

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LACTATE DE MILRINONE INJECTABLE
(Lactate de milrinone injectable)

1 mg/mL de milrinone

(sous forme de lactate de milrinone)

Inotrope - Vasodilatateur

Sterimax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

Date de préparation :
Le 20 octobre 2015

N° de contrôle : 182944

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LACTATE DE MILRINONE INJECTABLE

(Lactate de milrinone injectable)

1 mg/mL de milrinone (sous forme de lactate de milrinone)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inotrope / vasodilatateur

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le lactate de milrinone injectable est un inotrope positif et un vasodilatateur possédant une activité chronotrope restreinte et dotés d'une structure et d'un mode d'action différents des glycosides digitaliques et des catécholamines.

Le milrinone, aux concentrations inotropes et vasorelaxantes pertinentes, est un inhibiteur sélectif de l'isoenzyme AMPc phosphodiesterase III du myocarde et du muscle lisse vasculaire. Cette action inhibitrice correspond à l'augmentation, médiée par l'AMPc, du calcium intracellulaire ionisé et de la force contractile du myocarde; elle s'harmonise, en outre, à la phosphorylation contractile de la protéine proportionnellement à l'AMPc et à la décontraction du muscle lisse vasculaire. De plus, les données expérimentales supplémentaires indiquent que le milrinone n'est pas un agoniste bêta-adrénergique et n'inhibe pas l'activité de l'adénosine triphosphatase (ATP) du sodium-potassium comme le font les glycosides digitaliques.

Les études cliniques menées auprès de patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive montrent que le lactate de milrinone injectable produit une hausse associée aux concentrations posologiques et plasmatiques de la dP/dt du ventricule gauche, une augmentation du débit sanguin dans l'avant-bras, ce qui indique une activité artérielle directe de vasodilatation provoquée par le médicament, et une amélioration de la fonction diastolique, attestée par une meilleure décontraction diastolique du ventricule gauche.

Les études effectuées chez des sujets normaux montrent que le lactate de milrinone injectable produit une hausse dans la courbe pour ce qui est de la relation pression / dimension du ventricule gauche, ce qui indique un effet inotrope direct du médicament. Tout à la fois, on a observé des effets inotropes et vasodilatateurs relatifs à la marge thérapeutique des concentrations plasmatiques du milrinone de 100 à 300 ng/mL.

Pharmacocinétique

Après des injections intraveineuses d'attaque, à raison de 12,5 à 125,0 µg/kg administrées à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, le milrinone par voie intraveineuse avait un volume de distribution de 0,38 litres/kg, une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 2,3 heures et une clairance de 0,13 litres/kg/h. Après des perfusions intraveineuses de 0,20 à 0,70 µg/kg/min., administrées aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, le médicament avait un volume de distribution d'environ 0,45 litres/kg, une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 2,4 heures et une clairance de 0,14 litres/kg/h.

Ces paramètres pharmacocinétiques ne dépendaient pas de la dose; par contre, l'aire sous la courbe en ce qui concerne les concentrations plasmatiques et le délai d'action consécutives aux injections d'attaque, dépendait fortement de la dose.

Les concentrations plasmatiques du milrinone, à l'état stable, après environ 6 à 12 heures de perfusion d'entretien inchangée de 0,50 µg/kg/min. étaient d'environ 200 ng/mL. Le milrinone a déjà présenté (par ultracentrifugation) un excédent de 70 % lié aux protéines du plasma humain avec des concentrations de 70-400 ng/mL.

La voie principale d'excrétion du milrinone chez l'être humain est par l'urine; on retrouve des quantités beaucoup plus négligeables dans les selles. Les produits principaux d'excrétion urinaire chez l'humain sont le milrinone (83 %) et son métabolite O-glucuronide (12 %). L'élimination se fait rapidement dans l'urine chez les sujets normaux; on retrouve environ 60 % du médicament au cours des deux heures suivant l'administration de la dose et environ 90 % au cours des huit heures ayant suivi la dose. La clairance rénale moyenne du milrinone est d'environ 0,3 litres/min. alors que celle des métabolites est même plus élevée, indiquant ainsi une sécrétion active.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à grave, la C_{max} (210 ng/mL) et le t_{max} (1,19 h) ont augmenté comparativement aux sujets présentant une fonction rénale normale (162 ng/mL et 0,64 h, respectivement). La demi-vie du milrinone a augmenté de 0,94 h chez les sujets ayant une fonction rénale normale et ce, jusqu'à 1,71 h chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée et jusqu'à 3,09 h chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave.

Pharmacodynamique

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, le milrinone par voie intraveineuse produit une amélioration prompte et importante du débit cardiaque, de la pression pulmonaire capillaire bloquée et de la résistance vasculaire, sans hausse cliniquement significative du rythme cardiaque ou de la consommation d'oxygène par le myocarde. En règle générale, l'action débute au bout de 5 à 15 minutes.

On a observé une amélioration de la fonction du ventricule gauche et un soulagement des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique. Des améliorations sont survenues sans symptômes induits ou sans signes électrocardiographiques d'ischémie myocardique.

Lors d'études effectuées auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, le lactate de milrinone injectable, administré comme injection d'attaque et suivi d'une perfusion d'entretien, a produit les changements pharmacodynamiques suivants :

RÉGIMES POSOLOGIQUES

Dose d'attaque	Perfusion d'entretien	IC	Pression pulmonaire bloquée	Remplacement de la valve	H	Pression moyenne
($\mu\text{g}/\text{kg}$)	($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$)		Changement de %			
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 les patients évalués pendant 48 heures, l'amélioration de la fonction hémodynamique s'est maintenue, sans preuve de réponse diminuée (tachyphylaxie); chez un petit nombre de patients, aucune preuve de tachyphylaxie n'a été constatée pendant jusqu'à 72 heures de la perfusion.

La durée du traitement devrait être proportionnelle à la réponse du patient. Les patients ont poursuivi la perfusion pendant jusqu'à cinq jours.

Le milrinone par voie intraveineuse est efficace chez les patients pleinement digitalisés sans pour autant modifier les concentrations plasmatiques du glycoside.

L'expérience révèle que le milrinone augmente le taux de conduction nodale auriculoventriculaire (voir **PRECAUTIONS**).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le lactate de milrinone injectable est indiqué pour la prise en charge, à court terme, de l'insuffisance cardiaque congestive grave, y compris le débit cardiaque affaibli à la suite d'une chirurgie du cœur. La majeure partie de l'expérience vécue avec ce médicament portait sur des patients qui recevaient de la digoxine et des diurétiques. Chez certains patients, il arrive que le lactate de milrinone injectable augmente l'ectopie ventriculaire (voir **MISES EN GARDE**).

CONTRE-INDICATIONS

Le lactate de milrinone injectable est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à ses ingrédients.

MISES EN GARDE

Une incidence d'arythmies supraventriculaires et ventriculaires a été constatée dans les populations à risque élevé d'insuffisance cardiaque congestive traitées par le lactate de milrinone injectable. Lorsqu'on utilise ce médicament, il faut prendre en considération le fait que chez certains patients, l'emploi du lactate de milrinone injectable est associé à une augmentation de l'ectopie ventriculaire, y compris la tachycardie ventriculaire ou la fibrillation (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). L'incidence d'arythmies semblerait liée à la dose ou aux concentrations plasmatiques du milrinone. Les patients recevant le lactate de milrinone injectable devraient être surveillés de près pendant la

perfusion.

Aucune étude clinique n'a été effectuée chez les patients en phase aiguë à la suite d'un infarctus du myocarde. Jusqu'à l'obtention d'une meilleure expérience clinique, l'utilisation du milrinone n'est pas recommandée pour cette catégorie de patients.

PRÉCAUTIONS

On ne doit pas se servir du lactate de milrinone injectable pour remplacer le soulagement chirurgical d'une obstruction grave de l'aorte, d'une maladie pulmonaire valvulaire ou d'une sténose sous-aortique hypertrophique. À l'instar des autres agents inotropes, l'utilisation du lactate de milrinone injectable risque d'aggraver l'obstruction du débit dans les cas de sténose sous-aortique hypertrophique.

Le lactate de milrinone injectable s'avère efficace pour augmenter le taux de conduction nodale A-V et permet d'indiquer le potentiel d'un taux accru de réponse ventriculaire chez les patients présentant un flutter / une fibrillation auriculaire qu'un traitement digitalique ne parvient pas à maîtriser. On devrait envisager l'instauration d'un traitement digitalique avant d'administrer le milrinone.

Lors du traitement par le lactate de milrinone injectable, on devrait mesurer la tension artérielle et le rythme cardiaque et on devrait interrompre la vitesse de perfusion chez les patients qui présentent une baisse excessive de la tension artérielle et ce, jusqu'à sa résolution; ensuite, on peut reprendre la perfusion à une vitesse plus lente, si la reprise de la perfusion est envisagée.

Les patients ayant subi un traitement diurétique vigoureux peuvent présenter une pression de remplissage cardiaque insuffisante pour réagir au lactate de milrinone injectable; si tel est le cas, un apport prudent de liquides et d'électrolytes peut être indiqué. On devrait administrer avec prudence le lactate de milrinone à cette catégorie de patients tout en surveillant la tension artérielle, le rythme cardiaque et la symptomatologie clinique.

On devrait surveiller de près les variations liquidiennes et électrolytiques ainsi que la fonction rénale pendant le traitement par le lactate de milrinone injectable.

Une amélioration du débit cardiaque qui résulte en diurèse pourrait nécessiter la réduction de la dose diurétique. La déperdition potassique associée à une diurèse excessive peut prédisposer aux arythmies les patients sous traitement digitalique. Bref, on doit corriger l'hypokaliémie grâce à des suppléments en potassium avant ou pendant l'administration du milrinone.

Insuffisance rénale : Les données obtenues de patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine = 0 à 30 mL/min.) mais sans insuffisance cardiaque congestive, démontrent que la présence d'une insuffisance rénale augmente sensiblement la demi-vie d'élimination terminale du milrinone. Une réduction de la vitesse de perfusion pourrait s'avérer nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Gériatrie : L'expérience vécue jusqu'à présent ne permet pas de croire à la nécessité de recommandations posologiques particulières pour les personnes âgées.

Grossesse : Le milrinone ne semble pas avoir eu d'effet tératogène lorsqu'on l'a administré par voie intraveineuse à des rates gravides, à des doses atteignant jusqu'à 3 mg/kg/jour, ou à des lapines gravides, à des doses atteignant jusqu'à 12 mg/kg/jour, même si une hausse du taux de résorption était évidente aux doses intraveineuses de 8 mg/kg/jour et de 12 mg/kg/jour chez les lapines.

Aucune étude n'a été effectuée chez les femmes enceintes. Le lactate de milrinone injectable ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.

Allaitement : On agira avec prudence lorsqu'on administre le lactate de milrinone injectable à des femmes qui allaitent puisqu'on ignore s'il est excrété dans le lait maternel.

Pédiatrie : Les profils d'innocuité et d'efficacité n'ont pas été établis chez les enfants. Donc, le lactate de milrinone ne devrait être utilisé que si les avantages escomptés justifient les risques encourus.

Interactions médicamenteuses : Aucune manifestation clinique malencontreuse n'a été observée chez les patients à qui le lactate de milrinone injectable a été utilisé en concomitance avec les médicaments suivants : les glycosides digitaliques, la lidocaïne, la quinidine, l'hydralazine, la prazosine, le dinitrate d'isosorbide, la nitroglycérine, la chlorthalidone, le furosémide, l'hydrochlorothiazide, la spironolactone, le captopril, l'héparine, la warfarine, le diazépam, l'insuline et les suppléments en potassium.

Interactions chimiques : Une précipitation survient immédiatement lorsque le furosémide est mélangé avec le milrinone. Bref, on ne doit pas administrer le furosémide dans une ligne intraveineuse qui contient du lactate de milrinone injectable.

Il ne faut pas mélanger d'autres médicaments avec le lactate de milrinone injectable jusqu'à ce que des données plus approfondies sur leur compatibilité ne soient obtenues.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les essais cliniques menés auprès de 413 patients à qui le lactate de milrinone injectable a été administré, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les arythmies ventriculaires (12,6 %); l'effet indésirable le plus grave était la fibrillation auriculaire (0,2 %).

Les réactions indésirables survenues chez des patients ayant subi un traitement par le lactate de milrinone injectable sont présentées ci-dessous par ordre décroissant de fréquence :

	Fréquence (%)
Arythmies ventriculaires	12,6 %
Activité ectopique ventriculaire	9,0 %
Tachycardie ventriculaire	3,6 %
Fibrillation ventriculaire	0,2 %
Arythmies supraventriculaires	3,6 %
Hypotension	3,1 %
Céphalées d'intensité légère à gravité modérée	2,4 %
Angine de poitrine / douleurs thoraciques	1,4 %
Hypokaliémie	0,7 %
Thrombocytopénie	0,5 %
Tremblements	0,5 %

Les manifestations indésirables suivantes ont également été signalées après la commercialisation du médicament : les effets indésirables survenus très rarement (< 1/10,000) comprennent les torsades de pointes, le choc anaphylactique, les bronchospasmes et les réactions de la peau telles que l'éruption cutanée (rash). Des anomalies de la fonction hépatique ont été signalées, quoique rarement (\geq 1/1,000, < 1/100).

Signalement d'effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé destinés à la population canadienne en signalant auprès de Santé Canada tout effet secondaire grave ou imprévu. Votre déclaration pourrait nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de modifier les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler :

- En ligne sur [MedEffect](#);
- Téléphone : 1-866-234-2345 (sans frais);
- Compléter et envoyer un Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur :
 - par télécopieur, au 1-866-678-6789 (sans frais), ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le Formulaire de déclaration des effets secondaires sont mis à votre disposition sur [MedEffect](#).

REMARQUE : Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TREATMENT DU SURDOSAGE

Aucun antidote précis pour le milrinone n'est connu, mais des mesures générales favorisant la circulation sanguine devraient être envisagées. En raison de son effet vasodilatateur, le lactate de milrinone injectable peut provoquer l'hypotension et des arythmies cardiaques. En cas de surdose, l'administration du lactate de milrinone injectable devrait cesser jusqu'à ce que l'état du patient soit redevenu stable.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

Il se peut qu'une correction ou qu'un ajustement des liquides / des électrolytes soit requis pour obtenir une réponse adéquate lorsqu'on emploie le lactate de milrinone injectable (voir **PRÉCAUTIONS**).

Le lactate de milrinone injectable est une solution limpide, incolore à jaune pâle.

À l'instar de tous les produits parentéraux, les mélanges intraveineux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle visant la transparence et toute présence de particules, de précipités, de décoloration ou de fuites avant l'administration du produit, là où la solution et le contenant le permettent. On ne devrait pas utiliser de solutions troubles ou qui indiquent une présence de particules, de précipités, de décoloration ou de fuite. Jeter toute portion non utilisée.

Pour en faciliter l'administration, le lactate de milrinone injectable peut être dilué avec des solvants appropriés comme le chlorure de sodium injectable USP à 0,9 % et à 0,45 % ou le dextrose injectable USP à 5 % dans des sacs en chlorure de polyvinyle (PVC). On peut se servir du lactate de milrinone injectable sous forme de solution non diluée si le matériel requis vous est accessible.

On devrait garder les solutions diluées à température ambiante et les utiliser dans les 24 heures suivant leur préparation.

Une précipitation survient immédiatement lorsque le furosémide est mélangé avec une solution de milrinone. Bref, on ne devrait pas administrer le furosémide dans une ligne intraveineuse qui contient du lactate de milrinone injectable.

Administration

Le lactate de milrinone injectable être administré moyennant une dose d'attaque, suivie d'une perfusion en continu (dose d'entretien) selon les principes directeurs suivants :

DOSE D'ATTAQUE

50 µg/kg : administrés lentement sur une période de 10 minutes

(Pour en faciliter l'administration, le lactate de milrinone injectable peut être dilué avec des solvants appropriés ou employé sous forme de solution non diluée si le matériel requis vous est accessible.)

DOSE D'ENTRETIEN

	Vitesse de perfusion	Dose quotidienne totale (24 h)
--	-----------------------------	---

Minimale	0,375 µg/kg/min.	0,60 mg/kg
Normale	0,50 µg/kg/min.	0,77 mg/kg
Maximale	0,75 µg/kg/min.	1,13 mg/kg

Administrer sous forme de perfusion intraveineuse en continu.

La vitesse de la perfusion doit être ajustée en fonction de la réponse hémodynamique et clinique. Les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite. Lors d'études cliniques contrôlées, la plupart des patients ont manifesté une amélioration de l'état hémodynamique, attestée par le débit cardiaque et la réduction de la pression pulmonaire bloquée. La posologie peut être ajustée pour obtenir l'effet hémodynamique maximal pourvu qu'elle ne dépasse pas 1,13 mg/kg/jour. La durée du traitement sera proportionnelle à la réponse du patient.

Les perfusions intraveineuses du lactate de milrinone injectable doivent être administrées selon la description ci-dessous :

Vitesse d'administration de la perfusion

Dose du lactate de milrinone injectable (µg/kg/min.)	Concentration de milrinone en perfusion		
	100 µg/mL *	150 µg/mL **	200 µg/mL +
	Vitesse 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 de distribution (mL/h), multiplier la vitesse d'administration de la perfusion par le poids du patient (kg).

* Préparer en ajoutant 180 mL de diluant par fiole de 20 mg (20 mL) au lactate de milrinone injectable.

** Préparer en ajoutant 113 mL de diluant par fiole de 20 mg (20 mL) au lactate de milrinone injectable.

+ Préparer en ajoutant 80 mL de diluant par fiole de 20 mg (20 mL) au lactate de milrinone injectable.

Adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Même si la dose d'attaque n'est pas influencée, il se peut qu'une réduction de la vitesse d'administration de la perfusion d'entretien soit nécessaire selon le tableau suivant (voir **PRÉCAUTIONS**, Insuffisance rénale).

Clairance de la créatinine (mL/min./1,73m ²)	Dose du lactate de milrinone injectable (µg/kg/min.)	Concentration de milrinone en perfusion		
		100 µg/mL*	150 µg/mL**	200 µg/mL+
		Vitesse 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 de distribution (mL/h), multiplier la vitesse d'administration de la perfusion par le poids du patient (kg).

* Préparer en ajoutant 180 mL de diluant par fiole de 20 mg (20 mL) au lactate de milrinone injectable.

** Préparer en ajoutant 113 mL de diluant par fiole de 20 mg (20 mL) au lactate de milrinone injectable.

+ Préparer en ajoutant 80 mL de diluant par fiole de 20 mL (20 mL) au lactate de milrinone injectable.

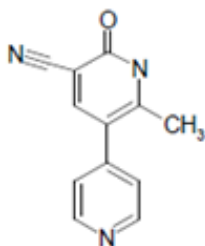
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre ou dénomination commune : milrinone

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₂H₉N₃O

Poids moléculaire : 211,22 g/mol

Description : Poudre cristalline blanc cassé à brun roux.

Solubilité : Librement soluble dans le DMSO; légèrement soluble dans le méthanol et très légèrement soluble dans le chloroforme et l'eau.

Valeurs pKa : 4,6 et 8,5, dans une solution aqueuse.

Polymorphisme : Le milrinone peut exister sous deux formes polymorphes désignées comme la forme I et la forme II, respectivement. La forme II subit une transition à 217 °C vers la forme I, dont le point de fusion est d'environ 319 °C.

Point de fusion : Environ 319 °C

Composition :

Le lactate de milrinone injectable est une solution stérile, limpide, incolore à jeune pâle.

Chaque mL de lactate de milrinone injectable contient du lactate de milrinone équivalent à 1 mg de milrinone, 47 mg de dextrose anhydre et de l'eau pour injection. Le pH du milrinone par voie intraveineuse est ajusté entre 3,2 et 4,0 avec de l'acide lactique et / ou de l'hydroxyde de sodium. La concentration totale de l'acide lactique peut varier entre 0,95 et 1,29 mg/mL.

Recommandations relatives à la stabilité et à la conservation

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Craint le gel. Jeter toute portion non utilisée.

Solutions diluées

Pour en faciliter l'administration, le lactate de milrinone injectable peut être dilué avec des solvants appropriés comme le chlorure de sodium injectable USP à 0,9 % et à 0,45 % ou le dextrose injectable USP à 5 % dans des sacs en chlorure de polyvinyle (PVC). On peut se servir du lactate de milrinone injectable sous forme de solution non diluée si le matériel requis vous est accessible.

On devrait garder les solutions diluées à température ambiante et les utiliser dans les 24 heures suivant leur préparation.

Une précipitation survient immédiatement lorsque le furosémide est mélangé avec une solution de milrinone. Bref, on ne devrait pas administrer le furosémide dans une ligne intraveineuse qui contient du lactate de milrinone injectable.

À l'instar de tous les produits parentéraux, les mélanges intraveineux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle visant la transparence et toute présence de particules, de précipités, de décoloration ou de fuites avant l'administration du produit, là où la solution et le contenant le permettent. On ne devrait pas utiliser de solutions troubles ou qui indiquent une présence de particules, de précipités, de décoloration ou de fuite. Jeter toute portion non utilisée.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le lactate de milrinone injectable est présenté dans des fioles à dose unique de 10 mL et de 20 mL.

PHARMACOLOGIE

Distribution tissulaire et biotransformation

Une étude portant tout particulièrement sur la distribution tissulaire a été effectuée chez le rat à la suite de l'administration orale du milrinone à la dose de 4,5 mg/kg. Trente minutes après l'administration du médicament (temps de pic de la concentration sanguine), les seuls tissus, autres que ceux du tractus gastro-intestinal, qui comportaient des concentrations médicamenteuses sensiblement plus fortes que les concentrations sanguines, étaient la thyroïde, les reins et le foie. Au bout de 2 heures, toutes les concentrations tissulaires, sauf celles du foie, étaient faibles, et 45 % de la dose avait passé dans l'urine.

La biotransformation du ¹⁴C-milrinone a été évaluée chez le rat, le chien et le singe suite à son administration orale. Parmi ces trois espèces, le milrinone était le principal produit d'excrétion urinaire, représentant de 67 % (singe) à 98 % (rat) de la radioactivité urinaire. Cinq métabolites ont été observés et identifiés : le pyridine-N-oxyde, le carboxamide et trois conjugués glycosidiques (sucre) du milrinone : un glucuronide, un glucoside et un riboside. Les deux derniers ont été observés uniquement chez le chien. Seul le glucuronide pourrait être considéré comme la principale voie métabolique, constituant 15 et 30 % de la radioactivité urinaire chez le chien et le singe, respectivement.

Pharmacologie animale

Les activités inotropes et chronotropes du milrinone ont été étudiées *in vitro*, à l'aide de l'oreillette (atrium) et des muscles papillaires isolés du cobaye, du chat, du lapin, du rat et du hamster. Le milrinone, administré à des concentrations variant de 0,1 à 300 µg/mL, a entraîné des hausses proportionnelles aux concentrations au niveau du muscle papillaire et de la tension développée par l'oreillette, produisant ainsi des hausses minimales de la fréquence auriculaire.

Comparativement à l'activité inotrope *in vitro* de l'amrinone, le milrinone s'était avéré environ 30 fois plus puissant. De plus, le milrinone n'augmente pas la sensibilité des protéines myofibrillaires à l'égard du calcium.

Chez le chien anesthésié, l'administration du bolus intraveineux du milrinone à des doses de 0,01 à 0,3 mg/kg avait entraîné des hausses proportionnelles à la dose en ce qui concerne la contractilité cardiaque et ce, avec des effets minimaux sur la tension artérielle et le rythme cardiaque. De plus, le milrinone augmente le rythme de décontraction du myocarde proportionnellement à la dose (effet lusitrope).

Dans le modèle canin pour l'insuffisance cardiaque, le milrinone a sensiblement inversé l'insuffisance cardiaque induite par le propranolol, le vérapamil et le pentobarbital.

Dans la préparation isolée destinée à l'artère rénale du lapin, le milrinone et l'amrinone comportaient une puissance approximativement équivalente par rapport aux contractions induites par le potassium et la noradrénaline, la nifédipine s'étant avérée passablement plus puissante que le milrinone ou l'amrinone dans cette préparation.

Études sur l'interaction médicamenteuse

La puissance inotrope du milrinone n'a pas été influencée chez les chiens anesthésiés traités préalablement par le nitroprussiate de sodium, le furosémide ou le diazepam. Le milrinone, administré à la dose de 10 à 100 µg/kg, a augmenté la force contractile du cœur en présence de l'ouabaïne ou de la dopamine.

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

Le milrinone n'a pas empiré ou amélioré les arythmies induites par l'ouabaïne et la réponse inotrope au milrinone n'a pas été modifiée en présence de ce type d'arythmies.

Dans les préparations destinées aux membres postérieurs du chien, aux doses de 0,03 à 0,3 mg/kg, le milrinone a provoqué une réduction, reliée à la dose, des pressions de perfusion systolique et diastolique. Cet effet n'a pas été obstrué par la dénervation, les antagonistes des récepteurs de l'histamine, les antagonistes des récepteurs cholinergiques ou bêta-adrénergiques ou par l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

Dans le modèle canin de 24 heures selon Harris où les arythmies sont produites par la ligature de

l'artère coronaire descendante antérieure gauche, le milrinone n'a pas interagi avec les effets anti-arythmiques de la quinidine, du procainamide et du disopyramide et a diminué les effets négatifs de la conduction inotropes et intracardiaques.

TOXICOLOGIE

A. Toxicité aiguë

Les valeurs suivantes relatives à la DL₅₀ de 7 jours par voie intraveineuse ont été déterminées :

Espèces	Intervalle d'âge	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

Les observations cliniques portant sur la souris, le rat et le lapin ont inclus l'ataxie, une activité motrice réduite, une perte du réflexe de redressement, des tremblements et des convulsions cloniques. De plus, chez la souris et le rat uniquement, on a observé la ptose, des larmoiements, de la salivation, la spasticité du mouvement des membres et une perte de l'activité motrice. Les observations effectuées pendant les nécropsies des souris et des rats ayant reçu les doses les plus fortes comprenaient de petites zones noires alvéolées dans l'estomac glandulaire, de la matière rouge ou rouge-noir ou du mucus dans l'intestin grêle et de la consolidation pulmonaire (congestion).

Chez le lapin, des lésions macroscopiques et histomorphologiques : des hémorragies de l'épicarde et de l'endocarde et la fibrose du muscle papillaire ont été observées aux doses intraveineuses de 12,6 mg base/kg et à des doses plus élevées; ces manifestations étaient reliées aux effets pharmacologiques exagérés de posologies suprathérapeutiques.

B. Toxicité subaiguë / chronique

Les effets toxicologiques observés lors d'études portant sur l'administration orale et intraveineuse chez diverses espèces d'animaux de laboratoire, y compris la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, étaient reliés à la réaction d'animaux ayant une fonction normale du myocarde, face aux effets pharmacologiques exagérés de l'inotropie et de la vasodilatation. Les effets cliniques observés chez une ou plusieurs espèces comprenaient l'augmentation du rythme cardiaque, le raccourcissement des intervalles PR et QT, la conversion des arythmies sinusales (fréquente chez les chiens) vers un rythme sinusal normal, la rubéfaction des extrémités et la baisse de la tension artérielle systolique et diastolique. De même, les effets pathologiques observés chez diverses espèces d'animaux étaient reliés aux réactions pharmacologiques exagérées d'un cœur normal face à la stimulation inotrope et à la vasodilatation et comprenaient une dégénérescence du myocarde, la nécrose et la fibrose touchant principalement les muscles papillaires du ventricule gauche, la périvasculite et / ou la vascularite des artères de l'épicarde et l'hémorragie sous-endocardique. Des lésions des vaisseaux coronaires, caractérisées par un œdème périartériel et une inflammation, ont été observées uniquement chez les

chiens. Les variations du myocarde / de l'endocarde sont similaires à celles produites par les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques comme l'isoprotérénol; les variations vasculaires, par contre, sont similaires à celles provoquées par le minoxidil et l'hydralazine. Les doses administrées dans les limites de la marge recommandée des posologies cliniques (jusqu'à 1,13 mg/kg/jour) pour l'insuffisance cardiaque congestive n'ont pas produit d'effets indésirables importants chez l'animal. Les résultats des études sur l'usage intraveineux chez le rat et le chien sont résumés dans le tableau suivant :

**RÉSUMÉ DES EFFETS HISTOMORPHOLOGIQUES OBSERVÉS DANS LES
ÉTUDES DE TOXICITÉ RELATIVES À L'USAGE INTRAVEINEUX DU
MILRINONE CHEZ LE RAT ET LE CHIEN**

Espèce (N/groupe)	Posologie mg base/kg/day	Posologie : mg base/kg/jour		Seuil	Toxicité
		Durée	Pas d'effets indésirables		
Rat Sprague-Dawley					
Étude 1 (N = 10M, 10F)	2,5, 10, 40	Injection bolus tous les jours	-----	2,5 ^a -10,0 ^b	40,0 ^c
Étude 2 (N = 10M, 10F)	0,01, 0,1, 1,0, 2,5	Inj. bolus tous les jours (4 semaines)	0,01, 0,1, 1,0, 2,5	-----	-----
Chien beagle (N = 2M, 2F)	2, 6, 18	Perfusion de 4 h (10 doses en 12 jours)	----- -----	2,0 ^d	6,0 ^e 18,0 ^e

a: Fibrose du myocarde minimale même chez 2/20 rats (un de chaque sexe)

b: Fibrose du myocarde légère et / ou dégénérescence observée chez 5/20 rats

c: Fibrose du myocarde légère à marquée observée chez 19/19 rats

d: Dégénérescence minimale du myocarde et / ou inflammation observée chez 2/4 chiens; coronarite chez 1/4 chiens

e: Inflammation du myocarde minimale à modérée et / ou fibrose observée chez 4/4 chiens à chaque dose; coronarite observée chez 1/4 et 2/4 chiens aux doses de 6 et 18 mg base par kg/jour, respectivement.

C. Carcinogénèse, mutagenèse, tératogénèse et altération de la fertilité

Le milrinone ne s'est pas avéré carcinogène dans les études à vie (de deux ans) portant sur l'administration orale aux souris et aux rats.

Le milrinone ne s'est pas avéré génotoxique dans les tests *in vitro* pour déterminer l'induction potentielle de mutations géniques (test d'Ames et test sur les cellules de lymphome) ni dans les tests *in vivo* pour déterminer l'induction potentielle de lésions des chromosomes (test du micronoyau et analyse de la métaphase de la moelle osseuse). Le test *in vitro* pour déterminer l'induction potentielle de lésions des chromosomes dans les cellules des ovaires du hamster de Chine s'avérait positif uniquement lorsqu'on le réalisait en présence de microsomes hépatique (activation métabolique). Ce seul résultat positif obtenu d'un test *in vitro* n'était pas considéré important sur le plan biologique, car aucune réponse proportionnelle à la dose n'a été observée et des résultats négatifs ont été obtenus de tests *in vitro* effectués avec des doses de milrinone qui dépassaient la dose cumulative orale

recommandée chez l'humain ainsi que les doses intraveineuses par plus de 25 fois.

Lors des études orales sur la reproduction menées chez les mâles, les femelles et trois générations de rats, aucun effet sur la fertilité n'a pas été observé. Un taux accru de résorptions fœtales a été noté lorsque le milrinone a été administré à des lapins par l'injection d'un bolus intraveineux 7 fois la dose thérapeutique cumulative maximale recommandée chez l'humain destinée à l'administration par perfusion pendant une période de 24 heures.

Le milrinone ne s'est pas avéré tératogène lorsqu'on l'administrait par voie orale ou intraveineuse aux rats et aux lapins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alousi AA, Canter JM, Montenaro MJ, Fort DJ and Ferrari RA. Cardiotonic Activity of Milrinone. A New and Potent Cardiac Bipyridine, on the Normal and Failing Heart of Experimental Animals. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 5:792-803.1983.
2. Alousi AA, Stankus GP, Stuart JC and Walton LH. Characterization of the Cardiotonic Effects of Milrinone. A New and Potent Cardiac Bipyridine. On Isolated Tissues from Several Animal Species. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 5:804-811.1993.
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. *Journal of the American College of Cardiology*. 9(4):711-22.1987.
4. Baim DS, Monrad ES, McDowell AF, 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 EH et al. eds. *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*. New York, Raven Press. 143-153.1984.
5. Baker JF and 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, 49-53.1984
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* 73 (suppl. 111): 111-175.1986.
7. Davidenko JM and Antzelevitch C. The Effects of Milrinone on Conduction, Reflection, and Automaticity in Canine Purkinje Fibers. *Circulation*, 69(5):1026-1035.1984.
8. Drobeck HP, Slighter RG Jr. and Edelson J. Toxicology Studies on Milrinone. In Braunwald E and Sonnenblick EH et al., eds. *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*. New York, Raven Press. 55-76.1984.
9. Goldstein RA, Geraci SA, Gray EL, Rinkenberger RL, Hamilton Dougherty A, Naccarelli GV. Electrophysiologic Effects of Milrinone in Patients with Congestive Heart Failure. *American Journal of Cardiology* 57:624-628. 1986.
10. Grose R, Strain J, Greenberg M, LeJemtel TH. Systemic and Coronary Effects of Intravenous Milrinone and Dobutamine in Congestive Heart Failure. *Journal of American Coll. Cardiology* 7:1107-13.1986.

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.* 75:643-649.1985.
12. LeJemtel TH, Maskin CS, Chadwick B and Sonnenblick EH. Clinical Response to Long-Term Milrinone Therapy in Patients with Severe Congestive Heart Failure: 12-Month Experience. In Braunwald E and Sonnenblick EH et. al., eds. *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure.* New York, Raven Press. 177-189.1984.
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* 73(1):130-137.1986.
14. Maskin CS, Chadwick B, Sonnenblick EH and LeJemtel TH. Withdrawal and Reinstitution of Long-Term Milrinone Therapy: Evidence of Drug-Dependent Improvement in Cardiac Performance without Tachyphylaxis. In Braunwald E and Sonnenblick EH et al., eds. *Milrinone Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure.* New York, Raven Press. 155-166.1984.
15. Monrad ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue A, Braunwald E and Grossman W. Effects of Milrinone on Coronary Hemodynamics and Myocardial Energetics in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation* 72(5):972-979.1985.
16. Monrad ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue AS. Milrinone, bodutamine, and nitroprusside: comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 73 (suppl III): III-168-174.1986.
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* 70(6): 1030-1037.1984.
18. Simonton CA, Chatterjee K, Cody RJ, Kubo SH, Leonard D, Daly P and Rutman H. Milrinone in Congestive Heart Failure: Acute and Chronic Hemodynamic and Clinical Evaluation. *Journal of American College of Cardiology* 6(2):453-459.1985.
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* 73 (suppl 111): 111-162.1986.
20. Stroshane RM, Benziger DP and Edelson J. Pharmacokinetics of Milrinone in Congestive Heart Failure Patients. In Braunwald E and Sonnenblick EH et. al., eds. *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure.* New York, Raven Press, 119-131.1984.

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. *American Journal of Cardiology* 56:93-98.1985.
22. Lactate de milrinone injectable, Sandoz Canada Inc., Monographie de produit, Le 18 août 2015.
23. PRIMACOR (Lactate de milrinone injectable), SANOFI-SYNTHELABO CANADA INC., Monographie de produit, le 16 janvier 2004.