

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Corotrope 10 mg/10 ml solution pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule (10 ml) contient 10 mg de milrinone

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Corotrope solution pour perfusion est destiné au traitement intraveineux de courte durée de l'insuffisance cardiaque congestive.

Dans la population pédiatrique, **Corotrope** est indiqué pour le traitement à court terme (maximum 35 heures) de l'insuffisance cardiaque congestive sévère ne répondant pas à la thérapie d'entretien conventionnelle (glycosides, diurétiques, vasodilatateurs et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), et pour le traitement à court terme (maximum 35 heures) des patients pédiatriques présentant une insuffisance cardiaque aiguë, y compris des états de faible débit après une chirurgie cardiaque.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Il est recommandé d'instaurer le traitement intraveineux par **Corotrope** en administrant une dose initiale, suivie d'une perfusion continue (dose d'entretien) à l'aide d'une pompe de perfusion, et ce en tenant compte des directives suivantes :

##### Dose initiale :

50 mcg/kg; administrer lentement sur une période de 10 minutes.

Dose d'entretien :

Administrer par perfusion intraveineuse continue.

	<b>Dose quotidienne totale (24 heures)</b>	<b>Débit de perfusion</b>
Minimum	0,60 mg/kg	0,375 mcg/kg/min
Standard	0,77 mg/kg	0,50 mcg/kg/min
Maximum	1,13 mg/kg	0,75 mcg/kg/min

La dose d'entretien peut être augmentée jusqu'à l'obtention d'une réponse hémodynamique et clinique maximale, sans toutefois dépasser la dose de 1,13 mg/kg/jour. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la réponse clinique. Chez la grande majorité des patients, les paramètres hémodynamiques s'améliorent en 5 à 15 minutes après le début du traitement.

Une perfusion intraveineuse de **Corotrope** doit être administrée sur base des recommandations suivantes :

**Corotrope** - Vitesses de perfusion pour des concentrations de 100, 150 et 200 mcg/ml.

<b>Vitesses de perfusion en ml/kg/h</b>			
<b>Dose de milrinone (mcg/kg/min)</b>	<b>100 mcg/ml* (ml/kg/h)</b>	<b>150 mcg/ml** (ml/kg/h)</b>	<b>200 mcg/ml*** (ml/kg/h)</b>
<b>0,375</b>	<b>0,22</b>	<b>0,15</b>	<b>0,11</b>
<b>0,400</b>	<b>0,24</b>	<b>0,16</b>	<b>0,12</b>
<b>0,500</b>	<b>0,30</b>	<b>0,20</b>	<b>0,15</b>
<b>0,600</b>	<b>0,36</b>	<b>0,24</b>	<b>0,18</b>
<b>0,700</b>	<b>0,42</b>	<b>0,28</b>	<b>0,21</b>
<b>0,750</b>	<b>0,45</b>	<b>0,30</b>	<b>0,22</b>

Pour calculer le débit, il faut multiplier la vitesse de perfusion par le poids du patient.

\*) A préparer par addition de 180 ml de diluant à 20 ml de **Corotrope**.

\*\*) A préparer par addition de 113 ml de diluant à 20 ml de **Corotrope**.

\*\*\*) A préparer par addition de 80 ml de diluant à 20 ml de **Corotrope**

Comme diluant, on peut utiliser soit une solution saline physiologique à 0,45 ou 0,9 % soit une solution de glucose à 5 %.

Pendant l'administration de **Corotrope** par voie intraveineuse, la tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être étroitement surveillées. En cas de chute tensionnelle marquée, le débit de perfusion doit être diminué ou le traitement arrêté.

Lorsqu'on soupçonne qu'un traitement intensif antérieur par des diurétiques avait conduit à une baisse significative des pressions de remplissage cardiaque, **Corotrope** devrait être administré avec prudence et une surveillance de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque ainsi que de la symptomatologie clinique s'imposera.

#### Patients âgés :

En l'absence de perturbation de la fonction rénale (cf. rubrique « Insuffisance rénale » ci-dessous), il n'y a pas de recommandations particulières en matière de posologie pour les personnes âgées.

#### Insuffisance rénale :

Il est nécessaire d'ajuster la posologie. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, cet ajustement de la posologie se base sur les données issues de patients ayant une insuffisance rénale commune sans insuffisance cardiaque congestive et présentant une augmentation significative de la demi-vie d'élimination terminale de la milrinone. La dose de charge est la même mais une réduction de la vitesse de la perfusion d'entretien peut s'avérer nécessaire, en fonction de la sévérité (clairance de la créatinine) de l'insuffisance rénale (voir tableau ci-dessous) :

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Vitesse de perfusion (mcg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

En fonction de la réponse clinique, un ajustement de la dose administrée peut s'avérer nécessaire.

#### Population pédiatrique :

Dans les études publiées, les doses sélectionnées pour les nourrissons et les enfants étaient :

- Dose intraveineuse de charge : 50 à 75 mcg/kg, administrée sur une période de 30 à 60 minutes.
- Perfusion intraveineuse continue : A instaurer sur base de la réponse hémodynamique et de la survenue éventuelle d'effets indésirables, entre 0,25 à 0,75 mcg/kg/min pour une période de maximum 35 heures.

Au cours d'études cliniques traitant du syndrome de faible débit cardiaque réalisées chez des nourrissons et des enfants de moins de 6 ans ayant subi une chirurgie correctrice d'une cardiopathie congénitale, l'administration d'une dose de charge de 75 mcg/kg sur une période de 60 minutes suivie d'une perfusion de 0,75 mcg/kg/min pendant 35 heures a significativement réduit le risque de développer un syndrome de faible débit cardiaque.

Tenir compte des résultats des études pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale :

En raison du manque de données, l'utilisation de milrinone est déconseillée dans la population pédiatrique ayant une insuffisance rénale (pour des informations supplémentaires, voir rubrique 4.4).

Persistance du canal artériel :

Si l'utilisation de milrinone est souhaitable chez des nourrissons prématurés ou à terme ayant un risque de persistance du canal artériel ou ayant cette affection, évaluer la nécessité thérapeutique par rapport aux risques potentiels (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.2 et 5.3).

Mode d'administration

Voie intraveineuse

#### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la milrinone, à l'un des excipients du médicament ou à une substance apparentée à la milrinone (amrinone, enoximone).
- Hypovolémie sévère.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pendant la thérapie de milrinone, poursuivre une surveillance attentive de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'état clinique, de l'électrocardiogramme, de l'équilibre hydrique, des électrolytes et de la fonction rénale (c.-à-d. taux sériques de créatinine).

Chez des patients présentant une cardiopathie valvulaire obstructive sévère aortique ou pulmonaire ou une sténose sous-aortique hypertrophique (KMP) ou un mauvais fonctionnement d'une prothèse valvulaire, **Corotrope** ne peut pas être utilisé à la place d'une chirurgie correctrice de l'obstruction. Comme avec d'autres agents inotropes et/ou vasodilateurs milrinone peut aggraver l'obstruction des voies d'éjection ventriculaire liée à ces affections.

L'utilisation de substances inotropes positives telles que la milrinone durant la phase aiguë post-infarctus du myocarde peut donner lieu à une augmentation indésirable de la consommation myocardique en oxygène (MVO<sub>2</sub>). Il est nécessaire d'être extrêmement prudent chez les patients en phase aiguë d'un infarctus du myocarde même si la milrinone n'augmente pas la MVO<sub>2</sub> chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

**Corotrope** n'a pas été étudié chez des patients atteints d'une myocardite active, d'une cardiomyopathie amyloïde, d'une affection thyroïdienne non traitée, d'une affection pulmonaire symptomatique sévère ou d'une affection hépatique primitive grave.

**Corotrope** n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'une fibrillation ventriculaire, d'un arrêt cardiaque soudain ou d'une tachycardie ventriculaire non traitée (plus de 15 battements en salve). L'utilisation de **Corotrope** chez ces patients n'est pas recommandée tant que les résultats d'études cliniques dans ce domaine ne sont pas disponibles.

**Corotrope** peut induire une hypotension consécutivement à son action vasodilatatrice. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on administre la milrinone à des patients présentant déjà une hypotension avant le traitement. Chez les patients présentant une baisse excessive de la tension artérielle après l'administration de milrinone, interrompre le traitement jusqu'à la résolution de l'hypotension, puis le reprendre à une vitesse de perfusion plus lente si cela s'avère nécessaire.

Des arythmies supraventriculaires et ventriculaires ont été observées dans la population à haut risque traitée par milrinone. Chez certains patients, il a été montré que la milrinone augmente l'activité ectopique ventriculaire, y compris la tachycardie ventriculaire non persistante.

Étant donné que le risque d'arythmies, déjà présent en cas d'insuffisance cardiaque, peut augmenter avec l'administration de nombreux médicaments ou d'association de médicaments, les patients traités par milrinone doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la perfusion.

Il existe un risque de réponse ventriculaire plus rapide chez les patients en flutter ou en fibrillation. Chez ces patients, envisager une digitalisation préalable ou un traitement par d'autres agents visant à allonger le temps de conduction auriculo-ventriculaire, car la milrinone induit une légère augmentation de la vitesse de conduction A-V.

Lorsqu'on soupçonne qu'un traitement antérieur, vigoureux par diurétiques avait conduit à une baisse significative de la pression de remplissage cardiaque, **Corotrope** doit être administré avec prudence et un suivi de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque ainsi que de la symptomatologie clinique s'impose. Chez les patients qui souffrent d'une réduction sévère de la fonction ventriculaire gauche, il est possible que **Corotrope** ne conduise pas dans tous les cas à une réponse clinique totalement satisfaisante et que des mesures thérapeutiques complémentaires soient nécessaires.

Pendant le traitement, surveiller attentivement les modifications hydriques et électrolytiques ainsi que les taux sériques de créatinine. Une amélioration du débit cardiaque et par conséquent, de la diurèse, peut nécessiter une réduction de la dose de l'agent diurétique.

Chez les patients digitalisés, la perte de potassium par suite d'une diurèse importante, peut conduire à des troubles du rythme.

Pour cette raison, l'hypokaliémie doit être corrigée avec des suppléments de potassium avant ou pendant l'administration de milrinone, surtout en cas d'administration concomitante de digoxine.

Dans des études cliniques contrôlées d'une durée de trois mois, **Corotrope** n'a eu aucun effet négatif sur la biologie clinique (hématologie, biochimie, électrolytes, analyse d'urine).

Une réduction du taux d'hémoglobine, incluant l'anémie, est fréquente dans le cadre de l'insuffisance cardiaque. Vu le risque de thrombocytopénie ou d'anémie, une surveillance attentive des paramètres biologiques correspondants est nécessaire chez les patients ayant une réduction de la numération plaquettaire ou du taux d'hémoglobine.

**Corotrope** a une activité vasodilatatrice prononcée. Par conséquent, comme c'est le cas avec d'autres vasodilatateurs, l'arrêt soudain du traitement peut être à l'origine d'une réaction vasculaire compensatoire (augmentation de la post-charge), ce qui peut se traduire par une détérioration légère et cliniquement peu significative de la fonction ventriculaire. La reprise du traitement par **Corotrope** conduit à la disparition de ces altérations hémodynamiques.

On n'a pas d'expérience avec une durée de perfusion de milrinone supérieure à 48 heures dans les études contrôlées.

Des cas de réactions au site de perfusion ont été rapportés avec l'administration intraveineuse de milrinone (voir rubrique 4.8 "Effets indésirables"). Pour cette raison, une surveillance étroite du site de perfusion devra être maintenue pour éviter une possible extravasation.

Personnes âgées : il n'y a pas de recommandations particulières pour les patients âgés. Aucun effet indésirable lié à l'âge n'a été observé. Les études pharmacocinétiques contrôlées n'ont pas révélé des modifications de la pharmacocinétique chez les patients âgés.

Population pédiatrique : Tenir compte des mises en garde suivantes, en plus des mises en garde et précautions décrites pour les adultes :

Chez les nouveau-nés ayant subi une chirurgie à cœur ouvert pendant le traitement par **Corotrope**, la surveillance doit inclure une mesure de la fréquence et du rythme cardiaques, de la tension artérielle systémique par cathétérisme de l'artère ombilicale ou cathétérisme périphérique, de la pression veineuse centrale, de l'index cardiaque, du débit cardiaque, de la résistance vasculaire systémique, de la pression artérielle pulmonaire et de la pression auriculaire. Les valeurs biologiques à surveiller sont la numération plaquettaire, la kaliémie ainsi que les paramètres de fonction hépatique et de fonction rénale. La fréquence des évaluations est déterminée sur base des valeurs initiales, et il est nécessaire d'évaluer la réponse du nouveau-né aux modifications de la thérapie.

La littérature a révélé que les patients pédiatriques ayant une altération de la fonction rénale présentaient une altération marquée de la clairance de la milrinone et des effets indésirables cliniquement significatifs, mais la valeur spécifique de clairance de la créatinine nécessitant un ajustement de la posologie chez les patients pédiatriques n'est pas encore clairement

établie. L'utilisation de milrinone est donc déconseillée dans cette population (voir rubrique 4.2).

Chez les patients pédiatriques, n'instaurer le traitement par milrinone que si le patient est stable du point de vue hémodynamique.

La prudence est de rigueur chez les nouveau-nés présentant des facteurs de risque d'hémorragie intraventriculaire (c.-à-d. nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance), car la milrinone peut induire une thrombocytopénie. Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients pédiatriques, le risque de thrombocytopénie augmentait significativement avec la durée de la perfusion. Les données cliniques suggèrent que la thrombocytopénie liée à la milrinone est plus fréquente chez les enfants que chez les adultes (voir rubrique 4.8).

Au cours des études cliniques, la milrinone semblait ralentir la fermeture du canal artériel dans la population pédiatrique. Par conséquent, si l'utilisation de milrinone est souhaitable chez des nourrissons prématurés ou à terme ayant un risque de persistance du canal artériel ou ayant cette affection, évaluer la nécessité thérapeutique par rapport aux risques potentiels (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.2 et 5.3).

Chez des patients avec une insuffisance rénale sévère, la posologie sera ajustée (Cf. rubrique 4.2 "Posologie et mode d'administration").

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.à.d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Pendant le traitement par milrinone, surveiller attentivement les modifications hydriques et électrolytiques ainsi que les taux sériques de créatinine. Une amélioration du débit cardiaque et par conséquent, de la diurèse, peut nécessiter une réduction de la dose de l'agent diurétique. La perte de potassium consécutive à une diurèse excessive peut prédisposer les patients sous digitaliques aux arythmies. Avant ou pendant l'utilisation de milrinone, il faut donc corriger l'hypokaliémie en administrant des suppléments de potassium.

L'administration concomitante d'agents inotropes augmente les effets inotropes positifs.

**Corotrope** (milrinone) n'a aucun effet sur la concentration sérique des digitaliques. **Corotrope** a été administré simultanément avec les classes de médicaments cardiovasculaires suivantes, sans que l'on ait constaté d'interactions : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antihypertenseurs, bêta-bloquants, antagonistes calciques, antiarythmiques, diurétiques, agents inotropes, vasodilatateurs et anticoagulants.

Bien qu'au cours des études cliniques la milrinone ait été utilisée sans problème en association avec des vasodilatateurs tels que l'hydralazine ou le nitroprussiate de sodium, il convient

néanmoins d'être prudent lors de l'administration concomitante de ce médicament et d'autres vasodilatateurs en raison de sa puissante action vasodilatatrice.

Quoique **Corotrope** se soit montré efficace sur le plan hémodynamique chez les patients digitalisés et qu'aucune interaction indésirable n'ait été constatée lors d'un traitement concomitant par la digoxine, les études cliniques contrôlées ont montré que **Corotrope** ne présentait pas d'activité plus marquée en association à la digoxine qu'en monothérapie, comme en témoignait l'augmentation de la durée de tolérance à l'effort.

En comparaison à la monothérapie, l'association médicamenteuse se traduisait par une activité plus réduite chez les patients qui présentaient une altération moins sévère de la fonction ventriculaire gauche. En association à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, on n'a constaté aucune interaction indésirable et surtout aucune augmentation de la fréquence de l'hypotension.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Même si les études réalisées chez l'animal n'ont révélé aucun signe d'atteinte fœtale induite par le médicament ni d'autres effets délétères sur les fonctions de reproduction, la sécurité de la milrinone pendant la grossesse n'est pas établie chez l'être humain. Elle ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques éventuels pour le fœtus.

##### Allaitement

Les informations sont insuffisantes concernant l'excrétion de la milrinone dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec {nom commercial} en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables repris ci-dessous ont été classés par classe système-organe et par fréquence en utilisant la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; Rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ; Très rare ( $< 1/10000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Indéterminée</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie*		Réduction du nombre de globules rouges et/ou de la concentration d'hémoglobine
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique/ choc anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie		
Affections du système nerveux	Céphalées	Tremblements		
Affections cardiaques**	Activité ventriculaire ectopique. Tachycardie ventriculaire non soutenue ou soutenue (voir rubrique 4.4). Arythmies supraventriculaires. Hypotension	Fibrillation ventriculaire. Angine de poitrine/ douleur thoracique	Torsades de pointes	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme	
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests de la		

		fonction hépatique		
Affections de la peau et du tissu sous- cutané			Des réactions cutanées telles qu'une éruption cutanée	
Troubles rénaux et urinaires				Insuffisance rénale, secondaire à une hypotension concomitante
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>				Réactions au niveau du site d'injection

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### Affections cardiaques\*\* :

Aucune relation n'a pu être établie entre la fréquence des arythmies supraventriculaires ou ventriculaires et la dose ou le taux plasmatique de la milrinone.

On a souvent constaté que les arythmies potentiellement fatales sont associées à présence de facteurs de risque sous-jacents tels que des arythmies préexistantes, des anomalies métaboliques (par exemple l'hypokaliémie), des taux élevés de digoxine et l'insertion d'un cathéter. Les données cliniques suggèrent que les arythmies liées à la milrinone sont moins fréquentes chez les enfants que chez les adultes.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique :

##### Thrombocytopénie\*

Chez les nourrissons et les enfants, le risque de thrombocytopénie augmentait significativement avec la durée de la perfusion. Les données cliniques suggèrent que la thrombocytopénie liée à la milrinone est plus fréquente chez les enfants que chez les adultes (voir rubrique 4.4).

#### **Population pédiatrique :**

##### Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : hémorragie intraventriculaire (voir rubrique 4.4)

##### Affections congénitales, familiales et génétiques

Fréquence indéterminée : persistance du canal artériel \*\* (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.2 et 5.3)

\*\*Les conséquences critiques d'une persistance du canal artériel sont liées à l'association d'une circulation pulmonaire excessive s'accompagnant d'un œdème et d'une hémorragie pulmonaires secondaires et d'une réduction de la perfusion organique s'accompagnant d'une

hémorragie intraventriculaire secondaire et d'une entérocolite nécrosante potentiellement fatale décrite dans la littérature.

Les données de sécurité à long terme ne sont pas encore disponibles pour la population pédiatrique.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) – Division Vigilance – Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9. Surdosage**

Des fortes doses de milrinone peuvent induire une hypotension ainsi qu'une arythmie cardiaque. En cas de surdosage, la dose doit être réduite ou le traitement momentanément interrompu. Aucun antidote spécifique n'est connu.

Les symptômes en cas de surdosage massif sont probablement un collapsus circulatoire avec tachycardie et hypotension.

Devant un surdosage massif, il convient de prendre des mesures générales pour soutenir la circulation sanguine.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la phosphodiesterase.

Code ATC : C01C E 02

La milrinone est une substance vasodilatatrice à action inotrope positive et à faible activité chronotrope. Au niveau de sa structure et de son mécanisme d'action, elle se distingue tant des glucosides digitaliques que des catécholamines. A des concentrations inotropes et vasodilatatrices, c'est un inhibiteur sélectif de l'isoenzyme AMPc-phosphodiesterase (fraction III) dans le muscle cardiaque et vasculaire.

Cette action inhibitrice concorde avec l'augmentation, par l'intermédiaire de l'AMPc, du calcium ionisé intracellulaire et de la contractilité du muscle cardiaque, ainsi qu'avec la phosphorylation des protéines contractiles AMPc-dépendantes et le relâchement des muscles vasculaires.

Des études complémentaires ont montré que la milrinone n'est pas un stimulant des récepteurs bêta-adrénergiques et qu'elle ne présente pas d'inhibition de l'ATPase sodium-potassium

comme c'est le cas des glucosides digitaliques. Des études réalisées chez des sujets en bonne santé ont fait apparaître que la milrinone provoque une augmentation de la pente de la courbe de pression téléstolique ventriculaire gauche en fonction de la dimension. Ceci témoigne d'une action inotrope positive directe du médicament.

Des études cliniques portant sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ont montré que la milrinone est à l'origine d'une augmentation, proportionnelle à la dose et au taux plasmatique, de la vitesse maximale de montée de la pression ventriculaire gauche (dP/dT max.). La milrinone conduit en outre à une élévation, proportionnelle à la dose, du flux sanguin dans l'avant-bras chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, ce qui témoigne d'une activité vasodilatatrice artérielle directe du médicament. Tant l'effet inotrope que l'activité vasodilatatrice sont observés dans le domaine thérapeutique de taux plasmatiques compris entre 100 et 300 ng/ml.

La milrinone entraîne une amélioration cliniquement et statistiquement significative des paramètres hémodynamiques de l'insuffisance cardiaque, notamment le débit cardiaque, la pression capillaire pulmonaire bloquée et la résistance vasculaire, sans augmentation significative de la fréquence cardiaque ou de la consommation en oxygène du myocarde. Cette amélioration hémodynamique est proportionnelle à la dose et à la concentration plasmatique.

Outre l'amélioration de la contractilité, la milrinone assure également une amélioration de la fonction diastolique, comme en témoigne une amélioration de la relaxation diastolique du ventricule gauche. La milrinone conduit à une légère amélioration de la conduction du noeud auriculo-ventriculaire, sans autres effets électrophysiologiques significatifs. En substitution à la digoxine, la milrinone améliore la durée d'effort maximal sans que le patient s'en rende compte.

L'amélioration la plus marquée de la durée d'effort maximal a été enregistrée chez les patients qui présentaient une altération moins sévère de la fonction ventriculaire gauche. La milrinone entraîne une augmentation significative de la consommation maximale d'oxygène. Cet effet est directement proportionnel à l'amélioration de la tolérance à l'effort. Cette amélioration de la tolérance à l'effort était accompagnée d'une amélioration significative des critères de qualité de vie mesurés au repos et à l'effort.

Après administration intraveineuse de milrinone les effets thérapeutiques se manifestent normalement dans les 5 à 10 minutes et l'amélioration des paramètres hémodynamiques persiste pendant toute la durée de la perfusion intraveineuse.

### **Population pédiatrique:**

L'analyse de la littérature a identifié des études cliniques réalisées chez des patients traités pour un syndrome de faible débit cardiaque après une chirurgie cardiaque, un choc septique ou une hypertension pulmonaire. Les posologies habituelles étaient une dose de charge de 50 à 75 mcg/kg administrée sur une période de 30 à 60 minutes, suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 0,25 à 0,75 mcg/kg/min pendant une période de maximum 35 heures. Au cours de ces études, la milrinone a induit une augmentation du débit cardiaque, une diminution de la pression de remplissage cardiaque ainsi qu'une réduction de la résistance vasculaire pulmonaire et systémique s'accompagnant de modifications minimales de la fréquence cardiaque et de la consommation myocardique en oxygène.

Les études évaluant une utilisation plus longue de milrinone sont insuffisantes pour recommander l'administration de milrinone pendant une période supérieure à 35 heures.

Certaines études ont évalué l'utilisation pédiatrique de milrinone chez des patients présentant un choc septique non hyperdynamique (Barton et al. 1996 ; Lindsay et al. 1998) ; l'effet de la milrinone sur l'hypertension pulmonaire après pontage de réparation d'une tétralogie de Fallot (Chu et al. 2000) ; l'effet combiné de l'oxyde nitrique et de la milrinone sur la circulation pulmonaire après une procédure de type Fontan (Cai et al. 2008).

Les résultats de ces études ne sont pas concluants. Il est donc impossible de recommander l'utilisation de milrinone dans ces indications.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Distribution

Après injection par voie intraveineuse d'un bolus de 12,5 à 125 mcg de milrinone par kg à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution était de 0,38 l/kg avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 2,3 heures et une clairance de 0,13 l/kg/h. Après perfusion intraveineuse de 0,20 à 0,70 mcg/kg/h en cas d'insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution était d'environ 0,45 l/kg, la demi-vie d'élimination terminale moyenne de 2,4 heures et la clairance de 0,14 l/kg/h.

Les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas proportionnels à la dose. Par contre, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps, après l'injection d'un bolus, était proportionnelle à la dose. Des doses orales de 2,5 à 15 mg de milrinone ont été administrées à des patients insuffisants cardiaques. Le volume de distribution apparent moyen atteignait 0,56 l/kg, la demi-vie d'élimination terminale moyenne 2,7 heures et la clairance apparente moyenne 0,16 l/kg/h. La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) moyenne après administration d'une dose de 10 mg était de 307 ng/ml.

### Linéarité/non-linéarité

La clairance, la demi-vie et le volume de distribution étaient indépendants de la dose, alors que la C<sub>max</sub> et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps présentaient une relation linéaire avec la dose. Après administration continue pendant trois mois, la pharmacocinétique ne présentait pas de changements.

La dialyse montre que la milrinone est liée à 70 % aux protéines plasmatiques.

### Élimination

Chez l'être humain, la principale voie d'excrétion est la voie urinaire (92 %). Des quantités beaucoup plus faibles sont retrouvées dans les fèces. Les principaux produits d'excrétion urinaire (exprimés en pourcentage du total retrouvé dans l'urine) sont : la milrinone inchangée (83 %), son métabolite inactif O-glucuronide (12 %), son métabolite N-oxyde (< 3 %), son métabolite carboxamide (< 3 %) et deux autres métabolites non identifiés (< 2 % chacun).

Chez les sujets en bonne santé, l'excrétion urinaire est rapide ; pendant les deux premières heures, environ 60 % de la dose administrée sont retrouvés dans l'urine, alors que 90 % de la dose administrée sont excrétés dans les huit heures. La clairance rénale moyenne de la

milrinone est d'environ 0,3 l/min, celle des métabolites étant même plus élevée, ce qui témoigne d'une excrétion active.

### **Population pédiatrique :**

La milrinone s'élimine plus rapidement chez les enfants que chez les adultes, mais les nourrissons présentent une clairance significativement plus faible que les enfants, et les nourrissons prématurés ont une clairance encore plus faible. En raison de cette clairance plus rapide que chez les adultes, les concentrations plasmatiques de la milrinone à l'état d'équilibre étaient plus faibles chez les enfants que chez les adultes. Dans la population pédiatrique ayant une fonction rénale normale, après une perfusion continue de 6 à 12 heures de 0,5 à 0,75 mcg/kg/min, les concentrations plasmatiques de milrinone à l'état d'équilibre étaient d'environ 100 à 300 ng/ml.

Chez des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants ayant subi une chirurgie à cœur ouvert, après une perfusion intraveineuse de 0,5 à 0,75 mcg/kg/min, la milrinone a un volume de distribution compris entre 0,35 et 0,9 litres/kg sans différence significative entre les groupes d'âge. Chez des nourrissons très prématurés, après une perfusion intraveineuse de 0,5 mcg/kg/min pour prévenir un outflow systémique faible après la naissance, la milrinone a un volume de distribution d'environ 0,5 litres/kg.

Plusieurs études pharmacocinétiques ont révélé que dans la population pédiatrique, la clairance augmente avec l'âge. Les nourrissons présentent une clairance significativement plus faible que les enfants (3,4 à 3,8 ml/kg/min contre 5,9 à 6,7 ml/kg/min). Chez les nouveau-nés, la clairance de la milrinone était d'environ 1,64 ml/kg/min et les nourrissons prématurés ont une clairance encore plus faible (0,64 ml/kg/min).

La milrinone a une demi-vie moyenne terminale de 2 à 4 heures chez les nourrissons et les enfants, et une demi-vie moyenne d'élimination terminale de 10 heures chez les nourrissons prématurés.

On a conclu que chez les patients pédiatriques, la dose optimale de milrinone pour obtenir des taux plasmatiques supérieurs au seuil d'efficacité pharmacodynamique semblait plus élevée que chez les adultes, mais que chez les prématurés, la dose optimale pour obtenir des taux plasmatiques supérieurs au seuil d'efficacité pharmacodynamique semblait plus faible que chez les enfants.

Persistance du canal artériel :

La milrinone s'élimine par excrétion rénale et a un volume de distribution se limitant à l'espace extracellulaire, ce qui suggère que la surcharge liquidienne et les modifications hémodynamiques associées à une persistance du canal artériel peuvent avoir un effet sur la distribution et l'excrétion de la milrinone (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.3).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

L'administration orale et intraveineuse de doses toxiques de **Corotrope** à des rats et des chiens s'est traduite par une dégénérescence et une fibrose myocardiques ainsi que par des

hémorragies endocardiques principalement localisées dans les muscles papillaires du ventricule gauche.

Des signes histomorphologiques manifestes d'altérations cardiaques chez des chiens beagle dont la fonction myocardique était normale (= animal-modèle sensible pour l'évaluation de la toxicité de cardiotoniques), ont été observés après administration par voie orale de 2 mg/kg/jour pendant 3 ou 12 mois. De même, des altérations histomorphologiques minimales ont été mises en évidence chez des chiens après perfusion intraveineuse de 2 mg/kg sur une période de 4 heures pendant 10 jours.

Des lésions coronariennes caractérisées par un oedème et une inflammation péri-artériels n'ont été observées que chez des chiens. Les altérations myocardiques et endocardiques étaient comparables à celles constatées avec des bêtamimétiques, tels que l'isoprénaline, alors que les altérations vasculaires étaient comparables à celles provoquées par le minoxidil et l'hydralazine.

En ce qui concerne la pathologie mentionnée ci-dessus, qui a été observée chez des chiens, d'autres altérations ont été constatées après administration concomitante par voie orale de **Corotrope** et de warfarine, de captopril ou de nifédipine. Dans des études toxicologiques sur animaux aucun effet secondaire cliniquement significatif n'a toutefois été observé lorsqu'aux doses cliniques normales recommandées pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (jusqu'à 1,13 mg/kg par jour), **Corotrope** était administré seul ou en association avec d'autres médicaments. Bien que le Chinese Hamster Ovary Chromosome Aberration Assay fut positif en présence d'un système d'activation métabolique, les résultats du Ames Test, du Mouse Lymphoma Assay, du Micronucleus Test et de la Rat Bone Marrow Metaphase Analysis in vivo ont mis en évidence l'absence de pouvoir mutagène ou clastogène.

#### *Jeunes animaux :*

Une étude préclinique a été réalisée pour clarifier les effets dilatateurs des inhibiteurs de la PDE 3 sur le canal artériel chez des jeunes rats proches du terme ainsi que leurs effets différentiels chez des fœtus de rats proches du terme et en pré-terme. La dilatation postnatale du canal artériel induite par la milrinone a été étudiée avec trois doses (10, 1 et 0,1mg/kg). Les effets dilatateurs de la milrinone sur le canal artériel fœtal en constriction induite par l'indométacine ont été étudiés en cas d'administration simultanée de milrinone (10, 1 et 0,1mg/kg) et d'indométacine (10 mg/kg) à la ratte au J21 (proche du terme) et au J19 (pré-terme). Cette étude in vivo a révélé que la milrinone induit une dilatation dose-dépendante du canal artériel en constriction au stade fœtal et postnatal. Les effets dilatateurs étaient plus puissants en cas d'injection juste après la naissance qu'en cas d'injection 1 heure après la naissance. De plus, l'étude a révélé que le canal artériel non mature est plus sensible à la milrinone que le canal artériel mature (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.2).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Acide lactique – Glucose anhydre – Hydroxyde de sodium – Eau pour préparations injectables.

## 6.2. Incompatibilités

**Corotrope** injectable est incompatible avec le furosémide ou le bumétanide. Lorsque le furosémide ou le bumétanide est ajouté directement à la perfusion de **Corotrope**, une réaction chimique se produit avec formation d'un précipité. Pour cette raison, le furosemide ou la bumétanide ne peuvent pas être administrés dans les lignes I.V. contenant du lactate de milrinone.

Comme diluant, on peut utiliser soit une solution saline physiologique à 0,45 ou 0,9 %, soit une solution de glucose à 5 %. Une solution de bicarbonate de soude pour infusion I.V. ne peut pas être utilisée.

## 6.3. Durée de conservation

3 ans.

La date de péremption exprimée en mois/année figure sur l'emballage après les lettres "EX".  
Le produit est périmé le dernier jour du mois indiqué.

## 6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15-25°C).

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ampoules de 10 ml par emballage.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement et ne peuvent pas être utilisés s'ils présentent des impuretés ou des changements de couleur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
1831 Diegem  
Belgique

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE147341

LU : 2008019615 – numéro national : 0149735 (10 ampoules)

Sur prescription médicale.

Cette spécialité est réservée exclusivement à l'usage hospitalier.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18/05/1989.

Date de dernier renouvellement : 09/11/2007.

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

12/2024

Date d'approbation : 01/2025