

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MILRINONE STRAGEN 1mg/ml, solution injectable

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Milrinone ..... 1 mg

Pour 1 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution transparente, incolore à jaune pâle.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive.

Dans la population pédiatrique, MILRINONE STRAGEN est indiqué pour le traitement à court terme (jusqu'à 35 heures) de l'insuffisance cardiaque congestive sévère ne répondant pas aux traitements au long cours conventionnels (glucosides, diurétiques, vasodilatateurs et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)), et pour le traitement à court terme (jusqu'à 35 heures) des enfants souffrant d'une insuffisance cardiaque, incluant les états de bas débit cardiaque, après une chirurgie cardiaque.

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

###### Posologie et mode d'administration :

Voie intraveineuse.

L'utilisation de la milrinone injectable ne pourra être envisagée que chez des patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs et soumis à un contrôle continu hémodynamique.

La milrinone intraveineuse peut être administrée pure ou diluée. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La perfusion de milrinone sera établie à l'aide d'une pompe à débit constant reliée à une aiguille ou à un cathéter placé dans une veine aussi grosse que possible.

Le traitement par la milrinone intraveineuse débutera d'abord par une dose de charge de 50 microgrammes/kg en 10 mn environ, suivie d'une perfusion continue de 0,375 à 0,750 microgrammes/kg/mn.

La posologie sera ajustée de façon à obtenir un effet hémodynamique maximum sans toutefois dépasser une dose totale de 1,13 mg/kg/jour.

La durée du traitement réalisée au cours des essais a été de 48 heures.

###### Population pédiatrique :

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

- dose de charge intraveineuse : 50 à 75 µg/kg administrée sur 30 à 60 minutes ;
- perfusion continue intraveineuse : à initier sur la base de la réponse hémodynamique et la survenue possible d'effets indésirables entre 0,25 à 0,75 µg/kg/min sur une période de temps allant jusqu'à 35 heures.

Dans les études cliniques du syndrome de bas débit cardiaque chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans après une chirurgie correctrice d'une maladie cardiaque congénitale, une dose de charge de 75 µg/kg sur 60 minutes suivie par une perfusion de 0,75 µg/kg/min pendant 35 heures réduisent significativement le risque de développement de syndrome de bas débit cardiaque.

Les résultats des études de pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2) ont été pris en considération.

Insuffisance rénale :

Du fait du manque de données, l'utilisation de MILRINONE STRAGEN n'est pas recommandée dans la population pédiatrique souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations).

Persistance du canal artériel :

Chez les prématurés et les enfants à terme à risque de/ou souffrant de persistance du canal artériel, il est nécessaire d'évaluer le besoin thérapeutique en fonction des risques potentiels si l'utilisation de MILRINONE STRAGEN est envisagée (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.2 et 5.3).

**Ajustement posologique chez les insuffisants rénaux :**

Un ajustement posologique est nécessaire. L'ajustement posologique chez les insuffisants rénaux est basé sur des données obtenues avec des patients présentant une insuffisance rénale, sans insuffisance cardiaque congestive, qui montrent une augmentation significative de la demi-vie d'élimination terminale de la milrinone. La dose de charge n'est pas affectée, mais une diminution de la dose d'entretien peut être nécessaire en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale (fonction de la clairance de la créatinine) (voir tableau ci-dessous).

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

**4.3. Contre-indications**

La milrinone est contre-indiquée :

- chez les sujets présentant une hypersensibilité à la milrinone ou à l'un des excipients ;
- en cas d'hypovolémie sévère.

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

**Mises en garde**

Une surveillance attentive doit être maintenue pendant le traitement par la milrinone incluant le contrôle de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de l'état clinique, de l'électrocardiogramme, de l'équilibre hydroélectrolytique et de la fonction rénale (c'est-à-dire créatinine sérique).

Chez les patients avec une maladie aortique obstructive grave ou une maladie des valves pulmonaires, ou une sténose hypertrophique subaortique, la milrinone ne doit pas être utilisée à la place d'une chirurgie de secours d'une obstruction. Comme avec d'autres médicaments inotropes, vasodilatateurs, la milrinone peut aggraver l'obstruction de sortie dans ces conditions.

L'utilisation d'inotrope positif tel que la milrinone en phase aiguë suivant un infarctus du myocarde peut mener à une augmentation non voulue de la consommation d'oxygène myocardiale (MVO<sub>2</sub>). Une prudence accrue est nécessaire chez les patients en phase aiguë de l'infarctus du myocarde bien que la milrinone n'augmente pas la MVO<sub>2</sub> chez des patients avec une insuffisance cardiaque chronique.

## **Précautions d'emploi**

L'activité vasodilatatrice de la milrinone peut provoquer une hypotension, il faut donc être prudent lorsque la milrinone est administrée à des patients souffrant d'hypotension avant le traitement. Chez les patients présentant une diminution importante de la pression artérielle pendant le traitement par la milrinone, la perfusion devra être arrêtée jusqu'au retour à la normale, puis reprise à un débit plus faible si nécessaire.

Patients à risque élevé de troubles du rythme : des arythmies supraventriculaires et ventriculaires ont été observées chez ce type de patients. Chez quelques patients, une augmentation de l'ectopie ventriculaire incluant une tachycardie ventriculaire temporaire a été rapportée. Comme le potentiel d'arythmies, déjà répandu en cas d'insuffisance cardiaque, peut être augmenté par de nombreux médicaments ou des associations de médicaments, les patients recevant de la milrinone doivent être surveillés de près pendant la perfusion.

Patients en insuffisance cardiaque : le risque d'arythmie peut être accentué par de nombreux médicaments ou associations de médicaments.

Patients avec un flutter ou une fibrillation : il y a une possibilité d'augmentation du taux de réponse ventriculaire chez les patients avec un flutter ou une fibrillation. Chez ces patients, une digitalisation antérieure ou un traitement avec d'autres agents prolongeant la conduction auriculo-ventriculaire doit être considérée puisque la milrinone produit une légère augmentation de la conduction du nœud A-V.

Patients ayant reçu un traitement diurétique intensif antérieur suspecté d'avoir diminué significativement la pression de remplissage cardiaque ou d'avoir modifié l'équilibre hydroélectrique en particulier la kaliémie : la milrinone doit être administrée avec prudence et sous contrôle continu de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et des symptômes cliniques. L'équilibre hydroélectrolytique et la créatininémie devront être soigneusement surveillés durant le traitement. En cas d'insuffisance rénale, une majoration de la demi-vie de la milrinone a été mise en évidence.

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'arythmie chez les patients digitalisés ; il faudra donc, avant ou pendant le traitement par la milrinone injectable, corriger l'hypokaliémie par un supplément en potassium.

Une diminution du taux d'hémoglobine, incluant une anémie, se produit souvent en cas d'insuffisance cardiaque. Du fait du risque de thrombocytopénie ou d'anémie sous MILRINONE STRAGEN, une surveillance attentive des paramètres de laboratoire correspondants est nécessaire chez les patients présentant une diminution du taux de plaquettes ou de l'hémoglobine.

Il n'y a pas d'expérience d'essais contrôlés avec des perfusions de milrinone de plus de 48 heures.

Des cas de réactions au point d'injection ont été rapportés au cours des traitements par la milrinone IV (voir rubrique 4.8). Par conséquent, une surveillance attentive du point d'injection devra être assurée pour éviter tout risque d'extravasation.

Sujets âgés : des études de pharmacocinétique contrôlées n'ont pas montré de changement dans la pharmacocinétique de la personne âgée.

### Population pédiatrique :

Les informations suivantes doivent être considérées en plus des mises en garde spéciales et des précautions d'emploi décrites pour les adultes :

Chez les nouveau-nés, après une chirurgie à cœur ouvert pendant un traitement par MILRINONE STRAGEN, les paramètres suivants doivent être surveillés :

- fréquence et rythme cardiaques ;
- pression artérielle systémique par l'intermédiaire d'un cathéter artériel ombilical ou d'un cathéter périphérique ;
- pression veineuse centrale ;
- index cardiaque ;
- débit cardiaque ;
- résistance vasculaire systémique ;
- pression artérielle pulmonaire ;
- pression atriale.

Les valeurs de laboratoires qui doivent être contrôlées sont le taux de plaquettes, le taux de potassium sérique, la fonction hépatique, et la fonction rénale. La fréquence de la surveillance est déterminée en fonction des valeurs de base. De plus, il est nécessaire d'évaluer la réponse du nouveau-né aux changements de traitement.

Les données de la littérature ont montré que dans la population pédiatrique souffrant d'insuffisance rénale, il existe des troubles marqués de la clairance de la milrinone, et des effets indésirables cliniquement significatifs. Cependant, le niveau de clairance de la créatinine dans la population pédiatrique à partir duquel les doses doivent être ajustées n'est pas établi. Par conséquent l'utilisation de la milrinone n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

Dans la population pédiatrique, la milrinone doit être initiée seulement si le patient est hémodynamiquement stable.

Une attention particulière doit être portée chez les nouveau-nés présentant des facteurs de risque d'hémorragie intraventriculaire (c'est-à-dire chez les prématurés et les faibles poids de naissance) puisque la milrinone peut induire une thrombocytopénie. Dans les études cliniques réalisées dans la population pédiatrique, le risque de thrombocytopénie augmente significativement avec la durée de perfusion. Les données cliniques suggèrent que les thrombocytopénies induites par la milrinone sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (voir rubrique 4.8).

Dans les études cliniques, la milrinone semble ralentir la fermeture du canal artériel dans la population pédiatrique. Par conséquent, chez les prématurés et les enfants à terme à risque de/ou souffrant de persistance du canal artériel, il est nécessaire d'évaluer le besoin thérapeutique en fonction des risques potentiels si l'utilisation de MILRINONE STRAGEN est envisagée (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.2 et 5.3).

Insuffisance rénale sévère : Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, une adaptation posologique est requise (voir rubrique 4.2).

Compte-tenu du mode d'administration par voie IV, l'utilisation de ce médicament n'est pas déconseillée en cas d'intolérance au glucose.

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**

Aucune interaction n'a été observée avec les thérapeutiques suivantes: glycosides digitaliques, anti-arythmiques, alpha-bloquants, dérivés nitrés, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, anti-coagulants, benzodiazépines, insuline, sels de potassium.

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

Bien que les données obtenues après administration orale n'aient pas révélé d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez l'animal la milrinone ne sera utilisée au cours de la grossesse ou en période d'allaitement que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru.

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

Aucune étude sur les effets de la milrinone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables ont été classés par système - organe et par fréquence selon les conventions suivantes: Très fréquemment ( $\geq 1/10$ ); fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquemment ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rarement ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); très rarement ( $< 1/10.000$ ).

##### **Troubles cardiovasculaires :**

Fréquemment :

- arythmies supraventriculaires ;
- arythmies ventriculaires: extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires (soutenues ou non) ;
- hypotension.

Peu fréquemment :

- fibrillation ventriculaire, angine de poitrine, douleur dans la poitrine ;

Très rarement :

- torsades de pointes.

L'incidence des arythmies supraventriculaires et ventriculaires n'a pas été reliée à la posologie ou à la concentration plasmatique de milrinone. Les arythmies menaçant le pronostic vital sont souvent associées à des facteurs de risque tels qu'une arythmie pré-existante, des anomalies métaboliques (ex: hypokaliémie), des concentrations plasmatiques anormales de digoxine ou la mise en place d'un cathéter.

Les données cliniques suggèrent que les arythmies induites par la milrinone sont moins fréquentes chez les enfants que chez les adultes.

#### **Troubles hématologiques :**

Peu fréquemment : thrombocytopénie\*.

Fréquence inconnue : diminution des globules rouges et/ou des concentrations en hémoglobine.

\* Chez les nourrissons et les enfants, le risque de thrombocytopénie est significativement augmenté en fonction de la durée de perfusion. Les données cliniques suggèrent que les thrombocytopénies induites par la milrinone sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (voir rubrique 4.4).

#### **Troubles du système nerveux :**

Fréquemment : céphalées, de sévérité habituellement légère à modérée.

Peu fréquemment : tremblements.

#### **Troubles cutanés :**

Très rarement : éruptions cutanées.

#### **Troubles généraux :**

Très rarement : réactions au point d'injection.

#### **Troubles du système immunitaire :**

Très rarement : choc anaphylactique.

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

Peu fréquemment : hypokaliémie.

#### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

Très rarement : bronchospasme.

#### **Troubles hépatobiliaires :**

Peu fréquemment : anomalies des tests de la fonction hépatique.

#### **Affections du rein et des voies urinaires**

Fréquence inconnue : insuffisance rénale suite à une hypotension.

#### **Population pédiatrique :**

##### *Troubles du système nerveux :*

Fréquence inconnue : hémorragie intraventriculaire (voir rubrique 4.4).

##### *Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :*

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

\*\*\* Les conséquences critiques de la persistance du canal artériel sont associées à la surcharge pulmonaire, qui entraîne un œdème pulmonaire et une hémorragie, et la diminution de la perfusion des organes, qui entraîne une hémorragie intraventriculaire et une entérocolite nécrosante potentiellement fatale, selon les données de la littérature.

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

## **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

### **4.9. Surdosage**

De fortes doses de milrinone peuvent provoquer une hypotension et une arythmie cardiaque. Dans de telles circonstances, l'administration de la milrinone devra être interrompue jusqu'à stabilisation de l'état du patient.

Il n'existe pas d'antidote connu de la milrinone. Des mesures générales d'assistance circulatoire devront être mises en place.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Stimulants cardiaques (C : système cardiovasculaire), code ATC : C01CE02.**

La milrinone est une molécule originale associant des propriétés inotropes positives et une action vasodilatatrice directe. Sa structure et son mode d'action diffèrent de ceux des glucosides digitaliques et des catécholamines.

Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé ; les résultats expérimentaux montrent que la milrinone n'est pas un agoniste bêta-adrénergique et qu'elle n'inhibe pas l'activité de l'adénosine triphosphatase sodium-potassium ; elle inhibe l'AMPc phosphodiesterase et augmente le flux de calcium intracellulaire sans modifier les échanges transmembranaires  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ .

Chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive, la milrinone améliore de façon rapide et significative le débit cardiaque, la pression capillaire pulmonaire, ainsi que les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires sans augmentation significative de la fréquence cardiaque ou de la consommation d'oxygène par le myocarde.

L'effet vasodilatateur de la milrinone, dû à son action myorelaxante directe sur le muscle lisse vasculaire, entraîne une diminution de la précharge et de la post charge.

Dans ses conditions habituelles de prescription, la milrinone augmente le débit cardiaque de l'ordre de 25 à 40 % sans augmentation notable de la fréquence cardiaque ; la pression capillaire pulmonaire diminue dans les mêmes proportions et les résistances périphériques s'abaissent de 15 % à 30 %.

Après administration intraveineuse de milrinone, l'effet thérapeutique apparaît en 5 à 15 min et l'amélioration des paramètres hémodynamiques se maintient tout au long de la perfusion intraveineuse continue.

L'activité se maintient lorsqu'on répète les injections intraveineuses de milrinone et il n'a pas été mis en évidence de tachyphylaxie durant des périodes courtes (inférieures à 48 heures).

La milrinone est efficace chez les sujets digitalisés et elle n'entraîne pas de signes de toxicité digitalique. En cas de flutter ou de fibrillation auriculaire, la milrinone pourrait parfois augmenter la fréquence ventriculaire en raison de la facilitation modérée de la conduction auriculo-ventriculaire qu'elle produit ; dans ce cas, un traitement préliminaire par la digitaline peut être envisagé.

### **Population pédiatrique**

Une revue de la littérature a identifié des études cliniques incluant des patients traités pour un syndrome de bas débit cardiaque après une chirurgie cardiaque, un choc septique ou une hypertension pulmonaire. Les doses usuelles étaient une dose de charge de 50 à 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  administrée sur 30 à 60 minutes suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 0,25 à 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  sur une période de temps allant jusqu'à 35 heures. Dans ces études, la milrinone a provoqué une augmentation du débit cardiaque, une diminution dans la pression de remplissage cardiaque, et une diminution dans la résistance pulmonaire systémique et pulmonaire, avec des modifications minimales au niveau de la fréquence cardiaque et la consommation d'oxygène myocardique.

Les études concernant l'utilisation à long terme de milrinone ne sont pas suffisantes pour recommander une administration de la milrinone sur une période de temps de plus de 35 heures.

Quelques études ont exploré l'utilisation pédiatrique de la milrinone chez des patients avec choc septique non hyperdynamique (Barton et al., 1996 ; Lindsay et al., 1998) ; l'effet de la milrinone sur l'hypertension pulmonaire post-pontage après 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. Par conséquent, l'utilisation de la milrinone dans ces indications n'est pas recommandée.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration d'un bolus intraveineux de 12,5 à 125 µg/kg chez le patient en insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution de la milrinone est 0,38 l/kg, la demi-vie 2,3 h et la clairance 0,13 l/kg/h.

Après administration d'une perfusion de 0,20 à 0,70 µg/kg/min, le volume de distribution de la milrinone est d'environ 0,45 l/kg, la demi-vie d'élimination 2,4 h et la clairance 0,14 l/kg/h.

70 % de la milrinone sont liés aux protéines plasmatiques.

La voie principale d'élimination chez l'homme est la voie urinaire sous forme de milrinone inchangée (83 % des produits d'excrétion urinaire) et de son métabolite O-glucuronide (12 %). De très faibles quantités sont excrétées dans les fèces.

L'excrétion urinaire chez le sujet normal est rapide, 60 % de la dose sont retrouvés dans les urines de 0 à 2 heures suivant l'administration et 90 % dans les urines de 0 à 8 heures. La clairance rénale de la milrinone est d'environ 0,3 l/min indiquant une sécrétion active.

Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, il y a une augmentation de la demi-vie d'élimination de la milrinone : il pourra donc être nécessaire de diminuer les doses de milrinone chez de tels sujets (voir rubrique 4.2).

### **Population pédiatrique**

La milrinone est éliminée plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte, mais les nourrissons ont une clairance significativement plus basse que les enfants, et les prématurés encore plus. Du fait de cette clairance plus rapide par rapport à l'adulte, les concentrations plasmatiques à l'équilibre de la milrinone sont plus basses chez l'enfant que chez l'adulte. Dans la population pédiatrique ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques de la milrinone à l'équilibre après 6 à 12 heures de perfusion continue de 0,5 à 0,75 µg/kg/min sont autour de 100 à 300 ng/ml.

Après une perfusion intraveineuse de 0,5 à 0,75 µg/kg/min chez des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants ayant subi une chirurgie à cœur ouvert, le volume de distribution de la milrinone est de 0,35 à 0,9 litres/kg sans différence significative entre les différents groupes d'âge. Après une perfusion intraveineuse de 0,5 µg/kg/min chez des prématurés pour prévenir un faible écoulement systémique après la naissance, le volume de distribution de la milrinone est d'environ 0,5 litres/kg.

Plusieurs études pharmacocinétiques ont montré que, dans la population pédiatrique, l'augmentation de la clairance augmente avec l'âge. Les nourrissons ont une clairance significativement plus basse que les enfants (3,4 à 3,8 ml/kg/min versus 5,9 à 6,7 ml/kg/min). La clairance de la milrinone est d'environ 1,64 ml/kg/min chez les nouveau-nés, et est même plus basse chez les prématurés (0,64 ml/kg/min).

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

On peut en conclure que la dose optimale de milrinone dans la population pédiatrique nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques au-dessus du seuil d'efficacité pharmacodynamique semble plus élevée que chez les adultes, mais qu'elle semble plus basse chez les prématurés que chez les enfants.

### **Persistance du canal artériel :**

La milrinone a une élimination rénale et un volume de distribution restreint à l'espace extracellulaire, ce qui signifie que la surcharge en fluides et les changements hémodynamiques associés à la persistance

du canal artériel peuvent avoir un effet sur la distribution et l'élimination de la milrinone (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.3).

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

#### Animaux juvéniles :

Une étude préclinique a été réalisée pour comparer les effets vasodilatateurs des inhibiteurs de la phosphodiesterase 3 sur le canal artériel de bébés rats nés proches du terme, de fœtus de rats proches du terme et de prématurés. La dilatation post-natale du canal artériel par la milrinone a été étudiée avec 3 doses (10, 1 et 0,1 mg/kg). Les effets vasodilatateurs de la milrinone sur le canal artériel fœtal en vasoconstriction induite par l'indométacine ont été étudiés par administration simultanée de milrinone (10, 1 et 0,1 mg/kg) et d'indométacine (10 mg/kg) à la rate au jour 21 (proche du terme) et au jour 19 (pré terme). Cette étude *in vivo* a montré que la milrinone induit une dilatation dose-dépendante du canal artériel fœtal et post-natal en vasoconstriction. Les effets vasodilatateurs ont été plus importants lorsque l'injection a été faite immédiatement après la naissance plutôt qu'une heure après la naissance. De plus, l'étude a montré que le canal artériel des prématurés est plus sensible à la milrinone que le canal artériel des bébés rats à terme (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**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés en 6.6.

### **6.3. Durée de conservation**

Avant ouverture : 3 ans.

Après dilution : après dilution dans une solution de NaCl 0,45%, de NaCl 0,9%, de glucose à 5% ou de Ringer lactate, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 72 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

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

Ampoule (verre) de 10 ml. Boîte de 10.

Ampoule (verre) de 20 ml. Boîte de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

La solution pour perfusion diluée de la manière recommandée dans une solution de NaCl 0,45%, de NaCl 0,9%, du glucose à 5% ou de Ringer lactate doit être fraîchement préparée juste avant utilisation.

Les médicaments pour administration parentérale doivent être examinés visuellement et ne doivent pas être utilisés si l'on constate la présence de particules en suspension ou d'anomalies de coloration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.



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

### **STRAGEN FRANCE**

30 RUE EDOUARD NIEUPORT  
69008 LYON

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 550 164 9 6 : Ampoule (verre) de 10 mL. Boîte de 10.
- 34009 550 165 4 0 : Ampoule (verre) de 20 mL. Boîte de 10.

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

Date de première autorisation : 04/02/2016

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

28/07/2020

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.