



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

DISPOSICIÓN N° 0006

BUENOS AIRES, 03 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020039-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto COROTROPE / MILRINONA LACTATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 1 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 39.253.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 88 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



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

DISPOSICIÓN Nº 0006

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 47 a 58, 60 a 71, 73 a 84, desglosando de fojas 47 a 58, para la Especialidad Medicinal denominada COROTROPE / MILRINONA LACTATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 1 mg/ml, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 39.253 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

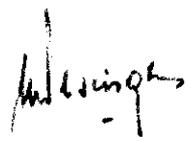
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-020039-11-4

DISPOSICIÓN Nº

0006

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





0006



SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO

COROTROPE®
MILRINONA (COMO MILRINONA LACTATO) 10mg/10ml
Solución inyectable – vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA FRANCESA

FÓRMULA

Cada 1 ml contiene:

Milrinona: 1 mg

Excipientes: Acido láctico 85-90% 1,29 mg. Dextrosa anhidra 47,0 mg; Hidróxido de sodio 0,1 N c.s.p. pH 3,4-3,7; Acido láctico c.s.p. pH 3,4-3,7. Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.
NO UTILIZAR SI LA AMPOLLA NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inotrópico positivo. Inhibidor selectivo de la isoenzima tipo III de la fosfodiesterasa.
Código ATC: C01CE02

INDICACIONES

COROTROPE® está indicado para el tratamiento intravenoso, a corto plazo, de la insuficiencia cardíaca congestiva severa que no responde a la terapia de mantenimiento convencional y para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, incluyendo los estados de bajo gasto luego de la cirugía cardíaca.
La mayor parte de la experiencia con COROTROPE® intravenoso se ha obtenido en pacientes que recibían concomitantemente digoxina y diuréticos.
Inotrópico con actividad vasodilatadora.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

COROTROPE® asocia propiedades inotrópicas positivas y una acción vasodilatadora directa, además de una pequeña actividad cronotrópica diferente en estructura y en modo de acción en relación a los glucósidos digitálicos, catecolaminas o inhibidores de la enzima convertidora.. Mejora además la relajación diastólica ventricular.

COROTROPE®, a concentraciones inotrópicas y vasodilatadoras pertinentes, es un inhibidor selectivo de la fracción III de la isoenzima fosfodiesterasa del AMPc en el músculo cardíaco y vascular. Esta acción inhibidora 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 digitálicos. Produce un ligero incremento en la conducción del nodo A-V, pero sin otros efectos electrofisiológicos.

Los estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva han mostrado que COROTROPE® produce una mejoría en los índices hemodinámicas de insuficiencia cardíaca (Clasificación de la New York Heart Association), incluyendo el gasto cardíaco, presión capilar pulmonar (Wedge), resistencia vascular, sin efecto clínicamente significativo sobre la frecuencia cardíaca o el consumo miocárdico de oxígeno. El efecto inotrópico y vasodilatador de COROTROPE®, se ha observado en el rango terapéutico de la
ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



SANOFI

0006

48

concentración plasmática de milrinona de 100 a 300 ng/ml. Los estudios en sujetos normales han mostrado que COROTROPE® produce aumentos en la pendiente de la relación presión-volumen ventricular izquierda, indicando un efecto inotrópico directo del medicamento. COROTROPE® también produce aumentos, relacionados con la dosis y con la concentración plasmática, del flujo sanguíneo del antebrazo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, indicando una actividad vasodilatadora arterial directa del medicamento.

Además de aumentar la contractilidad miocárdica, COROTROPE® mejora la función diastólica, demostrado por el mejoramiento de la relajación diastólica ventricular izquierda.

Farmacodinamia

En los pacientes con función miocárdica disminuida, 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, como lo determinaron los cambios en la clasificación de la New York Heart Association. La gran mayoría de pacientes experimentó cambios en la función hemodinámica dentro de los 5 a 15 minutos siguientes al inicio del tratamiento.

En estudios de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cuando COROTROPE® fue administrado como inyección de carga seguida por una infusión de mantenimiento, produjo aumentos medios iniciales significativos del índice cardíaco de 25%, 38% y 42%, con regímenes posológicos respectivos de 37,5 µg/Kg/0,375 µg/Kg/min, 50 µg/Kg/0,50 µg/Kg/min, y 75 µg/Kg/0,75 µg/Kg/min. En el mismo rango de inyecciones de carga y perfusiones de mantenimiento, la presión capilar pulmonar se redujo significativamente en 20%, 23% y 36% respectivamente, mientras que la resistencia vascular sistémica se redujo significativamente en 17%, 21% y 37%. La frecuencia cardíaca se mantuvo generalmente sin variaciones (aumentos de 3, 3 y 10%, respectivamente). La presión arterial media cayó hasta en un 5% con los dos regímenes posológicos más leves, pero en 17% con la dosis más alta. Los pacientes evaluados durante 48 horas mantuvieron las respuestas de la función hemodinámica, sin evidencia de disminución de la respuesta (taquifilaxia). Un menor número de pacientes recibieron perfusiones de COROTROPE® durante períodos de hasta 72 horas sin evidencia de taquifilaxia.

La duración del tratamiento debe depender de la respuesta del paciente. Pacientes han sido mantenidos con perfusiones de COROTROPE® hasta por 5 días.

COROTROPE® tiene un efecto inotrópico favorable en los pacientes completamente digitalizados sin causar signos de toxicidad glucosídica. Teóricamente, en casos de aleteo/fibrilación auricular, es posible que COROTROPE® pueda aumentar la velocidad de respuesta ventricular, debido al ligero aumento de la conducción nodal AV que implica. En estos casos, deberá considerarse el tratamiento con digital antes de instaurar la terapia con COROTROPE®.

Se ha observado una mejoría de la función ventricular izquierda en los pacientes con enfermedad isquémica del corazón. La mejoría ocurrió sin inducir síntomas o signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica.

Las concentraciones plasmáticas de milrinona en estado estacionario, después de alrededor de 6 a 12 horas de mantener una infusión invariable de 0,50 µg/Kg/min, son aproximadamente de 200 ng/ml. Los efectos favorables, más cercanos al máximo, de COROTROPE® sobre el rendimiento cardíaco y la presión capilar pulmonar han sido

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....

Página 2 de 12

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.856
Directora Técnica



SANOFI

0008

49

observados con concentraciones plasmáticas de milrinona comprendidas entre 150 ng/ml y 250 ng/ml.

Población pediátrica

En la literatura publicada, los pacientes pediátricos tratados con milrinona por síndrome de bajo gasto cardíaco posterior a cirugía cardíaca, shock séptico o hipertensión pulmonar, recibieron una dosis de carga de 50 a 75 µg/Kg administrada durante 30 a 60 minutos seguida de una infusión intravenosa continua de 0,25 a 0,75 µg/Kg/min durante un período de hasta 35 horas. En estos estudios, el uso de milrinona ha demostrado un incremento en el gasto cardíaco, una disminución de la presión de llenado cardíaco, una disminución de la resistencia vascular sistémica y pulmonar con mínimos cambios en la frecuencia cardíaca y en el consumo miocárdico de oxígeno.

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

Farmacocinética

Después de la aplicación de inyecciones intravenosas de 12,5 µg/Kg a 125 µg/Kg en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, COROTROPE® tuvo un volumen de distribución de 0,38 litros/Kg, una vida media de eliminación terminal promedio de 2,3 horas y una depuración de 0,13 litros/Kg/h.

Después de la aplicación de perfusiones intravenosas de 0,20 µg/Kg/min a 0,70 µg/Kg/min en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el medicamento tuvo un volumen de distribución de alrededor de 0,45 litros/Kg, una vida media de eliminación terminal promedio de 2,4 horas y una depuración de 0,14 litros/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.

Se ha demostrado (por diálisis de equilibrio) que COROTROPE® está unido en un 70% aproximadamente a las proteínas plasmáticas en el ser humano.

La principal vía de excreción de COROTROPE® es renal. Los principales productos de excreción urinaria de COROTROPE®, en el hombre, son la milrinona (83%) y su metabolito O-glucurónico (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.

La depuración renal media de COROTROPE® es de aproximadamente 0,3 litros/min, lo que sugiere una secreción activa.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Milrinona es depurada más rápidamente en niños que en adultos, pero los infantes tienen una depuración significativamente menor que los niños y los infantes pretérmino depuran aun más lentamente. Como consecuencia de esta depuración más rápida comparada con adultos, el estado estacionario de las concentraciones de milrinona en plasma fueron menores que en los adultos. En los pacientes pediátricos con función renal normal, el estado estacionario de las concentraciones plasmáticas de milrinona después 6 a 12 horas de infusión continua de 0,5 a 0,75 µg/Kg/min fue alrededor de 100 a 300 ng/ml.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....

Página 3 de 12

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Aporerada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.096
Directora Técnica



0006



SANOFI

Después de la infusión intravenosa de 0,5 a 0,75 µg/Kg/min en neonatos, infantes y niños luego de una cirugía a corazón abierto, la milrinona tiene un volumen de distribución en el rango de 0,35 a 0,9 litros/kg sin diferencias significativas entre los distintos grupos etarios. Después de la infusión intravenosa de 0,5 µg/Kg/min en infantes muy prematuros para prevenir el flujo sistémico luego del nacimiento, la milrinona tiene un volumen de distribución alrededor de los 0,5 litros/kg.

Varios estudios farmacocinéticos mostraron que, en pacientes pediátricos, la depuración aumenta con el aumento de la edad. Los infantes tienen una depuración significativamente más baja que los niños (3,4 a 3,8 ml/kg/min en comparación con 5,9 a 6,7 ml/kg/min). En neonatos la depuración de milrinona fue alrededor de 1,64 ml/kg/min y en infantes prematuros fue aún menor (0,64 ml/kg/min).

La milrinona tiene una vida media terminal de 2 a 4 horas en infantes y niños y una eliminación media terminal de hasta 10 horas en infantes prematuros.

Deterioro Renal: En pacientes con deterioro renal moderado a severo, tanto la CMax (210ng/ml) y la T Max (1.19 hr) se encontraron incrementadas en comparación con sujetos con función renal normal (162 ng/ml y 0.64 hr, respectivamente). La vida media de la milrinona aumento desde 0.94 en sujetos con función renal normal a 1.71hr en pacientes con función renal con deterioro moderado y de 3.09 en pacientes con deterioro renal severo.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa.

COROTROPE® deberá ser administrado con una dosis de carga seguida generalmente de una infusión continua (dosis de mantenimiento) según las siguientes pautas:

DOSIS

Adultos:

- **DOSIS DE CARGA**

50 µg/kg: Administrar lentamente durante 10 minutos.

El siguiente cuadro muestra la dosis de carga en mililitros (ml) de COROTROPE® (1 mg/ml) por kg de peso corporal del paciente.

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 puede facilitarse la visualización de la velocidad de inyección.

- **DOSIS DE MANTENIMIENTO**

DOSIS DE MANTENIMIENTO		
Administrar como infusión intravenosa continua		
	Velocidad de infusión	Dosis diaria total (24 horas)
Mínima	0,375 µg/Kg/min	0,59 mg/Kg

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 - Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Aprobada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



0006

**SANOFI**

Estándar	0,50 µg/Kg/min	0,77 mg/Kg
Máxima	0,75 µg/Kg/min	1,13 mg/Kg

La tasa de infusión debe ser adaptada a la respuesta clínica y hemodinámica del paciente, pero no debe exceder la dosis máxima diaria de 1.13 mg/kg. Es posible utilizar diferentes concentraciones, dependiendo del requerimiento de fluidos del paciente.

El COROTROPE® extraído de los frascos ampolla, deberá ser diluido antes de administrar la dosis de mantenimiento. Los diluyentes que pueden usarse son: el cloruro de sodio inyectable al 0,45%, el cloruro de sodio inyectable al 0,9%, o la dextrosa inyectable al 5%. COROTROPE® no debe diluirse en bicarbonato de sodio. La solución diluida debe usarse dentro de las 24 horas.

El cuadro siguiente muestra el volumen de diluyente en mililitros (ml) que debe ser usado para lograr las concentraciones recomendadas para la infusión, 100 µg/ml, 150 µg/ml, o 200 µg/ml, y los volúmenes totales resultantes.

Concentración infusión deseada (µg/ml)	COROTROPE® 1 mg/ml (ml)	Diluyente (ml)	Volumen total (ml)
100	10	90	100
100	20	180	200
150	10	56,7	66,7
150	20	113	133
200	10	40	50
200	20	80	100

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente. Se han mantenido pacientes con infusiones de Corotrope® por un período de hasta 5 días, aunque el período habitual es de 48 a 72 horas.

Los pacientes deberán ser estrechamente monitoreados. En estudios clínicos controlados, la mayoría de los pacientes mostraron un cambio del estado hemodinámico que se hizo evidente con aumento del débito cardíaco y reducción de la presión capilar pulmonar.

Nota: Ver "Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal." La posología puede ser graduada para un máximo efecto hemodinámico y no deberá exceder de 1,13 mg/Kg/día. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente.

La dosis de mantenimiento en ml/h por peso corporal del paciente (Kg), puede determinarse en relación con una de las tres tablas siguientes:

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....

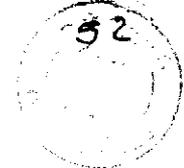
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.958
Directora Técnica



SANOFI

0036



COROTROPE®: Velocidad de infusión (ml/h) usando una concentración de 100 µg/ml

Dosis de mantenimiento (µg/Kg/min)	Peso corporal del paciente (Kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0,375	6,8	9,0	11,3	13,5	15,8	18,0	20,3	22,5	24,8	27,0
0,400	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0	26,4	28,8
0,500	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0	33,0	36,0
0,600	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0	39,6	43,2
0,700	12,6	16,8	21,0	25,2	29,4	33,6	37,8	42,0	46,2	50,4
0,750	13,5	18,0	22,5	27,0	31,5	36,0	40,5	45,0	49,5	54,0

COROTROPE®: Velocidad de infusión (ml/h) usando una concentración de 150 µg/ml

Dosis de mantenimiento (µg/Kg/min)	Peso corporal del paciente (Kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0,375	4,5	6,0	7,5	9,0	10,5	12,0	13,5	15,0	16,5	18,0
0,400	4,8	6,4	8,0	9,6	11,2	12,8	14,4	16,0	17,6	19,2
0,500	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0	20,0	22,0	24,0
0,600	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0	26,4	28,8
0,700	8,4	11,2	14,0	16,8	19,6	22,4	25,2	28,0	33,0	33,6
0,750	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0	38,0	36,0

COROTROPE®: Velocidad de infusión (ml/h) usando una concentración de 200 µg/ml

Dosis de mantenimiento (µg/Kg/min)	Peso corporal del paciente (Kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0,375	3,4	4,5	5,6	6,8	7,9	9,0	10,1	11,3	12,4	13,5
0,400	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0	13,2	14,4
0,500	4,5	6,0	7,5	9,0	10,5	12,0	13,5	15,0	16,5	18,0
0,600	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0	19,8	21,5
0,700	6,3	8,4	10,5	12,6	14,7	16,8	18,9	21,0	23,1	25,2
0,750	6,8	9,0	11,3	13,5	15,8	18,0	20,3	22,5	24,8	27,0

Cuando se administra COROTROPE® en infusión continua, es aconsejable utilizar un dispositivo de infusión electrónico calibrado.

Los medicamentos intravenosos deben ser inspeccionados visualmente y no deben utilizarse si presentan partículas extrañas o decoloración.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 - Aprobado por Disposición N°.....

Handwritten mark

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Cantón
 Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacéutica - M.N. 11.956
 Directora Técnica



Población pediátrica:

- DOSIS DE CARGA INTRAVENOSA:

50-75 µg/Kg: Administrar durante 30-60 minutos.

- INFUSION CONTINUA INTRAVENOSA:

0,25 – 0,75 µg/Kg/min: por un periodo de hasta 35 horas a ser iniciado en base a la respuesta hemodinámica y a la aparición de posibles efectos indeseables.

POBLACIONES ESPECIALES

Ancianos: En ancianos con función renal normal, no son necesarios ajustes de la dosis (Léase: "PRECAUCIONES")

Insuficiencia renal: se requiere ajuste de dosis.

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. (Léase "PRECAUCIONES")

El ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal se basa en datos obtenidos de pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina = 0 a 30 ml/min.) pero sin insuficiencia cardíaca, en los cuales se observa un incremento significativo en la vida media de depuración de Corotrope.®.

La dosis de carga no se verá afectada pero, dependiendo de la severidad de la insuficiencia renal (clearance de creatinina), puede ser necesaria una reducción en la dosis de mantenimiento. Para los pacientes con evidencia clínica de insuficiencia renal, puede regularse la velocidad de infusión recomendada según el siguiente cuadro:

Depuración 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

Debido a la falta de datos, el uso de milrinona no es recomendable en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (Léase "PRECAUCIONES").

CONTRAINDICACIONES

COROTROPE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la Milrinona o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

En algunos pacientes, las inyecciones de COROTROPE® han implicado un aumento de la ectopía ventricular, incluyendo taquicardia ventricular no sostenida. Los pacientes que reciben COROTROPE® deben ser estrechamente monitoreados durante la infusión.

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, en estas condiciones puede agravar la obstrucción del tracto de salida .

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....

9

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



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.

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

En estudios clínicos pediátricos, la exposición a milrinona, retardaría el cierre del ductus arterioso.

Por lo tanto la necesidad terapéutica debe ser evaluada considerando los riesgos potenciales.

PRECAUCIONES

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. 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).

COROTROPE® produce un ligero acortamiento del tiempo de conducción nodal AV, existe la posibilidad de que aumente la velocidad de respuesta ventricular en los pacientes con fibrilación/aleteo no controlados. En estos pacientes se deben considerar la digitalización previa o el tratamiento con otros agentes que prolonguen la conducción A-V.

COROTROPE puede inducir hipotensión como consecuencia de su acción vasodilatadora. Se debe tener precaución en pacientes con hipotensión previa al tratamiento o en aquellos con marcado descenso de la tensión arterial durante el tratamiento con Corotrope®. En tales casos, el tratamiento deberá discontinuarse hasta que el efecto hipotensor se haya resuelto, y luego reiniciado, de ser necesario, a una menor velocidad de infusión.

Si existe la sospecha que una potente terapia diurética previa pudiera haber causado reducciones significativas en la presión de llenado cardíaco, COROTROPE® deberá ser administrado con precaución, monitoreando la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la sintomatología clínica.

Durante el tratamiento con COROTROPE®, se deberán monitorear cuidadosamente los cambios en los fluidos y electrolitos, así como también el nivel sérico de creatinina. La mejoría en el gasto cardíaco, y consecuentemente de la diuresis, podría requerir una reducción en la dosis del agente diurético. La pérdida de potasio debido a una diuresis excesiva puede predisponer a arritmias en pacientes digitalizados. Es por esto que la hipopotasemia debe corregirse antes o durante el uso de COROTROPE® por medio de suplementos de potasio.

No existe experiencia en estudios controlados de infusiones de milrinona por un tiempo mayor a las 48 horas. Han sido reportados casos de reacciones en el sitio de infusión con el tratamiento endovenoso con milrinona. En consecuencia, se debe mantener un monitoreo cuidadoso del sitio de infusión para evitar una posible extravasación.

Ancianos: No existen recomendaciones específicas para pacientes añosos. Los estudios farmacocinéticos controlados no han evidenciado ningún efecto asociado a la edad en relación a la distribución y eliminación de COROTROPE®.

Insuficiencia renal: Para Ajuste de la dosis requerida en pacientes **adultos:** Léase "POBLACIONES ESPECIALES".

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....

9

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Centón
Apoderada



sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.856
Directora Técnica

0006



SANOFI

De acuerdo con los datos aportados por la literatura, la depuración de milrinona puede ser alterarse significativamente en los **pacientes pediátricos** con deterioro de la función renal, por lo que los efectos secundarios clínicamente significativos pueden ser mayores. Por lo tanto, el uso de milrinona no se recomienda en esta población.

Pruebas de laboratorio

Líquidos y electrolitos: Los cambios en los líquidos y los electrolitos y la función renal deberán ser cuidadosamente monitoreados durante la terapia con COROTROPE®. La mejora del rendimiento cardíaco, con la diuresis resultante, puede necesitar la reducción de la dosis de diurético. La pérdida de potasio, debida a una diuresis excesiva, puede predisponer a arritmias a los pacientes bajo tratamiento con digital. Por consiguiente, la hipopotasemia debe ser corregida administrando un suplemento de potasio antes o durante el uso de COROTROPE®.

Debido a que el riesgo potencial de arritmia, que prevalece en falla cardiaca, puede incrementarse con el uso de muchas drogas o combinación de ellas, los pacientes que reciban COROTROPE® deben ser estrechamente monitoreados durante la infusión (ritmo cardíaco, estado clínico, electrocardiograma, balance de fluidos, electrolitos y función renal (por ejemplo, creatinina sérica).

USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

No hay recomendaciones posológicas especiales para los pacientes de edad avanzada. El 90% de todos los pacientes que han recibido COROTROPE® en estudios clínicos estaban dentro de un rango de edad de 45 a 70 años, con una edad media de 61 años. En todos los grupos etarios, los pacientes han demostrado respuestas clínicas y estadísticas significativas. No se han observado efectos relacionados con la edad en la incidencia de reacciones adversas. Los estudios farmacocinéticos controlados no han revelado ningún efecto relacionado con la edad sobre la distribución y la eliminación de COROTROPE®.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS INTERACCIONES

Interacciones medicamentosas

No se han observado manifestaciones clínicas desfavorables en la limitada experiencia con pacientes en los que se usó COROTROPE® concomitantemente con los siguientes medicamentos: glucósidos de digital, lidocaína, quinidina, hidralazina, prazosin, dinitrato de isosorbide, nitroglicerina, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, captopril, heparina, warfarina, diazepam, insulina y suplementos de potasio.

Interacciones químicas

Existe una interacción química inmediata que se hace evidente por la formación de un precipitado cuando la furosemida es inyectada en la vía intravenosa de una infusión de COROTROPE®. En consecuencia, la furosemida o bumetadina no debe ser administrada en vías de infusión venosa que contengan COROTROPE®.

COROTROPE® NO debe ser diluido en infusiones de bicarbonato de sodio. No se deben mezclar otras drogas con COROTROPE® hasta que se disponga de más datos al respecto.

EMBARAZO

Categoría C. Si bien no existe evidencia en estudios animales de daño fetal inducido por la droga u otros efectos deletéreos sobre la función reproductiva, la seguridad de la milrinona durante el embarazo en humanos aún no ha sido establecida. No hay estudios adecuados

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Aprobada




sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



0006



y controlados en mujeres embarazadas. COROTROPE® sólo podrá ser utilizado durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

LACTANCIA

Debe procederse con prudencia cuando se administra COROTROPE® a mujeres que amamantan, ya que no se sabe si este producto es excretado en la leche materna.

EFECTOS ADVERSOS

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuente $\geq 10\%$; *Frecuente* $\geq 1\%$ y $< 10\%$; *Infrecuente* $\geq 0,1$ y $< 1\%$; *Rara* $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; *Muy rara* $< 0,01\%$, *Desconocida* (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático

Infrecuente: trombocitopenia.

En infantes y niños, mientras más larga sea la duración de la infusión, más alto es el riesgo de trombocitopenia.

La información clínica sugiere que la trombocitopenia relacionada a la milrinona es más común en niños que en adultos.

Trastornos nutricionales y del metabolismo

Infrecuente: hipopotasemia.

Trastornos del SNC

Frecuente: cefaleas.

Infrecuente: temblores.

Trastornos cardiovasculares

Frecuente: actividad ectópica ventricular, taquicardia ventricular no sostenida y taquicardia ventricular sostenida, arritmia supraventricular, hipotensión.

Infrecuente: fibrilación ventricular, dolor torácico/angina.

Muy rara: torsión de punta.

No se ha establecido la relación entre la incidencia de arritmias supraventriculares o ventriculares, y el nivel en plasma de Milrinona. Las arritmias mortales están generalmente asociadas con factores de riesgo subyacentes tales como arritmias preexistentes, anomalías metabólicas (por ejemplo hipopotasemia), niveles elevados de digoxina en suero o inserción de catéter. La información clínica sugiere que las arritmias asociadas a la milrinona son menos comunes en niños que en adultos.

Trastornos en el aparato respiratorio

Muy rara: broncoespasmo.

Trastornos hepatobiliares

Infrecuente: pruebas de función hepática alterada.

Trastornos en la piel y del Tejido Subcutáneo

Muy rara: reacciones cutáneas como rash.

Trastornos generales y del sitio de administración

Desconocida: Reacción en el sitio de infusión.

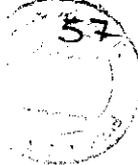
ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi/aventis Argentina S.A.
Gerencia A. M. Cantón
Apodevada

sanofi/aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



0006



Muy rara: shock anafiláctico.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Desconocida: conducto arterioso persistente.

SOBREDOSIS

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

Tratamiento: la administración de COROTROPE® 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

PRESENTACIÓN

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

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), y en su envase original hasta el momento de usar.

Evítese la congelación de la solución. La dilución de Corotrope® debe utilizarse dentro de las 24 hs. Los productos endovenosos deben ser inspeccionados visualmente y no deben ser utilizados si presentan decoloración o suspensión de partículas.

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

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Elaborado en: **sanofi-Winthrop Industrie**, 6 Boulevard de L'Europe 21800 ; Quetigny, Francia. Acondicionado en: Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel (011) 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 39253

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica – Lic. en Industrias Bioquímico – Farmacéuticas.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 - Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

0006

58

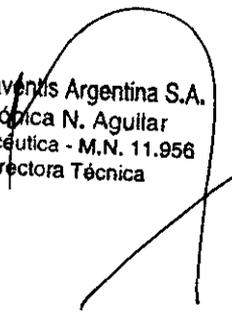


SANOFI

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_COROTROPE_sav005/Sep11 – Aprobado por Disposición N°.....



