosforilación de la proteína contráctil dependiente del AMPc y la relajación del músculo vascular. Evidencia experimental complementaria indica que COROTROPE® no es un agonista beta-adrenérgico ni inhibe la actividad de la sodio-potasio ATPasa, como lo hacen los glucósidos de digital. Produce leve aumento de la conducción del nodo A-V, pero no otro efecto electro fisiológico significativo.

Eficacia clínica/Estudios clínicos

Estudios realizados en pacientes con enfermedad cardíaca congestiva han mostrado que Corotrope® 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 Corotrope® fue acompañada por una mejoría clínica sintomática (según la clasificación de la New York Heart Association). Ambos efectos inotrope y vasodilatador se han observado sobre el rango terapéutico de concentración de milrinona plasmática de 100 a 300 ng/ml.

POBLACION PEDIATRICA

En la literatura publicada, los pacientes pediátricos tratados con milrinona para el síndrome de bajo volumen cardíaco luego de cirugía cardíaca, shock séptico o hipertensión pulmonar recibieron una dosis de carga de 50 a 75 µg/kg administrados durante 30 a 60 minutos seguidos por una infusión intravenosa continua de 0.25 a 0.75 µg/kg/min por un período hasta 35 horas. En estos estudios, milrinona demostró un aumento del volumen cardíaco, disminución de la presión de llenado cardíaco, disminución de la resistencia vascular sistémica y pulmonar, con cambios mínimos en el ritmo cardíaco y de consumo de oxígeno en el miocardio.

Los estudios de uso más prolongado de milrinona no son suficientes para recomendar una administración de milrinona durante un período de más de 35 horas.

Farmacocinética

Después de la aplicación de inyecciones intravenosas de 12,5 a 125 µg/kg a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, milrinona tuvo un volumen de distribución de 0,38 l/kg, una vida media de eliminación terminal promedio de 2,3 horas y un clearance de 0,13 l/kg/h. Después de la administración de perfusiones intravenosas de 0,2 a 0,7 µg/Kg/min en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el medicamento tuvo un volumen de distribución de alrededor de 0,45 l/kg, una vida media de eliminación terminal promedio de 2,4 horas y un clearance de 0,14 l/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.

La principal vía de excreción de milrinona es la orina. Los principales productos de excreción urinaria son la milrinona (83%) y su metabolito O-glucurónido (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. El clearance renal medio de Corotrope® es de aproximadamente 0,3 l/min, lo que sugiere una secreción activa.

En pacientes con daño renal moderado a grave, ambos C_{max} (210 ng/ml) y t_{max} (1,19 h) aumentaron comparado con sujetos con función renal normal (162 ng/ml y 0,64 h respectivamente) la vida media de milrinona aumentó

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COROTROPE SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL**

desde 0,94 h en sujetos con función renal normal a 1,71 h en pacientes con daño renal moderada y a 3,09 h en pacientes con daño renal grave.

POBLACIONES ESPECIALES*Pacientes pediátricos*

Milrinona es depurada más rápidamente en niños que en adultos, pero los lactantes tienen un clearance perceptiblemente más bajo que los niños, y los prematuros tienen incluso clearance más bajo. Como consecuencia de esta depuración más rápida comparada a los adultos, las concentraciones de milrinona en plasma en el estado estacionario fueron más bajas en niños que en adultos. En pacientes pediátricos con la función renal normal, las concentraciones de estado estacionario del plasma de milrinona después de 6 a 12 horas de infusión continua de 0.5 a 0.75 µg/kg/min fueron cerca de 100 a 300 ng/ml.

Después de infusión intravenosa de 0.5 a 0.75 µg/kg/min en recién nacidos, lactantes y niños después de cirugía de corazón abierta, milrinona tiene un volumen de distribución en un rango entre 0.35 a 0.9 litros/kg sin diferencia significativa a través de los grupos de la misma edad. Después de infusión intravenosa de 0.5 µg/kg/min en lactantes muy prematuros para prevenir flujo sistémico después de nacimiento, el volumen de distribución de milrinona es cercano a 0.5 litros/kg.

Varios estudios farmacocinéticos demostraron que, en pacientes pediátricos, el clearance aumenta con la edad. Los lactantes tienen clearance perceptiblemente más bajo que los niños (3.4 a 3.8 contra 5.9 a 6.7 ml/kg/min). En recién nacidos el clearance de milrinona fue cerca de 1.64 ml/kg/min y los niños prematuros tienen incluso clearance más bajo (0.64 ml/kg/min).

En lactantes y niños milrinona tiene una vida media terminal de 2 a 4 horas y en niños prematuros una vida media de eliminación de 10 horas.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, ambos C_{max} (210 ng/mL) y t_{max} (1.19 horas) estuvieron aumentados comparados con sujetos con función renal normal (162 ng/mL y 0.64 horas, respectivamente). La vida media de milrinona aumentó desde 0.94 horas en sujetos con función renal normal a 1.71 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y a 3.09 horas en pacientes con insuficiencia renal severa.

PRESENTACIÓN

Envase con ~~4, 5 y 10~~ **X** frascos ampollas de dosis única de ~~40 mL ó 20~~ **X** ml (1 mg/ml) que contienen una solución entre incolora y amarilla clara, límpida y estéril.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente bajo 25°C para frasco y 30°C para ampolla, en su envase original hasta el momento de usar.

Evítese la congelación de la solución.

La exposición de los productos farmacéuticos al calor debe ser minimizada.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

**Mayor información a solicitud en el Dpto. Médico de Sanofi Av. Presidente Riesco 5435 of.1802,
Las Condes, Santiago Tel 366 7014.**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

