

“信東”沛能靜脈注射劑

Penem for I.V. Injection

本藥為廣效性乙-内醯胺(beta-lactam)類抗生素。

本藥含二種成分：(1) imipenem，係新型 beta-lactam 抗生素 thienamycins 之代表；(2) cilastatin sodium，其為阻斷 imipenem 被腎臟代謝之專一性抑制劑，以增加 imipenem 原型在泌尿道之濃度。

本藥中 cilastatin 及 imipenem 之重量比為 1：1。

imipenem 所屬之 thienamycin 抗生素，以其殺菌活性之強效範圍較任何已研究過之抗生素為廣而著稱。

【**微生物學**】

本藥為強效之細菌細胞壁合或抑制劑，可有效地殺死(bactericidal)大多數之病原菌－革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌、嗜氧菌及厭氧菌。

本藥不但和新型 cephalosporins 及 penicillins 類一樣對革蘭氏陰性菌具有強效，其亦兼有如早期狹效性 beta-lactam 類抗生素對革蘭氏陽性菌之強效性。本藥之殺菌範圍包括一些易對其他抗生素產生抗藥性之病原菌，如 *Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus faecalis* 及 *Bacteroides fragilis*。

本藥對細菌所生之 beta-lactamase 有抵抗力，因此可以有效地對抗對大多數 beta-lactam 類抗生素先天具有抗藥性之病原菌，如 *Pseudomonas aeruginosa*，*Serratia* 屬，*Enterobacter* 屬。

本藥之殺菌範圍比較任何已研究過之抗生素為廣，幾乎包括所有臨床之上之各種病原菌，本藥在體外之有效抗菌範圍包括：

Gram(-)嗜氧菌：

Achromobacter 屬、*Acinetobacter* 屬(前稱 *Mima-Herellea*)、*Aeromonas hydrophila*、*Alcaligenes* 屬、*Bordetella bronchicanis*、*Bordetella bronchiseptica*、*Bordetella pertussis*、*Brucella melitensis*、*Burkholderia pseudomallei*（前稱 *Pseudomonas pseudomallei*)、*Burkholderia stutzeri*（前稱 *Pseudomonas stutzeri*)、*Campylobacter* 屬、*Capnocytophaga* 屬、*Citrobacter* 屬、*Citrobacter freundii*、*Citrobacter koseri* (前稱 *Citrobacter diversus*)、*Eikenella corrodens*、*Enterobacter* 屬、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter agglomerans*、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Gardnerella vaginalis*、*Haemophilus ducreyi*、*Haemophilus influenzae* (包括產生 beta-内醯胺之菌株)、*Haemophilus parainfluenzae*、*Hafnia alvei*、*Klebsiella* 屬、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella ozaenae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Moraxella* 屬、*Morganella morganii* (前稱 *Proteus morganii*)、*Neisseria gonorrhoeae* (包括 *penicillinase-producing strains*)、*Neisseria meningitidis*、*Pasteurella* 屬、*Pasteurella multocida*、*Plesiomonas shigelloides*、*Proteus* 屬、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Providencia* 屬、*Providencia alcalifaciens*、*Providencia rettgeri* (前稱 *Proteus rettgeri*)、*Providencia stuartii*、*Pseudomonas* 屬**、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pseudomonas fluorescens*、*Pseudomonas putida*、*Salmonella* 屬、*Salmonella typhi*、*Serratia* 屬、*Serratia proteamaculans* (前稱 *Serratia liquefaciens*)、*Serratia marcescens*、*Shigella* 屬、*Yersinia* 屬 (前稱 *Pasteurella*)、*Yersinia enterocolitica*、*Yersinia pseudotuberculosis*。

***Stenotrophomonas maltophilia* (前稱 *Xanthomonas maltophilia*，前稱 *Pseudomonas maltophilia*) 及某些 *Burkholderia cepacia* (前稱 *Pseudomonas cepacia*)的菌屬對本藥不具感受性。

Gram(+)嗜氧菌：

Bacillus 屬、*Enterococcus faecalis*、*Erysipelothrix rhusiopathiae*、*Listeria monocytogenes*、*Nocardia* 屬、*Pediococcus* 屬、*Staphylococcus aureus* (包括青黴素酶產生菌株)、*Staphylococcus epidermidis* (包括青黴素酶產生菌株)、*Staphylococcus saprophyticus*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus Group C*、*Streptococcus Group G*、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、鏈球菌之 *Viridans* 菌株群(包括 alpha 及 gamma 溶血性菌株)。

Enterococcus faecium 及 Methicillin-resistant staphylococci 對本藥不具感受性。

Gram(-)厭氧菌：

Bacteroides 屬、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides vulgatus*、*Bilophila wadsworthia*、*Fusobacterium* 屬、*Fusobacterium necrophorum*、*Fusobacterium nucleatum*、*Porphyromonas asaccharolyticus* (前稱 *Bacteroides asaccharolyticus*)、*Prevotella bivia* (前稱 *Bacteroides bivius*)、*Prevotella disiens*（前稱 *Bacteroides disiens*)、*Prevotella intermedia*（前稱 *Bacteroides intermedius*)、*Prevotella melaninogenica* (前稱 *Bacteroides melaninogenicus*)、*Veillonella* 屬。

Gram(+)厭氧菌：

Actinomyces 屬、*Bifidobacterium* 屬、*Clostridium* 屬、*Clostridium perfringens*、*Eubacterium* 屬、*Lactobacillus* 屬、*Microaerophilic streptococcus*、*Peptococcus* 屬、*Peptostreptococcus* 屬、*Propionibacterium* 屬(包括 *P. acnes*)。

Other

Mycobacterium fortuitum、*Mycobacterium smegmatis*。

體外試驗證實 imipenem 與 aminoglycoside 併用時，能加強效果對抗某些分離出的 *Pseudomonas aeruginosa*。

【**成分**】

主成分：Each Vial contains：

- (1) imipenem..... 250 mg(Potency) cilastatin (as sodium)..... 250 mg
- (2) imipenem..... 500 mg(Potency) cilastatin (as sodium)..... 500 mg

賦形劑：無。

【**適應症**】

對 imipenem 具有感受性之革蘭氏陰性菌、革蘭氏陽性菌感染症。

說明：

本藥因具極寬廣之殺菌活性，故特別適合用於治療多種細菌感染和嗜氧／厭氧菌混合型感染症，也適合用於病原菌尚未鑑定前之初期治療。本藥適合用於治療下列具感受性細菌所引起之感染：

- 腹腔内感染
- 下呼吸道感染
- 婦科感染
- 敗血症
- 泌尿生殖道感染
- 骨及關節感染
- 皮膚及軟組織感染
- 心内膜炎

本藥可用於治療具感受性之嗜氧／厭氧性菌株所引起之混合感染，此類混合感染大多由來自糞便、陰道、皮膚或口腔之菌株污染所致。在此種混合感染中 *Bacteroides fragilis* 為最常見之厭氧菌，此菌對

aminoglycosides、cephalosporin 及 penicillin 均具抗藥性，但對本藥仍具感受性。

本藥顯示能有效地對抗多種對 cephalosporin 類(包括：cefazolin、cefoperazone、cephalothin、cefoxitin、cefotaxime、moxalactam、cefamandole、ceftazidime 和 ceftriaxone)有抗藥性之嗜氧及厭氧性之革蘭氏陰性及陽性菌引起的感染症。同樣地，許多對 aminoglycosides (gentamicin、amikacin、tobramycin)和(或)penicillin 類(ampicillin、carbenicillin、penicillin-G、ticarcillin、piperacillin、azlocillin、mezlocillin)有抗藥性之菌株感染，對本藥的治療具感受性。

註：本藥不適用於治療腦膜炎。

預防用途：

病人進行已遭污染或可能導致污染之手術時，本藥可用於預防手術後感染；或當手術後感染會產生嚴重之後果時，可事先投與本藥預防。

【**用法·用量**】

本藥限由醫師使用。

本藥之建議劑量係以所需之 imipenem 量表示，其中含有等量之 cilastatin。

本藥之每日總劑量，需視其感染之種類及嚴重程度而定，其給藥間隔則視其病原菌感受性、腎功能及體重而定。

靜脈滴注：

治療：成人之劑量(病人具正常腎功能)

表一所示之劑量係以具正常腎功能(creatinine 清除率大於 70mL/min/1.73 m²)且體重大(等)於 70kg 之患者為標準。對於病人之 creatinine 清除率小(等)於 70mL/min/1.73 m²，以及(或)體重小於 70kg 時，必須減低劑量(見表二)。尤其當病人之體重很輕且(或)有中度(或重度)腎功能不足時，更需減低劑量。大多數之感染對每天 1～2g 分成 3～4 次之給藥法有良好反應。對中度感染，可用每天 2 次，每次 1g 之劑量來治療。對感受性較差之病菌所引起之感染，靜脈投與本藥之每日總劑量可增至 4g/day，或 50mg/kg/day，以選取較低劑量為原則。

當靜脈滴注本藥之劑量小(等)於 500mg 時，其滴注時間需大於 20～30 分鐘；當劑量大於 500mg 時，其滴注時間需大於 40～60 分鐘。當滴注時，病人若有噁心感時，宜降低其滴注速率。

表一 具正常腎功能且體重大(等)於 70 kg*之成人靜脈給藥劑量表			
感染嚴重程度	劑量 (mg of imipenem)	給藥間隔 (hr)	每日總劑量 (g)
輕微	250	6	1
中度	500 1000	8 12	1.5 2
嚴重(且具感受性)	500	6	2
嚴重且(或)具生命危險—由感受性較差的病菌造成 (主為 <i>P. aeruginosa</i> 類菌株)	1000 1000	8 6	3 4

*當病人之體重小於 70kg 時，必須依比例降低劑量。

因本藥具高抗菌活性，故其每日總劑量最大不宜超過 50mg/kg/day 或 4g/day，以選取較低劑量為原則。但具正常腎功能之囊性纖維化症患者曾以高達 90mg/kg/day (分數次給藥，但不超過 4g/day)之劑量治療。

本藥曾成功地以單一治療方式處理免疫力系統受損之癌症患者之確定(或疑似)之感染，如：敗血症。

治療：成人之劑量(病人之腎功能不足)

決定腎功能不足成人患者之劑量如下：

- 依感染性質由表一選擇每日總劑量。
- 依病人 creatinine 清除率分類及由表一選擇之每日總劑量，由表二選擇適當之減量療程。(其滴注時間請參考具正常腎功能患者靜脈給藥劑量表)。

表二 腎功能不足之成人患者且體重大(等)於 70 kg*之靜脈本藥減量劑量表			
每日總劑量	creatinine 清除率(mL/min/1.73 m ²)		
(由表一)	41～70	21～40	6～20
1.0g/day	250 q8h	250 q12h	250 q12h
1.5g/day	250 q6h	250 q8h	250 q12h
2.0g/day	500 q8h	250 q6h	250 q12h
3.0g/day	500 q6h	500 q8h	500 q12h
4.0g/day	750 q8h	500 q6h	500 q12h

*當病人之體重小於 70kg 時，必須依比例進一步降低劑量。

當病人之 creatinine 清除率為 6～20mL/min/1.73m² 而使用 500mg 之劑量時，可能增加癲癇發作(seizure)之危險性。

當病人之 creatinine 清除率為小(等)於 5mL/min/1.73m²，不應使用靜脈注射之本藥，除非在 48 小時內安排血液透析。

血液透析：

當病人之 creatinine 清除率為小於(等於)5mL/min/1.73m² 且正接受血液透析時，可選用 creatinine 清除率為 6～20mL/min/1.73m² 那組之建議劑量(請參考腎功能不足成人患者劑量表)。

血液透析時 imipenem 及 cilastatin 兩者均由血液中清除。在血液透析完成後及 12 小時後病人應接受靜脈投與本藥，血液透析患者(尤其有患有中樞神經系統疾患者)需密切監測，僅在其治療效益大於其癲癇發作之危險性時，才可靜脈投與本藥。(請參考【注意事項】)

病人進行腹膜透析時，目前資料尚無法建議其靜脈投與本藥時所需之劑量。

老年患者之腎功能狀態不能單靠血尿酸或 creatinine 之數據來評估，但測定其 creatinine 清除率可為此類病人劑量調節之參考。

預防用途：成人劑量及給藥法

成人預防手術後感染時，可在麻醉誘導時靜脈投與 1000mg 本藥，三小時後再投與 1000mg。高感染性(如結腸直腸)手術時，可在誘導後 8 及 16 小時增投 500mg。

當病人之 creatinine 清除率為小(等)於 70mL/min/1.73m² 時，目前資料尚無法建議其預防用途時所需之劑量。

治療用途：小兒科劑量及給藥法(三個月或更大)

嬰幼兒之劑量及給藥法建議如下：

- 小孩之體重大(等)於 40kg 時可採用成人劑量。
- 小孩及幼兒之體重小於 40kg 時可每六小時給與 15mg/kg，但每日總劑量不宜超過 2g。臨床資料尚無法對三個月以下之幼兒或腎功能不良幼兒患者(血清 creatinine 大於 2mg/dL)建議其所需之劑量。

本藥不被建議用於治療腦膜炎，當有腦膜炎之可能時，須選用適合之抗生素。

當無腦膜炎時，本藥可用於治療幼兒之敗血症。

靜脈滴注溶液之調配：

供靜脈滴注之本藥 I.V.製劑係滅菌粉末裝於藥瓶中。每瓶含有相當於 250mg 之 imipenem 及相當於 250mg 之 cilastatin，或是含有相當於 500mg 之 imipenem 及相當於 500 mg 之 cilastatin。

本藥 I.V.製劑以碳酸氫鈉當緩衝溶液，調節其 pH 值介於 6.5～8.5 之間。當溶液依指示調配及使用時，其 pH 值之變化很小。本藥 I.V.製劑 250mg 含 18.8mg 之鈉(0.8mEq)，而本藥 I.V.製劑 500mg 則含 37.5 mg 之鈉(1.6mEq)。

本藥 I.V.製劑滅菌粉末需依表三所示調配，並振搖至溶液澄清為止。溶液呈現無色至黃色，其顏色之差異並不影響藥效。

表三：本藥 I.V.製劑之調配		
本藥 I.V.製劑劑量 (mg of imipenem)	稀釋液添加量 (mL)	本藥 I.V.製劑平均濃度 (mg/mL of imipenem)
500	100	5
250	50	5

輸注瓶(Infusion bottles)之調配

請參見表三：本藥 I.V.製劑之調配

20mL 小瓶(vials)之調配

小瓶中的內容物必須調配成懸浮液後，再移入輸注容器中，最終輸注溶液為 100mL。

建議調配方法是加入大約 10mL 輸注溶液至小瓶中(請參考本藥 I.V.製劑之安定性)，充分搖動後，將此懸浮液移入輸注溶液。

注意：此懸浮液不可直接輸注用。

重覆加 10mL 輸注溶液至小瓶中，確保能完全將小瓶中的內容物移入輸注容器中。混合輸注溶液必須搖動至澄清。

本藥 I.V.製劑之安定性：

滅菌粉末：宜於室溫下貯存(E.P.=15～25℃)。

表四為當本藥 I.V.製劑與特定浸輸液調配後，溶液於室溫下或冷藏下之安定期。

注意：本藥 I.V.製劑與乳酸鹽(Lactate)屬化學配伍禁忌，所以不應以含乳酸鹽之稀釋液來調配。然而本藥 I.V.製劑可加入正在進行靜脈輸注的含乳酸鹽溶液一同輸注。本藥 I.V.製劑不可與其它種抗生素混合或併用。

表四：已調配之本藥 I.V.製劑溶液安定性		
	安定期	
稀釋液	室溫(25℃)	冷藏(4℃)
氯化鈉等張溶液	4 小時	24 小時
5%葡萄糖液	4 小時	24 小時
10%葡萄糖液	4 小時	24 小時
5%葡萄糖液及 0.9%氯化鈉	4 小時	24 小時
5%葡萄糖液及 0.45%氯化鈉	4 小時	24 小時
5%葡萄糖液及 0.225%氯化鈉	4 小時	24 小時
5%葡萄糖液及 0.15%氯化鉀	4 小時	24 小時
5%、10%甘露醇	4 小時	24 小時

【禁忌】（依文獻記載）

本藥禁用於對該藥任何成分過敏的病人。

【注意事項】（依文獻記載）

一般通則

臨床文獻顯示本藥與其他 beta-內醯胺類抗生素、cephalosporins 及 penicillin 類有部分交叉過敏性現象。大多數 beta-內醯胺類抗生素曾有嚴重反應(包括過敏性休克)報告。啓用本藥治療前，應詢問病患 有無對 beta-內醯胺類抗生素過敏之病史。如對本藥發生過敏反應，應停藥並採取適當處置。

由文獻病例報告顯示，病人服用 valproic acid 或 divalproex sodium，合併使用 carbapenems 類，包括 imipenem，會使 valproic acid 血中濃度減少。相互作用的結果，valproic acid 的血中濃度可能下降低於治療範圍，因此增加了突發性癲癇的風險。增加 valproic acid 或 divalproex sodium 的劑量可能不足以克服這種相互作用。一般不建議 imipenem 和 valproic acid 或 divalproex sodium 合併使用。服用 valproic acid 或 divalproex sodium，癲癇有良好控制的病人，應考慮使用除了 carbapenems 類以外的抗菌劑，來治療感染。如果必須使用本藥，應考慮追加抗痙攣治療(見【藥物相互作用】)。幾乎所有的抗生素都曾有引起偽膜性結腸炎的報告。其程度由輕微至威脅生命不等，凡是抗生素類藥品都應小心的使用於那些曾經罹患過胃腸疾病(尤其是結腸炎)的病人身上，如果病人在使用抗生素後有下痢的情況出現時，應該去檢查是否罹患了偽膜性結腸炎。雖然研究報告顯示，由 *Clostridium difficile* 所產生的毒素是引起偽膜性結腸炎的主要原因，但是其他原因也應列入考慮。

孕婦

本藥使用於懷孕婦女方面的安全性報告尚未確立，除非已針對胎兒危險性進行效益評估後，才建議使用。

哺乳婦女

母乳中可測得 Imipenem 之存在，如果病人非採用本藥治療不可時，必須停止哺乳。

兒童

臨床資料仍不充分，尚無法對三個月以下之幼兒或腎功能不良幼兒患者(血清 Creatinine 大於 2mg/mL)建議其所需之劑量。

中樞神經系統

本藥與其他 beta-內醯胺類抗生素一樣，曾被報告有中樞神經系統副作用，例如肌肉陣攣、混淆感或癲癇發作(Seizure)，特別是服用超過依腎功能及體重計算之建議劑量者，而這些副作用大多發生於中樞神經系統障礙，(如腦部損害或曾有癲癇發作者)及腎功能損壞者，此類病人會發生藥物聚積，因此這類患者的使用劑量必須小心觀察後訂定(參考【用法用量】)，有癲癇病症的人應繼續使用抗痙攣藥治療。

如發生局部性顫抖、肌陣攣、癲癇，應評估病人的神經狀況並進行抗痙攣治療，如果中樞神經系統症狀仍持續，則必須減少本藥的劑量或停止使用。

當病人之 creatinine 清除率為小(等)於 5mL/min/1.73m²時，不應使用本藥，除非在 48 小時內安排血液透析。血液透析患者(尤其有患有中樞神經系統疾患者)須密切監測，僅在其治療效益大於其癲癇發作之危險性時，才可投與本藥。

【藥物相互作用】（依文獻記載）

本藥 I.V.製劑曾有報告與 ganciclovir 併用時，發生癲癇大發作。因此僅在其治療效益大於其危險性時，才可投與本藥。

由文獻病例報告顯示，病人服用 valproic acid 或 divalproex sodium，合併使用 carbapenems 類，包括 imipenem，會使 valproic acid 血中濃度減少。相互作用的結果，valproic acid 的血中濃度可能下降低於治療範圍，因此增加了突發性癲癇的風險。雖然此相互作用的作用機轉尚不清楚，由 in-vitro 和動物試驗的結果顯示，carbapenems 類可能抑制 valproic acid 的葡萄糖醛酸代謝物(VPA-g)水解為 valproic acid，因此降低了 valproic acid 的血中濃度(見【注意事項】)。

【副作用】（依文獻記載）

一般來說，本藥的耐受性極佳，一項臨床對照試驗顯示本藥的耐受性與 cefazolin、cephalothin 及

cefotaxime 一樣好，其所引起的副作用大多溫和且短暫，必須停藥的情形很少發生，至於嚴重的副作用亦甚少發生，最常見的不良反應均為局部反應。

臨床研究期間及上市後使用經驗已有以下的副作用報告。

局部反應

紅斑、局部發痛及硬塊、血栓靜脈炎。

過敏反應／皮膚

發疹、搔癢、蕁麻疹、多形性紅斑、Stevens-Johnson 氏症候群、血管神經性水腫、毒性表皮壞死(甚少)、剝落性皮炎(甚少)、念珠菌病、發熱包括藥物性發熱、過敏反應。

胃腸道方面

噁心、嘔吐、腹瀉、牙齒及(或)舌部著色。亦曾發生一般廣效型抗生素均可能引起的偽膜性腸炎。

血液方面

嗜伊紅血球過多症、白血球減少症、中性白血球減少症，(包括顆粒性白血球減少症、血小板減少症、血小板過多症及血色素減少，全血球減少和凝血時間延長)。有些病患對 Coomb’s Test 呈現陽性反應。

肝功能

血清轉氨酵素、膽紅素及(或)血清鹼性磷酸酯酵素上升；肝衰竭(甚少)、肝炎(甚少)及猛爆性肝炎(極少)。

腎功能

少尿／無尿、多尿，急性腎衰竭(甚少)。本藥對腎功能之影響，因病人常已先有腎前氮血症或腎功能受損情形，故很難加以確認。

血中肌酸酐及尿素氮增加，尿液變色，通常這種情況是無害的，但不應與血尿症混為一談。

神經系統／精神病學方面

與其他 beta-內醯胺類抗生素一樣，曾被報告引起 CNS 方面的副作用，如肌肉陣攣，精神障礙包括幻覺、精神混亂以及癲癇發作、感覺異常、腦病。

特殊感覺方面

聽力喪失、味覺受影響。

粒性血球減少症(Granulocytopenic)病人。

粒性血球減少症病人使用本藥 I.V.製劑比無此症之人較易發生由藥物引發之噁心、嘔吐。

【藥物過量】（依文獻記載）

臨床資料尚無討論本藥藥物過量之治療法，雖然血液透析時 imipenem 及 cilastatin 兩者均由血液中清除，但血液透析在處理藥物過量時之有效性尚未確立。

【儲存】

25℃以下保存，請置於陰涼避光處所。

請置於孩童接觸不到之處。

【包裝】

250 毫克、500 毫克玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝。

供靜脈滴注之本藥有兩種劑量可用：

- 相當於 250mg 之 imipenem 及相當於 250mg cilastatin。
- 相當於 500mg 之 imipenem 及相當於 500mg cilastatin。

兩種強度均為滅菌粉末裝於 20mL 或 120mL 之藥瓶供應。

衛署藥製字第 048751 號

	委託者：信東生技股份有限公司
	桃園市桃園區介壽路 22 號
	製造廠：展旺生命科技股份有限公司南科分公司針劑廠
	臺南市新市區創業路 12 號 4 樓及 16 號 4 樓