

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-MILRINONE injectable

**Lactate de milrinone injectable
10 mL et 20 mL (1 mg de milrinone/mL)**

INOTROPE / VASODILATATEUR

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE PRÉPARATION :
le 30 avril 2004**

N° de contrôle de la soumission : 083487

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-MILRINONE injectable
Lactate de milrinone injectable
10 mL et 20 mL (1 mg de milrinone/mL)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inotrope/vasodilatateur

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

À des concentrations exerçant des 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 fait fonction 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 sujets atteints d'une insuffisance cardiaque congestive ont montré 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 et élève le débit sanguin de l'avant-bras, ce qui témoigne d'un effet vasodilatateur direct sur les artères, et améliore la fonction diastolique comme le montre la meilleure relaxation du ventricule gauche durant la diastole.

Des études menées auprès de sujets en bonne santé ont montré que le lactate de milrinone injectable provoque une augmentation de la pente de la relation pression-volume du ventricule gauche, ce qui atteste l'effet inotrope direct du médicament. On a constaté les effets inotrope et vasodilatateur à des concentrations plasmatiques thérapeutiques de milrinone allant de 100 à 300 ng/mL.

Pharmacocinétique

Après injection intraveineuse d'un bolus de 12,5 à 125 µg/kg à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution de la milrinone intraveineuse est de 0,38 L/kg, la demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 2,3 heures, et la clairance est de 0,13 L/kg/h. Après une perfusion intraveineuse de 0,20 à 0,70 µg/kg/min à des patients atteints d'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 des concentrations plasmatiques en fonction du temps après injection d'un bolus était significativement corrélée avec la dose.

Après une perfusion d'entretien constante de 0,5 µg/kg/min pendant 6 à 12 heures, les taux plasmatiques de milrinone à l'état d'équilibre sont d'environ 200 ng/mL.

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 concentrations plasmatiques comprises entre 70 et 400 ng/mL.

Chez l'homme, le médicament est excrété principalement dans l'urine sous forme inchangée (83 %) et de son métabolite O-glucuronide (12 %) et, en bien moindres quantités, dans les fèces. Chez le sujet en bonne santé, l'élimination urinaire est rapide : environ 60 % de la dose se retrouve dans l'urine 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 approximativement de 0,3 L/min alors que celle de ses métabolites est même plus élevée, ce qui indique une sécrétion active.

La C_{max} et la T_{max} sont plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (210 ng/mL et 1,19 h respectivement) que chez les sujets dont la fonction rénale est

normale (162 ng/mL et 0,64 h respectivement). La demi-vie de la milrinone est de 0,94 h chez les sujets dont la fonction rénale est normale, de 1,71 h chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, et de 3,09 h chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave.

Pharmacodynamique

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

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

Lors d'études menées auprès de sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive, l'injection d'un bolus de lactate de milrinone injectable suivie d'une perfusion d'entretien a provoqué les variations pharmacodynamiques suivantes :

Schéma posologique						
Dose d'attaque (μg/kg)	Perfusion d'entretien (μg/kg/min)	Variation (%)				
		IC	PCP	RVP	FC	PAM
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 déclaré. 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 conduction du nœud auriculo-ventriculaire (voir PRÉCAUTIONS).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-MILRINONE injectable (lactate de milrinone injectable) est indiqué pour le traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque congestive grave, 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 des diurétiques. Il a été démontré que chez certains sujets, le lactate de milrinone injectable augmente l'activité ectopique ventriculaire (voir MISES EN GARDE).

CONTRE-INDICATIONS

APO-MILRINONE injectable (lactate de milrinone injectable) est contre-indiqué pour les patients présentant une hypersensibilité à la milrinone ou à ses composants.

MISES EN GARDE

On a observé des arythmies ventriculaires et supraventriculaires chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par le lactate de milrinone injectable, qui constituent une population à risque élevé. Lorsqu'on utilise ce médicament, il faut se rappeler que, chez certains sujets, le lactate de milrinone injectable a été associé à une augmentation de l'activité ectopique ventriculaire, et notamment 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 à la concentration 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 auprès de sujets durant la phase aiguë suivant un infarctus du myocarde. Il n'est donc pas recommandé d'administrer le lactate de milrinone injectable à ces patients tant que l'on n'obtient pas plus de données cliniques.

PRÉCAUTIONS

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

Il a été démontré 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 des digitaliques. On devrait envisager un traitement par les digitaliques avant d'administrer la milrinone à ces patients.

Durant le traitement par le lactate de milrinone injectable, il faut surveiller la tension artérielle et la fréquence cardiaque, et interrompre le traitement si la pression sanguine du patient diminue de façon excessive. Une fois que l'affection disparaît, on peut envisager de reprendre le traitement, mais à un débit inférieur.

Les patients qui ont subi un traitement diurétique vigoureux n'ont peut-être pas la pression de remplissage cardiaque suffisante pour réagir adéquatement au lactate de milrinone injectable, et, en pareil cas, un apport prudent de liquides et d'électrolytes peut être indiqué. Le lactate de milrinone injectable doit être administré avec précaution et s'accompagner d'une surveillance de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et des symptômes cliniques.

Durant le traitement par le lactate de milrinone injectable, on doit surveiller attentivement l'équilibre hydro-électrolytique et la fonction rénale.

Par suite de l'augmentation de la diurèse due à une amélioration du débit cardiaque, il peut être nécessaire de diminuer la dose de diurétique. La perte de potassium liée 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 pendant l'administration de lactate de milrinone injectable.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Des données se rapportant à 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, montrent que l'insuffisance rénale augmente significativement la demi-vie

d'élimination terminale de la milrinone. Il peut donc s'avérer nécessaire de diminuer le débit de perfusion chez ces sujets (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Administration aux personnes âgées

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

Administration durant la grossesse

La milrinone n'a pas semblé avoir d'effet tératogène lorsqu'elle a été 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 à des doses de 8 et 12 mg/kg/jour (intraveineuses) chez des lapines.

Aucune étude n'a été effectuée 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 couru par le fœtus.

Administration durant l'allaitement

La prudence est de mise lorsque le lactate de milrinone injectable est administré à une femme qui allaite, car on ignore si le médicament est excrété dans le lait humain.

Usage pédiatrique

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'APO-MILRINONE chez les enfants. Le lactate de milrinone injectable ne doit être prescrit à des enfants que si les bienfaits escomptés justifient le risque potentiel couru par l'enfant.

Interactions médicamenteuses

Aucun effet secondaire fâcheux n'a été observé 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

Lorsque du furosémide est mélangé à une solution de milrinone, il se produit immédiatement un précipité. Par conséquent, le furosémide ne doit pas être administré dans une ligne de perfusion intraveineuse contenant du lactate de milrinone injectable.

D'autres médicaments ne doivent pas être mélangés au lactate de milrinone injectable tant que l'on ne dispose pas de plus de données concernant leur comptabilité.

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Les effets indésirables observés chez les patients traités par la milrinone sont indiqués ci-dessous. Ils sont classés par ordre de fréquence décroissante :

Arythmies ventriculaires	12,6 %
Activité ectopique ventriculaire	9,0 %
Tachycardie ventriculaire	3,6 %
Fibrillation ventriculaire	0,2 %
Arythmies supra-ventriculaires	3,6 %
Hypotension	3,1 %
Céphalée	2,4 %
Angine de poitrine/douleur à la poitrine	1,4 %
Hypokaliémie	0,7 %
Thrombocytopénie	0,5 %
Tremblements	0,5 %

Les rapports de pharmacovigilance font état de cas très rares (< 1/10 000) de « torsades de pointes », de choc anaphylactique, de bronchospasme et de réactions cutanées comme les éruptions. On a rapporté des anomalies des tests de la fonction hépatique, mais elles étaient peu fréquentes ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote à la milrinone, mais des mesures générales doivent être prises pour appuyer la circulation. À cause de son effet vasodilatateur, le lactate de milrinone injectable peut causer de l'hypotension et une arythmie cardiaque. En cas de surdosage, il faut cesser l'administration du lactate de milrinone injectable jusqu'à ce que l'état du patient se stabilise.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

- La correction ou l'ajustement préalable des taux hydro-électrolytiques peut être nécessaire pour obtenir une réponse satisfaisante à APO-MILRINONE injectable (lactate de milrinone injectable) (voir PRÉCAUTIONS).
- APO-MILRINONE injectable est une solution claire, incolore à jaune pâle. Les fioles doivent être inspectées et ne pas être utilisées si des particules ou une décoloration se font voir.
- Les diluants adéquats incluent le chlorure de sodium à 0,45 % pour injection, le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection et le dextrose à 5 % pour injection.
- La solution diluée doit être utilisée dans les 24 heures qui suivent.
- Ne pas mélanger le furosémide et APO-MILRINONE injectable pour cause d'interaction chimique.

Administration du médicament

APO-MILRINONE injectable doit être administré à raison d'une dose d'attaque suivie d'une perfusion continue (dose d'entretien), conformément aux directives suivantes :

Dose d'attaque			
50 µg/kg : administré lentement en 10 minutes (pour faciliter l'administration, on peut diluer APO-MILRINONE injectable dans des diluants adéquats, ou l'utiliser sans le diluer si on dispose d'un équipement de perfusion adéquat)			
Dose d'entretien			
	Vitesse de perfusion	Dose quotidienne totale (24 heures)	
Minimum	0,375 µg/kg/min	0,60 mg/kg	Administrer en perfusion intraveineuse continue
Standard	0,50 µg/kg/min	0,77 mg/kg	
Maximum	0,75 µg/kg/min	1,13 mg/kg	

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 dans le cadre d'études cliniques contrôlées que l'état hémodynamique de la plupart des sujets s'améliorait, comme le montrent 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 maximal sans dépasser toutefois une dose totale de 1,13 mg/kg/jour. La durée du traitement devrait dépendre de la réponse du patient.

Les perfusions intraveineuses d'APO-MILRINONE injectable doivent être administrées de la manière indiquée par le tableau suivant :

Débit de perfusion			
Posologie du lactate de milrinone injectable ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Concentration de milrinone en perfusion		
	100 $\mu\text{g}/\text{mL}$^a	150 $\mu\text{g}/\text{mL}$^b	200 $\mu\text{g}/\text{mL}$^c
	Débit d'administration		
	(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.

^aPréparé en ajoutant 180 mL de diluant à une fiole d'APO-MILRINONE injectable de 20 mg (20 mL).

^bPréparé en ajoutant 113 mL de diluant à une fiole d'APO-MILRINONE injectable de 20 mg (20 mL).

^cPréparé en ajoutant 80 mL de diluant à une fiole d'APO-MILRINONE injectable de 20 mg (20 mL).

Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie du bolus, mais il peut s'avérer nécessaire de réduire le débit de perfusion de la dose d'entretien en se reportant au tableau suivant (voir PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale).

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Posologie du lactate de milrinone injectable (µg/kg/min)	Concentration de milrinone en perfusion		
		100 µg/mL ^a	150 µg/mL ^b	200 µg/mL ^c
		Débit d'administration		
		(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.

^aPréparé en ajoutant 180 mL de diluant à une fiole d'APO-MILRINONE injectable de 20 mg (20 mL).

^bPréparé en ajoutant 113 mL de diluant à une fiole d'APO-MILRINONE injectable de 20 mg (20 mL).

^cPréparé en ajoutant 80 mL de diluant à une fiole d'APO-MILRINONE injectable de 20 mg (20 mL).

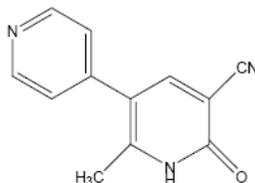
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom générique : Milrinone

Dénomination chimique : (1) [3,4'-bipyridine]-5-carbonitrile, 1,6-dihydro-2-méthyl-6-oxo
(2) 1,6-dihydro-2-méthyl-6-oxo-[3,4'-bypyridine]-5-carbonitrile

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₂H₉N₃O

Poids moléculaire : 211,22

Description : La milrinone est une poudre cristalline blanc cassé à ocre. Elle est légèrement soluble dans le méthanol, et très légèrement soluble dans le chloroforme et l'eau. Elle est stable, et incolore à jaune pâle sous forme de lactate, en solution.

pKa et pH : Dans une solution aqueuse, les valeurs du pKa de la milrinone sont comprises entre 4,6 et 8,5. La milrinone est très stable dans une solution à 70 °C, avec un pH compris entre 1,4 et 8,6.

Point de fusion : La milrinone peut exister sous deux formes polymorphes appelées Forme I (WIN 47 203) et Forme II (WIN 47 203-2). La Forme II subit une transition solide-solide à environ 217° vers la forme I polymorphe, qui fond à environ 319°.

COMPOSITION

Chaque millilitre d'APO-MILRINONE injectable (lactate de milrinone injectable) contient du lactate de milrinone équivalant à 1 mg de milrinone, et les ingrédients non médicinaux suivants : 47 mg de dextrose anhydre et 1 mg d'acide lactique dans de l'eau pour injection. Le pH peut être

ajusté entre 3,2 et 4,0 en ajoutant de l'acide lactique ou de l'hydroxyde de sodium. La concentration totale d'acide lactique peut varier de 0,95 à 1,29 mg/mL.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C (59-86 °F). Éviter le gel. Fioles à usage unique. Jeter toute partie inutilisée.

SOLUTIONS RECONSTITUÉES

Pour faciliter l'administration d'APO-MILRINONE injectable (lactate de milrinone injectable), on peut le diluer dans du chlorure de sodium à 0,45 % pour injection, du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, et du dextrose à 5 % pour injection dans un contenant en PVC, ou encore l'utiliser sans le diluer si on dispose de l'équipement adéquat.

Les solutions diluées doivent être maintenues à la température ambiante, et doivent être utilisées dans les 24 heures.

Pour des renseignements plus détaillés sur la dilution, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Étant donné qu'une précipitation se produit immédiatement lorsque du furosémide est mélangé à une solution de milrinone, cet agent ne doit pas être administré dans une ligne de perfusion intraveineuse contenant APO-MILRINONE injectable.

PRODUITS PARENTÉRAUX

Comme avec 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 particules, précipités, décoloration ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une décoloration, ou en cas de fuite. Jeter toute partie inutilisée.

PRÉSENTATION ET FORMES POSOLOGIQUES

APO-MILRINONE injectable est un médicament inscrit à l'Annexe F.

APO-MILRINONE injectable (lactate de milrinone injectable) est offert en fioles à dose unique de 10 mL et 20 mL, dans des boîtes de 10 fioles, sous forme de solution stérile, claire, incolore à jaune pâle.

PHARMACOLOGIE

Distribution tissulaire et biotransformation

Des études ciblées sur la distribution tissulaire ont été menées chez le rat, après l'administration orale de milrinone à 4,5 mg/kg. Trente minutes après l'administration du médicament, soit le délai précédant le pic sanguin, les seuls tissus autres que le tractus GI où les taux de médicament étaient significativement plus élevés que dans le sang étaient la thyroïde, les reins et le foie. Après deux heures, tous les taux de médicament dans les tissus, sauf dans les reins, étaient faibles; 45 % de la dose avait déjà été excrétée dans l'urine.

La biotransformation de la ¹⁴C-milrinone a été étudiée après son administration par voie orale chez le rat, le chien et le singe. Chez ces trois espèces, la milrinone était le principal produit d'excrétion urinaire : elle représentait de 67 % (singe) à 98 % (rat) de la radioactivité urinaire. Cinq métabolites ont été détectés et identifiés : le pyridyl-N-oxyde, le carboxamide et trois conjugués glucidiques glucosidiques de la milrinone : un glucuronide, un glucoside et un riboside. Les deux derniers composés ont été décelés seulement chez le chien. Seul le glucuronide peut être considéré comme une voie métabolique importante, représentant 15 % et 30 % de la radioactivité urinaire chez le chien et le singe, respectivement.

Pharmacologie chez l'animal

Les activités inotropes et chronotropes de la milrinone ont été étudiées *in vitro* dans des muscles auriculaires et papillaires isolés de cobayes, de chats, de lapins, de rats et de hamsters. À des concentrations allant de 0,1 à 300 µg/mL, la milrinone a causé des augmentations — dépendantes de la concentration — de la tension des muscles papillaires et des oreillettes, mais peu d'augmentation du rythme auriculaire. Par rapport à l'activité inotrope *in vitro* de l'amrinone, la milrinone était 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 par voie intraveineuse de milrinone à des doses allant de 0,01 à 0,3 mg/kg a entraîné des augmentations dose-dépendante de la contractilité cardiaque en ayant un effet minime sur la tension artérielle et la fréquence

cardiaque. La milrinone augmente aussi le taux de relaxation du myocarde de manière dose-dépendante (effet lusitrope).

Relativement à un modèle d'insuffisance cardiaque canin, la milrinone a significativement inhibé l'insuffisance cardiaque provoquée par le propranolol, le vérapamil et le pentobarbital.

Relativement à une préparation d'artères rénales isolées de lapin, la milrinone et l'amrinone ont été approximativement equipotentes contre les contractions provoquées par le potassium et la norépinéphrine; la nifédipine était considérablement plus puissante que la milrinone et l'amrinone dans cette préparation.

Études sur les interactions médicamenteuses :

La puissance inotrope de la milrinone n'a pas été affectée chez des chiens anesthésiés prétraités par du nitroprusside sodique, du furosémide ou du diazépam. La milrinone, à raison de 10-100 µg/kg, a augmenté la contractilité cardiaque en présence d'ouabaïne ou de dopamine.

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

La milrinone n'a pas aggravé ou amélioré les arythmies provoquées par l'ouabaïne, et la réponse inotrope à la milrinone n'a pas été perturbée par ces arythmies.

Dans des préparations de pattes postérieures canines, la milrinone à 0,03-0,3 mg/kg a provoqué des réductions liées à la dose des pressions de perfusion systolique et diastolique. Cet effet n'a pas été inhibé par l'énervation, des antagonistes des récepteurs de l'histamine, des antagonistes des récepteurs cholinergiques ou bêta-adrénergiques, ou par l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

Dans le modèle canin de Harris de 24 heures, au sein duquel des arythmies sont produites par ligation de l'artère interventriculaire antérieure gauche, la milrinone n'a pas interféré avec les effets antiarythmiques de la quinidine, de la procaïnamide et de la disopyramide, et a diminué leurs effets inotropes négatifs et ceux sur la conduction intracardiaque.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les valeurs suivantes de la DL₅₀ intraveineuse pendant sept jours ont été déterminées :

Espèce	Tranche d'âge	Sexe	DL₅₀ (mg de base/kg)
Souris	Adultes	M	79
Souris	Adultes	F	79
Rat	Adultes	M	76
Rat	Adultes	M	73
Rat	Adultes	F	76
Lapin	Jeunes adultes	F	44

Les observations cliniques chez des souris, des rats et des lapins incluaient l'ataxie, une diminution de l'activité motrice, une perte du réflexe de redressement, des tremblements et des convulsions cloniques. De plus, chez les souris et les rats seulement, on a observé une ptose, une sécrétion de larmes, une salivation, des mouvements spastiques des membres et une perte de l'activité motrice. Pendant les nécropsies de souris et de rats qui avaient reçu les doses les plus élevées, on a noté de petites zones ponctuées de noir dans l'estomac glandulaire, la présence d'une substance rouge ou rouge-noire ou de mucus dans l'intestin grêle et une consolidation des poumons (congestion). Chez les lapins, voici les lésions macroscopiques et histomorphologiques observées : hémorragie épocardique et endocardique, fibrose des muscles papillaires aux doses intraveineuses de 12,6 mg base/kg et plus, lesquelles étaient liées aux effets pharmacologiques excessifs des doses sus-thérapeutiques.

Toxicité subaiguë et chronique

Lors d'études sur diverses espèces d'animaux de laboratoire, y compris des souris, des rats, des lapins, des chiens et des singes, on a administré le médicament par voie orale et intraveineuse. Les effets toxicologiques observés allaient de réactions propres aux animaux dont la fonction du myocarde est normale, aux effets pharmacologiques excessifs inotropes et vasodilatateurs. Les effets cliniques observés chez au moins une espèce incluaient : fréquence cardiaque accrue, raccourcissement des intervalles P-R et Q-T, conversion de l'arythmie sinusale (fréquente chez les chiens) en un rythme sinusal normal, rougeur des extrémités et diminution de la tension artérielle systolique et diastolique. De même, les effets pathologiques observés chez diverses espèces étaient liés aux réponses pharmacologiques exagérées, allant d'une fréquence cardiaque normale à une stimulation excessive inotrope et vasodilatatrice :

dégénérescence du myocarde, nécrose et fibrose affectant principalement les muscles papillaires du ventricule gauche, périvasculite et/ou vasculite des artères épocardiques et hémorragie sous-endocardique. Les résultats des études intraveineuses chez le rat et le chien sont résumés au tableau suivant :

Sommaire des effets histomorphologiques cardiaques lors d'études de toxicité intraveineuse sur la milrinone effectuées chez des rats et des chiens					
Espèce (N/group)	Dose (mg base/kg/jour)	Durée	Dose : mg base/kg/jour		
			Aucun effet indésirable	Seuil	Toxicité
Rat Sprague-Dawley Étude 1 (N = 10 M, 10 F)	2,5, 10, 40	Injection bolus/jour (4 sem.)	–	2,5 ^a - 10,0 ^b	40,0 ^c
Étude 2 (N = 10 M, 10 F)	0,01, 0,1, 1,0, 2,5	Injection bolus/ jour (4 sem.)	0,01, 0,1, 1,0, 2,5	–	–
Chien Beagle (N = 2 M, 2 F)	2, 6, 18	Perfusion de 4 h (10 doses en 12 jours)	–	2,0 ^d	6,0 ^e 18,0 ^e

^aFibrose du myocarde minime même chez 2 rats sur 20 (un de chaque sexe).

^bFibrose du myocarde légère et/ou dégénérescence observée chez 5 rats sur 20.

^cFibrose du myocarde légère à importante observée chez 19 rats sur 20.

^dDégénérescence minime du myocarde et/ou inflammation observée chez 2 chiens sur 4; inflammation de l'artère coronaire chez 1 chien sur 4.

^eInflammation du myocarde minime à modérée et/ou fibrose observée chez 4 chiens sur 4 avec chaque dose; inflammation de l'artère coronaire chez 1 chien sur 4 et 2 chiens sur 4 avec les doses de 6 et 18 mg base/kg/jour, respectivement.

Des lésions des vaisseaux coronaires caractérisées par une inflammation et un œdème périartériels n'ont été observées que chez les chiens. Les altérations myocardiques et endocardiques sont semblables à celles que provoquent les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques comme l'isoprotérénol; les altérations vasculaires s'apparentent à celles qu'occasionnent le minoxidil et l'hydralazine. Des doses à l'intérieur de l'intervalle posologique clinique recommandé (jusqu'à 1,13 mg/kg/jour) pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive n'ont pas entraîné d'effets indésirables significatifs chez les animaux.

Carcinogénicité, mutagénicité, tératogénicité, atteinte de la fertilité

La milrinone n'a pas été carcinogène lors d'études à vie (deux ans) par voie orale menées chez des souris et des rats.

La milrinone n'a pas été génotoxique lors de tests *in vitro* pour ce qui était du potentiel de provoquer des mutations géniques (tests d'Ames et épreuve des cellules lymphomateuses chez

la souris) ou des tests *in vivo* quant au potentiel de provoquer des lésions chromosomiques (test du micronoyau et analyse de la métaphase de la moelle osseuse). Un test *in vitro* sur le potentiel de provoquer des lésions chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamsters chinois était positif uniquement lorsqu'il a été effectué en présence de microsomes hépatiques (activation métabolique). Ce seul résultat positif obtenu lors d'un test *in vitro* n'était pas considéré comme important sur le plan biologique vu qu'aucune réponse dose-dépendante n'a été observée, et que des résultats négatifs ont été obtenus lors des tests *in vitro* menés avec des doses de milrinone dépassant les doses quotidiennes cumulatives par voie orale et intraveineuse recommandées chez l'humain, qui étaient de 25 fois supérieures.

Les effets sur la fertilité n'ont pas été observés chez les mâles, les femelles et des études de reproduction sur trois générations par voie orale chez le rat. Un taux accru de résorption fœtale a été observé lorsque la milrinone a été administrée sous forme d'injection bolus intraveineuse à des lapins, à raison de sept fois la dose thérapeutique maximale cumulative recommandée chez l'humain, administrée par perfusion pendant 24 heures. La milrinone n'était pas tératogène lorsqu'elle était administrée par voie orale ou intraveineuse à des rats et à des lapins.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Alousi AA, Canter JM, Montenaro MJ, Fort DJ, Ferrari RA. Cardiotonic activity of milrinone, a new and potent cardiac bipyridine, on the normal and failing heart of experimental animals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 792-803.
- 2) Alousi AA, Stankus GP, Stuart JC, Walton LH. Characterization of the cardiotonic effects of milrinone, a new and potent cardiac bipyridine, on isolated tissues from several animal species. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 804-811.
- 3) Anderson JL, Baim DS, Fein SA, Goldstein RA, LeJemtel TH, Likoff MJ. 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): 711-722.
- 4) Baim DS, Monrad ES, McDowell AV, Smith H, Lanoue A, Braunwald E, Grossman W. Milrinone therapy in patients with severe congestive heart failure: Initial hemodynamic and clinical observations. IN: Braunwald E and Sonnenblick EH et al, eds., *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*. New York, Raven Press, 1984; pp. 143-153.
- 5) Baker JF, Edelson J. Metabolism and pharmacokinetics of milrinone in laboratory animals. IN: Braunwald E, Sonnenblick EH, Chakrin, LW and Schwarz RP, eds., *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*. New York, Raven Press; 1984, pp. 49-53.
- 6) Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, Fifer MA, 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 JM, Antzelevitch C. The effects of milrinone on conduction, reflection, and automaticity in canine Purkinje fibers. *Circulation* 1984; 69(5): 1026-1035.
- 8) Drobeck HP, Slighter RG Jr, Edelson J. Toxicology studies on milrinone. IN: Braunwald E, Sonnenblick EH, et al, eds., *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*. New York, Raven Press; 1984, pp. 55-76.
- 9) Goldstein RA, Geraci SA, Gray EL, Rinkenberger RL, Hamilton Dougherty A, Naccarelli GV. 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 TH. Systemic and coronary effects of intravenous milrinone and dobutamine in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1107-1113.

- 11) Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, Braunwald E, Colucci WS. Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. *J Clin Invest* 1985; 75: 643-649.
- 12) LeJemtel TH, Maskin CS, Chadwick B, Sonnenblick EH. Clinical response to long-term milrinone therapy in patients with severe congestive heart failure: 12-Month experience. IN: Braunwald E, Sonnenblick EH, et al, eds., *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*. New York, Raven Press; 1984, pp. 177-189.
- 13) Ludmer PL, Wright RF, Arnold JMO, Ganz P, Braunwald E, Colucci WS. Separation of the direct myocardial and vasodilator actions of milrinone administered by an intracoronary infusion technique. *Circulation* 1986; 73(1): 130-137.
- 14) Maskin, CS, Chadwick B, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Withdrawal and reinstatement of long-term milrinone therapy. Evidence of drug-dependent improvement in cardiac performance without tachyphylaxis. IN: Braunwald E, Sonnenblick EH, et al, eds., *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*. New York, Raven Press; 1984, pp. 155-166.
- 15) Monrad, ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue A, Braunwald E, 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 ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue AS. 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 ES, McKay RG, Baim DS, Colucci WS, Fifer MA, Heller GV, Royal HD, 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 CA, Chatterjee K, Cody RJ, Kubo SH, Leonard D, Daly P, 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 EH, Grose R, Strain J, Zelcer AA, LeJemtel TH. 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, RM, Benziger DP, Edelson J. Pharmacokinetics of milrinone in congestive heart failure patients. IN: Braunwald E, Sonnenblick EH, et al, eds., *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*. New York, Raven Press; 1984, pp. 119-131.
- 21) White HD, Ribeiro JP, Hartley LH, Colucci WS. Immediate effects of milrinone on metabolic and sympathetic responses to exercise in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 93-98.

- 22) Monographie de produit. Primacor Injection (milrinone lactate injection), 10 mL and 20 mL vials (1 mg milrinone/mL), 100 mL Flexible Container (200 mcg/mL); Inotrope/Vasodilator. Sanofi Winthrop, Markham (Ontario). Date de révision : 11 décembre 1996.
- 23) Renseignements pharmaceutiques. Primacor^{MD} (milrinone lactate injection) 1 mg/mL. Sanofi-Synthelabo, manufactured for Sanofi-Synthelabo Inc. New York, NY 10016, par les Laboratoires Abbott de North Chicago, IL 60064. Date de révision : janvier 2003.
- 24) Primacor^{MD} milrinone lactate injection, © Sanofi-Synthelabo Inc, 2001-2002. En ligne : <http://www.primacor.com> (en anglais).