

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

PRIMACOR® IV

lactato de milrinona

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cartucho com 10 ampolas de 10 mL

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

COMPOSIÇÃO

Cada ml de solução injetável contém:

milrinona (na forma de lactato) 1mg

veículo q.s.p. 1 mL

(ácido láctico, glicose anidra, hidróxido de sódio e água para injeção).

Cuidados de conservação

PRIMACOR IV deve ser guardado em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e proteger da luz. Não congelar. A solução diluída deve ser utilizada dentro de 24 horas.

Prazo de validade

Impresso na embalagem. Ao comprar qualquer medicamento verifique o prazo de validade. Não use remédio com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, você poderá prejudicar sua saúde.

O USO DE PRIMACOR IV DEVE SER FEITO SOB ESTRITA SUPERVISÃO MÉDICA, EM AMBIENTE HOSPITALAR.

NÃO USE REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO CONTÉM AÇÚCAR (glicose anidra 47 mg/mL), PORTANTO, DEVE SER USADO COM CAUTELA EM PORTADORES DE DIABETES.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características

O lactato de milrinona é um derivado biperidínico com ação inibidora da fosfodiesterase e efeitos inotrópico e vasodilatador. Sob o ponto de vista químico, é o lactato de 1,6-di-hidro-2-metil-6-oxo(3,4-biperidina)-5-carbonitrila.

Farmacodinâmica

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 nóculo AV, porém sem outros efeitos eletrofisiológicos significantes.

Estudos clínicos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva demonstraram que PRIMACOR IV, produz pronta melhora nos índices hemodinâmicos de insuficiência cardíaca congestiva (classificação da New York Heart Association), incluindo débito cardíaco, pressão capilar pulmonar em cunha e resistência vascular, sem efeito clinicamente significativo no ritmo cardíaco ou consumo de oxigênio pelo miocárdio, de acordo com a dose e os níveis plasmáticos. Tanto o efeito inotrópico como o vasodilatador são observados com concentrações plasmáticas de milrinona na faixa de 100 a 300 nanogramas/ml.

Em pacientes com a função miocárdica deprimida, uma dose de ataque de lactato de milrinona produz imediata e significativa melhora do débito cardíaco, da pressão capilar pulmonar e da resistência vascular sistêmica e apenas discreto aumento da frequência cardíaca e leve redução da pressão arterial sistêmica. A posologia utilizada situou-se entre 12,5 e 125 microgramas/kg, administrados a uma velocidade de 100 mcg/seg. A melhora hemodinâmica ocorre sem aumento significativo do consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Farmacocinética

Após administração de milrinona em bolus de 12,5 a 125,0 mcg/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 mcg/kg/ml em pacientes com

insuficiência cardíaca congestiva, a substância 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 no homem é a renal. Os principais produtos de excreção urinária humana são a milrinona (83%) e seu metabólito O-glicuronídeo (12%). Em indivíduos normais, a eliminação através da urina 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.

Em pacientes com dano renal moderado a severo, ambos o C_{max} (210 ng/ml) e o t_{max} (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 dano renal moderado e a 3,09 h em pacientes com dano renal grave.

INDICAÇÕES

PRIMACOR IV está indicado no tratamento intravenoso a curto prazo da insuficiência cardíaca congestiva, inclusive nos estados de baixo débito subsequentes a cirurgia cardíaca.

CONTRAINDICAÇÕES

PRIMACOR IV está contraindicado nos pacientes com hipersensibilidade à milrinona e aos demais componentes da formulação.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

PRIMACOR IV não deve ser empregado, em substituição à correção cirúrgica, em pacientes com valvulopatias obstrutivas aórtica ou pulmonar graves, ou na 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 miocárdio. O emprego de PRIMACOR IV neste contexto 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.

PRIMACOR IV pode induzir a hipotensão como consequência de sua ação vasodilatadora. Portanto, precaução se faz necessária em pacientes com quadro hipotensivo antes do 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 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 sanguínea, o ritmo cardíaco e a sintomatologia clínica.

Controlar cuidadosamente o equilíbrio eletrolítico e a função renal 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 hipopotassemia antes ou durante o tratamento com PRIMACOR IV.

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 fluídos, 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, PRIMACOR IV pareceu ter aumentado a ectopia ventricular, incluindo a taquicardia ventricular não-sustentada.

PRIMACOR IV produz uma discreta diminuição do tempo de condução do nóculo 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 com digitálicos ou com outros medicamentos que prolongam o tempo de condução do nóculo 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 item REAÇÕES ADVERSAS). Consequentemente, deve-se manter uma monitoração cuidadosa no local da infusão para evitar possível extravasamento.

Uso em 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

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do PRIMACOR IV em crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos de idade). PRIMACOR IV deve ser utilizado somente se os benefícios potenciais suplantarem os potenciais riscos.

Gravidez e lactação

Não existem estudos adequadamente controlados, realizados 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. A excreção da milrinona no leite materno ainda não está bem estudada: recomenda-se portanto cautela na administração a lactantes.

Pacientes com dano renal

É necessário ajuste na dose (vide item POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO).

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.

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

Não devem ser misturados outros medicamentos com PRIMACOR IV até que dados de compatibilidade estejam disponíveis.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas foram posicionadas de acordo com a classificação de sistema órgão-classe e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco comuns ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$).

Alterações hematológicas e linfáticas: trombocitopenia (pouco comum)

Alterações metabólicas e nutricionais: hipocalcemia (pouco comum)

Alterações do sistema nervoso: cefaleias (comum), tremor (pouco comum).

Alterações cardiovasculares:

- Comuns: atividade ectópica ventricular; taquicardia ventricular sustentada ou não sustentada; arritmias supraventriculares; hipotensão.
- Pouco comuns: fibrilação ventricular; angina/ dor no peito.
- Muito raros: Torsades de pointes

A incidência de arritmia supraventricular e ventricular, não está relacionada com a dose nem 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 pré-existentes, alterações metabólicas (ex: hipocalcemia), níveis de digoxina anormais e cateterizações.

Alterações respiratórias: broncoespasmo (muito raro)

Alterações hepato-biliares: alteração dos testes de função hepática (pouco comum)

Alterações dermatológicas: reações cutâneas, ex: rash (muito raro)

Alterações no local de administração: Reações no local da infusão

Alterações gerais: choque anafilático (muito raro)

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:

Dose de ataque: 50 mcg/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 mcg/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.

Soluções de diferentes concentrações podem ser usadas, dependendo das necessidades dos pacientes. As soluções compatíveis para diluição são cloreto de sódio 0,45% e 0,9% e soro glicosado 5%. PRIMACOR IV não deve ser diluído em infusão intravenosa de bicarbonato de sódio. A solução diluída deve ser utilizada dentro de 24 horas. A duração do tratamento dependerá da resposta do paciente. Pacientes foram mantidos em infusão de PRIMACOR IV por até 5 dias, embora o período usual seja de 48 a 72 horas.

Populações especiais

Uso Pediátrico: Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do PRIMACOR IV em crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos de idade). PRIMACOR IV deve ser utilizado somente se os benefícios potenciais suplantarem os potenciais riscos.

Uso em 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 dano renal: É necessário ajuste na dose (vide item PRECAUÇÕES).

Dados obtidos de pacientes com função renal gravemente comprometida, mas sem insuficiência cardíaca congestiva, demonstraram que a presença desse comprometimento renal aumenta significativamente a meia-vida de eliminação de milrinona. A dose de ataque pode ser mantida, mas reduções na taxa de infusão podem ser necessárias em pacientes com comprometimento renal, de acordo com a seguinte tabela:

Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m²)	Taxa de infusão (mcg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

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 mcg/kg/min	0,59 mg/kg
Padrão	0,50 mcg/kg/min	0,77 mg/kg
Máximo	0,75 mcg/kg/min	1,13 mg/kg

As soluções compatíveis para diluição incluem as soluções salinas de cloreto de sódio (0,45% e 0,9%) e soluções de glicose 5%. Após a diluição, utilizar em até 24 horas. PRIMACOR IV não pode ser diluído em solução de bicarbonato de sódio.

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.

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

SUPERDOSAGEM

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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S. 1.1300.1015

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP 5.854

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

Quetigny – França

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB020306C

Serviço de atendimento ao consumidor 0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

Lote, fabricação e validade: VIDE RÓTULO E/OU CARTUCHO