

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr Lactate de Milrinone pour Injection, USP

Solution Intraveineuse,

1 mg de milrinone / ml

Inotrope / Vasodilatateur

Marcan Pharmaceuticals Inc.
Gurdwara Road, Suite #112
Ottawa, ON K2E 1A2

Date de préparation : 14 octobre 2021

N° de Contrôle : 236960

Pr Lactate de Milrinone pour Injection, USP

1 mg milrinone / ml

Inotrope / Vasodilatateur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Milrinone est un agent inotrope positif et un vasodilatateur possédant une faible activité chronotrope et sa structure et son mode d'action sont différents de ceux des glucosides digitaliques et des catécholamines.

À des concentrations inotropes et vasodilatateurs importantes, la milrinone est un inhibiteur sélectif du pic de l'isoenzyme AMPc phosphodiesterase III dans les muscles cardiaques et vasculaires. Cette action inhibitrice concorde avec les augmentations médiées par l'AMPc du calcium ionisé intracellulaire et de la force contractile du muscle cardiaque, ainsi qu'avec la phosphorylation et la relaxation des muscles vasculaires et des protéines contractiles qui dépendent de l'AMPc. Des résultats expérimentaux supplémentaires indiquent également qu'il ne s'agit pas d'un agoniste bêta-adrénergique et qu'elle n'inhibe pas l'activité de l'adénosine triphosphatase sodium-potassium, contrairement aux glucosides digitaliques.

Les études cliniques chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ont montré que la milrinone produit une augmentation de la dP/dt du ventricule gauche liée à la dose et à la concentration plasmatique, augmente le flux sanguin de l'avant-bras, indiquant un effet vasodilatateur artériel direct, et améliore la fonction diastolique comme le montre l'amélioration dans la relaxation du ventricule gauche diastolique.

Les études chez les sujets normaux ont montré que la milrinone produit une augmentation de la pente de la relation pression-volume du ventricule gauche, indiquant un effet inotrope direct du médicament. Les effets inotropes et vasodilatateurs ont été observés sur la marge thérapeutique des concentrations plasmatiques de milrinone de 100 à 300 ng/mg.

Pharmacocinétique

Après des injections intraveineuses de charge de 12,5 à 125 mcg/kg à des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution de la milrinone intraveineuse était de 0,38 L/kg, sa demi-vie d'élimination terminale moyenne était de 2,3 heures et sa clairance était de 0,13 L/kg/h. Après l'administration de perfusions intraveineuses de 0,2 à 0,7 mcg/kg/min à des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution du médicament était d'environ 0,45 L/kg, sa demi-vie d'élimination terminale moyenne était de 2,4 heures et sa clairance était de 0,14 L/kg/h. Ces paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas dépendant de la dose, tandis que l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps après les injections de charge était significativement dépendante de la dose.

Les taux plasmatiques de milrinone à l'état d'équilibre après une perfusion d'entretien constante de 0,5 mcg/kg/min pendant environ 6 à 12 heures sont d'environ 200 ng/ml.

Il a été démontré (par ultracentrifugation) que la milrinone se lie à plus de 70% aux protéines plasmatiques humaines à des concentrations plasmatiques de 70 à 400 ng/ml.

La principale voie d'excrétion de la milrinone chez les humains est l'urine, des quantités beaucoup plus faibles étant récupérées dans les selles. Chez les humains, les produits principalement excrétés par voie urinaire sont la milrinone (83%) et son métabolite O-glucuronide (12%). Chez les sujets normaux, l'élimination par l'urine est rapide, environ 60% étant récupérés dans les deux premières heures suivant l'administration, et environ 90% étant récupérés dans les huit premières heures suivant l'administration. La clairance rénale moyenne de la milrinone est d'environ 0,3 L/min alors que celle des métabolites est encore plus importante, indiquant une sécrétion active.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, la C_{max} (210 ng/ml) et le T_{max} (1,19 heure) étaient plus élevés par rapport à chez les sujets présentant une fonction rénale normale (162 ng/ml et 0,64 heure, respectivement). La demi-vie de la milrinone a augmenté de 0,94 heure chez les sujets présentant une fonction rénale normale à 1,71 heure chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et à 3,09 heures chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

Pharmacodynamique

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, la milrinone par voie intraveineuse produit des améliorations rapides et significatives du débit cardiaque, de la pression capillaire pulmonaire, et de la résistance vasculaire sans augmentation cliniquement significative de la fréquence cardiaque ou de la consommation d'oxygène du myocarde. Le début d'action se produit généralement entre 5 et 15 minutes.

Une amélioration de la fonction du ventricule gauche et un soulagement des symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive ont été observés chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique. L'amélioration s'est produite sans induire de symptômes ou de signes électrocardiographiques d'ischémie myocardique.

Dans des études chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, la milrinone administrée en injection de charge suivie d'une perfusion d'entretien a provoqué les changements pharmacodynamiques suivants :

Schéma posologique

Dose de charge	Perfusion d'entretien	IC	PCP	RVP	FC	PAM
(mcg/kg)	(mcg/kg/min)	Changement en pourcentage				
37,5	0,375	+25	-20	-17	+3	-5

50	0,5	+38	-23	-21	+3	-5
75	0,75	+42	-36	-37	+10	-17

Chez les patients évalués pendant 48 heures, les améliorations de la fonction hémodynamique ont été maintenues, sans aucun signe de diminution de la réponse (tachyphylaxie), et chez un petit nombre de patients, aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé jusqu'à 72 heures après la perfusion.

La durée du traitement devrait dépendre de la réponse du patient. Les patients ont été maintenus sous perfusion de milrinone pendant une durée maximale de cinq jours.

La milrinone intraveineuse est efficace chez les patients complètement digitalisés, sans affecter les taux plasmatiques de glucosides.

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

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

Lactate de Milrinone pour Injection, USP est indiqué pour la prise en charge à court terme de l'insuffisance cardiaque congestive sévère, y compris les états de faible débit après une chirurgie cardiaque. La plupart des expériences avec le médicament ont été avec des patients traités avec de la digoxine et des diurétiques. Chez certains patients, il a été montré que la milrinone augmente l'activité ectopique ventriculaire (voir MISES EN GARDE).

CONTRE-INDICATIONS

Lactate de Milrinone pour Injection, USP est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles au lactate de milrinone ou à l'un de ses ingrédients.

MISES EN GARDE

Des arythmies supraventriculaires et ventriculaires ont été observées chez la population de patients présentant un risque élevé d'insuffisance cardiaque congestive et traités par milrinone. Lors de l'utilisation du médicament, il faut prendre en compte le fait que, chez certains patients, la milrinone est associée à une augmentation de l'activité ectopique ventriculaire, notamment la tachycardie ou la fibrillation ventriculaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il n'a pas été démontré que l'incidence des arythmies est liée à la dose ou au taux plasmatique de milrinone. Les patients recevant Lactate de Milrinone pour Injection USP doit être étroitement surveillés pendant la perfusion.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients en phase aiguë après un infarctus du myocarde. La milrinone n'est pas recommandée chez ces patients, jusqu'à ce que l'on acquière plus de données cliniques

PRÉCAUTIONS

Lactate de Milrinone pour Injection, USP ne doit pas être utilisé au lieu d'une correction chirurgicale de l'obstruction chez les patients présentant une maladie aortique obstructive ou valvulaire pulmonaire grave, ou une sténose sous-aortique hypertrophique. Comme d'autres agents inotropes, il peut aggraver l'obstruction de la voie d'évacuation en cas de sténose sous-aortique hypertrophique.

Il a été montré que la milrinone améliore la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (AV), ce qui indique la possibilité d'une augmentation de la vitesse de réponse ventriculaire chez les patients présentant un flutter / une fibrillation auriculaire qui n'est pas contrôlé par un traitement avec des digitaliques.

Un traitement par des digitaliques devrait être envisagé avant l'administration de la milrinone chez ces patients.

Il faut surveiller la pression artérielle et la fréquence cardiaque pendant le traitement avec Lactate de Milrinone pour Injection, USP et arrêter le débit de perfusion chez les patients présentant une diminution excessive de la pression artérielle, et ce, jusqu'à ce qu'elle soit résolue, puis reprendre le débit à une vitesse plus lente si une reprise est envisagée.

Les patients ayant déjà reçu un traitement vigoureux par des diurétiques peuvent présenter une pression de remplissage cardiaque insuffisante pour répondre adéquatement au Lactate de Milrinone pour Injection USP et, dans ce cas, une libéralisation prudente de l'apport en liquides et en électrolytes peut être indiquée. Chez ces patients, Lactate de Milrinone pour Injection, USP doit être administré avec prudence tout en surveillant la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la symptomatologie clinique.

Les changements dans l'équilibre des liquides et des électrolytes, ainsi que dans la fonction rénale, doivent être soigneusement surveillés pendant le traitement par Lactate de Milrinone pour Injection, USP.

L'amélioration du débit cardiaque avec la diurèse qui en résulte peut nécessiter une réduction de la dose du diurétique. La perte de potassium due à une diurèse excessive peut prédisposer les patients digitalisés à des arythmies. Par conséquent, l'hypokaliémie devra être corrigée par un supplément de potassium avant ou pendant l'administration de milrinone.

Utilisation chez les patients présentant une fonction rénale altérée

Les données obtenues chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine = 0 à 30 ml/min) mais sans insuffisance cardiaque congestive ont démontré que la présence d'une insuffisance rénale augmente significativement la demi-vie d'élimination terminale de la milrinone. Une réduction de la vitesse de perfusion peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Utilisation chez les patients âgés

Sur la base de l'expérience actuellement disponible, aucune recommandation posologique spéciale n'est nécessaire pour les patients âgés.

Utilisation pendant la grossesse

La milrinone ne semblait pas être tératogène lorsqu'elle a été administrée par voie intraveineuse à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/jour ou à des lapines gravides à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour, bien qu'une augmentation du taux de résorption était apparente aux doses (intraveineuses) de 8 et 12 mg/kg/jour chez les lapines.

Il n'y a aucune étude chez les femmes enceintes. Lactate de Milrinone pour Injection, USP devrait être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus

Utilisation chez les femmes allaitantes

Il faut faire preuve de prudence lorsque Lactate de Milrinone pour Injection, USP est administré à des femmes allaitantes car on ne sait pas s'il est excrété dans le lait maternel.

Utilisation chez les enfants

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Lactate de Milrinone pour Injection USP ne devrait être utilisé que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

Interactions médicamenteuses

Aucune manifestation clinique indésirable n'a été observée chez les patients chez qui la milrinone a été utilisée en concomitance avec 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

Un précipité se produit immédiatement lorsque le furosémide est mélangé avec une solution de milrinone. Par conséquent, le furosémide ne doit pas être administré dans une ligne de perfusion intraveineuse contenant du Lactate de Milrinone pour Injection, USP.

D'autres médicaments ne doivent pas être mélangés avec Lactate de Milrinone pour Injection USP tant que des données supplémentaires relatives à la compatibilité ne soient disponibles.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des essais cliniques impliquant 413 patients ayant reçu de la milrinone, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les arythmies ventriculaires (12,6%), et l'effet indésirable le plus grave a été la fibrillation ventriculaire

(0,2%).

Les effets indésirables se produisant chez les patients traités par milrinone sont présentés ci-dessous par ordre de fréquence décroissante :

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

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation :

Les effets indésirables qui se sont produits très rarement ($< 1/10000$) comprennent : torsades de pointe, choc anaphylactique, bronchospasme et réactions cutanées telles qu'éruptions cutanées. Des anomalies lors des tests de la fonction hépatique ont été rapportées mais sont peu fréquentes ($\geq 1/1000 < 1/100$).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Aucun antidote spécifique à la milrinone n'est connu, mais des mesures générales doivent être prises pour l'assistance respiratoire. Lactate de Milrinone pour Injection USP peut provoquer une hypotension et une arythmie cardiaque en raison de son effet vasodilatateur. En cas de surdosage, l'administration de Lactate de Milrinone pour Injection, USP doit être interrompue jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé.

Pour la gestion d'un surdosage médicamenteux soupçonné, contactez immédiatement votre centre antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Informations générales

- Une correction ou un ajustement préalable de l'équilibre hydro-électrolytique peut être nécessaire pour obtenir une réponse satisfaisante avec Lactate de Milrinone pour Injection, USP (voir PRÉCAUTIONS).
- Les diluants appropriés comprennent une Injection de Solution Saline Normale ou Semi Normale ou une Injection stérile de Dextrose à 5%.
- Les solutions diluées doivent être utilisées dans les 24 heures lorsqu'elles sont conservées à température ambiante ou les 72 heures si elles sont réfrigérées (2°C à 8°C).
- Le furosémide ne doit pas être ajouté à Lactate de Milrinone pour Injection USP en raison d'une interaction chimique.

Administration du médicament

Lactate de Milrinone pour Injection USP doit être administré avec une dose de charge, suivie d'une perfusion continue (dose d'entretien) conformément aux directives suivantes :

DOSE DE CHARGE

50 mcg/kg : administrés lentement pendant 10 minutes

(Pour faciliter l'administration, Lactate de Milrinone pour Injection USP peut être dilué avec des diluants appropriés ou utilisé non dilué si un matériel de perfusion convenable est disponible.)

DOSE D'ENTRETIEN

	<u>Vitesse de perfusion</u>		<u>Dose quotidienne totale</u>	
			(24 heures)	
minimum	0,375	mcg/kg/min	0,6	mg/kg
standard	0,5	mcg/kg/min	0,77	mg/kg
maximum	0,75	mcg/kg/min	1,13	mg/kg

Administrer sous forme de perfusion intraveineuse continue.

La vitesse de perfusion doit être ajustée en fonction des réponses hémodynamiques et cliniques. Les patients doivent être surveillés de près. Au cours des études cliniques contrôlées, la plupart des patients ont montré une amélioration de l'état hémodynamique, comme en témoigne l'augmentation du débit cardiaque et la diminution de la pression capillaire pulmonaire. La posologie peut être augmentée jusqu'à l'effet hémodynamique maximum sans dépasser 1,13 mg/kg/jour.

La durée du traitement devrait dépendre de la réponse du patient.

Les perfusions intraveineuses de Lactate de Milrinone pour Injection, USP doivent être administrées telles que décrites dans le tableau suivant.

DÉBIT DE PERFUSION

Lactate de milrinone	Concentration de milrinone dans la perfusion		
	100 mcg/ml*	150 mcg/ml**	200 mcg/ml†
Posologie (mcg/kg/min)	DÉBIT DE PERFUSION		
	(ml/kg/h)	(ml/kg/h)	(ml/kg/h)
0,375	0,22	0,15	0,11
0,4	0,24	0,16	0,12
0,5	0,3	0,2	0,15
0,6	0,36	0,24	0,18
0,7	0,42	0,28	0,21
0,75	0,45	0,3	0,22

Afin de calculer le débit (ml/h), multiplier le débit de perfusion par le poids du patient en kilogrammes.

*Préparer en ajoutant 180 ml de diluent par flacon de 20 mg (20 ml) de Lactate de Milrinone pour Injection, USP

**Préparer en ajoutant 113 ml de diluent par flacon de 20 mg (20 ml) de Lactate de Milrinone pour Injection, USP

† *Préparer en ajoutant 80 ml de diluent par flacon de 20 mg (20 ml) de Lactate de Milrinone pour Injection, USP

Ajustement posologique chez les patients présentant une fonction rénale altérée

La dose de charge n'est pas affectée mais des réductions du débit de perfusion d'entretien peuvent être nécessaires selon le tableau suivant. (Voir PRÉCAUTIONS, Utilisation chez les patients présentant une fonction rénale altérée).

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Lactate de milrinone (mcg/kg/min)	Concentration de milrinone dans la perfusion		
		100 mcg/ml*	150 mcg/ml**	200 mcg/ml†
		Débit de perfusion		
		(ml/kg/h)	(ml/kg/h)	(ml/kg/h)
5	0,2	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	0,2	0,13	0,1
40	0,38	0,23	0,15	0,11
50	0,43	0,26	0,17	0,13

Afin de calculer le débit (ml/h), multiplier le débit de perfusion par le poids du patient en kilogrammes.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

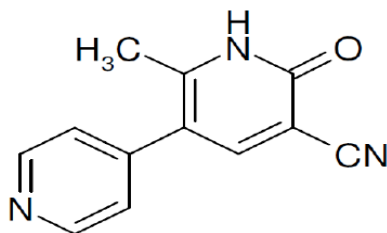
Dénomination commune : Milrinone (USAN)

Le lactate de milrinone est formé *in situ*.

Nom chimique :

- 1) [3, 4'-Bipyridine]-5-carbonitrile, 1,6-dihydro-2-méthyl-6-oxo-
- 2) 1, 6-dihydro-2-méthyl-6-oxo[3,4' -bipyridine]-5-carbonitrile.

Formule structurelle :



Formule moléculaire : C₁₂H₉N₃O

Poids moléculaire : 211,22 g/mol

Aspect physique : Solide cristallin blanc à brun roux.

Solubilité : Soluble dans le diméthylsulfoxyde ; pratiquement insoluble dans l'eau et dans le chloroforme.

Valeurs pKa et pH : La valeur pKa est de 7,54. Le pH est de 6,81

Composition

Lactate de Milrinone pour Injection, USP est fourni sous la forme d'une solution stérile, transparente, incolore ou jaune pâle, sans conservateur. Le pH de Lactate de Milrinone pour Injection, USP est ajusté entre 3,2 et 4 avec de l'acide lactique ou de l'hydroxyde de sodium. Chaque ml contient du lactate de milrinone équivalent à 1 mg de milrinone et 47 mg de dextrose anhydre USP dans de l'eau pour injection. La concentration totale en acide lactique peut varier entre 0,95 et 1,29 mg/ml.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE CONSERVATION

Conserver les flacons de Lactate de Milrinone pour Injection, USP à température ambiante (15°C à 30°C). Éviter le gel.

Solutions diluées

Pour faciliter l'administration, Lactate de Milrinone pour Injection, USP peut être dilué avec des diluants appropriés comme une Injection de Solution de Saline Normale ou Semi-Normale ou une Injection stérile de Dextrose à 5%, ou non dilué si un matériel de perfusion convenable est disponible

La dilution est telle que décrite sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration du médicament.

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approx.	Concentration nominale
Flacon de 20 mg (20 ml)	180 ml	200 ml	100 mcg/ml
Flacon de 20 mg (20 ml)	113 ml	133 ml	150 mcg/ml
Flacon de 20 mg (20 ml)	80 ml	100 ml	200 mcg/ml

Les solutions diluées doivent être utilisées dans les 24 heures lorsqu'elles sont conservées à température ambiante (15°C à 30°C) ou les 72 heures si elles sont réfrigérées (2°C à 8°C)

Pour des informations détaillées en ce qui concerne la dilution, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Un précipité se produit immédiatement lorsque le furosémide est mélangé avec une solution de milrinone. Par conséquent, le furosémide ne doit pas être administré dans une ligne de perfusion intraveineuse contenant du Lactate de Milrinone pour Injection, USP.

Remarque : Comme pour tous les médicaments pour usage parentéral, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner les mélanges intraveineux avant leur administration afin de vérifier la clarté et de déceler la présence de particules, précipités, décoloration ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités, une décoloration ou une fuite. Jeter toute portion inutilisée.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Lactate de Milrinone pour Injection, USP est disponible dans des flacons à usage unique de 10 ml

et 20 ml. Chaque ml contient du lactate de milrinone équivalent à 1 mg de milrinone. La concentration totale en acide lactique peut varier entre 0,95 et 1,29 mg/ml.

- Flacons à usage unique de 10 ml dans des paquets de 10.
- Flacons à usage unique de 20 ml dans des paquets de 10.

PHARMACOLOGIE

Distribution dans les tissus et biotransformation

Une étude spécifique sur la distribution tissulaire a été réalisée chez le rat, suivant l'administration orale de milrinone à raison de 4,5 mg/kg. 30 minutes après l'administration du médicament, le moment auquel la concentration sanguine maximale est atteinte, les seuls tissus autres que le tractus gastro-intestinal ayant présenté des concentrations considérablement plus élevées du médicament que le sang étaient la thyroïde, les reins et le foie. Après 2 heures, tous les tissus, mis à part les reins, présentaient une concentration faible et 45% de la dose avait déjà été excrétée dans l'urine.

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

Pharmacologie animale

Les activités inotropes et chronotropes de la milrinone ont été étudiées *in vitro* sur des muscles auriculaires et papillaires isolés du cochon d'inde, du chat, du lapin, du rat et du hamster. La milrinone, à des concentrations allant de 0,1 à 300 mcg/ml, a provoqué des augmentations dépendantes de la concentration dans la tension développée dans le muscle papillaire et les tissus auriculaires, avec une augmentation minimale de la fréquence auriculaire. Comparativement à l'activité inotrope *in vitro* de l'amrinone, celle de 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 intraveineux de milrinone à des doses allant de 0,01 à 0,3 mg/kg a provoqué une augmentation dose-dépendante de la force contractile cardiaque avec un effet minimal sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque. La milrinone augmente également le taux de relaxation myocardique d'une manière dépendante de la dose (effet lusitrope).

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

Dans la préparation d'artère rénale isolée de lapin, la milrinone et l'amrinone étaient équipotentes contre les contractions induites par le potassium et par la noradrénaline, la nifédipine étant considérablement plus puissante que la milrinone ou l'amrinone dans cette préparation.

Études sur les interactions médicamenteuses

L'activité inotrope de la milrinone n'a pas été affectée chez les chiens anesthésiés pré-traités avec du nitroprussiate de sodium, du furosémide ou du diazépam. La milrinone, à raison de 10 à 100 mcg/kg, a augmenté la force contractile cardiaque en présence d'ouabaine ou de dopamine.

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

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

Dans les préparations de pattes postérieures canines, la milrinone, à des doses de 0,03 à 0,3 mg/kg, a provoqué des réductions (liées à la dose) des pressions systoliques et diastoliques. Cet effet n'a pas été bloqué par une dénervation, les antagonistes des récepteurs histaminiques, les cholinergiques ou les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ni par l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

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

TOXICOLOGIE

A. Toxicité aiguë

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

Espèces	Tranche 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 chez les souris, les rats et les lapins comprenaient : ataxie, diminution de l'activité motrice, perte du réflexe de redressement, tremblements et convulsions cloniques. De plus, chez les souris et les rats uniquement, les effets suivants ont été observés : ptose, larmolement, salivation, mouvements spastiques des membres et perte de l'activité motrice. Les observations faites au cours des nécropsies chez les souris et les rats traités avec les doses les plus élevées comprenaient : petites zones en forme de cratères noirs au niveau de l'estomac glandulaire, matière rouge ou rouge-noir ou mucus dans l'intestin grêle et consolidation pulmonaire (congestion). Chez les lapins, des lésions macroscopiques et histomorphologiques ont été observées : hémorragie épicaudique et endocaudique ainsi que fibrose dans le muscle papillaire aux doses intraveineuses de 12,6 mg base/kg et plus, liées aux

effets pharmacologiques exagérés des doses suprathérapeutiques.

B. Toxicité subaiguë et chronique

Les effets toxiques observés au cours des études sur l'administration orale et intraveineuse chez diverses espèces d'animaux de laboratoire, incluant les souris, les rats, les lapins, les chiens et les singes, ont été liés aux réponses des animaux ayant une fonction myocardique normale aux effets pharmacologiques exagérés de l'inotrope et de la vasodilatation. Les effets cliniques observés chez une ou plusieurs des espèces comprenaient : augmentation de la fréquence cardiaque, diminution des intervalles PR et QT, conversion de l'arythmie sinusale (fréquente chez les chiens) à un rythme sinusal normal, rougeur des extrémités et diminution des pressions artérielles systoliques et diastoliques. De façon similaire, les effets pathologiques observés chez diverses espèces étaient liés aux réponses pharmacologiques exagérées d'un cœur normal exposé à une excessive stimulation inotrope et vasodilatatrice et comprenaient : dégénérescence, nécrose et fibrose du myocarde affectant principalement les muscles papillaires du ventricule gauche, périvascularite et / ou vascularite des artères épicaudiques et hémorragie sous-endocardique. Des lésions des vaisseaux coronaires caractérisées par un œdème périartériel et une inflammation périartérielle ont été observées uniquement chez les chiens. Les changements myocardiques et endocardiques sont semblables à ceux produits par les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques tels que l'isoprotérénol, tandis que les changements vasculaires sont similaires à ceux produits par le minoxidil et l'hydralazine. Les doses comprises dans la gamme posologique clinique recommandée (jusqu'à 1,13 mg/kg/jour) chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive n'ont pas produites d'effets indésirables significatifs chez les animaux.

Les résultats des études sur la milrinone administrée par voie intraveineuse chez les rats et les chiens sont résumés dans le tableau suivant :

**RÉSUMÉ DES EFFETS HISTOMORPHOLOGIQUES CARDIAQUES
AU COURS DES ÉTUDES DE TOXICITÉ DE LA MILRINONE ADMINISTRÉE
PAR VOIE INTRA VEINEUSE CHEZ LES RATS ET LES CHIENS**

Posologie : mg base/kg/jour

Espèces (N/group e)	Posolo gie mg base/kg/jou r	Durée	Aucun effet indésira ble	Seuil	Toxicité
Rat Sprague-Dawley					
Étude 1 (N=10M, 10F)	2,5, 10, 40	Inj. bolus Quotidie nne (4 semaines)	---	2,5 ^a - 10 ^b	40 ^c
Étude 2 (N=10M, 10F)	0,01, 0,1, 1, 2,5	Inj. bolus Quotidie nne (4 semaines)	0,01, 0,1, 1, 2,5	---	---
Chien beagle					
(N=2M, 2F)	2, 6, 18	Perfusio n de 4 heures (10 doses en 12 jours)	---	2 ^d	6 ^e 18 ^e

- a. Fibrose myocardique minime, égal chez 2/20 rats (un de chaque sexe)
- b. Fibrose et / ou dégénérescence myocardique légère observée chez 5/20 rats
- c. Fibrose myocardique légère à marquée observée chez 19/19 rats
- d. Dégénérescence et / ou inflammation myocardique minimale observée chez 2/4 chiens : artérite coronaire chez 1/4 chiens
- e. Inflammation et / ou fibrose myocardique minimale à modérée, observée chez 4/4 chiens à chaque administration : artérite coronaire observée chez 1/4 chiens et 2/4 chiens, aux doses de 6 et 18 mg base par kg/jour, respectivement.

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

La milrinone n'était pas cancérogène au cours des études longitudinales (deux ans) par voie orale menées chez des rats et des souris.

La milrinone n'était pas génotoxique au cours des tests *in vitro* sur son potentiel d'induire des mutations génétiques (tests d'Ames et test sur des cellules de lymphome de souris), ni au cours des tests *in vivo* sur son potentiel d'induire des lésions chromosomiques (test du micronoyau et analyse des métaphases des cellules de la moelle osseuse). Un test *in vitro* sur le potentiel d'induire des lésions chromosomiques dans les cellules ovariennes de Hamster chinois s'est avéré positif uniquement lorsqu'il a été réalisé en présence de microsomes hépatiques (activation métabolique). Ce seul résultat positif dans le test *in vitro* n'a pas été considéré comme biologiquement important étant donné qu'aucune réponse dose-dépendante n'a été observée et les résultats négatifs ont été obtenus lors des tests *in vitro* réalisés avec des doses de milrinone qui dépassaient les doses cumulatives quotidiennes, orales et intraveineuses, recommandées chez les humains de plus de 25 fois.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observée chez les mâles et les femelles rats et au cours des études de reproduction par voie orale sur la 3^{ème} génération. Un taux accru de résorptions fœtales a été observé lorsque la milrinone a été administré par voie intraveineuse sous forme d'injection bolus à des lapins à 7 fois la dose thérapeutique cumulative maximale recommandée chez les humains au cours d'une période de 24 heures. La milrinone n'était pas tératogène lorsqu'elle était administrée par voie orale ou intraveineuse à des rats et des lapins.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. Alousi, A.A., Canter, J.M., Montenaro, M.J., Fort, D.J. and Ferrari, R.A., Cardiotoxic Activity of Milrinone, A New and Potent Cardiac Bipyridine, on the Normal and Failing Heart of Experimental Animals. J. Cardiovascular Pharmacol. 1983; 5:792-803.
2. Alousi, A.A., Stankus, G.P., Stuart, J.C. and Walton, L.H., Characterization of the Cardiotoxic Effects of Milrinone, A New and Potent Cardiac Bipyridine, On Isolated Tissues from Several Animal Species. J. Cardiovascular Pharmacol. 1983; 5:804-811.
3. Anderson, J.L., Baim, D.S., Fein, S.A., Goldstein, R.A., LeJemtel, T.H., Likoff, M.J., Efficacy and Safety of Sustained (48 hour) Intravenous Infusions of Milrinone in Patients With Severe Congestive Heart Failure: A Multicenter Study. J. Am. Coll. Cardiol., 1987; 9(4):711-22.
4. Baim, D.S., Monrad, E.S., McDowell, A.V., Smith, H., Lanoue, A., Braunwald, E. and Grossman, W., Milrinone Therapy in Patients with Severe Congestive Heart Failure: Initial Hemodynamic and Clinical Observations. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et al, eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy For Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p.143-153.
5. Baker, J.F. and Edelson, J., Metabolism and Pharmacokinetics of Milrinone in Laboratory Animals. In Braunwald, E., Sonnenblick, E.H., Chakrin, L.W. and Schwarz, R.P., eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p. 49-53.
6. Colucci, W.S., Wright, R.F., Jaski, B.E., Fifer, M.A., Braunwald, E., Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness, Circulation 1986; 73(suppl 111):111-175.
7. Davidenko, J.M. and Antzelevitch, C., The Effects of Milrinone on Conduction, Reflection, and Automaticity in Canine Purkinje Fibers. Circulation, 1984; 69 (5):1026-1035.
8. Drobeck, H.P., Slighter, R.G., Jr. and Edelson, J., Toxicology Studies on Milrinone. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et al., eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p. 55-76.
9. Goldstein, R. A., Geraci, S.A., Gray, E.L., Rinkenberger, R.L., Hamilton Dougherty, A., Naccarelli, G.V., Electrophysiologic Effects of Milrinone in Patients with Congestive Heart Failure, Am. J. Cardiol. 1986; 57:624-628.
10. Grose, R., Strain, J., Greenberg, M., LeJemtel, T.H., Systemic and Coronary Effects of Intravenous Milrinone and Dobutamine in Congestive Heart Failure, J. Am. Coll. Cardiol. 1986; 7:1107-13.

11. Jaski, B.E., Fifer, M.A., Wright, R.F., Braunwald, E., Colucci, W.S., Positive Inotropic and Vasodilator Actions of Milrinone in Patients with Severe Congestive Heart Failure, J. Clin. Invest. 1985; 75:643-649.
12. LeJemtel, T.H., Maskin, C.S., Chadwick, B. and Sonnenblick, E.H., Clinical Response to Long-Term Milrinone Therapy in Patients With Severe Congestive Heart Failure: 12-Month Experience. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et. al., eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p. 177-189.
13. Ludmer, P.L., Wright, R.F., Arnold, J.M.O., Ganz, P., Braunwald, E., Colucci, W.S., Separation of the direct myocardial and vasodilator actions of milrinone administered by an intracoronary infusion technique, Circulation 1986; 73(1):130-137.
14. Maskin, C.S., Chadwick, B., Sonnenblick, E.H. and LeJemtel, T.H., Withdrawal and Reinstitution of Long-Term Milrinone Therapy: Evidence of Drug-Dependent Improvement in Cardiac Performance Without Tachyphylaxis. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et. al., eds. Milrinone Investigation of New Inotropic Therapy For Congestive Heart Failure, New York, Raven Press; 1984. p. 155-166.
15. Monrad, E.S., Baim, D.S., Smith, H.S., Lanoue, A., Braunwald, E. and Grossman, W., Effects of Milrinone on Coronary Hemodynamics and Myocardial Energetics In Patients With Congestive Heart Failure. Circulation 1985; 71(5):972-979.
16. Monrad, E.S., Baim, D.S., Smith, H.S., Lanoue, A.S., Milrinone, dobutamine, and nitroprusside: comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure, Circulation 1986; 73(suppl III):III-168-174.
17. Monrad, E.S., McKay, R.G., Baim, D.S., Colucci, W.S., Fifer, M.A., Heller, G.V., Royal, H.D., Grossman, W., Improvement in indexes of diastolic performance in patients with congestive heart failure treated with milrinone, Circulation 1984; 70(6):1030-1037.
18. Simonton, C.A., Chatterjee, K., Cody, R.J., Kubo, S.H., Leonard, D., Daly, P. and Rutman, H., Milrinone in Congestive Heart Failure: Acute and Chronic Hemodynamic and Clinical Evaluation. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 6(2):453-459.
19. Sonnenblick, E.H., Grose, R., Strain, J., Zelcer, A.A., LeJemtel, T.H., Effects of milrinone on left ventricular performance and myocardial contractility in patients with severe heart failure, Circulation 1986; 73(suppl 111):111-162.
20. Stroshane, R.M., Benziger, D.P. and Edelson, J., Pharmacokinetics of Milrinone in Congestive Heart Failure Patients. In Braunwald, E. and Sonnenblick, E.H. et. al., eds. Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure. New York, Raven Press; 1984. p. 119-131.

21. White, H.D., Ribeiro, J.P., Hartley, L.H., Colucci, W.S., Immediate Effects of Milrinone on Metabolic and Sympathetic Responses to Exercise in Severe Congestive Heart Failure, Am. J. Cardiol. 1985; 56:93-98.
22. Sanofi-Synthelabo Canada Inc. Product Monograph Primacor Injection (milrinone lactate injection). N° de Contrôle : 087235 ; Date de révision : 16 janvier 2004.
23. Monographie du produit - ^{Pr}Lactate de Milrinone pour Injection 1 mg milrinone / ml, Fresenius Kabi Canada Ltd., Date de révision : 16 décembre 2019, N° de Contrôle : 232673.