



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3708

BUENOS AIRES, 11 ABR 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000653-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MILRICOR / MILRINONA (COMO MILRINONA LACTATO) Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MILRINONA (COMO MILRINONA LACTATO) 1 mg/ml, aprobada por Certificado N° 54.069.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ESV

2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 3708

Que a fojas 77 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MILRICOR / MILRINONA (COMO MILRINONA LACTATO) Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MILRINONA (COMO MILRINONA LACTATO)1 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 54.069 y Disposición Nº 5420/07, propiedad de la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 42 a 56, para los prospectos y de fojas 71 a 76, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5420/07 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 46 y los rótulos autorizados por las fojas 71 y 74, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ESV
40



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3708**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.069 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000653-16-1

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

3708


DR. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **3708** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.069 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MILRICOR / MILRINONA (COMO MILRINONA LACTATO) Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MILRINONA (COMO MILRINONA LACTATO) 1 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5420/07.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-012239-07-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos, rótulos.	Anexo de Disposición Nº 5420/07.	Prospectos de fs. 42 a 56, corresponde desglosar de fs. 42 a 46. Rótulos de fs. 71 a 76, corresponde desglosar fs. 71 y 74.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

UP
ESV
✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización N° 54.069 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
mes de..... **1 ABR 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-000653-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

3708


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV

SP

5708



Proyecto de Prospecto

11 ABR 2016

**MILRICOR
MILRINONA(como MILRINONA LACTATO)**

Solucion Inyectable

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada 1 ml contiene:

Milrinona1 mg

Excipientes: Acido Láctico 0.5 mg, Dextrosa Anhidra 5 mg y Agua para inyectable c.s.p. 1 ml.

ACCION TERAPEUTICA:

Agente inotropico positivo.

INDICACIONES:

Indicado para el tratamiento intravenoso a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva.

La mayor parte de la experiencia se ha obtenido en pacientes que recibían concomitantemente digoxina y diuréticos. En algunos pacientes, la administración de Milrinona ha implicado un aumento de la ectopia ventricular, incluyendo taquicardia ventricular no sostenida. Los pacientes que reciben Milrinona deben ser monitoreados durante la infusión.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

Acción Farmacológica:

La Milrinona es un agente positivo y vasodilatador, con una leve actividad cronotrópica. También produce relajación diastolita ventricular izquierda. Su estructura es diferente a la de los glucósidos, las catecolaminas y los IECA. Es un inhibidor selectivo de fosfodiesterasa III del músculo cardíaco y vascular. Produce un incremento en la conducción nodal A-V y no posee otros efectos electrofisiológicos significativos. En estudios clínicos, la Milrinona demostró producir una pronta mejora en los índices hemodinámicas asociados a la insuficiencia cardíaca congestiva, como ser gasto cardíaco, presión capilar pulmonar y resistencia vascular, sin efectos clínicos significativos en la frecuencia cardíaca o el consumo de oxígeno en el miocardio. La mejoría hemodinámica durante la infusión intravenosa se acompañó de una mejora en la sintomatología clínica de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Farmacocinética:

Luego de la administración intravenosa de 12,5 a 125 mcg/Kg. a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, presenta un volumen de distribución de 0,38 l/Kg./hora, con una vida media de eliminación de 2,3 horas y un clearance de 0,13 l/Kg./hora. Luego de la administración intravenosa de 0,75 mcg/Kg./min. a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la droga presenta un volumen de distribución de aproximadamente 0,45 l/kg, con una vida media de eliminación de 2,4 horas y un clearance de 0,14 l/kg/hora. Estos parámetros farmacocinéticas demostraron no ser dosis dependientes, pero el área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo demostró ser significativamente dosis dependiente.

ESN

FARMACEUTICA
ALICIA N. CAVALLERO
DIR. TECNICA
CATALYSIS ARG S.A.
M.N. 11644

CATALYSIS ARGENTINA S.A.
VICTOR HJG. MOLKUC
PRESIDENTE

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La Milrinona debe ser administrada a una dosis de carga seguida de una infusión continua, según las siguientes pautas:

Dosis de carga: 50 ug/kg, administrada lentamente durante 10 minutos.

El siguiente cuadro muestra la dosis de carga (en ml) de Milrinona (1 mg/ml) en función del peso corporal (en kg) del paciente.

Dosis de carga

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 o 20 ml en un diluyente adecuado (ver diluciones y diluyentes) puede facilitar la visualización de la velocidad de inyección.

Dosis de mantenimiento: Una vez extraído de los frascos ampolla deberá diluirse, en un solvente adecuado (ver Diluciones y Diluyentes), antes de ser administrado. El siguiente cuadro muestra la dosis diaria administrada (en mg/kg) en función de la velocidad de infusión utilizada (en ug/Kg./min.) a un paciente.

Dosis de mantenimiento

Dosis	Velocidad de infusión	Dosis diaria total
Minima	0,375 ug/kg/min.	0,59 mg/kg
Estándar	0,500 ug/kg/min.	0,77 mg/kg
Máxima	0,750 ug/kg/min.	1,13 mg/kg

Diluciones y diluyentes: Los diluyentes que pueden utilizarse son el cloruro de sodio inyectable al 0,45 % , el cloruro de sodio inyectable al 0,9% o la dextrosa inyectable al 5%. El siguiente cuadro muestra el volumen de diluyente (en ml) que se debe usar para lograr la concentración deseada y los volúmenes totales resultantes (en ml).

Diluciones

Concentración deseada (ug/ml)	Volumen (ml) de Milrinona 1 mg/ml	Volumen de diluyente (en ml)	Volumen total obtenido (en ml)
100	10	90	100
	20	180	200
150	10	56,7	66,7
	20	113	133
200	10	40	50
	20	80	100

La velocidad de infusión deberá ser ajustada según la respuesta hemodinámica y clínica de cada paciente.

CONTRAINDICACIONES:

Contraíndicado en pacientes hipersensibles a la Milrinona. Enfermedades con capacidad limitada para el gasto cardiaco, como la mio cardiopatía obstructiva o valvulopatías

obstructivas severas. Hipovolemia severa no compensada. Hipotensión arterial severa. Arritmias supraventriculares no controladas. Aneurismas ventriculares. Insuficiencia renal severa. Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

El uso de agentes inotrópicos como Milrinona durante la fase aguda de un infarto de miocardio puede conllevar un incremento indeseable en el consumo de oxígeno del miocardio, por lo que no se recomienda el uso hasta que la seguridad y eficacia hayan sido establecidas en esta situación. Durante la administración, debe ser monitoreados la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, el estado clínico, el electrocardiograma, el balance hidroelectrolítico y la función renal (por ejemplo, creatinina sérica) del paciente. En pacientes con obstrucción aórtica severa, disfunción valvular pulmonar o estenosis subaórtica hipertrófica la droga no debe ser usada en lugar de la remoción quirúrgica, de la obstrucción. En estas condiciones, es posible que una droga con efectos inotrópicos y vasodilatadores pueda agravar la obstrucción.

Arritmias ventriculares y supra ventriculares han sido observadas en población de alto riesgo. En algunos pacientes un incremento de la ectópica ventricular, incluyendo taquicardia ventricular no sostenida, la cual no afecta su seguridad.

Dado el aumento que produce en la conducción nodal A-V, existe la posibilidad de un incremento en la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación atriar incontrolada. Se debe considerar el tratamiento con digitálicos u otros agentes que prolonguen la conducción nodal A-V y discontinuarla terapia si aparecen arritmias.

Las arritmias potenciales, presentes en fallas cardíacas, pueden ser incrementadas con muchas drogas o combinación de drogas. Los pacientes que reciben Milrinona deben ser estrictamente monitoreados durante la infusión y la misma debe detenerse si se desarrollan arritmias.


La Milrinona puede producir hipotensión por actividad vasodilatador, por lo que debe administrar con precaución a pacientes con historia de hipotensión previa al tratamiento. La frecuencia de infusión debería ser disminuida o detenida en pacientes que presentan excesiva disminución de la presión sanguínea.


Alteraciones cardíacas imprevistas por diuresis puede resultar en una disminución de la dosis de diuréticos. La pérdida de potasio asociada a una excesiva diuresis puede necesitar de la disminución de la dosis de diuréticos, pero la hipocalcemia puede corregirse por administración de suplementos de potasio durante el uso del medicamento.

PRECAUCIONES:

Como cualquier inyectable, debe inspeccionarse visualmente el contenido de la ampolla para descartar la presencia de precipitados o partículas.

Uso en pacientes con disfunción renal: Datos obtenidos a partir de pacientes con disfunción renal severa, pero sin falla cardíaca, han demostrado que la presencia de disfunción renal incrementa significativamente la vida media de eliminación de Milrinona. En pacientes con evidencia clínica de disfunción renal, se recomienda la siguiente velocidad de infusión, aunque debería ser ajustada según la respuesta hemodinámica del paciente:


 FARMACEUTICA
 ALICIA J. CAVALLERO
 FARMACEUTICA
 CATALYSIS ARG S.A.
 M.N. 11644


 CATALYSIS ARGENTINA S.A.
 VICTOR H. J. MOLKUC
 PRESIDENTE

Clearance de Creatinina (ml/min./1,73 m ²)	Dosis de Milrinona (mcg/kg/min.)	Velocidad de infusión de Mantenimiento (ml/kg/hora)
5	0,20	0,06
10	0,23	0,07
20	0,28	0,08
30	0,33	0,10
40	0,38	0,11
50	0,43	0,13

Uso en geriatría: La experiencia sugiere que no existen recomendaciones especiales de dosaje para este grupo etario.

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia en menores de 18 años no ha sido determinada. Solo debe utilizarse Milrinona cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos.

Embarazo y lactancia: Si bien estudios en animales no han evidenciado la presencia de daño fetal o deterioro de la función reproductiva, la seguridad en humanos no ha sido establecida. Si la Milrinona debiera ser usada durante el embarazo los potenciales beneficios deben justificar los riesgos para el feto. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas pues no se conoce si la Milrinona se secreta en la leche materna.

Interacciones medicamentosas: Furosemida o Bumetanida no deben ser administradas vía intravenosa pues puede ocurrir precipitación de la mezcla. No debe utilizarse Bicarbonato de Sodio intravenoso para dilución. No debe mezclarse otros medicamentos hasta que se haya descripto la compatibilidad durante la terapia con Milrinona. Si bien, teóricamente, puede interactuar con bloqueante de canales de calcio, hasta el momento no se han evidenciado interacciones clínicamente significativas. La Milrinona presenta un efecto inotrópico favorable en pacientes tratados con digitálicos, sin signos de toxicidad.

REACCIONES ADVERSAS:

Se han informado los siguientes episodios adversos:

Desórdenes cardiovasculares: Comunes: Actividad ectópica ventricular, taquicardia ventricular sostenida o no sostenida, arritmias supra ventriculares e hipotensión. Poco comunes: Fibrilación ventricular y angina de pecho.

Desórdenes hematológicos: Poco comunes: trombocitopenia.

Desórdenes generales: Shock anafiláctico.

Desórdenes respiratorios: Muy raramente: Bronco espasmos.

Desórdenes de signos vitales: Poco comunes: Signos vitales anormales

Desórdenes del sistema nervioso: Comunes: Dolor de cabeza suave a moderado. Poco comunes: Tremor.

Desórdenes de la piel: Muy raramente: Reacciones cutáneas como rush, incluyendo en el sitio de inyección.

Desórdenes metabólicos: Hipocalemia.

SOBREDOSIFICACION:

La sobre dosificación intravenosa de Milrinona puede producir hipotensión (por su actividad vasodilatador) arritmia cardíaca. Si esto ocurre, la administración debe ser reducida o temporalmente discontinuada hasta la estabilización del paciente. No se

ESV

FARMACEUTICA
ALICIA M. CAVALLERO
DRA. TECNICA
CATALYSIS ARG S.A.
M.N. 11644

CATALYSIS ARGENTINA S.A.
VICTOR HJG MOLKUC
PRESIDENTE

3708



conoce antídoto específico, pero medidas generales de soporte circulatorio pueden ser tomadas.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

INFORMACION PARA EL PACIENTE:

No utilice este medicamento luego de su fecha de vencimiento, respete estrictamente las indicaciones recibidas por su médico y complete totalmente el tratamiento. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta. Este medicamento ha sido prescripto para su problema actual, no lo recomiende a otras personas.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 10,25 y 100 frasco ampolla x 10 ó 20 ml de Uso Hospitalario Exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original de venta, a temperatura ambiente no mayor 25°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N°: 54.069

Laboratorio Catalysis Argentina s.a.

Santa Rosa 3803, (1602) Florida Oeste, Ptdo. de Vicente López

Tel. /Fax: 4 730 2539 5 290 6731/6751

Directora Técnica: Alicia N.Cavallero. Farmacéutica M.N. 11644

FARMACEUTICA
ALICIA N. CAVALLERO
DR. TECNICA
CATALYSIS ARG S.A.
M.N. 11644

CATALYSIS ARGENTINA S.A.
VICTOR HUG. MOLKUC
PRESIDENTE

ESV

3708



Proyecto de Rotulo frasco ampolla x 20 ml

MILRICOR
MILRINONA (como MILRINONA LACTATO)
Inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Cada frasco ampolla contiene:

Milrinona.....20 mg

Excipiente: Acido láctico 10 mg, Dextrosa Anhidra 100 mg y Agua para inyectables
c.s.p. 20 ml.

CONTENIDO: 10, 25 y 100 frasco ampolla x 20 ml. de Uso Hospitalario exclusivo.


POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.


Conservar en su envase original de venta, a temperatura ambiente no mayor a 25°C. No congelar.

Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado Nº: 54.069

Laboratorio Catalysis Argentina s.a.
Santa Rosa 3803, (1602) Florida Oeste, Ptdo. de Vicente López
Tel. /Fax: 4 730 2539 5 290 6731/6751
Directora Técnica: Alicia N. Cavallero. Farmacéutica M.N. 11644
Lote:
Vencimiento:


FARMACÉUTICA
ALICIA N. CAVALLERO
DIR. TÉCNICA
CATALYSIS ARG S.A.
M.N. 11644


CATALYSIS ARGENTINA S.A.
VICTOR HUGO MOLKUC
PRESIDENTE

ESV

3708



Proyecto de Rotulo frasco ampolla x 10 ml

MILRICOR
MILRINONA (como MILRINONA LACTATO)
Inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Cada frasco ampolla contiene:

Milrinona.....10 mg

Excipiente: Acido láctico 5 mg, Dextrosa Anhidra 50 mg y Agua para inyectables c.s.p.
10 ml.

CONTENIDO:10, 25 y100 frasco ampolla x 10 ml. de Uso Hospitalario exclusivo.

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original de venta, a temperatura ambiente no mayor a 25°C. No congelar.

Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°: 54.069

Laboratorio Catalysis Argentina s.a.


Santa Rosa 3803, (1602) Florida Oeste, Ptdo. de Vicente López

Tel. /Fax: 4 730 2539 5 290 6731/6751

Directora Técnica: Alicia N.Cavallero. Farmacéutica M.N. 11644

Lote:

Vencimiento:


FARMACEUTICA
ALICIA N. CAVALLERO
DIR. TECNICA
CATALYSIS ARG S.A.
M.N. 11644


CATALYSIS ARGENTINA S.A.
VICTOR HUGO MOLKUC
PRESIDENTE

ESN