

Mini-Bula – lactato de milrinona

lactato de milrinona 1 mg/mL. USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

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

CONTRAINDICAÇÕES: O lactato de milrinona é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à milrinona e aos demais componentes da formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Lactato de milrinona 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, lactato de milrinona 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 lactato de milrinona nesta condição não é recomendado, pois pode levar a um aumento indesejável no consumo de oxigênio pelo miocárdio (MV O₂). Lactato de milrinona não demonstrou aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Lactato de milrinona 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 de enchimento cardíaco, o lactato de milrinona 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 hipopotassemia com suplementação de potássio antes ou durante o tratamento com o lactato de milrinona. 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 fluídos, eletrólitos e função renal - por exemplo, creatinina sérica). Arritmias supraventriculares e ventriculares foram observadas na população de alto risco tratada com lactato de milrinona. Em alguns pacientes, foi observado um aumento na atividade ectópica ventricular, incluindo a taquicardia ventricular não sustentada. Como o lactato de milrinona produz um discreto aumento na condução do nódulo AV, há uma possibilidade de 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, lactato de milrinona 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 lactato de milrinona.

Uso Pediátrico: em estudos clínicos conduzidos em pacientes pediátricos, milrinona pareceu retardar o fechamento do ducto arterial. Desta forma, o tratamento com lactato de milrinona 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: contém 47 mg de glicose anidra por mL. Este

medicamento não deve ser utilizado por pessoas com má-absorção de glicose-galactose. 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 lactato de milrinona. O lactato de milrinona não deve ser diluído em infusões intravenosas de bicarbonato de sódio. Outros medicamentos não devem ser misturados com lactato de milrinona até que dados de compatibilidade estejam disponíveis. **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: hipocalcemia. 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: hipocalcemia), 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 renais e urinárias: Desconhecido: Insuficiência renal, secundária a uma hipotensão concomitante. 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa. POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Lactato de milrinona 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. Lactato de milrinona 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 lactato de milrinona. **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:** Lactato de milrinona 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 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 lactato de milrinona 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 lactato de milrinona administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa. **REGISTRO:** 1.0041.0234. **USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE. VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**