

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMILRINONE LACTATE INJECTION (injection de lactate de milrinone)

Solution stérile pour administration intraveineuse
1 mg / ml de milrinone (comme le lactate de milrinone)

Flacons de 10 ml et 20 ml

AGENT INOTROPE / VASODILATATEUR

Strides Pharma Canada Inc.
1565, Boul. Lionel-Boulet
Varenes, Quebec
Canada, J3X 1P7

Date de révision :
le 10 août 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 241158

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMILRINONE LACTATE INJECTION (injection de lactate de milrinone)

1 mg / ml de milrinone (comme le lactate de milrinone)
10 ml et 20 ml des flacons

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent inotrope / Vasodilatateur

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Milrinone Lactate Injection 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 tri-phosphatase sodium-potassium, contrairement aux glucosides digitaliques.

Des études cliniques menées auprès de sujets atteints d'une 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 sujets normaux ont montré que le lactate de milrinone injectable provoque une augmentation de la pente de la relation pression-volume du ventricule gauche, indiquant l'effet inotrope direct du médicament. On a constaté tant les effets inotrope que vasodilatateur à des concentrations plasmatiques thérapeutiques de milrinone allant de 100 à 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, la demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 2,3 heures, et la clairance est 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'homme, 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 sujet normal, l'élimination urinaire est rapide : environ 60 % de la dose sont retrouvés dans les urines dans les 2 heures suivant l'administration, et à peu près 90 % dans les 8

heures suivant l'administration. La clairance rénale moyenne de la milrinone est d'environ 0,3 L/min 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 sujet 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 sujet sain, de 1,71 h chez le patient présentant une insuffisance rénale modérée, et de 3,09 h chez le patient atteint d'une insuffisance rénale grave.

Pharmacodynamie

Chez les sujets atteints d'une 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 sujets atteints d'une 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						
Bolus (mcg/kg)	Perfusion d'entretien (mcg/kg/min)	Variation en %				
		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 manifesté. Un petit nombre de patients ne présentaient aucun signe de tachyphylaxie, même 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

Milrinone Lactate Injection 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 sujets, le lactate de milrinone injectable augmente l'activité ectopique ventriculaire (voir MISES EN GARDE).

CONTRE-INDICATIONS

Milrinone Lactate Injection 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 des patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive traités par le lactate de milrinone injectable. Lorsque l'on utilise ce médicament, il faut tenir compte du fait que, chez certains sujets, 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 à la concentration plasmatique de milrinone. Les patients à qui l'on administre Milrinone Lactate Injection 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 Milrinone Lactate Injection à ces patients jusqu'à ce que l'on acquière plus de données cliniques.

PRÉCAUTIONS

Milrinone Lactate Injection ne doit pas être utilisé au lieu de soulagement chirurgicale de l'obstruction dans les patients avec une maladie grave ou pulmonaire obstructive aortique valvulaire ou une sténose sous-aortique hypertrophique. 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 Milrinone Lactate Injection 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.

Pendant le traitement Milrinone Lactate Injection, la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillés et la vitesse de perfusion chez les patients montrant arrêtés diminution excessive de la pression artérielle, jusqu'à leur résolution, puis repris à un taux inférieur, si la reprise est envisagée.

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. Le lactate de milrinone injectable devrait être administré avec prudence et accompagné d'une surveillance de la tension artérielle, du rythme cardiaque et de symptomatologie clinique.

Durant le traitement par Milrinone Lactate Injection, 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 due 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'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine = 0 - 30 mL/min) mais ne souffrant pas d'une 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 les insuffisants rénaux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées

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 à des doses de 8 et 12 mg/kg/jour (par voie intraveineuse) chez les lapines.

Aucune étude n'a été effectuée chez des 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

On doit user de prudence quand le lactate de milrinone injectable est administré à une femme qui allaite, car on ignore si le médicament est excrété dans le lait humain.

Enfants

Innocuité et l'efficacité chez les enfants n'a pas été établie. Par conséquent, Milrinone Lactate Injection doit être utilisé uniquement lorsque le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels.

Interactions médicamenteuses

Aucun effet secondaire indésirable 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.

Les autres médicaments ne doivent pas être mélangés au lactate de milrinone injectable jusqu'à ce que l'on dispose de plus de données relatives à la comptabilité de ces médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'essais cliniques menés auprès de 413 patients à qui l'on avait administré du lactate de milrinone injectable, les effets indésirables 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 par 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	2,4 %
Angine de poitrine/douleur thoracique	1,4 %
Hypokaliémie	0,7 %
Thrombocytopénie	0,5 %
Tremblements	0,5 %

Les événements indésirables suivants ont également été rapportés depuis la commercialisation: Les effets indésirables qui sont survenus très rarement (<1 / 10.000) comprend «torsades de pointes», de choc anaphylactique, de bronchospasmes, et de réactions cutanées comme les éruptions. Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont été signalées, mais sont peu fréquentes (<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 supporter la circulation. À cause de son effet vasodilatateur, le lactate de milrinone injectable peut causer de l'hypotension et des arythmies cardiaques. En cas de surdosage, on doit cesser temporairement l'administration du Milrinone Lactate Injection jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Renseignements généraux

- 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).
- Le lactate de milrinone injectable est une solution limpide, incolore à jaune pâle. On doit inspecter les fioles visuellement et celles-ci ne doivent pas être utilisées en présence de particules ou de décoloration.
- Les diluants qui conviennent incluent les solutions de chlorure sodique pour injection à 0,45 %, de chlorure sodique pour injection à 0,9 % et de dextrose pour injection à 5 %.
- Une solution diluée doit être utilisée dans les 24 heures.
- À cause de l'interaction chimique, le furosémide ne doit pas être ajouté au Milrinone Lactate Injection.

Administration du médicament

Le traitement par Milrinone Lactate Injection doit débuter par l'administration d'un bolus suivie d'une perfusion continue (dose d'entretien) selon les indications suivantes :

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 requis)			
Dose d'entretien			
	Débit de perfusion	Dose quotidienne totale (24 heures)	
Minimum	0,375 mcg/kg/min	0,60 mg/kg	Administrer en perfusion intraveineuse continue.
Standard	0,50 mcg/kg/min	0,77 mg/kg	
Maximum	0,75 mcg/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, lors d'études cliniques contrôlées, que l'état hémodynamique de la plupart des sujets s'améliorait comme le prouvent 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 devrait dépendre de la réponse du patient.

Les perfusions intraveineuses Milrinone Lactate Injection doivent être administrées comme l'indique le tableau suivant.

Débit de perfusion			
Posologie de lactate de milrinone injectable (mcg/kg/min)	Concentration de milrinone en perfusion		
	100 mcg/mL^a	150 mcg/mL^b	200 mcg/mL^c
	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.^a

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

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

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

Ajustement de la posologie chez les insuffisants rénaux

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 selon le tableau suivant (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisants rénaux).

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m²)	Posologie de lactate de milrinone injectable (mcg/kg/min)	Concentration de milrinone en perfusion		
		100 mcg/mL^a	150 mcg/mL^b	200 mcg/mL^c
		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.

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

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

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

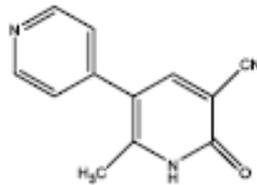
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Milrinone

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₂H₉N₃O

Poids moléculaire : 211,22

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

Valeurs pKa et pH : Dans une solution aqueuse, les valeurs pKa de la milrinone sont d'environ 4,6 et 8,5. La milrinone est très stable en solution à 70°C lorsque son pH se situe entre 1,4 et 8,6.

Point de fusion : La milrinone peut exister sous deux formes polymorphiques désignées comme étant la Forme I (WIN 47,203) et la Forme II (WIN 47,203-2). La forme II subit une transition solide-solide vers la forme polymorphique I à environ 217°. La forme I fond (point de fusion) à environ 319°.

COMPOSITION

Chaque mL Milrinone Lactate Injection équivalent 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 est ajusté entre 3,2 et 4,0 avec 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 RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Conserver à température ambiante, soit 15 - 30°C (59-86°F). Éviter le gel.

Fioles à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

SOLUTIONS DILUÉES

Pour en faciliter l'administration, on peut diluer le lactate de milrinone injectable dans une solution de chlorure sodique pour injection à 0,45 %, une solution de chlorure sodique pour injection à 0,9 % ou une solution de dextrose pour injection à 5 % dans un contenant de type PVC. On peut également administrer le médicament sans le diluer si l'on dispose du matériel requis.

Les solutions diluées doivent être conservées à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et utilisées dans les 24 heures.

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

Puisqu'un précipité se forme immédiatement quand on mélange du furosémide à une solution de milrinone, il ne faut pas ajouter du furosémide à une ligne de perfusion intraveineuse contenant du lactate de milrinone injectable.

PRODUITS POUR USAGE PARENTÉRAL

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, altération de la couleur 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 portion inutilisée.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le lactate de milrinone injectable est présenté en fioles à dose unique de 10 et 20 mL en boîtes de 5 ou 10 fioles, sous forme d'une solution stérile, limpide, incolore à jaune pâle.

PHARMACOLOGIE

Distribution tissulaire et biotransformation

On a spécifiquement étudié la distribution tissulaire chez le rat à la suite de l'administration de 4,5 mg/kg de milrinone par voie orale. Trente (30) minutes après administration, au moment où la concentration maximale sanguine est atteinte, les seuls autres tissus, autre que la voie gastro-intestinale, présentant des taux de médicaments significativement plus élevés que les taux sanguins étaient la thyroïde, le rein et le foie. Après 2 heures, les taux de médicament dans tous les tissus, sauf le rein, étaient bas et 45 % de la dose avait déjà été excrétés dans l'urine.

La biotransformation de la milrinone marquée au ^{14}C a été étudiée chez le rat, le chien et le singe, après administration orale. Dans les trois espèces, la milrinone représentait le principal produit d'excrétion urinaire, constituant de 67 % (singe) à 98 % (rat) de la radioactivité urinaire. On a observé et identifié cinq (5) métabolites : le pyridyl-N-oxyde, le carboxamide, et trois conjugués de sucre glycosidiques de la milrinone : un glucuronide, un glucoside et un riboside. Ces deux derniers n'ont été observés que chez le chien. Seul le glucuronide pourrait être considéré comme voie métabolique d'importance, représentant 15 % et 30 % de la radioactivité urinaire chez le chien et le singe, respectivement.

Pharmacologie animale

Les activités inotrope et chronotrope de la milrinone ont été étudiées *in vitro* sur les oreillettes et muscles papillaires isolés de cobayes, de chats, de lapins, de rats et de hamsters. Bien que des concentrations de 0,1 à 300 mcg/mL de milrinone aient entraîné des augmentations de la tension développée dans les muscles papillaires et les oreillettes, les augmentations du débit auriculaire étaient minimales. Par comparaison à l'activité inotrope de l'amrinone *in vitro*, la milrinone s'est révélée 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 de 0,01 à 0,3 mg/kg a provoqué des augmentations proportionnelles à la dose de la force contractile du cœur avec effet minimal sur la tension artérielle et le rythme cardiaque. La milrinone augmente également le taux de relaxation myocardique de façon proportionnel à la dose (effet lusitrope).

Dans le modèle de cœur canin défaillant, la milrinone a significativement renversé l'insuffisance cardiaque induite par le propranolol, le vérapamil et le pentobarbital.

Dans la préparation d'artère rénal isolé de lapin, la milrinone et l'amrinone ont toutes deux démontré une puissance équivalente contre les contractions induites tant par le potassium que par la norépinéphrine. La nifédipine était considérablement plus puissante que la milrinone ou l'amrinone dans cette préparation.

Études portant sur les interactions médicamenteuses :

La puissance inotrope de la milrinone n'a pas été affectée chez les chiens anesthésiés ayant reçu un traitement préalable par le nitroprussiate sodique, le furosémide ou le diazépam. En présence d'ouabaïne ou de dopamine, la milrinone, à raison de 10-100 mcg/kg, a augmenté la force contractile du cœur.

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

La milrinone n'a ni aggravé ni amélioré les arythmies induites par l'ouabaïne et la réponse inotrope à la milrinone n'a pas été altérée en présence de telles arythmies.

Dans les préparations de membres postérieurs canins, la milrinone, aux doses de 0,03 à 0,3 mg/kg, a provoqué des réductions des pressions d'irrigation en diastole et en systole proportionnelles à la dose. Ni la dénervation, ni les antagonistes des récepteurs histaminiques, les antagonistes des récepteurs cholinergique ou beta-adrénergique ni l'inhibition de la prostaglandine-synthétase n'ont bloqué cet effet.

Chez le modèle canin Harris de 24 heures, chez lequel les arythmies sont produites par ligature de l'artère de l'interventriculaire gauche, la milrinone n'a pas interféré avec les effets antiarythmiques de la quinidine, la procainamide et la disopyramide et a réduit leurs effets inotropes négatifs et leurs effets sur la conduction intracardiaque.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les valeurs des DL₅₀ intraveineuses sur 7 jours ont été déterminées :

Espèce	Fourchette d'âge	Sexe	DL₅₀ (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 pour les souris, les rats et les lapins comprennent l'ataxie, la baisse de l'activité motrice, la perte du réflexe de redressement, les tremblements et les convulsions cloniques. De plus, dans le cas des souris et les rats seulement, la ptose, le larmolement, la salivation, les spasmes des membres et une perte de l'activité motrice ont été observées. Les observations faites lors des examens port-mortem des souris et des rats traités par les doses les plus élevées comprenaient : petites régions crevassés noires dans l'estomac glandulaire, substance ou mucus rouge ou rouge-noirâtre dans la consolidation de l'intestin grêle et du poumon (congestion). Pour les lapins, des lésions macroscopiques et histomorphologiques : hémorragie épocardique et endocardique, et une fibrose du muscle papillaire ont été observées à des doses intraveineuses de 12,6 mg base/kg et plus. Elles étaient reliées aux effets pharmacologiques exagérés des posologies supra-thérapeutiques.

Toxicité subaiguë/chronique

Les effets toxicologiques observés au cours des études portant sur l'administration orale et intraveineuse chez diverses espèces d'animaux de laboratoire, y compris les souris, les rats, les

lapins, les chiens et les singes étaient reliés aux réponses des animaux avec fonction myocardique normale aux effets pharmacologiques exagérés, soit les effets inotropes et la vasodilatation. Les effets cliniques observés pour l'une ou l'autre des espèces comprenaient : augmentation du rythme cardiaque, raccourcissement des intervalles P-R et Q-T, conversion d'une arythmie des sinus (commune chez les chiens) à un rythme normal des sinus, rougissement des extrémités, et réductions de la tension artérielle systolique et diastolique.

De la même façon, des effets pathologiques observés chez diverses espèces étaient reliés aux réponses pharmacologiques exagérés par le cœur normal à la stimulation inotrope et vasodilatatrice excessive comprenaient : dégénérescence myocardique, nécrose et fibrose affectant principalement les muscles papillaires du ventriculaire gauche, périvasculite et/ou vasculite de l'artère épicaudique et hémorragie sous-endocardique. Des lésions vasculaires et coronariennes caractérisées par un œdème et une inflammation périartérielle ont été observées uniquement chez les chiens. Les variations myocardiques/endocardiques sont semblables à ceux produites par les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques comme l'isoprotérénol, tandis que les variations vasculaires sont semblables à celles produites par le minoxidil et l'hydralazine. Les doses à l'intérieur de la marge posologique cliniquement recommandée (jusqu'à 1,13 mg/kg/jour) pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive n'ont produit aucun effet indésirable significatif chez les animaux.

Les résultats tirés d'études intraveineuses chez les rats et les chiens sont résumés dans le tableau suivant :

Résumé des effets histomorphologiques cardiaques observés dans les études de toxicité avec administration de milrinone par voie intraveineuse à des rats et des chiens					
Espèces (N/groupe)	Posologie mg base/kg/jour	Durée	Posologie : mg base/kg/jour		
			Aucun effet indésirable	Seuil	Toxicité
Rat Sprague-Dawley Étude 1	2,5, 10, 40	Injection quotidienne par bolus (4 semaines)	-	2,5 ^a – 10,0 ^b	40,0 ^c
Étude 2 (N=10M, 10 F)	0,01, 0,1, 1,0, 2,5	Injection quotidienne par bolus (4 semaines)	0,01, 0,1, 1,0, 2,5	-	-

Résumé des effets histomorphologiques cardiaques observés dans les études de toxicité avec administration de milrinone par voie intraveineuse à des rats et des chiens					
Espèces (N/groupe)	Posologie mg base/kg/jour	Durée	Posologie : mg base/kg/jour		
			Aucun effet indésirable	Seuil	Toxicité
Chien Beagle (N=2M, 2F)	2, 6, 18	Perfusion sur 4 heures (10 doses en 12 jours)	-	2,0d	6,0 ^e 18,0 ^e

^a Fibrose myocardique minimale même pour 2 rats sur 20 (un de chaque sexe)

^b Légère fibrose et/ou dégénérescence myocardique observées pour 5 rats sur 20

^c Fibrose myocardique légère ou marquée observée pour 19 rats sur 19

^d Dégénérescence et/ou inflammation myocardique minimale observées pour 2 chiens sur 4; artérite coronarienne pour 1 chien sur 4

^e Inflammation et/ou fibrose myocardique minimale à modérée observées pour 4 chiens sur 4 à toutes les doses; artérite coronarienne observée pour 1 chien sur 4 et 2 chiens sur 4 aux doses de 6 et 18 mg base par kg/jour, respectivement

Carcinogénèse, mutagenèse, tératogénèse, altération de la fertilité

La milrinone ne s'est pas révélée carcinogène lors d'études par voie orale menées la vie durant (deux ans) chez les souris et les rats.

La milrinone ne s'est pas avéré génotoxique dans les tests *in vitro* portant sur le potentiel d'induction de mutation génétique (tests d'Ames et essai sur cellules de lymphome de souris) ni dans les tests *in vivo* portant sur le potentiel d'induction de lésions des chromosomes (test du micronoyau et analyse de la métaphase de la moelle osseuse). Les résultats d'un test *in vitro* portant sur le potentiel d'induction de lésions des chromosomes dans les cellules ovariennes de hamsters chinois étaient positifs uniquement lorsque le test est mené en présence de microsomes hépatiques (activation métabolique). Ce seul résultat positif dans un test *in vitro* n'était pas considéré d'importance biologique puisqu'une réponse dépendante de la dose n'a pas été observée. Par ailleurs, des résultats négatifs ont été obtenus dans des tests *in vitro* menés avec des posologies de milrinone qui dépassaient les doses orales et intraveineuses cumulatives recommandées quotidiennement pour les humains de plus de 25 fois.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les mâles, les femelles et 3 générations lors d'études par voie orale portant sur la reproduction chez le rat. On a observé un taux accru de résorptions fœtales lorsque la milrinone était administrée sous forme d'injection intraveineuse par bolus à des lapins à raison de 7 fois la dose thérapeutique cumulative maximale recommandée chez les humains prévue pour administration par perfusion durant une période de 24 heures.

La milrinone ne s'est pas révélée tératogène lorsque administrée par voie orale ou intraveineuse à des rats et des lapins.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Alousi AA, Canter JM, Montenaro MJ, Fort DJ, Ferrari RA. Cardiotoxic 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 cardiotoxic 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, RavenPress; 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 reinstitution 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) Product Monograph. 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 of Revision: December 11, 1996.
- 23) Prescribing Information. Primacor® (Milrinone Lactate Injection) 1 mg/mL. Sanofi-Synthelabo, manufactured for Sanofi-Synthelabo Inc. New York, NY 10016 by Abbott Laboratories North Chicago, IL 60064; Revised January 2003.
- 24) ^{Pt}Primacor Injection (milrinone lactate injection) Product Monograph Jan.16, 2004, Control no. 087235, Sanofi-Synthelabo Inc.,