

倍特寧靜脈乾粉注射劑

Bestnem Powder for I.V. Injection

本藥限由醫師使用
衛署藥製字第 048911 號

【成分組成】(依文獻記載)

本藥品含 imipenem 及 cilastatin sodium 兩種成分, imipenem 為新型 beta-lactam 抗生素 thienamycins 之代表, cilastatin sodium 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。本藥品中 imipenem 及 cilastatin 之重量比為 1:1。

非活性成分: Sodium bicarbonate。

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

Bestnem Powder for I.V. Injection 有兩種劑量,

- Bestnem Powder for I.V. Injection 250 mg 相當於 250 mg 之 imipenem 及 250 mg 之 cilastatin。
- Bestnem Powder for I.V. Injection 500 mg 相當於 500 mg 之 imipenem 及 500 mg 之 cilastatin。

【適應症】

對 imipenem 具感受性之革蘭氏陰性菌, 革蘭氏陽性菌感染症。

說明: 本藥品因其極寬廣之殺菌活性, 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。本藥品適合用於治療下列具感受性細菌所引起之感染。

- 腹腔內感染
- 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
- 心內膜炎

本藥品可用於治療具感受性之嗜氧/厭氧菌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、皮膚或口腔之菌株之污染所致。在此種混合感染中, *Beacteroides fragilis* 為最為常見之厭氧菌, 此菌對 aminoglycosides、cephalosporin 及 penicillin 均具抗藥性, 但對本藥品仍具感受性。

本藥品顯示能有效地對抗多種對 cephalosporin 類 (包括: cefazolin、cefoperazone、cephalothin、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之感染症。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, 對本藥品的治療性具感受性。

註: 本藥品不適用於腦膜炎。

預防用途:

病人進行已遭汙染或可能導致汙染之手術時, 本藥品可用於預防手術後感染, 或當手術後感染會產生嚴重後果時, 可是先投予本藥品預防。

【微生物學】(依文獻記載)

本藥品為強效之細菌細胞壁合成抑制劑, 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、厭氧菌及嗜氧菌。

本藥品不但和新型 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強效性。本藥品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*。

本藥品之殺菌範圍比較任何已經研究過之抗生素為廣, 幾乎包括所有臨床之各種病原菌, 本藥品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* (包括產生乙-內醯胺之菌株)
- 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
- Yersinia enterocolitica*
- Yersinia pseudotuberculosis*
- ***Stenotrophomonas maltophilia* (前稱 *Xanthomonas maltophilia*, 前稱 *Pseudomonas maltophilia*) 及某些 *Burkholderia cepacia* (前稱 *Pseudomonas cepacia*) 的菌屬對本藥品不具感受性。

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* 對本藥品不具感受性。

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*)

其他

- 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*。

【禁忌】

本藥品禁用於對本品任何成份過敏的病人。

【用法用量】

本藥限由醫師使用。

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

本藥品之每日總計量, 需視其感染之種類及嚴重程度而定, 其給藥間隔則是其病原菌感受性、腎功能及體重而定。

靜脈滴注:

治療: 成人劑量 (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 70 mL/min/1.73 m²) 且體重大 (等) 於 70 kg 之患者為標準。對於病人之 creatinine 清除率小 (等) 於 70 mL/min/1.73 m², 以及 (或) 體重小於 70 kg 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) 腎功能不足時, 更需減低劑量。

大多數感染對每天 1-2 gm 分成 3-4 次之給藥法有良好之反應。對於中度感染, 可用每天兩次, 每次 1 gm 之劑量來治療。對於較無感受性之病菌所引起之感染, 靜脈投予的每日劑量可增至 4 gm/day, 或 50 mg/kg/day, 以選取較低劑量為原則。

當靜脈滴注的劑量小 (等) 於 500 mg 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, 宜降低其滴注速度。

表一、具正常腎功能且體重(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)	每日總計量 (gm)
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 - 由較無感受性的病菌造成(主為 <i>P. aeruginosa</i> 類菌株)	1000 1000	8 6	3 4

* 當病人之體重小於 70 kg 時, 必須依比例降低劑量。

因本藥品具高抗菌活性, 故其每日總計量最大不宜超過 50 mg/kg/day 或 4 gm/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會者曾以高達 90 mg/kg/day (分數次給藥, 但不超過 4 gm/day) 之劑量治療。本成份藥品曾成功地以單一治療方式處理免疫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:

1. 依感染性質由表一選擇每日總計量。
2. 依病人 creatinine 清除率分類及由表一選擇之每日總計量, 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

每日總計量	Creatinine 清除率 (mL/min/1.73 m ²)		
(由表一)	41-70	21-40	6-20
1.0 g/day	250 q8h	250 q12h	250 q12h
1.5 g/day	250 q6h	250 q8h	250 q12h
2.0 g/day	500 q8h	250 q6h	250 q12h
3.0 g/day	500 q6h	500 q8h	500 q12h
4.0 g/day	750 q8h	500 q6h	500 q12h

* 當病人之體重小於 70 kg 時, 必須依比例進一步降低劑量。

當病人之 creatinine 清除率為 6-20 mL/min/1.73 m² 而使用 500 mg 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 5 mL/min/1.73 m² 時, 不應使用靜脈注射本藥品, 除非在 48 小時內安排血液透析。

血液透析:

當病人之 creatinine 清除率小於(等於) 5 mL/min/1.73 m² 且正接受血液透析時, 可選用 creatinine 清除率為 6-20 mL/min/1.73 m² 那組靜脈注射之建議劑量(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藥, 血液透析患者(尤其患有中樞神經系統疾病患者)需嚴密監測, 僅在其治療效益大於其癲癇發作之危險性時, 才可給予靜脈投藥。(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藥時所需劑量。

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授予 1000 mg, 三小時後再授予 1000 mg。高感染性(如結腸直腸)手術時, 可在誘導後 8 及 16 小時時增投 500 mg。

當病人之 creatinine 清除率為小(等)於 70 mL/min/1.73 m² 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:

1. 小孩之體重(等)於 40 kg 時可採用成人劑量。
2. 小孩及嬰幼兒之體重小於 40 kg 時可每六小時給予 15 mg/kg, 但每日總計量不宜超過 2 gm。

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 2 mL/dL)建議其所需劑量。

本藥品不建議用於治療腦膜炎, 當有腦膜炎之可能性時, 需選用適合之抗生素。當無腦膜炎時, 本藥品可用於治療幼兒之敗血症。

【副作用】(依文獻記載)

本藥品的耐受性佳, 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, 嚴重的副作用甚少發生。最常見的不良反應均為局部反應。

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、多型性紅斑、Stevens-Johnson 氏徵候群、血管神經性水腫、毒性表皮壞死(甚少)、念珠菌病、發熱包括藥物性發熱、過敏反應。

腸胃道方面

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, 和凝血時間延長)。有些病患對 Coomb's Test 呈現陽性反應。

肝功能

血清轉氨酶、膽紅素及(或)血清鹼性磷酸酯酶上升。肝炎(甚少)。

腎功能

少尿/無尿、多尿、急性腎衰竭(甚少)。本藥品成份對腎功能之影響因病人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, 但不應與血尿混為一談。

神經系統/神經學方面

與其他 beta-內醯胺酸類抗生素一樣, IV 製劑曾被報告引起 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。

特殊感覺方面

聽力喪失、味覺受影響。

顆粒性減少症病人使用本藥品比無此症病人較易發生由藥物引發之噁心、嘔吐。

【注意事項】(依文獻記載)

一般通則

臨床文獻記載本成份藥品與其他 beta-內醯胺酸類抗生素, cephalosporins 及 penicillin 類有部分交叉過敏現象。大多數 beta-內醯胺酸類抗生素曾有嚴重反應(包括過敏休克)報告。開始本藥品治療前, 應詢問病患對 beta-內醯胺酸類抗生素之病史。如對本藥品成份過敏, 應立刻停藥並採取適當處置。

幾乎所有的抗生素都曾經引起偽膜性結腸炎的報告, 其程度由輕微致威脅生命不等, 凡是抗生素類藥品都應小心的使用於那些曾經罹患過腸胃疾病(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因, 但是其他原因也應列入考慮。

孕婦

本藥品的懷孕婦女方面的安全性報告尚未建立, 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, 如果病患非採取本藥品治療不可時, 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幼兒或腎功能不良幼兒患者(血清 creatinine 大於 2 mg/mL)建議所需之劑量。

中樞神經系統

本藥品與其他 beta-內醯胺酸類抗生素一樣, I.V. 製劑曾被報告有中樞神經系統副作用, 例如肌肉陣攣、混淆或癲癇發作(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蓄積, 因此這類患者的使用劑量必須小心觀察後訂定(請參考【用法用量】), 有癲癇病症的人應繼續使用抗癲癇藥治療。

如發生局部顫抖, 如肌攣、癲癇, 應評估病人的精神狀況並進行癲癇治療。如果中樞神經系統症狀仍持續, 則必須減少給藥劑量或停止使用。

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

【藥物交互作用】(依文獻記載)

曾有文獻報告本成份藥品與 ganciclovir 併用時, 發生癲癇大發作, 因此僅在其治療效益大於危險性時, 才可給予本藥品。

【藥物過量】(依文獻記載)

尚無臨床資料討論本成份藥品藥物過量之治療法, 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建立。

【靜脈滴注溶液之調配】(依文獻記載)

輸注瓶(Infusion bottle)之調配

Bestnem Powder for I.V. Injection 之粉末需依表三所示調配, 並搖盪至溶液澄清為止。溶液呈現無色至黃色, 其顏色之差異並不影響療效。

表三、Bestnem Powder for I.V. Injection 滴注溶液之調配		
Bestnem 劑量 (mg of imipenem)	稀釋液添加量 (mL)	Bestnem 平均濃度 (mg/mL of imipenem)
500	100	5
250	50	5

20 mL 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 100 mL。建議調配方法是加入大約 10 mL 輸注溶液至小瓶中, 充分搖盪後, 將此懸浮液移入輸注容器。

注意: 此懸浮液不可直接輸注用。

重覆加 10 mL 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盪至澄清。

調配後溶液之安定性

Bestnem Powder for I.V. Injection 粉末與氯化鈉等張溶液調配後, 溶液於室溫下 4 小時可維持安定。

注意: 本藥品與乳酸鹽(lactate)屬化學配伍禁忌, 所以不得以含乳酸鹽之稀釋液來調配。然而本藥品可加入正在進行靜脈輸注的含乳酸鹽溶液一起輸注。本藥品不可與其他種抗生素混合或併用。

【包裝】

250/250 毫克 20 或 120 毫升玻璃瓶裝

500/500 毫克 20 或 120 毫升玻璃瓶裝

100 支以下 盒裝

【儲存】

25°C 下保存

請置於兒童不及處

請勿於盒上所示保存期限後使用

【保存期間】

2 年

製造廠: 展旺生命科技股份有限公司南科分公司針劑廠

廠址: 臺南市新市區創業路 12 號 4 樓、16 號 4 樓、8 號 4 樓及 12 號 5 樓

委託者: 因華生技製藥股份有限公司

地址: 台北市內湖區瑞光路 478 巷 20 號 9 樓、22 號 9 樓