

泰寧®注射劑

TIENAM® INJECTION

S-IPC-MK0787B-IV-IM-102014
0787B-TWN-2015-010445V1

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 019279 號

TIENAM® (imipenem 及 cilastatin sodium, MSD)為廣效性乙-內醯胺 (beta-lactam)類抗生素。

TIENAM 含二種成份：(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。TIENAM 中 cilastatin 及 imipenem 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

TIENAM 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，嗜氧菌及厭氧菌。

TIENAM 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。TIENAM 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*。

TIENAM 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。

TIENAM 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各種病原菌，TIENAM 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(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 TIENAM 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 TIENAM 不具感受性。

Gram(-)厭氧菌

*Bacteroides*屬
Bacteroides distasonis
Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus
Bacteroides thetaotaomicron
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*。

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：TIENAM 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。TIENAM 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

TIENAM 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 TIENAM 仍具感受性。

TIENAM 顯示能有效地對抗多種對 cephalosporin 類(包括：cefazolin、cefoperazone、cephalothin、cefotixin、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 TIENAM 的治療具感受性。

註：TIENAM 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，TIENAM 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，可事先投予 TIENAM 預防。

劑量及給藥法

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

TIENAM 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 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(或重度)腎功能不足時，更需減低劑量。

大多數之感染對每天 1-2 gm 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 1 gm 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 TIENAM 之每日總劑量可增至 4 gm/day，或 50 mg/kg/day，以選取較低劑量為原則。

當靜脈滴注 TIENAM 之劑量小(等)於 500 mg 時，其滴注時間需大於 20-30 分鐘；當劑量大於 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 (gm)
輕微	250	6	1
中度	500	8	1.5
	1000	12	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	8	3
	1000	6	4

* 當病人之體重小於 70 kg 時，必須依比例降低劑量。

因 TIENAM 具高抗菌活性，故其每日總劑量最大不宜超過 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患者曾以高達 90 mg/kg/day(分數次給藥，但不超過 4 gm/day)之劑量治療。

TIENAM 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：

1. 依感染性質由表一選擇每日總劑量。
2. 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 TIENAM 減量劑量表

每日總劑量 (由表一)	Creatinine 清除率(mL/min/1.73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
1.0 g/day	250 mg q8h	250 mg q12h	250 mg q12h
1.5 g/day	250 mg q6h	250 mg q8h	250 mg q12h
2.0 g/day	500 mg q8h	250 mg q6h	250 mg q12h
3.0 g/day	500 mg q6h	500 mg q8h	500 mg q12h
4.0 g/day	750 mg q8h	500 mg q6h	500 mg 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，不應使用靜脈注射之 TIENAM，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(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予 TIENAM。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，才可靜脈投予 TIENAM。(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予 TIENAM 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予 1000 mg TIENAM，三小時後再投予 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：

(a)小孩之體重大(等)於 40 kg 時可採用成人劑量。

(b)小孩及幼兒之體重小於 40 kg 時可每六小時給予 15 mg/kg，但每日總劑量不宜超過 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 mg/dL)建議其所需之劑量。

TIENAM 不被建議用於治療腦膜炎，當有腦膜炎之可能時，需選用適合之抗生素。

當無腦膜炎時，TIENAM 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 TIENAM I.V. 係滅菌粉末裝於藥瓶中。每瓶含有相當於 500 mg 之 imipenem 及相當於 500 mg 之 cilastatin。

TIENAM I.V. 以碳酸氫鈉當緩衝液，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。TIENAM I.V. 500 含 37.5 mg 之鈉(1.6 mEq)。

TIENAM I.V. 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：TIENAM I.V. 之調配

TIENAM I.V. 劑量 (mg of imipenem)	稀釋液添加量 (mL)	TIENAM I.V. 平均濃度 (mg/mL of imipenem)
500	100	5

輸注瓶(Infusion bottles)之調配

請參見表三 TIENAM I.V. 之調配

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(請參考 TIENAM I.V. 之安定性)，充分搖動後，將此懸浮液移入輸注容器。

注意：此懸浮液不可直接輸注。

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動至澄清。

TIENAM I.V. 之安定性：

滅菌粉末：宜於室溫下貯存(E.P.=15-25°C)。

表四為當 TIENAM I.V.與特定澱輸液調配後，溶液於室溫下或冷藏下之安定期。

注意：TIENAM I.V.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 TIENAM I.V.可加入正在進行靜脈輸注的含乳酸鹽溶液一同輸注。TIENAM I.V.不可與其它種抗生素混合或併用。

表四：已調配之 TIENAM I.V.溶液安定性

稀釋液	安定期	
	室溫(25°C)	冷藏(4°C)
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

TIENAM 禁用於對該品任何成分過敏的病人。

注意事項

一般通則

臨床文獻顯示本品與其他乙-內醯胺類抗生素、cephalosporins 及 penicillin 類有部分交叉過敏性現象。大多數乙-內醯胺類抗生素曾有嚴重反應(包括過敏性休克)報告。啟用 TIENAM 治療前，應詢問病患有關對乙-內醯胺類抗生素過敏之病史。如對 TIENAM 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 TIENAM，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會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

TIENAM 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 TIENAM 治療不可時，必須停止哺乳。

兒童

臨床資料仍不充份，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 mg/mL)建議其所需之劑量。

中樞神經系統

本品與其他乙-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(參考劑量及給藥法)，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 TIENAM 的劑量或停止使用。

當病人之 creatinine 清除率為小(等)於 5 mL/min/1.73 m²時，不應使用 TIENAM，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病患者)需密切監測，僅在其治療效益大於其癲癇發作之危險性時，才可投予 TIENAM。

藥物相互作用

TIENAM I.V.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，才可投予 TIENAM。

也參見安定性。

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

一般來說，TIENAM 的耐受性極佳，一項臨床對照試驗顯示 TIENAM 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)、剝落性皮膚炎(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

嗜紅紅血球過多症、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)血清鹼性磷酸酯酶上升；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)。TIENAM 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，但不應與血尿混為一談。

神經系統/精神病學方面

感覺異常，腦病，躁動，異動症。

與其他乙-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。

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 TIENAM I.V.比無此症之人較易發生由藥物引發之噁心、嘔吐。

藥物過量

臨床資料尚無討論 TIENAM 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。

上市產品

供靜脈滴注之 TIENAM I.V.劑量：

相當於 500 mg 之 imipenem 及相當於 500 mg cilastatin。
為滅菌粉末裝於 20 mL 或 120 mL 之藥瓶供應。

製造廠：Merck Sharp & Dohme Corp.

廠址：2778 South East Side Highway Elkton, VA 22827, U.S.A.

包裝廠：Laboratories Merck Sharp & Dohme - Chibret

廠址：Route de Marsat, 63203 Riom, France

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義路五段 106 號 12 樓