



PRIMACOR
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
1 MG/ML

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PRIMACOR® IV
lactato de milrinona

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 1 mg/mL: embalagem com 10 ampolas de 10 mL

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

PRIMACOR IV:

Cada 1 mL de solução injetável contém 1 mg de milrinona (na forma de lactato).

Excipientes: ácido láctico, glicose anidra, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

PRIMACOR IV é indicado para o tratamento intravenoso em curto prazo da insuficiência cardíaca congestiva severa, inclusive nos estados de baixo débito subsequentes a cirurgia cardíaca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma infusão contínua de doses entre 0,5 e 0,75 µg/kg após uma dose de ataque de 50 µg/kg forneceram apoio inotrópico e vasodilatador em pacientes com insuficiência cardíaca aguda no Japão. Em um estudo duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo (n = 52), a milrinona em infusões contínuas de 0,5 e 0,75 µg/kg (ambas após dose de ataque de 50 µg/kg) aumentou o índice cardíaco em 26% e 31%, respectivamente, e reduziu a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) em 17% e 41%, respectivamente, no estado de equilíbrio, ou seja, 6 horas após o início da infusão. No grupo da milrinona, que recebeu uma dose de ataque de 50 µg/kg, seguida por uma infusão contínua de 0,5 µg/kg (n = 27), o índice cardíaco aumentou de 2,6 para 3,3, e a POAP caiu de 26 para 15, num período de 15 minutos após a administração do medicamento. O grupo placebo (n = 25) não exibiu melhorias hemodinâmicas significativas. Da mesma forma, os sintomas subjetivos e os achados físicos melhoraram em 47,6% e 40%, respectivamente, em pacientes tratados com milrinona em comparação a nenhuma melhora no grupo placebo. Os efeitos adversos foram arritmias ventriculares em 6,4% do grupo de milrinona e 16% do grupo placebo. (Seino Y, Momomura SI, Takano T, et al: Multicenter, double-blind study of intravenous milrinone for patients with acute heart failure in Japan. Crit Care Med 1996; 24:1490-1497)

A milrinona aumentou o fluxo sanguíneo em anastomoses de artérias mamárias internas (AMI) recentes usadas em cirurgias de revascularização do miocárdio (RM). Em 20 pacientes submetidos à cirurgia de RM, a AMI esquerda foi dissecada e ligada à porção distal esquerda da artéria descendente anterior. Após desmame da ponte cardiopulmonar, os pacientes receberam milrinona 50 µg/kg durante 10 minutos ou uma infusão de epinefrina 0,03 µg/kg/min. Dez minutos após o término da administração do medicamento, o fluxo da AMI foi medido e comparado ao fluxo anterior à administração do medicamento. O fluxo aumentou em 24% nos pacientes tratados com milrinona ($p < 0,05$ em comparação ao período basal) e não mostrou alteração nos pacientes tratados com epinefrina. A pressão arterial diminuiu significativamente após infusão com milrinona comparada à infusão com epinefrina ($p < 0,05$). Os autores recomendam a milrinona como inotrópico de primeira-linha após cirurgia de RM (Lobato EB, Urdaneta F, Martin TD, et al: Effects of milrinone versus epinephrine on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000; 14(1):9-11).

A milrinona também se mostrou eficaz no desmame de ponte cardiopulmonar em pacientes de alto-risco após cirurgia cardíaca (geralmente revascularização do miocárdio). Em um estudo duplo-cego, 30 pacientes com disfunção ventricular esquerda e/ou hipertensão pulmonar foram randomizados para milrinona (n = 15) ou placebo (n = 15). A milrinona (ou placebo) foi iniciada aproximadamente 15 minutos antes da retirada da ponte cardiopulmonar, com uma dose de ataque de 50 µg/kg durante 20 minutos, seguida por infusão contínua de 0,5 µg/kg/min, em andamento por um mínimo de 4 horas. No grupo de milrinona, todos os pacientes foram desmamados com sucesso, em comparação a 5 de 15 pacientes no grupo de placebo ($p = 0,0002$). Dos 10 que falharam no desmame, 4 apresentaram um aumento na pressão capilar pulmonar em cunha média maior do que 22 mgHg por pelo menos 5 minutos. Quatro apresentaram uma redução maior que 10% na pressão arterial em comparação a basal devido à dilatação cardíaca, e 2 apresentaram uma redução da pressão arterial maior que 20% em comparação a basal. Os pacientes tratados com milrinona apresentaram um aumento significativamente maior no índice cardíaco que os pacientes controle ($p < 0,001$). Aqueles que falharam no desmame foram subsequentemente trocados para milrinona de maneira aberta, e foram desmamados com sucesso. (Doolan LA, Jones EF, Kalman J, et al: A placebo-controlled trial verifying the efficacy of milrinone in weaning high-risk patients from cardiopulmonary bypass. J Cardiothor Vasc Anesth 1997; 11:37-41.)

Em estudo pediátrico, duplo-cego, controlado com placebo, foram randomizados 238 pacientes (idades de 2 dias a 6,9 anos) sob alto risco de desenvolvimento de síndrome de baixo débito cardíaco em 3 grupos paralelos: dose baixa de milrinona (n=79): 25 µg/kg em bolus intravenoso durante 60 minutos seguida de uma infusão de 0,25 µg/kg/min por 35 horas; dose alta de milrinona (n=73): 75 µg/kg em bolus intravenoso durante 60 minutos seguida de uma infusão de 0,75 µg/kg/min por 35 horas; placebo (n=75). O desfecho primário composto de óbito e desenvolvimento de síndrome de baixo débito cardíaco com necessidade de suporte adicional ou farmacológico foi avaliado em 36 horas e até 30 dias após a randomização. Entre os 238 pacientes tratados, 25,9%, 17,5% e 11,7% nos grupos de placebo, de dose baixa de milrinona, e de dose alta de milrinona, respectivamente, desenvolveram síndrome de baixo débito cardíaco nas primeiras 36 horas. A dose alta de milrinona reduziu significativamente o risco de desenvolvimento da síndrome de baixo débito cardíaco em comparação com placebo, com uma redução do risco relativo de 55% (p=0,023) em 238 pacientes tratados e de 64% na população por-protocolo (n=227, p=0,007). Nenhum paciente foi a óbito durante a administração do medicamento do estudo. O desfecho primário (desenvolvimento de síndrome de baixo débito cardíaco e óbito nas primeiras 36 horas) na população por-protocolo (n=227) foi de 26,7 %, 17,7 %, e 9,6 % nos grupos placebo, dose baixa de milrinona, e dose alta de milrinona, respectivamente. Houve uma tendência a uma incidência menor no desfecho primário com a dose baixa de milrinona (redução do risco relativo de 34%, p=0,183). Os autores concluíram que o uso de dose alta de milrinona após cirurgia cardíaca congênita pediátrica reduziu o risco de síndrome de baixo débito cardíaco e acreditam que as estratégias para prevenção da síndrome de baixo débito cardíaco resultarão em períodos de hospitalização mais curtos e menos complicações pós-cirúrgicas. (TM. Hoffman et al. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in paediatrics (PRIMACORP) study. Am. Heart J. 2002; 143: 15 – 21 e TM. Hoffman et al. Efficacy and safety of milrinone preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. Circulation. 2003; 107: 996 – 1002).

Em um estudo com vinte e seis pacientes pediátricos com choque séptico não hiperdinâmico apesar da administração de catecolaminas, demonstrou-se que a milrinona aumentou significativamente o índice cardíaco, volume sistólico (VS), índices de trabalho ventricular direito e esquerdo e administração de oxigênio (DO2).

O objetivo deste estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo foi determinar os efeitos hemodinâmicos de milrinona IV em pacientes pediátricos com choque séptico não hiperdinâmico apesar da administração de catecolaminas.

Pacientes pediátricos com idades entre 6 meses e 18 anos que deram entrada nas UTIs com um diagnóstico de choque-séptico, com cateter arterial pulmonar foram elegíveis para participar do estudo. Pacientes foram excluídos do estudo por apresentarem doença cardíaca congênita, um histórico de arritmia supraventricular ou ventricular, um histórico de hipertireoidismo ou hipotireoidismo, um histórico de púrpura trombocitopênica idiopática ou hiperesplenismo, pressão de enchimento inadequada, um histórico de falência renal crônica ou creatinina maior que 2,0 mg/dL a não ser recebendo terapia renal substitutiva (hemofiltração arteriovenosa contínua, hemofiltração venovenosa contínua) e pacientes que já estavam recebendo outro inibidor da fosfodiesterase (metilxantinas, anrinona). Doze pacientes (idades variando entre 9 meses a 15 anos) com choque séptico não hiperdinâmico apesar da administração de catecolaminas foram admitidos e estudados por um período de 10 meses. Os pacientes podiam apresentar IC baixo ou normal, índice da resistência vascular sistêmica (RVS) alto ou normal, e pressão capilar pulmonar alta ou normal, com sinais de má perfusão. Os pacientes foram randomizados para dois grupos: um grupo recebeu uma dose de ataque de 50 µg/kg de milrinona seguida de uma infusão contínua de 0,5 µg/kg/min. O segundo grupo recebeu uma dose de ataque de volume igual e infusão contínua de placebo. Após 2 horas, o primeiro grupo recebeu uma dose de ataque de volume igual e infusão contínua de placebo enquanto a infusão de milrinona continuou, e o segundo grupo recebeu uma dose de ataque de 50 µg/kg de milrinona seguida de uma infusão contínua de 0,5 µg/kg/min, enquanto a infusão com placebo continuou. O índice cardíaco e a RVS não diferiram significativamente durante os períodos de tempo de tratamento com placebo. Com a milrinona, o IC aumentou significativamente de um valor basal de $3,7 \pm 0,8$ L/min/m² para $5,5 \pm 1,6$ L/min/m² em 2 h (p<0,05). Aumentos significativos no IC também foram observados após 0,5 e 1,0 h. O índice de RVS diminuiu significativamente de 1.402 ± 329 dyne.s.cm⁵/m² no basal para 982 ± 390 dyne.s.cm⁵/m² (p<0,05). O índice do volume sistólico (IVS) aumentou significativamente: $24,0 \pm 6,0$ ml/m² no basal para $35,3 \pm 9,8$ ml/m² em 2 h (p<0,05). Reduções significativas também foram observadas nos intervalos de medição dos dados de 0,5 e 1,0 h. A DO2 também aumentou significativamente.

Quatro óbitos ocorreram após o término do estudo: um seguiu-se a suporte extracorpóreo para síndrome de angústia respiratória aguda progressiva, outro se deveu a herniação cerebral secundária a infiltrado leucêmico. Outros dois pacientes faleceram de síndrome da falência múltipla de órgãos. A administração de milrinona nestes pacientes não foi associada com nenhum aumento da pressão intracrania ou queda na pressão de perfusão cerebral. Nenhum evento adverso agudo, tais como hipotensão, taquicardia crescentes ou arritmias supraventriculares ou ventriculares, foi observado. Após o período de 4 h do estudo, os pacientes continuaram a receber milrinona a critério médico. O tempo médio de administração de milrinona foi de 48h, e não houve progressão de trombocitopenia ou nova ocorrência de trombocitopenia.

Os autores concluem que ÍNDICE CARDÍACO, IVS e DO2 aumentaram significativamente enquanto o índice da RVS diminuiu significativamente em comparação com o placebo após administração IV de milrinona a pacientes pediátricos

com choque séptico. Em pacientes pediátricos com choque séptico com ressuscitação volêmica, a milrinona, quando administrada em adição a catecolaminas, melhorará a função cardiovascular. (Barton et al. Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in paediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109: 1302 – 1312.)

Em um estudo incluindo dez neonatos de 3 a 27 dias de idade e com baixo débito cardíaco, a administração de milrinona produziu um aumento significativo do débito cardíaco, de $2,1 \pm 0,5$ no basal a $3,0 \pm 0,8$ L/min/m², com uma redução da pressão arterial média de 66 ± 12 para 57 ± 10 mmHg. A resistência vascular sistêmica diminuiu em média 37% e a resistência vascular pulmonar diminuiu em 27%.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito hemodinâmico imediatos da milrinona em neonatos, com baixo débito cardíaco após cirurgia cardíaca, durante a dose de ataque de 15 minutos e durante da fase de infusão de 30 minutos. Os critérios para inclusão foram neonatos com baixo débito cardíaco (definido como índice cardíaco menor ou igual 3L/min/m²), apesar de pressões de enchimento adequadas (definidas como pressão atrial > 8mmHg), foram incluídos. Todos pacientes foram avaliados 6h após interrupção da ponte cardiopulmonar hipotérmica. Os pacientes deveriam retornar a unidade de cuidados intensivos em condições estáveis, deveriam ser sedados e ventilados mecanicamente, além de receberem infusão de dopamina e albumina para manter a pressão atrial esquerda maior que 8mmHg. Pacientes com evidência de desvios hemodinâmicos residuais ou com perda da sincronia atrioventricular foram excluídos deste estudo. Dez neonatos (idades variando de 3 a 27 dias) com baixo débito cardíaco (< 3,0 L/min/m²) após cirurgia cardíaca corretiva receberam uma dose de ataque de 50 µg/kg durante 15 minutos seguida de uma infusão de 0,50 µg/kg/min por 30 minutos. A frequência cardíaca média aumentou após a dose de ataque de 149 ± 13 para 163 ± 12 batimentos/minuto ($p<0,01$), porém reduziu durante uma infusão para 154 ± 11 batimentos/minuto ($p<0,01$ versus dose de ataque). Tanto a pressão atrial direita como a esquerda foram reduzidas em todos os dez neonatos. Em comparação com o basal, a pressão arterial média diminuiu após a dose de ataque de 66 ± 12 para 57 ± 10 mmHg ($p<0,01$), porém não diminuiu adicionalmente após uma infusão. As alterações de pressão arterial pulmonar média foram comparáveis. O índice cardíaco aumentou de uma média basal de $2,1 \pm 0,5$ para $3,0 \pm 0,8$ L/min/m² ($p<0,01$) com a dose de ataque e foi mantido durante o período de infusão. A resistência vascular sistêmica diminuiu abaixo dos valores basais com a dose de ataque, de 2136 ± 432 para 1336 ± 400 dyne.s.cm⁵/m² ($p<0,01$). Um paciente apresentou batimentos atriais prematuros ocasionais após o início da administração intravenosa de milrinona. Nenhum paciente apresentou taquiarritmias supraventriculares sustentadas e nenhum paciente teve ectopia ventricular. Dois pacientes apresentaram uma queda na pressão arterial sistêmica média acima de 20% no estágio de infusão. Nenhum paciente necessitou de administração adicional de volume.

Os autores concluíram que a administração de milrinona em neonatos com baixo débito cardíaco após cirurgia cardíaca reduz as pressões de enchimento, pressões arteriais sistêmicas e pulmonares e a resistência vascular sistêmica e pulmonar, enquanto melhora o índice cardíaco. A milrinona aumenta a frequência cardíaca sem alterar o consumo de oxigênio pelo miocárdio. (A.C. Chang et al. Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Critical Care Medicine*. 1995; 23 (11): 1907 – 1914.)

No estudo farmacocinético coordenado por J.M. Bailey e col. em 20 crianças de 3 a 22 meses de idade após cirurgia cardíaca, a dose de ataque de milrinona produziu um aumento médio do índice cardíaco de 18% e uma redução da pressão arterial média de 12%. A frequência cardíaca ficou inalterada. O objetivo deste estudo, cuja duração foi de 16 horas foi caracterizar a farmacocinética da milrinona em bebês e em crianças e aplicar os resultados para a questão da administração. Vinte crianças foram estudadas após passarem por cirurgia para reparo de defeitos cardíacos congênitos. A medida do controle hemodinâmico foi realizada após as crianças serem separadas da circulação extracorpórea. Cada paciente recebeu 50 µg/kg em 5 min. As medidas hemodinâmicas foram registradas novamente ao final da dose de ataque e quando uma amostra de sangue foi coletada para determinar as concentrações plasmáticas de milrinona. Amostras de sangue adicionais foram coletadas durante as 16h seguintes para análise da concentração plasmática de milrinona.

A dose de ataque de milrinona resultou em uma média de redução da pressão arterial média de 12% ($p<0,05$) e um aumento médio do índice cardíaco de 18% ($p<0,05$) com uma média de concentração plasmática máxima de 235 ng/ml. A farmacocinética da milrinona foi mais bem descrita por um modelo tricompartimental. A depuração de eliminação pode ser calculada pela fórmula a seguir:

Depuração (ml/min) = $2,5 \times \text{peso} (\text{em kg}) \times (1 + 0,058 \times \text{idade} (\text{em meses}))$.

Não foram reportados eventos adversos.

Os autores concluem que a dose de ataque de 50 µg/kg aumenta efetivamente o índice cardíaco em crianças após cirurgia cardíaca. Simulações indicam que a concentração plasmática máxima pode ser mantida seguindo-se a dose de ataque com uma infusão de aproximadamente 3 µg/kg/min por 30 min e depois uma infusão de manutenção que pode requerer ajuste pela idade. (J.M. Bailey et al. The pharmacokinetics of milrinone in paediatric patients after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90 (4): 1012 – 1018.)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A milrinona é um agente inotrópico positivo e vasodilatador, possuindo pouca atividade cronotrópica. A milrinona também melhora o relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo. Ela difere dos glicosídeos digitálicos, das catecolaminas ou dos inibidores da enzima conversora de angiotensina tanto pela estrutura como pelo modo de ação. Em concentrações adequadas para produzir efeito inotrópico e vasodilatador, a milrinona é um inibidor seletivo da isoenzima fosfodiesterase III do AMP cíclico, na musculatura cardíaca e vascular. Essa ação inibidora é consistente com os aumentos do cálcio intracelular ionizado e da força contrátil do miocárdio, mediados pelo AMP cíclico, assim como com a fosforilação da proteína contrátil e o relaxamento da musculatura vascular, também dependentes do AMP cíclico. Evidências experimentais adicionais indicam ainda que a milrinona não age como agonista beta-adrenérgicos, nem é inibidora da atividade da sódio-potássio-adenosina trifosfatase, como os glicosídeos digitálicos. A milrinona produz leve aumento da condução do nódulo AV, porém sem outros efeitos eletrofisiológicos significantes.

Tempo de início de ação: o tempo para atingir concentração de pico após administração endovenosa é de 2 minutos.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração de milrinona em bolus de 12,5 a 125,0 µg/kg em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, milrinona apresentou um volume de distribuição de 0,38 litros/kg, uma meia-vida de eliminação terminal de 2,3 horas em média e uma depuração de 0,13 litros/kg/h. Após infusões intravenosas de 0,2 a 0,7 µg/kg/mL em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, o fármaco apresentou um volume de distribuição de cerca de 0,45 litros/kg, uma meia-vida de eliminação terminal de 2,4 horas em média e uma depuração de 0,14 litros/kg/hora. Esses parâmetros farmacocinéticos não foram dose-dependentes, mas a área sob a curva de concentração plasmática “versus” tempo, após as injeções, foi significativamente dose-dependente.

A principal via de excreção de milrinona em humanos é renal. Os principais produtos de excreção urinária humana são a milrinona (83%) e seu metabólito O-glicuronídeo (12%). Em indivíduos normais, a eliminação urinária é rápida com aproximadamente 60% recuperados nas primeiras duas horas após a administração e aproximadamente 90% nas primeiras 8 horas. A depuração renal média de PRIMACOR IV é de aproximadamente 0,3 litros/min, indicativa de secreção ativa.

Pacientes pediátricos

A milrinona é eliminada mais rapidamente em crianças do que em adultos, porém bebês apresentam depuração significativamente menor do que crianças. Como consequência desta eliminação mais rápida quando comparadas com adultos, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de milrinona foram menores em crianças do que em adultos. Em pacientes pediátricos com função renal normal, as concentrações plasmáticas de milrinona no estado de equilíbrio depois de 6 a 12 horas em infusão contínua de 0,5 – 0,75 µg/kg/min foram cerca de 100 a 300 ng/mL.

Após a infusão intravenosa de 0,5 – 0,75 µg/kg/min em recém-nascidos, bebês e crianças após cirurgia de coração aberto, foi observado que milrinona apresentou um volume de distribuição de 0,35 a 0,9 litros/kg sem diferença significativa entre os grupos etários. Após a infusão intravenosa de 0,5 µg/kg/min em bebês muito prematuros para prevenir a saída sistêmica após o nascimento, milrinona apresentou um volume de distribuição de cerca de 0,5 litros/kg.

Vários estudos farmacocinéticos mostraram que, em pacientes pediátricos, a depuração aumenta com o aumento da idade. Os bebês apresentaram depuração significativamente menor que as crianças (3,4-3,8 mL/kg/min versus 5,9-6,7 mL/kg/min). Em recém-nascidos a depuração de milrinona foi de cerca de 1,64 mL/kg/min e bebês prematuros apresentaram depuração ainda menor (0,64 mL/kg/min).

A milrinona apresenta uma meia-vida terminal média de 2 a 4 horas em bebês e crianças, e de 10 horas em bebês prematuros.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa, ambos o Cmax (210 ng/mL) e o tmax (1,19 h) estavam aumentados quando comparados aos indivíduos com função renal normal (162 ng/mL e 0,64 h, respectivamente). A meia-vida de milrinona aumentou de 0,94 h em indivíduos com função renal normal para 1,71 h em pacientes com insuficiência renal moderada e a 3,09 h em pacientes com insuficiência renal severa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PRIMACOR IV é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à milrinona e aos demais componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

PRIMACOR IV não deve ser empregado em substituição à correção cirúrgica em pacientes com valvulopatias obstrutivas aórtica ou pulmonar severas, ou com estenose subaórtica hipertrófica. Assim como outros agentes inotrópicos ou vasodilatadores, PRIMACOR IV pode agravar a obstrução do fluxo nestas condições.

Não foram conduzidos estudos clínicos em pacientes na fase aguda do pós-infarto do miocárdio. O emprego de PRIMACOR IV nesta condição não é recomendado, pois pode levar a um aumento indesejável no consumo de oxigênio pelo miocárdio (MV O₂). PRIMACOR IV não demonstrou aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Precauções

PRIMACOR IV pode induzir a hipotensão como consequência de sua ação vasodilatadora. Portanto, precaução se faz necessária em pacientes com quadro hipotensivo antes de o tratamento ser iniciado, ou nos pacientes demonstrando queda expressiva da pressão arterial durante o tratamento. Nestes casos a infusão deve ser descontinuada até que o efeito hipotensivo tenha sido resolvido e então reiniciar, se necessário, com baixo fluxo de infusão e monitoramento.

Caso uma terapia diurética prévia possa ter causado decréscimos significativos da pressão do enchimento cardíaco, PRIMACOR IV deverá ser administrado com cautela, monitorizando-se a pressão arterial, o ritmo cardíaco e a sintomatologia clínica.

Controlar cuidadosamente as alterações eletrolíticas e os níveis séricos de creatinina em pacientes sob uso de milrinona. A melhora do débito cardíaco e o aumento da diurese podem exigir redução da dose de diuréticos. A perda de potássio por diurese excessiva pode provocar arritmias em pacientes digitalizados. Deve-se, portanto, corrigir a hipotassemia com suplementação de potássio antes ou durante o tratamento com PRIMACOR IV.

Uma vez que o potencial para arritmia, presente na insuficiência cardíaca congestiva, pode ser aumentado por muitas substâncias ou associações, os pacientes deverão ser atentamente monitorizados durante a infusão de milrinona (ritmo cardíaco, estado clínico, eletrocardiograma, balanço de fluidos, eletrólitos e função renal - por exemplo, creatinina sérica).

Arritmias supraventriculares e ventriculares foram observadas na população de alto risco tratada com PRIMACOR IV. Em alguns pacientes, foi observado um aumento na atividade ectópica ventricular, incluindo a taquicardia ventricular não sustentada.

PRIMACOR IV produz uma discreta diminuição do tempo de condução do nódulo AV, indicando um potencial para aumento da taxa de resposta ventricular nos pacientes com “flutter” ou fibrilação atrial não controlados. Nesses pacientes, deve-se considerar tratamento anterior com digitálicos ou com outros medicamentos que prolongam o tempo de condução do nódulo AV.

Não há experiência em estudos controlados com infusões de milrinona por períodos superiores a 48 horas. Casos de reação no local da infusão têm sido relatados com o tratamento com milrinona (vide Reações Adversas). Consequentemente deve-se manter uma monitoração cuidadosa no local da infusão para evitar possível extravasamento.

Gravidez e lactação

Embora estudos em animais não tenham revelado evidência de dano fetal ou outro efeito deletério na função reprodutiva induzido pelo medicamento, ainda não foi estabelecida a segurança da milrinona em mulheres grávidas. Assim sendo, PRIMACOR IV deverá ser usado na gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potencialmente existentes para o feto.

Não há informação disponível indicando que a milrinona é excretada no leite materno: recomenda-se, portanto cautela na administração a lactantes.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos: não existem recomendações posológicas especiais para pacientes idosos. Estudos farmacocinéticos controlados não identificaram efeitos relacionados à idade quer no aspecto de distribuição, quer no de eliminação do PRIMACOR IV.

Uso Pediátrico: em estudos clínicos conduzidos em pacientes pediátricos, milrinona pareceu retardar o fechamento do ducto arterial. Desta forma, o tratamento com PRIMACOR IV deverá ser realizado em pacientes pediátricos apenas se os benefícios potenciais justificarem os potenciais riscos.

Devem ser tomadas precauções em recém-nascidos com fatores de risco de hemorragia intraventricular (prematuros, baixo peso ao nascer dentro outros) já que a milrinona pode induzir a trombocitopenia. Em estudos clínicos em pacientes pediátricos, o risco de trombocitopenia aumentou significativamente com o tempo de duração da infusão. Os dados clínicos sugerem que a trombocitopenia relacionada a milrinona é mais comum em crianças do que em adultos.

Pacientes com insuficiência renal: é necessário ajuste na dose em pacientes adultos.

De acordo com dados da literatura, a eliminação de milrinona pode ser significativamente menor em crianças com insuficiência renal e os efeitos adversos clinicamente significativos podem ser aumentados. Portanto, o uso de milrinona não é recomendado nesta população (vide Posologia e Modo de Usar).

Atenção diabéticos: PRIMACOR IV contém açúcar (47 mg/mL de glicose anidra).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando a furosemida é injetada na mesma linha de infusão do lactato de milrinona um precipitado se forma, por este motivo, furosemida ou bumetanida não devem ser administrados na mesma via de infusão de PRIMACOR IV.

O lactato de milrinona não deve ser diluído em infusões intravenosas de bicarbonato de sódio.

Outros medicamentos não devem ser misturados com PRIMACOR IV até que dados de compatibilidade estejam disponíveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PRIMACOR IV deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, a solução diluída deve ser utilizada dentro de 24 horas.

Características físicas e organolépticas

Líquido límpido, incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PRIMACOR deve ser utilizado por via intravenosa, conforme descrito abaixo.

Instruções para Diluição e Administração

As soluções compatíveis para diluição incluem as soluções de cloreto de sódio (0,45% e 0,9%) e soluções de glicose 5%.

Após a diluição, o produto deve ser utilizado dentro de 24 horas. PRIMACOR IV não pode ser diluído em infusão intravenosa de bicarbonato de sódio.

Soluções de diferentes concentrações podem ser usadas, dependendo das necessidades dos pacientes.

Atenção: quando a furosemida é injetada na mesma linha de infusão do lactato de milrinona um precipitado se forma, por este motivo, furosemida ou bumetanida não devem ser administrados na mesma via de infusão de PRIMACOR IV.

Nota: medicamentos de uso intravenoso devem ser visualmente inspecionados e não devem ser usados quando se observar partículas em suspensão ou descoloração da solução.

Posologia

PRIMACOR IV deve ser administrado com uma dose de ataque em bolus seguida de infusão contínua (dose de manutenção) de acordo com a seguinte orientação:

Uso Adulto:

Dose de ataque: 50 µg/kg administrados lentamente durante 10 minutos (injeção direta, gota a gota ou bomba de infusão). Dose de manutenção: pode variar de 0,375 a 0,750 µg/kg/min, em infusão intravenosa contínua. A dose total diária máxima é 1,13 mg/kg.

A velocidade de infusão deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica e hemodinâmica. Os pacientes devem ser atentamente monitorizados.

A duração do tratamento dependerá da resposta do paciente. Pacientes podem ser mantidos em infusão de PRIMACOR IV por até 5 dias, embora o período usual seja de 48 a 72 horas.

Administração

A tabela abaixo mostra a dose de ataque em mililitros (mL) de milrinona (1 mg/mL) versus o peso corpóreo do paciente (kg).

DOSE DE ATAQUE (mL)
(usando concentração de 1 mg/mL)

Peso corpóreo do paciente (kg) vs volume de ataque 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

A dose de ataque pode ser administrada sem diluição, porém diluindo a um volume total de 10 ou 20 mL pode simplificar a visualização da taxa de injeção (período de 10 minutos).

DOSE DE MANUTENÇÃO
(infusão intravenosa contínua)

	Taxa de infusão	Dose diária total (24 horas)
Mínimo	0,375 µg/kg/min	0,59 mg/kg
Padrão	0,50 µg/kg/min	0,77 mg/kg
Máximo	0,75 µg/kg/min	1,13 mg/kg

Uso Pediátrico:

Dose de ataque: 50 a 75 µg/kg administrados durante 30 a 60 minutos.

Dose de manutenção: pode variar de 0,25 a 0,75 µg/kg/min, em infusão intravenosa contínua por um período de até 35 horas.

Populações especiais

Pacientes idosos: a prática tende a sugerir que, caso haja função renal normal, não são necessárias recomendações posológicas especiais para pacientes idosos.

Uso em pacientes com insuficiência renal: É necessário ajuste na dose.

Dados obtidos de pacientes com função renal gravemente comprometida, mas sem insuficiência cardíaca congestiva, demonstraram que a presença de insuficiência renal aumenta significativamente a meia-vida de eliminação de milrinona. A dose de ataque não é afetada, mas reduções na taxa de infusão de manutenção podem ser necessárias, dependendo da gravidade (clearance de creatinina) da insuficiência renal, de acordo com a seguinte tabela:

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

Devido à falta de dados clínicos, o uso de milrinona não é recomendado em crianças que apresentam insuficiência renal.

Não há estudos dos efeitos de PRIMACOR IV administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

- Alterações do sistema sanguíneo e linfático:

Incomum: trombocitopenia (na população adulta).

Desconhecida: trombocitopenia (na população pediátrica). Em bebês e crianças, quanto maior o tempo de infusão intravenosa, maior é o risco de trombocitopenia. Os dados clínicos sugerem que a trombocitopenia relacionada com a milrinona é mais comum em crianças do que em adultos, mas a frequência exata não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

- Alterações metabólicas e nutricionais:

Incomum: hipocalemia.

- Alterações do sistema nervoso:

Comum: cefaleias.

Incomum: tremor.

Desconhecido: hemorragia intraventricular

- Alterações cardiovasculares:

Comum: atividade ectópica ventricular; taquicardia ventricular sustentada ou não sustentada; arritmias supraventriculares; hipotensão.

Incomum: fibrilação ventricular; angina/ dor no peito.

Muito rara: torsades de pointes.

Não há relação estabelecida entre a incidência de arritmia supraventricular e ventricular com o nível plasmático de milrinona. As arritmias que representam perigo para a vida estão muitas vezes associadas a certos fatores subjacentes, tais como arritmias preexistentes, alterações metabólicas (ex: hipocalemia), níveis de digoxina séricos elevados e cateterizações. Dados clínicos sugerem que arritmias relacionadas à milrinona são mais comuns em adultos do que em crianças.

- Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito rara: broncoespasmo.

- Alterações hepatobiliares:

Incomum: alteração dos testes de função hepática.

- Alterações dermatológicas:

Muito rara: reações cutâneas, ex: rash.

- Alterações gerais e no local de administração:

Muito rara: choque anafilático

Desconhecido: reações no local da infusão.

- Alterações congênitas, familiares e genéticas

Desconhecido: canal arterial persistente.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

PRIMACOR IV em altas doses pode produzir hipotensão e arritmia cardíaca. Caso ocorra, a administração de PRIMACOR IV deverá ser descontinuada até que as condições do paciente se estabilizem. Não é conhecido antídoto específico, mas como regra padrão, poderão ser adotadas medidas de suporte circulatório.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

M.S. 1.1300.1015

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

6, Boulevard de l'Europe

21800, Quetigny - França

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada



IB181111C

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 22/04/2014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/04/2014	0246237/14-1	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2014	-	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2014	DIZERES LEGAIS LOGO DA EMPRESA	VP/VPS	1 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD INC X 10 ML
24/04/2014	-	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2012	0113842/12-1	(1617) – MEDICAMENTO NOVO – Ampliação de Uso	22/04/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES	VP/VPS	1 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD INC X 10 ML

							ADVERSAS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICA S		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--