



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

DISPOSICIÓN N°

**4294**

BUENOS AIRES,

**30 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014937-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RICHET S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N°

4294

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la

PA



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

DISPOSICIÓN N°

4294

especialidad medicinal de nombre comercial MILRINONA RICHET y nombre/s genérico/s MILRINONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS RICHET S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



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

DISPOSICIÓN N°

4294

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-014937-09-1

DISPOSICIÓN N°:

4294

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4294

Nombre comercial: MILRINONA RICHET

Nombre/s genérico/s: MILRINONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TERRERO 1251, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MILRINONA RICHET .

Clasificación ATC: C01CE02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO INTRAVENOSO A CORTO PLAZO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

Concentración/es: 1 MG de MILRINONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

*Handwritten signature*



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

Genérico/s: MILRINONA 1 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1 ML, DEXTROSA 51.7 G, HIDROXIDO DE SODIO / ACIDO LÁCTICO C.S.P. AJUSTAR pH.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/ INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO 1, CON TAPON DE CAUCHO BUTILICO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 1, 50 y 100 frascos ampollas con 10 ml de solución siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 50 y 100 frascos ampollas con 10 ml de solución siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL HASTA EL MOMENTO DE USAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

4294

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**4 2 9 4**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'CHIALE'.

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**MILRINONA RICHEL  
 SOLUCIÓN INYECTABLE - VÍA INTRAVENOSA  
 MILRINONA 1 mg/ml**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta**

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada 1 ml contiene:**

Milrinona	1,00 mg
Dextrosa	51,70 mg
Ácido Láctico / Hidróxido de sodio c.s.p. pH	
Agua purificada c.s.p.	1,00 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Agente inotrópico positivo.

**INDICACIONES:**

Milrinona Richet está indicado para el tratamiento intravenoso, a corto plazo, de la insuficiencia cardíaca congestiva.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

Milrinona Richet 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 de digital o las catecolaminas.

Milrinona Richet, 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 inhibitoria 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 la Milrinona no es un agonista beta adrenérgico ni inhibe la actividad de la sodio-potasio ATPasa, como lo hacen los glucósidos de digital.

Los estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva han mostrado que la Milrinona produce aumentos de la tasa máxima de incremento de la presión ventricular izquierda, relacionados con la dosis y con la concentración plasmática del medicamento. Los estudios en sujetos normales han mostrado que la Milrinona produce aumentos en la pendiente de la relación presión - volumen ventricular izquierda, indicando un efecto inotrópico directo del medicamento. Este medicamento 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.

**LABORATORIOS RICHEL S.A.**  
 VICTOR TAVOSNANSKA  
 PRESIDENTE  
 C.I. 6.303.418

**LABORATORIOS RICHEL S.A.**  
 HORACIO R. LANCELLOTTI  
 FARMACEÚTICO - M.N. 10.264  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 ONI 11.203.539



4234



**LABORATORIOS RICHEL S.A.**

TRES ARROYOS 1829 - TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Líneas Rotativas) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - E-mail: lab@richet.com - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

directa. Ambos efectos, tanto el inotrópico como el vasodilatador, han sido observados en el rango terapéutico de las concentraciones plasmáticas de Milrinona de 100 ng/ml a 300 ng/ml. Además de aumentar la contractilidad miocárdica, este activo mejora la función diastólica, demostrado por el mejoramiento de la relajación diastólica ventricular izquierda.



**Farmacodinamia:**

En los pacientes con función miocárdica disminuida, la Milrinona 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 Milrinona 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 este activo 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 ug/Kg/0,375 ug/Kg/min, 50 ug/Kg/0,50 ug/Kg/min, y 75 ug/Kg/0,75 ug/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 Milrinona durante periodos 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 Milrinona hasta por 5 días. Milrinona Richet tiene un efecto inotrópico favorable en los pacientes completamente digitalizados sin causar signos de toxicidad glucosídica. Teóricamente, en casos de flutter/fibrilación auricular, es posible que Milrinona Richet 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 Milrinona Richet.

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 ug/Kg/min, son aproximadamente de 200 ng/ml. Los efectos favorables, más cercanos al máximo, de Milrinona sobre el rendimiento cardíaco y la presión capilar pulmonar

LABORATORIOS RICHEL S.A.  
VICTOR TAVOSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.U.I. 8.330.478

LABORATORIOS RICHEL S.A.  
HORACIO R. LANCELLOTTI  
FARMACÉUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 11.203.539

han sido observados con concentraciones plasmáticas de Milrinona comprendidas entre 150 ng/ml y 250 ng/ml.



**Farmacocinética:**

Después de la aplicación de inyecciones intravenosas de 12,5 ug/Kg a 125 ug/Kg en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la Milrinona 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 ug/Kg/min a 0,70 ug/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 la Milrinona está unida en aproximadamente un 70% a las proteínas plasmáticas en el ser humano.

La vía principal de excreción de Milrinona es la orina. La principal excreción urinaria de Milrinona administrado por vía oral, en el hombre, es la Milrinona (83%) y su metabolito O-glucurónido (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 Milrinona es de aproximadamente 0,3 litros/min, lo que sugiere una secreción activa.

**POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Milrinona Richet deberá ser administrado a una dosis de carga seguida de una infusión continua (dosis de mantenimiento) según las siguientes pautas:

**Dosis de carga:**

50 ug/Kg: Administrar lentamente durante 10 minutos.

El siguiente cuadro muestra la dosis de carga en mililitros (ml) de Milrinona Richet (1 mg/ml) por Kg de peso corporal del paciente.

Peso corporal del paciente (Kg)										
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 (ver dosis de mantenimiento para diluyentes).



LABORATORIOS RICHEL S.A.  
VICTOR TAVOSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.I. 5.301.418



LABORATORIOS RICHEL S.A.  
HORACIO R. LANCELOTI  
FARMACEUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 11.203.539



**Dosis de mantenimiento:**

La solución de Milrinona extraída de los frascos ampolla, deberá ser diluida antes de administrar la dosis de mantenimiento. Los diluyentes que pueden usarse son: cloruro de sodio inyectable al 0,9%, o dextrosa inyectable al 5%.

La solución deberá prepararse al momento de usar, y los remanentes deberán ser descartados. La solución diluida deberá ser utilizada dentro de las 6 horas desde su preparación.

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



Concentración de infusión deseada (ug/ml)	Milrinona Richet 1 mg/ml (ml)	Diluyente (ml)	Volumen total (ml)
100	10	90,0	100,0
100	20	180,0	200,0
150	10	56,7	66,7
150	20	113,0	133,0
200	10	40,0	50,0
200	20	80,0	100,0

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

Milrinona Richet: Velocidad de infusión (ml/h) usando una conc. de 100 ug/ml:

Dosis de mantenimiento (ug/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

LABORATORIOS RICHT S.A.  
VICTOR TAVOSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.I. E. 301.418

LABORATORIOS RICHT S.A.  
HORACIO R. LANCELOTTI  
FARMACEUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 11.203.539

4294



LABORATORIOS RICHEL S.A.

TRES ARROYOS 1829 - TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Líneas Rotativas) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - E-mail: lab@richet.com - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

Milrinona Richet: Velocidad de infusión (ml/h) usando una conc. de 150 pg/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



Milrinona Richet: Velocidad de infusión (ml/h) usando una conc. de 200 pg/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 Milrinona Richet 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.

#### Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Los datos obtenidos de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina = 0 a 30 ml/min.) pero sin insuficiencia cardíaca congestiva, han demostrado que la presencia de insuficiencia renal incrementa significativamente la vida media de eliminación terminal de Milrinona. Puede ser necesario disminuir la velocidad de infusión en los pacientes con insuficiencia renal. Para los pacientes con evidencia clínica de insuficiencia renal, puede regularse la velocidad de infusión recomendada según el siguiente cuadro:

Depuración de la creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Velocidad de infusión (µg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

LABORATORIOS RICHEL S.A.  
VICTOR TAVOSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.U. 6.391.418

LABORATORIOS RICHEL S.A.  
HORACIO R. LANCELLOTTI  
FARMACEUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 11.203.539

**CONTRAINDICACIONES:**

Milrinona Richet está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la Milrinona.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:**

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

En pacientes con enfermedad obstructiva grave de la válvula aórtica o pulmonar o estenosis sub-aórtica hipertrófica, no debe usarse Milrinona Richet en vez de la corrección quirúrgica de las mismas. Como otros agentes inotrópicos, puede agravar la obstrucción de la eyección en estas condiciones.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes en la fase aguda post infarto de miocardio. El uso de Milrinona Richet 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.

**PRECAUCIONES:**

Se han observado arritmias supraventriculares y ventriculares en la población de alto riesgo tratada. En algunos pacientes, las inyecciones de Milrinona 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 Milrinona deberán ser cuidadosamente monitoreados durante la infusión (frecuencia cardíaca, status clínico, electrocardiograma, balance de líquidos, electrolitos y función renal).

La Milrinona produce un ligero acortamiento del tiempo de conducción nodal AV, mostrando poseer el potencial para aumentar la velocidad de respuesta ventricular en los pacientes con fibrilación / flutter no controlados. En estos pacientes se deben considerar la digitalización previa o el tratamiento con otros agentes que prolonguen la conducción A-V. Milrinona Richet puede inducir hipotensión como consecuencia de su acción vasodilatadora.

Durante la terapia con Milrinona Richet, la presión arterial y la frecuencia cardíaca deben ser monitoreadas y la velocidad de infusión deberá ser reducida o habrá que suspenderla en los pacientes que muestran descensos excesivos de la presión arterial.

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

No hay experiencia en estudios controlados con 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.

LABORATORIOS RICHEL S.A.  
VICTOR FADSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.I. 6.301.418

LABORATORIOS RICHEL S.A.  
HORACIO R. LANCELLOTTI  
FARMACEUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 11.203.539

**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 Milrinona Richet. 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 hipokalemia debe ser corregida administrando un suplemento de potasio antes o durante el uso de Milrinona Richet.

**USO PEDIÁTRICO:**

La eficacia y la tolerancia en niños y adolescentes (menores de 18 años) no han sido establecidas en niños. Milrinona Richet sólo debe ser utilizado si los potenciales beneficios superan los potenciales riesgos.

**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 Milrinona Richet 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 Milrinona.

**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 Milrinona 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:**


Hay 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 Milrinona. En consecuencia, la furosemida no debe ser administrada en vías de infusión venosa que contengan Milrinona.

Milrinona Richet no debe ser diluido en infusiones de bicarbonato de sodio.


**EMBARAZO Y LACTANCIA:**

Embarazo de categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Milrinona Richet sólo podrá ser utilizado durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

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



LABORATORIOS RICHEL S.A.  
VICTOR TAVOSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.I. 6.301.418



LABORATORIOS RICHEL S.A.  
HORACIO R. LANCELOTI  
FARMACEUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 11.203.539



### EFECTOS ADVERSOS:

Muy comúnmente: >1/10

Comúnmente: [ $> 1/100$ ;  $< 1/101$ ]

Ocasionalmente: [ $>1/1.000$ ;  $<1/1001$ ]

Raramente: [ $>1/10000$ ;  $<1/1.0001$ ]

Muy raramente:  $< 1/10.000$

Se han reportado:

Efectos en el sistema sanguíneo y linfático: ocasionalmente trombocitopenia.

Efectos en metabolismo y nutrición: ocasionalmente hipokalemia.

Efectos en el SNC: comúnmente cefaleas. Ocasionalmente temblores.

Efectos cardiovasculares: Comúnmente: actividad ectópica ventricular, taquicardia ventricular no sostenida y taquicardia ventricular sostenida, arritmia supraventricular, hipotensión. Ocasionalmente: fibrilación ventricular, dolor torácico/angina. Muy raramente: torsión de puntas.

No se ha establecido la relación entre la incidencia arritmias supraventricular o ventriculares, y el nivel en plasma de Milrinona. Las arritmias mortales están generalmente asociadas con factores de riesgos subyacentes tales como arritmias preexistentes, anomalías metabólicas (por ejemplo hipokalemia), elevados niveles de digoxina o inserción de catéter.

Efectos en el sistema respiratorio: Muy raramente broncoespasmo.

Trastornos hepato biliares: Muy raramente pruebas de función hepáticas alteradas.

Efectos en la piel y el TCS: Muy raramente reacciones cutáneas como rash.

Alteraciones generales y del sitio de administración: Reacción en el sitio de infusión, muy raramente shock anafiláctico.

### SOBREDOSIS:

Síntomas: altas dosis de Milrinona lactato puede inducir hipotensión y arritmia cardíaca.

Tratamiento: la administración de Milrinona Richet deberá ser reducida o temporalmente 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:

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

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Opcionalmente otros centros de intoxicaciones.

### PRESENTACIONES:

Envases con 1 frasco ampolla de dosis única de 10 ml (1 mg/ml) que contienen una solución entre incolora y amarilla clara, límpida y estéril.

Envases de uso hospitalario exclusivo conteniendo 50 y 100 frascos ampolla.

### CONSERVACIÓN:

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

Este medicamento ~~no debe utilizarse~~ después de la fecha indicada en el envase

LABORATORIOS RICHEL S.A.  
VICTOR TAVOSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.I.B. 309.448

LABORATORIOS RICHEL S.A.  
HORACIO R. LANCELLOTTI  
FARMACEUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 11.203.539

027

4294

LABORATORIOS RICHET S.A.



TRES ARROYOS 1829 - TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Líneas Rotativas) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - E-mail: lab@richet.com - Cód. Postal C1418DDA - Buenos Aires - Argentina

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE  
LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:**

**LABORATORIOS RICHET S.A.**

Terrero 1251/53/59. C1416DNB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.

LABORATORIOS RICHET S.A.  
VICTOR TAVOSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.I. 6.301.418

LABORATORIOS RICHET S.A.  
HORACIO R. LANCELOTTI  
FARMACEUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 11.203.539



4294

028

LABORATORIOS RICHEL S.A.



TRES ARROYOS 1829 - TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Lineas Rotativas) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - E-mail: lab@richet.com - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

## PROYECTO DE ROTULO

### MILRINONA RICHEL SOLUCIÓN INYECTABLE - VÍA INTRAVENOSA MILRINONA 1 mg/ml

Industria Argentina

Venta bajo receta

#### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada 1 ml contiene:

Milrinona	1,00 mg
Dextrosa	51,70 mg
Ácido Láctico / Hidróxido de sodio c.s.p. pH	
Agua purificada c.s.p.	1,00 ml

**PRESENTACIÓN (\*):** Envase con 1 frasco ampolla de 10 ml.

#### CONSERVACIÓN:

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

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°:**


**LABORATORIOS RICHEL S.A.**

Terrero 1251/53/59. C1416DNB. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.


Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593.

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.

(\*) Rótulo válido para los envases de uso hospitalario exclusivo conteniendo 50 y 100 frascos ampolla.



LABORATORIOS RICHEL S.A.  
VICTOR TAVOSNANSKA  
PRESIDENTE  
C.I. 5.397.418



LABORATORIOS RICHEL S.A.  
HORACIO R. LANCELOTTI  
FARMACEUTICO - M.N. 10.264  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 11.203.539



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-014937-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4294 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS RICHET S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MILRINONA RICHET

Nombre/s genérico/s: MILRINONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TERRERO 1251, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MILRINONA RICHET .



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

Clasificación ATC: C01CE02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO INTRAVENOSO A CORTO PLAZO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

Concentración/es: 1 MG de MILRINONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MILRINONA 1 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1 ML, DEXTROSA 51.7 G, HIDROXIDO DE SODIO / ACIDO LÁCTICO C.S.P. AJUSTAR pH.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/ INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO 1, CON TAPON DE CAUCHO BUTILICO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 1, 50 y 100 frascos ampollas con 10 ml de solución siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 50 y 100 frascos ampollas con 10 ml de solución siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL HASTA EL MOMENTO DE USAR.




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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHET S.A. el Certificado N° **55704**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de **30 JUL 2010** de \_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**4294**

  
DR CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.