

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Lactate de milrinone injectable

1 mg de milrinone/mL

Agent inotrope/vasodilatateur

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :
03 août 2016

N° de contrôle : 197040

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Lactate de milrinone injectable

1 mg de milrinone/mL

Agent inotrope/vasodilatateur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le Lactate de milrinone injectable est un agent inotrope positif et un vasodilatateur dont l'action chronotrope est peu importante. Sa structure et son mode d'action diffèrent de ceux des glucosides digitaliques et des catécholamines.

À des concentrations exerçant les effets inotrope et vasodilatateur, la milrinone est un inhibiteur sélectif de l'isoenzyme AMPc phosphodiesterase III du myocarde et du muscle lisse vasculaire. Cette action inhibitrice concorde avec les augmentations des ions calcium intracellulaires et de la force contractile du myocarde où l'AMPc sert d'intermédiaire, ainsi qu'avec la relaxation du muscle lisse vasculaire et la phosphorylation des protéines contractiles qui dépendent de l'AMPc. D'autres résultats expérimentaux indiquent également que la milrinone n'est pas un agoniste bêta-adrénergique et qu'elle n'inhibe pas l'activité de l'adénosine triphosphatase sodium-potassium, contrairement aux glucosides digitaliques.

Des études cliniques menées auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive montrent que le Lactate de milrinone injectable produit une augmentation de la dp/dt du ventricule gauche liée à la dose et à la concentration plasmatique, élève le débit sanguin de l'avant-bras, ce qui indique un effet vasodilatateur direct sur les artères, et améliore la fonction diastolique comme le montre l'amélioration de la relaxation du ventricule gauche durant la diastole.

Des études menées auprès de patients normaux ont montré que le Lactate de milrinone injectable provoque une augmentation de la pente de la relation pression-volume du ventricule gauche, dénotant l'effet inotrope direct du médicament. On a constaté les effets inotrope et vasodilatateur de la milrinone lorsque les concentrations plasmatiques thérapeutiques du produit se situent entre 100 et 300 ng/mg.

Pharmacocinétique

Après injection intraveineuse d'un bolus de 12,5 à 125,0 mcg/kg chez le patient en insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution de la milrinone intraveineuse est de 0,38 L/kg, sa demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 2,3 heures et sa clairance de 0,13 L/kg/h. Après administration d'une perfusion intraveineuse de 0,20 à 0,70 mcg/kg/min chez le patient en insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution du médicament est d'environ 0,45 L/kg, sa demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 2,4 heures et sa clairance de 0,14 L/kg/h. Ces paramètres pharmacocinétiques ne sont pas proportionnels à la dose administrée alors que la surface sous la courbe concentration-temps après injection de bolus était reliée à la dose de façon significative.

Après une perfusion d'entretien constante de 0,50 mcg/kg/min qui a duré environ de 6 à 12 heures, les taux plasmatiques de la milrinone à l'état d'équilibre sont de 200 ng/mL approximativement.

Il a été démontré (par ultracentrifugation) que la liaison de la milrinone aux protéines plasmatiques chez l'humain est de l'ordre de plus de 70 % à raison de taux plasmatiques allant de 70 à 400 ng/mL.

Chez l'humain, le médicament est excrété principalement dans les urines sous forme de milrinone inchangée (83 %) et de son métabolite O-glucuronide (12 %), et en beaucoup plus petites quantités dans les fèces. Chez le patient normal, l'élimination urinaire est rapide : environ 60 % de la dose sont retrouvés dans les urines de 0 à 2 heures après l'administration, et à peu près 90 % de 0 à 8 heures après l'administration. La clairance rénale moyenne de la milrinone est de 0,3 L/min approximativement et celle de ses métabolites est même plus élevée, ce qui traduit une sécrétion active.

La C_{max} et le T_{max} sont plus élevés chez le patient en insuffisance rénale modérée à grave (210 ng/mL et 1,19 h respectivement) que chez le patient à fonction rénale normale (162 ng/mL et 0,64 h respectivement). La demi-vie de la milrinone est de 0,94 h chez le patient présentant une fonction rénale normale, de 1,71 h chez le patient présentant une insuffisance rénale modérée, et de 3,09 h chez le patient atteint d'insuffisance rénale grave.

Pharmacodynamie

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, la milrinone intraveineuse améliore rapidement et de façon importante le débit cardiaque, la pression capillaire pulmonaire, et les résistances vasculaires sans augmentation significative, du point de vue clinique, de la fréquence cardiaque ou de la consommation d'oxygène du myocarde. Généralement, le délai d'action est de 5 à 15 minutes.

On a observé une amélioration de la fonction du ventricule gauche et le soulagement des symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. Ces manifestations n'ont provoqué aucun symptôme ou signe électrocardiographique relié à l'ischémie myocardique.

Dans des études menées auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, l'injection d'un bolus de Lactate de milrinone injectable suivie d'une perfusion d'entretien a provoqué les modifications pharmacodynamiques suivantes :

Schéma posologique

Dose de charge (bolus)	Perfusion d'entretien	IC	PCP	RVP	FC	PAM
(mcg/kg)	(mcg/kg/min)	Variation exprimée en pourcentage				
37,5	0,375	+25	-20	-17	+3	-5
50,0	0,50	+38	-23	-21	+3	-5
75,0	0,75	+42	-36	-37	+10	-17

Chez des patients évalués pendant 48 heures, l'amélioration de la fonction hémodynamique s'est maintenue et aucun signe d'atténuation de la réponse au médicament (tachyphylaxie) ne s'est manifesté. Un petit nombre de patients ne présentaient aucun signe de tachyphylaxie, 72 heures après la perfusion.

La durée du traitement devrait dépendre de la réponse du patient. On a déjà administré, à des patients, de la milrinone par perfusion pendant cinq jours.

Chez les patients complètement digitalisés, la milrinone intraveineuse s'avère efficace et n'affecte pas les taux plasmatiques de glucosides.

Il a été démontré que la milrinone augmente la vitesse de la conduction auriculo-ventriculaire (voir **PRÉCAUTIONS**).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Lactate de milrinone injectable est indiqué dans le traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque congestive sévère, y compris les états de faible débit après une chirurgie cardiaque. La plupart des expériences portant sur ce médicament ont été menées auprès de patients traités par la digoxine et les diurétiques. Il a été montré que chez certains patients, le Lactate de milrinone injectable augmente l'activité ectopique ventriculaire (voir **MISES EN GARDE**).

CONTRE-INDICATIONS

Le Lactate de milrinone injectable est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la milrinone ou à ses composants.

MISES EN GARDE

On a observé des arythmies ventriculaires et supraventriculaires chez la population à risque élevé d'insuffisance cardiaque congestive sous traitement par Lactate de milrinone injectable. Lorsqu'on utilise ce médicament, il faut tenir compte du fait que, chez certains patients, le Lactate de milrinone injectable a été associé à une augmentation de l'activité ectopique ventriculaire, y compris de la tachycardie ou de la fibrillation ventriculaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il n'a pas été démontré que l'incidence des arythmies est liée à la dose ou au taux plasmatique de milrinone. Les patients à qui l'on administre le Lactate de milrinone injectable doivent être étroitement surveillés durant la perfusion.

Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients en phase aiguë après un infarctus du myocarde. Il n'est donc pas recommandé d'administrer le Lactate de milrinone injectable à ces patients jusqu'à ce que l'on acquière plus de données cliniques.

PRÉCAUTIONS

Le Lactate de milrinone injectable ne doit pas être administré aux patients atteints d'une maladie aortique obstructive ou valvulaire pulmonaire grave, ou de sténose sous-aortique hypertrophique pour remplacer la correction chirurgicale de l'obstruction. Tout comme d'autres agents inotropes, il peut aggraver l'obstruction de la voie d'éjection dans des états comme la sténose sous-aortique hypertrophique.

Il a été montré que le Lactate de milrinone injectable facilite la conduction auriculo-ventriculaire, ce qui indique la possibilité d'une augmentation de la fréquence ventriculaire chez les patients atteints de flutter/fibrillation auriculaire non contrôlé par les digitaliques. On devrait envisager un traitement par les digitaliques avant d'administrer la milrinone à ces patients.

Durant le traitement avec le Lactate de milrinone injectable, on doit surveiller la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Il faut arrêter le débit de perfusion si la pression sanguine du patient diminue de façon excessive, et ce, jusqu'à ce qu'elle soit rentrée dans l'ordre. Par la suite, si l'on établit qu'il convient de reprendre le traitement, on le réinstaurera à un débit moindre.

Les patients ayant subi un traitement diurétique vigoureux peuvent avoir une pression de remplissage cardiaque insuffisante pour réagir adéquatement au Lactate de milrinone injectable, et, en pareil cas, un apport prudent de liquides et d'électrolytes peut être indiqué. Chez ces patients, le lactate de milrinone doit être administré avec prudence tout en surveillant la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la symptomatologie clinique.

Durant le traitement avec le Lactate de milrinone injectable, on doit surveiller soigneusement l'équilibre hydroélectrolytique et la fonction rénale.

Par suite de l'augmentation de la diurèse due à une amélioration du débit cardiaque, il pourra être nécessaire de diminuer la dose de diurétique. La perte de potassium consécutive à une diurèse excessive peut favoriser la survenue d'arythmies chez les patients digitalisés. Par conséquent,

l'hypokaliémie devra être corrigée par un supplément de potassium avant ou durant l'administration de Lactate de milrinone injectable.

Insuffisants rénaux

Des données obtenues chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine comprise entre 0 et 30 mL/min) mais ne souffrant pas d'insuffisance cardiaque congestive ont montré que l'insuffisance rénale augmente de façon significative la demi-vie d'élimination terminale de la milrinone. Il pourra donc être nécessaire de diminuer le débit de perfusion chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Gériatrie

Les données dont on dispose actuellement permettent de présumer qu'aucune posologie particulière n'est à recommander chez les patients âgés.

Grossesse

La milrinone n'a pas semblé être tératogène quand elle est administrée par voie intraveineuse à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/jour, et à des lapines gravides à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour, même si une augmentation du taux de résorption a été observée aux doses (intraveineuses) de 8 et 12 mg/kg/jour chez les lapines.

Aucune étude du médicament n'a été réalisée auprès de femmes enceintes. Le Lactate de milrinone injectable ne sera utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient le risque potentiel encouru par le fœtus.

Allaitement

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre le Lactate de milrinone injectable à une femme qui allaite, car on ignore si le médicament passe dans le lait humain.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, le lactate de milrinone ne doit être administré que lorsque les bienfaits escomptés surpassent les risques potentiels.

Interactions médicamenteuses

Aucune manifestation clinique indésirable n'a été observée chez des patients à qui l'on avait administré conjointement du Lactate de milrinone injectable et l'un des médicaments suivants : glucosides digitaliques, lidocaïne, quinidine, hydralazine, prazosine, dinitrate d'isosorbide, nitroglycérine, chlorthalidone, furosémide, hydrochlorothiazide, spironolactone, captopril, héparine, warfarine, diazépam, insuline et suppléments de potassium.

Interactions chimiques

Dès qu'on le mélange à une solution de milrinone, le furosémide donne immédiatement lieu à la formation d'un précipité. Il ne faut donc pas administrer de furosémide dans une ligne de perfusion intraveineuse contenant du Lactate de milrinone injectable.

Il ne faut, par ailleurs, mélanger aucun autre médicament au Lactate de milrinone injectable tant que les données relatives à la comptabilité de ces agents avec le médicament demeurent insuffisantes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'essais cliniques menés auprès de 413 patients qui ont reçu le Lactate de milrinone injectable, les effets secondaires les plus fréquemment observés ont été les arythmies ventriculaires (12,6 %), et l'effet secondaire le plus grave a été la fibrillation ventriculaire (0,2 %).

Les effets indésirables qui ont été observés chez les patients traités avec le Lactate de milrinone injectable sont indiqués ci-dessous. Ils sont classés par ordre de fréquence décroissant :

Arythmies ventriculaires	12,6 %
Activité ectopique ventriculaire	9,0 %
Tachycardie ventriculaire non soutenue ou prolongée	3,6 %
Fibrillation ventriculaire	0,2 %
Arythmies supraventriculaires	3,6 %
Hypotension	3,1 %
Céphalées, d'intensité généralement légère à modérée	2,4 %
Angine de poitrine/douleur thoracique	1,4 %
Hypokaliémie	0,7 %
Thrombopénie	0,5 %
Tremblements	0,5 %

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés depuis la commercialisation du produit : les effets indésirables qui se sont produits très rarement (< 1/10 000) comprennent torsades de pointe, choc anaphylactique, bronchospasme et réactions cutanées telles qu'éruptions cutanées. Des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ont été signalés mais ils sont peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote spécifique à la milrinone, mais des mesures générales doivent être prises pour supporter la circulation. En raison de son effet vasodilatateur, le Lactate de milrinone injectable peut causer hypotension et arythmies cardiaques. En cas de surdosage, on doit interrompre l'administration du Lactate de milrinone injectable jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Informations générales

- La correction ou l'ajustement au préalable des taux hydroélectrolytiques peut être nécessaire pour obtenir une réponse satisfaisante avec le Lactate de milrinone injectable (voir **PRÉCAUTIONS**).

- On peut diluer le Lactate de milrinone injectable dans une solution physiologique salée normale ou demi-normale ou une solution de dextrose à 5 % stérile.
- Toute solution diluée doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à la température ambiante ou dans les 72 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- En raison d'une interaction chimique, il ne faut pas ajouter de furosémide au Lactate de milrinone injectable.

Administration du médicament

On doit entreprendre le traitement par Lactate de milrinone injectable par l'administration d'une dose de charge (bolus) suivie d'une perfusion continue (dose d'entretien) selon les indications suivantes :

DOSE DE CHARGE (BOLUS)

50 mcg/kg : administrés lentement pendant 10 minutes

(Pour faciliter l'administration du Lactate de milrinone injectable, on peut le diluer avec une solution appropriée ou l'utiliser non dilué si l'on dispose du matériel de perfusion requis.).

DOSE D'ENTRETIEN

	<u>Débit de perfusion</u>	<u>Dose quotidienne totale</u> (24 heures)
minimum	0,375 mcg/kg/min	0,60 mg/kg
standard	0,50 mcg/kg/min	0,77 mg/kg
maximum	0,75 mcg/kg/min	1,13 mg/kg

Administrer en perfusion intraveineuse continue.

On doit ajuster le débit de perfusion en fonction de la réponse hémodynamique et clinique. Les patients doivent être étroitement surveillés. On a pu observer lors d'études cliniques contrôlées que l'état hémodynamique de la plupart des patients s'améliorait comme en font foi l'élévation du débit cardiaque et la diminution de la pression capillaire pulmonaire. On peut ajuster la posologie de façon à obtenir l'effet hémodynamique maximum sans toutefois dépasser une dose totale de 1,13 mg/kg/jour. La durée du traitement dépend de la réponse du patient.

Les perfusions intraveineuses de Lactate de milrinone injectable doivent être administrées comme l'indique le tableau suivant.

DÉBIT DE PERFUSION			
Posologie du lactate de milrinone (mcg/kg/min)	Concentration de milrinone en perfusion		
	100 mcg/mL*	150 mcg/mL**	200 mcg/mL ⁺
	DÉBIT DE PERFUSION		
	(mL/kg/h)	(mL/kg/h)	(mL/kg/h)
0,375	0,22	0,15	0,11
0,400	0,24	0,16	0,12
0,500	0,30	0,20	0,15
0,600	0,36	0,24	0,18
0,700	0,42	0,28	0,21
0,750	0,45	0,30	0,22

Pour calculer le débit d'administration (mL/h), multiplier le débit de perfusion par le poids du patient en kilogrammes.

*Préparé en ajoutant 180 mL de diluant à une fiole de Lactate de milrinone injectable de 20 mg (20 mL).

**Préparé en ajoutant 113 mL de diluant à une fiole de Lactate de milrinone injectable de 20 mg (20 mL).

⁺ Préparé en ajoutant 80 mL de diluant à une fiole de Lactate de milrinone injectable de 20 mg (20 mL).

Ajustement de la posologie chez les insuffisants rénaux

Il n'y a pas lieu d'ajuster la dose de charge (bolus), mais il peut s'avérer nécessaire de réduire le débit de perfusion de la dose d'entretien selon le tableau suivant (voir **PRÉCAUTIONS, Insuffisants rénaux**).

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Lactate de milrinone (mcg/kg/min)	Concentration de milrinone en perfusion		
		100 mcg/mL*	150 mcg/mL**	200 mcg/mL+
		Débit de perfusion		
		(mL/kg/h)	(mL/kg/h)	(mL/kg/h)
5	0,20	0,12	0,08	0,06
10	0,23	0,14	0,09	0,07
20	0,28	0,17	0,11	0,08
30	0,33	0,20	0,13	0,10
40	0,38	0,23	0,15	0,11
50	0,43	0,26	0,17	0,13

Pour calculer le débit d'administration (mL/h), multiplier le débit de perfusion par le poids du patient en kilogrammes.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

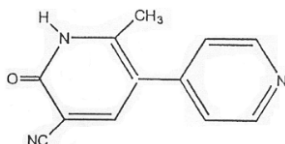
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Milrinone (USAN)

Le lactate de milrinone est formé *in situ*.

Nom chimique : 1,6-dihydro-2-méthyl-6-oxo-[3,4'-bipyridine]-5-carbonitrile

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₂H₉N₃O

Masse moléculaire : 211,22

Aspect physique : La milrinone est une poudre cristalline dont la couleur peut varier de blanc cassé à ocre.

Solubilité : La milrinone est soluble dans les solutions aqueuses acides et basiques. Elle est également soluble dans le chloroforme et le méthanol, légèrement soluble dans le diméthylformamide et insoluble dans l'éthanol et l'éther éthylique.

Valeurs pKa et pH : Sa valeur pKa est de 9,67 et son pH est de 6,35.

Composition

Le Lactate de milrinone injectable est présenté sous la forme d'une solution stérile, transparente, incolore ou jaune pâle. Le pH du Lactate de milrinone injectable est ajusté entre 3,2 et 4,0 avec de l'acide lactique ou de l'hydroxyde de sodium. Un mL du produit contient du lactate de milrinone équivalant à 1 mg de milrinone et 47 mg de dextrose anhydre USP dans de l'eau pour injection. La concentration totale d'acide lactique peut varier de 0,95 à 1,29 mg/mL.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Conserver les fioles de Lactate de milrinone injectable à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Éviter le gel.

Solutions diluées

Pour en faciliter l'administration, on peut diluer le Lactate de milrinone injectable dans un diluant approprié comme une solution physiologique salée normale ou demi-normale ou une solution de dextrose à 5 % stérile. On peut également administrer le médicament sans le diluer si l'on dispose du matériel requis.

Le mode de dilution du produit est décrit sous la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Administration du médicament.

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale
Fiole de 20 mg (20 mL)	180 mL	200 mL	100 mcg/mL
Fiole de 20 mg (20 mL)	113 mL	133 mL	150 mcg/mL
Fiole de 20 mg (20 mL)	80 mL	100 mL	200 mcg/mL

Toute solution diluée doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) ou dans les 72 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour de plus amples renseignements sur la dilution, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Dès qu'on le mélange à une solution de milrinone, le furosémide donne immédiatement lieu à la formation d'un précipité. Il ne faut donc pas administrer de furosémide dans une ligne de perfusion intraveineuse contenant du Lactate de milrinone injectable.

Remarque : Comme pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, couleur anormale ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une couleur anormale, ou en cas de fuite. Jeter toute portion inutilisée.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le Lactate de milrinone injectable est présenté en fioles à dose unique de 10 mL de 20 mL ou de 50 mL. Chaque mL contient du lactate de milrinone équivalant à 1 mg de milrinone. La concentration totale d'acide lactique peut varier de 0,95 à 1,29 mg/mL.

C601710 Fioles à dose unique de 10 mL en boîtes de 10.

C601720 Fioles à dose unique de 20 mL en boîtes de 10.

C601750 Fioles à dose unique de 50 mL conditionnées individuellement.

PHARMACOLOGIE

Distribution tissulaire et biotransformation

Une étude spécifique de la distribution tissulaire a été réalisée chez le rat, suivant l'administration orale de milrinone à raison de 4,5 mg/kg. Trente (30) minutes après l'administration du médicament, moment qui correspond à l'atteinte de la concentration sanguine maximum, les seuls tissus autres que les voies digestives ayant présenté des taux nettement plus élevés du médicament que le sang étaient la thyroïde, les reins et le foie. Au bout de 2 heures, tous les tissus, sauf les reins, affichaient un faible taux, 45 % de la dose ayant déjà été excrétée dans l'urine.

La biotransformation de la milrinone marquée au carbone 14 a été étudiée chez le rat, le chien et le singe après administration orale. Chez les trois espèces, la milrinone a été le principal produit d'excrétion urinaire, constituant de 67 % (singe) à 98 % (rat) de la radioactivité urinaire. Cinq métabolites ont été observés et identifiés : le pyridyl-N-oxyde, le carboxamide ainsi que trois conjugués du sucre glycosidique de la milrinone, soit un glucuronide, un glucoside et un riboside, ces deux derniers conjugués n'ayant été observés que chez le chien. Seul le glucuronide peut être considéré une voie métabolique principale, puisqu'il représente 15 % et 30 % respectivement de la radioactivité urinaire chez le chien et le singe.

Pharmacologie animale

Les activités inotrope et chronotrope de la milrinone ont été étudiées *in vitro* sur des muscles auriculaires et papillaires isolés du cobaye, du chat, du lapin, du rat et du hamster. La milrinone, à des concentrations variant de 0,1 à 300 mcg/mL, a donné lieu à des augmentations, de manière dépendante de la concentration, de la tension développée dans le muscle papillaire et les tissus auriculaires, tension n'ayant donné lieu qu'à une augmentation minimale de la fréquence auriculaire. Comparativement à l'activité inotrope *in vitro* de l'amrinone, celle de la milrinone s'est révélée environ 30 fois plus puissante.

La milrinone n'augmente pas la sensibilité des protéines myofibrillaires au calcium.

Chez le chien anesthésié, l'administration d'un bolus intraveineux de milrinone à des doses allant de 0,01 à 0,3 mg/kg s'est traduite par une augmentation dose-dépendante de la force contractile cardiaque, mais ce, à raison d'un effet minime sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque. La milrinone augmente également le taux de relaxation myocardique d'une manière dépendante de la dose (effet lusitrope).

Dans le modèle du cœur défaillant chez le chien, la milrinone a inversé de manière significative l'insuffisance cardiaque induite par le propranolol, le vérapamil et le pentobarbital.

Dans la préparation d'artère rénale isolée de lapin, la milrinone et l'amrinone ont manifesté une puissance à peu près équipotente contre les contractions induites par le potassium et par la noradrénaline, la nifédipine s'étant révélée considérablement plus puissante que soit la milrinone ou l'amrinone dans le cas de cette préparation.

Études sur les interactions médicamenteuses

L'activité inotrope de la milrinone n'a pas été affectée chez des chiens anesthésiés préalablement traités par nitroprussiate de sodium, furosémide ou diazépam. La milrinone, de 10 à 100 mcg/kg, a donné lieu à une augmentation de la force contractile cardiaque en présence d'ouabaïne ou de dopamine.

La milrinone potentialise l'activité inotrope des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques.

La milrinone n'a ni aggravé ni amélioré les arythmies produites par l'ouabaïne, la réponse inotrope à la milrinone n'ayant pas été modifiée en présence de ces arythmies.

Dans les préparations de pattes postérieures canines, la milrinone, à des doses de 0,03 à 0,3 mg/kg, a donné lieu à des réductions doses-dépendantes des valeurs tensionnelles en phases systolique et diastolique. Cet effet n'a été bloqué ni par une dénervation, ni par les antagonistes des récepteurs histaminiques, les cholinergiques ou les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ni par l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

Dans le modèle canin de Harris sur une période 24 heures, au cours duquel les arythmies sont produites par ligature de l'artère coronaire descendante antérieure gauche, la milrinone n'a pas interféré avec les effets antiarythmiques de la quinidine ni ceux du procainamide ou du disopyramide, mais elle a réduit leurs effets inotropes négatifs sur la conduction intracardiaque.

TOXICOLOGIE

A. Toxicité aiguë

Les valeurs de la DL₅₀ de la milrinone administrée par voie intraveineuse sur une période de 7 jours ont été déterminées comme suit :

Espèce	Âge (plage)	Sexe	DL ₅₀ (mg/base/kg)
Souris	Adultes	M	79
Souris	Adultes	F	79
Rat	Adultes	M	76
Rat	Adultes	M	73
Rat	Adultes	F	73
Lapin	Jeunes adultes	F	44

Au nombre des observations cliniques faites chez la souris, le rat et le lapin, mentionnons les cas suivants : ataxie, diminution de l'activité motrice, perte du réflexe de redressement, tremblements et convulsions cloniques. En outre, uniquement chez la souris et le rat, on a observé : ptosis, larmolement, salivation, mouvements spastiques des membres et perte de l'activité motrice. Au cours de l'autopsie faite chez les souris et les rats qui ont reçu les doses les plus élevées, on a observé ce qui suit : petites zones en forme de cratères noirs au niveau de l'estomac glandulaire, matière rouge ou rouge-noir ou mucosités dans l'intestin grêle et zone de consolidation pulmonaire (congestion). Chez les lapins, aux doses intraveineuses de 12,6 mg de milrinone base/kg et plus, on a observé la présence de lésions macroscopiques et histomorphologiques, à savoir hémorragie épocardique et endocardique ainsi que fibrose dans le muscle papillaire, manifestations qui ont été liées aux puissants effets pharmacologiques de doses suprathérapeutiques.

B. Toxicité subaiguë et chronique

Les effets toxiques observés au cours des études orale et intraveineuse chez diverses espèces d'animaux de laboratoire, dont la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe ont été liés à la réponse d'animaux ayant une fonction myocardique normale aux effets pharmacologiques, inotropes et vasodilatateurs exagérés de l'agent reçu. Les effets cliniques observés chez une ou plusieurs des espèces comprenaient les suivants : augmentation du rythme cardiaque, raccourcissement des intervalles PR et QT, conversion de l'arythmie sinusale (fréquente chez le chien) à un rythme sinusal normal, rougeur des extrémités et diminution des pressions artérielles systolique et diastolique. De même, les effets pathologiques observés chez les diverses espèces qui ont été liés à la réponse pharmacologique exagérée d'un cœur normal exposé à une excessive stimulation inotrope et vasodilatatrice incluaient : dégénérescence, nécrose et fibrose myocardiques touchant principalement les muscles papillaires du ventricule gauche, périvascularite et/ou vascularite des artères épocardiques et hémorragie sous-endocardique. Des lésions des vaisseaux coronaires caractérisées par une inflammation et un œdème périartériels n'ont été observées que chez des chiens. Les altérations myocardiques et endocardiques sont semblables à celles qui sont produites par les agonistes des récepteurs bêta-

adrénergiques comme l'isoprotérénol, tandis que les altérations vasculaires s'apparentent à celles qu'occasionnent le minoxidil et l'hydralazine. Des doses comprises dans l'éventail des doses cliniques recommandées (jusqu'à 1,13 mg/kg/jour) dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive n'ont causé aucun effet secondaire significatif chez les animaux.

Les résultats des études par voie intraveineuse chez le rat et le chien sont résumés dans le tableau suivant :

**RÉSUMÉ DES EFFETS HISTOMORPHOLOGIQUES CARDIAQUES OBSERVÉS
LORS DES ÉTUDES DE TOXICITÉ DE LA MILRINONE ADMINISTRÉE PAR VOIE
INTRA VEINEUSE CHEZ LE RAT ET LE CHIEN**

Posologie : mg base/kg/jour

Espèce (N^{bre}/groupe)	Posologie mg base/kg/jour	Durée	N^{bre} d'effets indésirables	Seuil	Effet toxique
Rat Sprague-Dawley					
Étude 1 (n = 10 M, 10 F)	2,5, 10, 40	Inj. bolus quotidienne (4 semaines)	---	2,5 ^a - 10,0 ^b	40,0 ^c
Étude 2 (n = 10 M, 10 F)	0,01, 0,1, 1,0, 2,5	Inj. bolus quotidienne (4 semaines)	0,01, 0,1, 1,0, 2,5	---	---
Chien Beagle					
(n = 2 M, 2 F)	2, 6, 18	Perfusion de 4 h (10 dose en 12 jours)	---	2,0 ^d	6,0 ^e 18,0 ^e

- Fibrose myocardique minime, analogue chez 2 des 20 rats (un de chaque sexe)
- Légères fibrose myocardique et/ou dégénérescence observées chez 5 des 20 rats
- Fibrose myocardique légère à marquée observée chez chacun des 19 rats
- Dégénérescence et/ou inflammation myocardique minimale observée chez 2 des 4 chiens; artérite coronarienne chez 1 des 4 chiens
- Inflammation et/ou fibrose myocardique, de minime à modérée, observées chez chacun des 4 chiens à chaque dose; artérite coronaire observée chez 1 des 4 chiens et 2 des 4 chiens, respectivement, aux doses de 6 et 18 mg base par kg/jour.

C. Cancérogénicité, mutagénicité, tératogénicité, altération de la fertilité

La milrinone ne s'est pas révélée cancérogène lors des études longitudinales (deux ans) du médicament administré par voie orale à des rats et des souris.

La milrinone ne s'est pas révélée génotoxique lors des essais *in vitro* sur son pouvoir d'induire des mutations génétiques (tests d'Ames et test sur des cellules de lymphome de souris), ni lors des tests *in vivo* sur son pouvoir d'induire des lésions chromosomiques (test du micronoyau et analyse des métaphases des cellules de la moelle osseuse). Un essai *in vitro* visant à déterminer la faculté du produit à provoquer des lésions chromosomiques dans les cellules ovariennes de Hamster chinois s'est avéré positif uniquement lorsqu'il a été réalisé en présence de microsomes hépatiques (activation métabolique). Ce seul résultat positif à un test *in vitro* n'a pas été considéré comme biologiquement important, car une réponse dose-dépendante n'a pas été observée. Les résultats négatifs, pour leur part, ont été obtenus lors de tests *in vitro* effectués au moyen de doses de milrinone qui dépassaient les doses cumulatives quotidiennes, orales et intraveineuses, recommandées chez l'humain de plus de 25 fois.

Aucun effet sur la fertilité des mâles, des femelles et des rejetons de la 3^e génération n'a été observé au cours des études de reproduction sur le médicament administré par voie orale chez le rat. Un taux accru de résorptions fœtales a été observé quand la milrinone destinée à l'administration intraveineuse par perfusion a été administrée en bolus sur une période de 24 heures à des lapins, à raison de 7 fois la dose thérapeutique cumulative maximale recommandée chez l'humain. La milrinone ne s'est pas avérée tératogène lorsqu'elle est administrée par voie orale ou intraveineuse à des rats et des lapins.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. Alousi, A.A., Canter, J.M., Montenaro, M.J., Fort, D.J. and Ferrari, R.A., Cardiotoxic Activity of Milrinone, A New and Potent Cardiac Bipyridine, on the Normal and Failing Heart of Experimental Animals. J. Cardiovascular Pharmacol. 1983; 5:792-803.
2. Alousi, A.A., Stankus, G.P., Stuart, J.C. and Walton, L.H., Characterization of the Cardiotoxic Effects of Milrinone, A New and Potent Cardiac Bipyridine, On Isolated Tissues from Several Animal Species. J. Cardiovascular Pharmacol. 1983; 5:804-811.
3. Anderson, J.L., Baim, D.S., Fein, S.A., Goldstein, R.A., LeJemtel, T.H., Likoff, M.J., Efficacy and Safety of Sustained (48 hour) Intravenous Infusions of Milrinone in Patients With Severe Congestive Heart Failure: A Multicenter Study. J. Am. Coll. Cardiol., 1987; 9(4):711-22.
4. Baim, D.S., Monrad, E.S., McDowell, A.V., Smith, H., Lanoue, A., Braunwald, E. and Grossman, W., Milrinone Therapy in Patients with Severe Congestive Heart Failure: Initial Hemodynamic and Clinical Observations. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et al, eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy For Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p.143-153.
5. Baker, J.F. and Edelson, J., Metabolism and Pharmacokinetics of Milrinone in Laboratory Animals. In Braunwald, E., Sonnenblick, E.H., Chakrin, L.W. and Schwarz, R.P., eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p. 49-53.
6. Colucci, W.S., Wright, R.F., Jaski, B.E., Fifer, M.A., Braunwald, E., Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness, Circulation 1986; 73(suppl 111):111-175.

7. Davidenko, J.M. and Antzelevitch, C., The Effects of Milrinone on Conduction, Reflection, and Automaticity in Canine Purkinje Fibers. Circulation, 1984; 69 (5):1026-1035.
8. Drobeck, H.P., Slighter, R.G., Jr. and Edelson, J., Toxicology Studies on Milrinone. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et al., eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p. 55-76.
9. Goldstein, R. A., Geraci, S.A., Gray, E.L., Rinkenberger, R.L., Hamilton Dougherty, A., Naccarelli, G.V., Electrophysiologic Effects of Milrinone in Patients with Congestive Heart Failure, Am. J. Cardiol. 1986; 57:624-628.
10. Grose, R., Strain, J., Greenberg, M., LeJemtel, T.H., Systemic and Coronary Effects of Intravenous Milrinone and Dobutamine in Congestive Heart Failure, J. Am. Coll. Cardiol. 1986; 7:1107-13.
11. Jaski, B.E., Fifer, M.A., Wright, R.F., Braunwald, E., Colucci, W.S., Positive Inotropic and Vasodilator Actions of Milrinone in Patients with Severe Congestive Heart Failure, J. Clin. Invest. 1985; 75:643-649.
12. LeJemtel, T.H., Maskin, C.S., Chadwick, B. and Sonnenblick, E.H., Clinical Response to Long-Term Milrinone Therapy in Patients With Severe Congestive Heart Failure: 12-Month Experience. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et. al., eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p.177-189.
13. Ludmer, P.L., Wright, R.F., Arnold, J.M.O., Ganz, P., Braunwald, E., Colucci, W.S., Separation of the direct myocardial and vasodilator actions of milrinone administered by an intracoronary infusion technique, Circulation 1986; 73(1):130-137.

14. Maskin, C.S., Chadwick, B., Sonnenblick, E.H. and LeJemtel, T.H., Withdrawal and Reinstitution of Long-Term Milrinone Therapy: Evidence of Drug-Dependent Improvement in Cardiac Performance Without Tachyphylaxis. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et. al., eds. Milrinone Investigation of New Inotropic Therapy For Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p. 155-166.
15. Monrad, E.S., Baim, D.S., Smith, H.S., Lanoue, A., Braunwald, E. and Grossman, W., Effects of Milrinone on Coronary Hemodynamics and Myocardial Energetics In Patients With Congestive Heart Failure. Circulation 1985; 71(5):972-979.
16. Monrad, E.S., Baim, D.S., Smith, H.S., Lanoue, A.S., Milrinone, dobutamine, and nitroprusside: comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure, Circulation 1986; 73(suppl III):III-168-174.
17. Monrad, E.S., McKay, R.G., Baim, D.S., Colucci, W.S., Fifer, M.A., Heller, G.V., Royal, H.D., Grossman, W., Improvement in indexes of diastolic performance in patients with congestive heart failure treated with milrinone, Circulation 1984; 70(6):1030-1037.
18. Simonton, C.A., Chatterjee, K., Cody, R.J., Kubo, S.H., Leonard, D., Daly, P. and Rutman, H., Milrinone in Congestive Heart Failure: Acute and Chronic Hemodynamic and Clinical Evaluation. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 6(2):453-459.
19. Sonnenblick, E.H., Grose, R., Strain, J., Zelcer, A.A., LeJemtel, T.H., Effects of milrinone on left ventricular performance and myocardial contractility in patients with severe heart failure, Circulation 1986; 73(suppl 111):111-162.
20. Stroshane, R.M., Benziger, D.P. and Edelson, J., Pharmacokinetics of Milrinone in Congestive Heart Failure Patients. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et. al., eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure. New York, Raven Press; 1984. p. 119-131.

21. White, H.D., Ribeiro, J.P., Hartley, L.H., Colucci, W.S., Immediate Effects of Milrinone on Metabolic and Sympathetic Responses to Exercise in Severe Congestive Heart Failure, Am. J.Cardiol. 1985; 56:93-98.

22. Sanofi-Synthelabo Canada Inc. Product Monograph Primacor Injection (milrinone lactate injection). Control No.: 087235; Date of Revision: January 16, 2004.