

哌明克注射劑

PRIMACOR IV Injection

sanofi aventis

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第021128號

【性狀】

PRIMACOR，為milrinone lactate injection之商品名，為新的bipyridine類之影響心肌收縮力/血管擴張的製劑(inotropic/vasodilator agents)且有抑制phosphodiesterase的作用；其作用機轉不同於digitalis glycosides或catecholamines。PRIMACOR(milrinone lactate)的化學名為1,6-dihydro-2-methyl-6-oxo-[3,4-(bipyridine)-5 carbonitrile lactate，其結構如下：



Milrinone 乃灰白色到黃褐色的結晶化合物，分子量為211.2，化學式為C₁₂H₉N₃O₃。微溶於甲醇，極微溶於氯仿和水。因為是乳酸鹽，它的水溶液穩定，呈無色到白黃色。PRIMACOR 乃為milrinone 乳酸鹽的滅菌溶液，供注射或靜脈點滴使用。

單一劑量的滅菌的小瓶裝：10公撮的單一劑量小瓶，每公撮(mL)含milrinone lactate 相當於1mg milrinone，以及47mg USP規格的Dextrose Anhydrous 和USP規格的注射用水。PRIMACOR的pH值用乳酸或氫氧化鈉調整為3.2-4.0之間，乳酸的總濃度介於0.95mg/mL-1.29mg/mL之間，對於以靜脈點滴使用PRIMACOR的病人，應事先稀釋之。

【臨床藥理學】

PRIMACOR 是一增強心肌收縮力(positive inotrope)和血管擴張劑，和digitalis glycosides或catecholamines的構造和作用機轉不同，PRIMACOR 少有影響心跳速率的作用。

PRIMACOR 在適當的影響心肌收縮力和血管擴張的濃度下，是心肌和血管肌肉的peak III cAMP phosphodiesterase isozyme的選擇性抑制劑。此抑制作用乃和與cAMP有關的心肌細胞內游離鈣離子的增加和心肌收縮力增加，以及和血管肌肉內與cAMP有關的收縮性蛋白質磷酸化和血管肌肉放鬆是一致的。其他實驗亦證明PRIMACOR 不屬於乙型腎上腺素協同劑(beta-adrenergic agonist)，亦和digitalis glycoside的抑制sodium-potassium adenosine triphosphatase活性的作用相異。

臨床研究顯示充血性心衰竭的病人使用PRIMACOR 會產生與劑量和血漿濃度增加相關的急速左心室壓力增強。而對正常人的研究顯示PRIMACOR 會增加左心室壓力範圍關係之斜率，顯示此藥有直接影響心肌收縮力的作用。PRIMACOR 亦會對充血性心衰竭的病人產生與劑量和血漿濃度增加相關的前臂血流量增加，此乃顯示本藥品之直接動脈血管擴張作用。

在血漿濃度100ng/ml到300ng/ml之間，milrinone 的療效範圍可觀察到增強心肌收縮力和血管擴張的作用。

除了會增加心肌收縮力，PRIMACOR 亦能改善舒張期的功能，此可由改善左心室舒張期的放鬆情形顯示之。

直接靜脈注射給與milrinone 亦有超過1600位慢性心衰竭、心臟手術引起的心衰竭、心肌梗塞引起的心衰竭病人進行臨床試驗評估，總死亡人數(無論在治療中或治療後(24小時內)發生者)為15，低於0.9%，極少數的死亡者被認為和藥品有關。

【藥動學】

靜脈注射12.5mcg/kg到125mcg/kg於充血性心衰竭病人，PRIMACOR 的分佈體積為0.38 liters/kg，平均末端排除半衰期(terminal elimination half-life)為2.3小時，廓清率(clearance)為0.13 liters/kg/hr。對充血性心衰竭病人靜脈輸入0.2mcg/kg/min到0.7mcg/kg/min，本藥品分佈體積約為0.45 liters/kg，平均末端排除半衰期為2.4小時，廓清率為0.14 liters/kg/hr。這些藥動學參數和劑量無關，而注射後血漿濃度和時間的曲線下面積和劑量相關。

PRIMACOR(用平衡透析)約70%和人體血漿蛋白結合。PRIMACOR 在人體主要經由尿液排泄。人體口服PRIMACOR 的主要的尿排出物為milrinone(83%)和其O-glucuronide代謝物(12%)。正常人服藥後經由尿液排出速率很快，給藥後2小時內尿中約可回收60%的藥量；給藥後8小時內尿中約可回收90%的藥量。PRIMACOR 平均腎廓清率約為0.3 liters/min，顯示腎臟有主動分泌作用(active secretion)。

【藥效學】

對因心肌功能減低而導致心衰竭的病人，PRIMACOR 能快速的產生相對的劑量及血中濃度，來增加心輸出量以及降低肺毛細管楔壓(pulmonary capillary wedge pressure)和血管阻力，並伴隨輕度到中度的心跳增加，而不會增加心肌耗氧量，在一項沒有對照組的試驗中，使用PRIMACOR 注射治療期間的血液藥效學改善會伴隨臨床症狀的改善，但PRIMACOR 的此項能力尚未在有對照組的臨床試驗中進行評估。大部份人在開始治療5到15分鐘即可感覺到血液藥效功能的改善。

對充血性心衰竭病人的研究，給予PRIMACOR 起始劑量(loading dose)及維持輸注劑量分別在37.5mcg/kg/0.375mcg/kg/min，50mcg/kg/0.50mcg/kg/min和75mcg/kg/0.75mcg/kg/min時能明顯增加心臟指標(cardiac index) 25%，38%和42%。在上述同樣的起始劑量及維持輸注劑量範圍，肺毛細管楔壓明顯下降20%，23%和36%，而全身血管阻力減少17%，21%和37%。

心跳速率通常不變(分別增加3%，3%和10%)。平均動脈壓在較低的兩個劑量範圍降低達5%，但在最高劑量下降達17%。衡量病人的48小時的血液藥效學功能改善情形，並無連續注射後療效減速的效應(tachyphylaxis)，且少數病人連續輸入PRIMACOR 達72小時也無tachyphylaxis效應發生。治療時須視病人反應而定。

PRIMACOR 對使用毛地黃的病人具極佳之增強心肌收縮力的作用，且不會引起配醣體的毒性反應。理論上，在心房撲動/纖維顫動(atrial flutter/fibrillation)的病人，因為PRIMACOR 能加強AV 實傳導，其可能增加心室反應速率。在這種情況下，在注射PRIMACOR 之前應先使用毛地黃治療。

充血性心臟疾病患者可觀察到左心室功能的改善。這些症狀改善不會引起心臟缺血的症狀或心臟缺血的心電圖徵兆。

以0.50mcg/kg/min 持續輸注約6到12小時，milrinone 的穩定狀態的血漿濃度約為200ng/ml。PRIMACOR 對心輸出量及肺毛細管楔壓的最佳作用見於血漿濃度150ng/ml到250ng/ml的範圍內。

【適應症】

充血性心衰竭的短期療法。

【說明】

PRIMACOR 適用於充血性心衰竭的短期靜脈輸入治療。

在某些病人注射和口服PRIMACOR，會出現心室異位(ventricular ectopy)，包括非持續性心室跳動過速。應嚴密監測使用PRIMACOR 輸注的病人。

【禁忌】

PRIMACOR 禁用於對其過敏者。

【警語】

PRIMACOR 不論是口服或是靜脈輸注，長期(超過48小時)投予患有心衰竭的病人時，並不能顯示其安全性或有效性。一項針對1088位患有第三或第四級心衰竭病人所進行的多中心臨床試驗顯示，長期口服投予PRIMACOR，對於症狀並不能有所改善，而且會有增加住院及死亡的危險。在這項試驗中，第四級症狀的病人特別會出現具生命威脅性的心血管反應之風險。目前尚未證實，以長期持續或間歇性靜脈輸注方式投予PRIMACOR 不會出現相當的危險。

口服或靜脈輸注PRIMACOR，已顯示與心室性心律不整，包括非持續性心室跳動過速，發生頻率的增加有關。長期口服使用PRIMACOR 與增加猝死的危險是有關聯的。因此，病人在接受PRIMACOR 時，應伴隨嚴密的心電圖監控，以能及時監測出及處理心室性心律不整的發生。

【注意事項】

一般性

PRIMACOR 不應使用於嚴重主動脈阻塞或肺瓣膜病變以取代阻塞的手術治療。和其他增強心肌收縮劑一樣，本品可能會使肥厚性主動脈下狹窄的流出管道阻塞(out flow tract obstruction in hypertrophic subaortic stenosis)惡化。

上心室和心室性心律不整會出現在接受治療的高危險群病人。某些病人注射及口服PRIMACOR，可見心室異位(ventricular ectopy) 的增加，包括非持續性心室性心動過速。充血性心衰竭本身即存在發生心律不整的可能性，心律不整也可能會由於使用很多其它藥物或併用其它藥物而增加其發生率。病人輸注PRIMACOR 時應嚴密監測之。

PRIMACOR 會稍微縮短AV 實傳導時間，顯示對於未使用毛地黃治療的心房撲動/纖維顫動的病人其心室反應速率可能會增加。

PRIMACOR 治療期間，應嚴密監測血壓和心跳速率，當出現血壓嚴重下降時，須降低點滴速率或停止給藥。

如果先前使用利尿劑治療時懷疑會導致心充填壓力(cardiac filling pressure)的減少，PRIMACOR 給藥時應監測其血壓，心跳速率和臨床症狀。

急性心肌梗塞之使用

對心肌梗塞急性期的病人目前尚無臨床研究。除非這類藥品有更進一步的臨床經驗，否則不建議這類病人使用PRIMACOR。

實驗室檢驗

體液和電解質：使用PRIMACOR 期間，體液和電解質改變及腎臟功能皆須仔細監測。使用利尿來改善心輸出量者可能須減少利尿劑的劑量。因過度利尿造成鉀離子流失，可能會造成使用毛地黃的病人易發心律不整。因此，使用PRIMACOR 前或使用中，低鉀血症須補充鉀來矯正之。

藥物交互作用

PRIMACOR 和下列藥物併用時，有限的臨床資料顯示並無不良反應產生，包括：digitalis glycosides, lidocaine, quinidine, hydralazine, prazosin, isosorbide dinitrate, nitroglycerin, chlorthalidone, furosemide, hydrochlorothiazide, spironolactone, captopril, heparin, warfarin, diazepam, insulin and potassium supplements.

化學交互作用

當furosemide 注射入PRIMACOR 輸注管中會立即發生化學反應形成沉澱。因此，furosemide 不可加於含PRIMACOR 的輸液中。

致癌性、突變性、生育力障礙

小鼠(mice)口服PRIMACOR 劑量達40mg/kg/day(約50公斤成人口服劑量的

50倍)24個月，無證據顯示有致癌的可能性。大鼠(rats)口服PRIMACOR劑量達5mg/kg/day(約成人治療劑量的6倍)24個月或25mg/kg/day(約成人治療劑量30倍)18個月於雄鼠及20個月於雌鼠亦無證據顯示有致癌的可能性。雖然Chinese Hamster Ovary Chromosome Aberration Assay的測定因存在代謝活化系統而呈陽性反應，但從Ames Test, the Mouse Lymphoma Assay, the Micronucleus Test和鼠骨髓轉位期分析(in vivo Rat Bone Marrow Metaphase Analysis)的結果顯示並無致突變的可能。對大鼠(rats)生殖能力的研究顯示，PRIMACOR口服劑量達32mg/kg/day對雄鼠或雌鼠的生殖力皆無影響。

動物毒性

口服及注射PRIMACOR有毒劑量於大鼠(rat)和狗會造成心肌退化/纖維化和心內膜出血，主要影響左心室乳頭肌(left ventricular papillary muscles)。冠狀血管病灶的特徵為週邊動脈水腫及發炎，只見於狗。心肌/心內膜的變化和乙型腎上腺接受器協同劑(beta-adrenergic receptor agonists)，如isoproterenol所產生的變化類似，而所引起的血管變化則和minoxidil和hydralazine所引起的類似。對充血性心衰竭病人的建議臨床劑量範圍(最高1.13mg/kg/day)，在動物測試並無重大副作用發生。

懷孕用藥分類類別C (Pregnancy Category C)

懷孕的大鼠(rats)和兔子口服PRIMACOR劑量分別達40mg/kg/day和12mg/kg/day在器官形成期(organogenesis)並無出現致畸胎性的證據。雖然在兔子8mg/kg/day和12mg/kg/day(靜脈注射)的劑量，再吸收速率明顯增加，但PRIMACOR靜脈注射於懷孕大鼠劑量達3mg/kg/day(約最大臨床建議注射劑量2.5倍)或懷孕兔子劑量達12mg/kg/day皆無致畸胎性。對懷孕婦女並無適當和控制良好的研究，因此在懷孕期間，若欲使用本品須先斟酌利弊。

哺乳婦女

因不知其是否會自乳汁分泌出，哺乳婦女使用PRIMACOR須小心。

兒童

使用於兒童的安全和有效性尚未確立。

老年病人

對老年病人無特別劑量建議。90%病人使用PRIMACOR年齡在45到70歲間，平均年齡為61歲。所有年齡的病人在臨床上及統計學上均有明顯反應。年齡和副作用的發生無關。PRIMACOR的分佈和排除與年齡是否有關尚無可供對照之藥動學研究。

【副作用】

心臟血管作用

病人在Phase II 和Phase III 臨床試驗服用PRIMACOR，12.1%報告有心室心律不整；8.5%有心室異位；2.8%有非持續性心室心動過速，1%有持續性心室心跳過速和0.2%心室纖維顫動(有兩位病人出現不只一種型式之心律不整)。Holter記錄顯示有些病人注射PRIMACOR會增加心室異位，包括非持續性心室性心動過速。具生命危險性的心律不整不常見，且如出現時大都有某些潛在因素，如已存在之心律不整，代謝不正常(例如低鉀血症)，不正常的毛地黃(digoxin)血中濃度和某些有導管插管的病人。在電生理學研究顯示PRIMACOR不會產生誘發心律不整的作用。服用PRIMACOR的病人中曾有報告3.8%病人會發生上心室心律不整。而出現上心室心律不整或心室性心律不整和milrinone的血漿濃度或劑量無關。其他心臟血管副作用包括低血壓(2.9%)及狹心症 / 胸痛(1.2%)。

中樞神經作用

約有2.9%的服用PRIMACOR的病人被報告曾發生頭痛，通常為輕微到中等程度的頭痛。

其他作用

其他被報告的副作用，但並未確定和服用PRIMACOR有關，包括低鉀血症(0.6%)，顫抖(0.4%)及血小板減少症(0.4%)。目前有氣管痙攣和過敏性休克的不良反應報告。而在上市後有肝功能檢驗異常和皮膚相關(如起疹)的不良反應報告

【過量】

PRIMACOR可能會因其血管擴張作用造成低血壓。如發生低血壓時，須減少PRIMACOR的服用劑量，或暫時停藥直到病人狀況穩定為止。無特別之解毒劑，但須執行一般維持循環的措施。

【用量用法】

PRIMACOR根據下表之準則給予一起始劑量(loading dose)，再以維持劑量(maintenance dose)持續輸注之。

一起始劑量(loading dose)

50 mcg/kg；應緩慢給藥且總給藥時間應大於10分鐘

下列表格顯示不同體重病人的PRIMACOR起始劑量，起始劑量的單位為mL，起始劑量的濃度為1 mg/mL。

體重 (Kg)										
kg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
mL	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0

可稀釋起始劑量給藥，但若能稀釋到10或20mL的總體積(請參考維持劑量的稀釋劑部份)，可能較能簡化觀察到其注射速率。

維持劑量			
	輸注速率	每天劑量 (24小時)	
最少	0.375mcg/kg/min	0.59mg/kg	以持續靜脈
標準	0.50mcg/kg/min	0.77mg/kg	點滴輸注給藥
最大	0.75mcg/kg/min	1.13mg/kg	

小瓶裡的PRIMACOR應先稀釋再給藥，稀釋液可使用USP規格的0.45%氯化鈉注射液、0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液USP，下表為調製推薦的PRIMACOR靜脈點滴輸入濃度(100mcg/mL、150mcg/mL和200mcg/mL)所需的稀釋劑的量和調配完成的總量。

靜脈點滴輸入濃度 mcg/mL	PRIMACOR 1mg/mL (mL)	稀釋劑體積 (mL)	總體積 (mL)
100	10	90	100
100	20	180	200
150	10	56.7	66.7
150	20	113	133
200	10	40	50
200	20	80	100

此點滴輸注速率應視血液動力學和臨床反應作調整。病人應密切監測之。在對照的臨床研究中，大部分病人顯示血液效力學狀況改善的證據。為其心輸出量增加和肺毛細管楔壓降低。

注意：參照(腎障礙病人劑量的調整)。劑量可調整到最大血液動力學作用且不能超過1.13mg/kg/day。治療期長短須視病人反應而定。

病人的靜脈輸注PRIMACOR的維持劑量請參考下列三個表格。

濃度100µg/ml的PRIMACOR點滴輸注速率(mL/hr)

維持劑量 (mcg/kg/min)	體重 (kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0.375	6.8	9.0	11.3	13.5	15.8	18.0	20.3	22.5	24.8	27.0
0.400	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0	26.4	28.8
0.500	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0	33.0	36.0
0.600	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0	39.6	43.2
0.700	12.6	16.8	21.0	25.2	29.4	33.6	37.8	42.0	46.2	50.4
0.750	13.5	18.0	22.5	27.0	31.5	36.0	40.5	45.0	49.5	54.0

濃度150µg/ml的PRIMACOR點滴輸注速率(mL/hr)

維持劑量 (mcg/kg/min)	體重 (kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0.375	4.5	6.0	7.5	9.0	10.5	12.0	13.5	15.0	16.5	18.0
0.400	4.8	6.4	8.0	9.6	11.2	12.8	14.4	16.0	17.6	19.2
0.500	6.0	8.0	10.0	12.0	14.0	16.0	18.0	20.0	22.0	24.0
0.600	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0	26.4	28.8
0.700	8.4	11.2	14.0	16.8	19.6	22.4	25.2	28.0	30.8	33.6
0.750	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0	33.0	36.0

濃度200µg/ml的PRIMACOR點滴輸注速率(mL/hr)

維持劑量 (mcg/kg/min)	體重 (kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0.375	3.4	4.5	5.6	6.8	7.9	9.0	10.1	11.3	12.4	13.5
0.400	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0	13.2	14.4
0.500	4.5	6.0	7.5	9.0	10.5	12.0	13.5	15.0	16.5	18.0
0.600	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0	19.8	21.6
0.700	6.3	8.4	10.5	12.6	14.7	16.8	18.9	21.0	23.1	25.2
0.750	6.8	9.0	11.3	13.5	15.8	18.0	20.3	22.5	24.8	27.0

當持續給與PRIMACOR(milrinone lactate)點滴時，建議使用可校正的電子點滴計。

腎障礙病人劑量的調整

自嚴重腎障礙(creatinine clearance=0 到30ml/min)而無充血性心衰竭病人取得之資料顯示腎障礙會明顯增加PRIMACOR的末端排除半衰期(terminal elimination half-life)。腎障礙病人可能須降低點滴輸注速率。對有腎障礙臨床徵兆之病人，其建議點滴輸注速率如下表：

Creatinine Clearance (ml/min/1.73m ²)	Infusion Rate (mcg/kg/min)
5	0.20
10	0.23
20	0.28
30	0.33
40	0.38
50	0.43

【包裝及貯存】

10mL (1mg/mL)安瓿裝，單一劑量安瓿含有無色到白黃色的滅菌澄清溶液。每mL含milrinone lactate相當於1mg milrinone。請貯存於室溫(15°C到25°C)，避免冷凍。

製造廠：Sanofi Winthrop Industrie

6 Boulevard de l'Europe 21800 Quetigny France

公 司：SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, boulevard Romain Rolland 75014 PARIS France

藥 商：賽諾菲安萬特股份有限公司

台北市復興北路337號12,13,14樓