

Lactate de milrinone injectable
1 mg de milrinone/mL
Agent inotrope/vasodilatateur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

Des études cliniques menées auprès de 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 les effets inotrope et 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 µg/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 µg/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 µg/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 de 0 à 2 heures après l'administration, et à peu près 90 % de 0 à 8 heures après l'administration. La clairance rénale moyenne de la milrinone est de 0,3 litre/min approximativement et celle de ses métabolites est même plus élevée, ce qui traduit une sécrétion active.

La C_{max} et le T_{max} sont plus élevés chez le patient en insuffisance rénale modérée à grave (210 ng/mL et 1,19 h respectivement) que chez le 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 :

SCHEMA POSOLOGIQUE						
Bolus (µg/kg)	Perfusion d'entretien (µg/kg/min)	IC	PCP	RVP	FC	PAM
variation exprimée en pourcentage						
37,5	0,375	+25	-20	-17	+ 3	- 5
50,0	0,50	+38	-23	-21	+ 3	- 5
75,0	0,75	+42	-36	-37	+10	-17

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

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

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

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE

On a observé des arythmies ventriculaires et supraventriculaires chez la population à risque élevé 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 le Lactate de milrinone injectable doivent être étroitement surveillés durant la perfusion.

Aucune étude clinique n'a été menée auprès de sujets durant la phase aiguë suivant un infarctus du myocarde. Il n'est donc pas recommandé d'administrer le Lactate de milrinone injectable à ces patients jusqu'à ce que l'on acquiert plus de données cliniques.

PRÉCAUTIONS

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

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

Durant le traitement avec le Lactate de milrinone injectable, on doit surveiller la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Il faut réduire le débit de perfusion ou interrompre le traitement si la pression sanguine du patient diminue de façon excessive.

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.

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

Par suite de l'augmentation de la diurèse due à une amélioration du débit cardiaque, il pourra être nécessaire de diminuer la dose de diurétique. La perte de potassium 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 comprise entre 0 et 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 ces sujets (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Gériatrie

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

Grossesse

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

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.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses

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

Interactions chimiques

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

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.

Toxicité chez les animaux

Des doses toxiques de milrinone administrées par voie orale et intraveineuse à des rats et à des chiens, ont provoqué une déchéance et une fibrose myocardiques ainsi qu'une hémorragie endocardique qui ont principalement affecté les muscles papillaires du ventricule gauche. Des lésions des vaisseaux coronaires caractérisées par une inflammation et un œdème périartériels n'ont été observées que chez des chiens. Les altérations myocardiques et endocardiques sont semblables à celles que provoquent les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques comme l'isoprénaline; les altérations vasculaires s'apparentent à celles qu'occasionnent le minoxidil et l'hydralazine. Des doses comprises dans l'éventail des doses cliniques recommandées (jusqu'à 1,13 mg/kg/jour) dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive n'ont causé aucun effet secondaire important chez les animaux.

EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

Arythmies ventriculaires	12,6 %
Activité ectopique ventriculaire	9,0 %
Tachycardie ventriculaire	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 %
Thrombopénie	0,5 %
Tremblements	0,5 %

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. En cas de surdosage, on doit réduire la posologie ou cesser temporairement l'administration du Lactate de milrinone injectable jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Informations générales

- La correction ou l'ajustement au préalable des taux hydroélectrolytiques peut être nécessaire pour obtenir

une réponse satisfaisante avec le Lactate de milrinone injectable (voir **PRÉCAUTIONS**).

- On peut diluer le Lactate de milrinone injectable dans une solution saline normale ou demi-normale ou une solution de dextrose à 5 % stérile.
- Une solution diluée doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à la température ambiante ou dans les 72 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- À cause de l'interaction chimique, le furosémide ne doit pas être ajouté au Lactate de milrinone injectable.

Administration du médicament

Le traitement avec le Lactate de milrinone injectable doit débuter par l'administration d'un bolus suivie d'une perfusion continue (dose d'entretien) selon les indications suivantes :

BOLUS		
50 µg/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		
		Dose quotidienne totale (24 heures)
	Débit de perfusion	
minimum standard	0,375 µg/kg/min	0,60 mg/kg
maximum	0,75 µg/kg/min	1,13 mg/kg

Administrer en perfusion intraveineuse continue.

On doit ajuster le débit de perfusion en fonction de la réponse hémodynamique et clinique. Les patients doivent être étroitement surveillés. On a pu observer lors d'études cliniques contrôlées que l'état hémodynamique de la plupart des 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 dépend de la réponse du patient.

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

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

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

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

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

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

Ajustement de la posologie chez les insuffisants rénaux

Il n'y a pas lieu d'ajuster la 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 m ²)	Lactate de milrinone (µg/kg/min)	Concentration de milrinone en perfusion		
		100 µg/mL*	150 µg/mL**	200 µg/mL†
DÉBIT DE PERFUSION (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

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

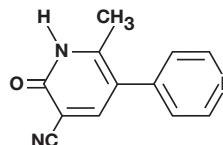
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Milrinone (USAN)
Le lactate de milrinone est formé *in situ*.

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₂H₉N₃O

Poids moléculaire : 211,22

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

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

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

Composition

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

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

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

Solutions diluées

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

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

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

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

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

Un précipité se forme immédiatement quand on mélange du furosémide à une solution de milrinone. Par conséquent, il ne faut pas ajouter du furosémide à une ligne de perfusion intraveineuse contenant du Lactate de milrinone injectable.

Remarque : Comme pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, altération de la couleur ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle 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. Chaque mL contient du lactate de milrinone équivalant à 1 mg de milrinone. La concentration totale d'acide lactique peut varier de 0,95 à 1,29 mg/mL.

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

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