

寶比黴素凍晶注射劑

Bobimixyn for injection

衛部藥製字 第 061557 號

限由醫師使用

版本日期 2024-11-27

警語：

使用本藥品須謹慎測量腎功能，腎臟受損及氮滯留病人應降低劑量。因Polymyxin B sulfate導致腎毒性的病人通常會呈現蛋白尿、細胞圓柱體(尿沉渣檢驗)及高氮血症等症狀。

若發生排尿量降低和/或相關腎功能值異常，應重新考量病患使用本品之預期益處是否仍然大於使用風險，或考慮停藥。

神經毒性反應可能引發的症狀包括易怒、無力、嗜睡、運動失調、口腔周圍感覺異常、四肢麻木以及視線模糊。這些症狀通常與腎功能不全及/或腎毒性病人體內的高藥物血清量有關。

Polymyxin B sulfate應避免與其他神經毒性及/或腎毒性藥物同時或接續使用，尤其是Bacitracin、Streptomycin、Neomycin、Kanamycin、Gentamicin、Tobramycin、Amikacin、Cephaloridine、Paromomycin、Viomycin及Colistin。

Polymyxin B sulfate的神經毒性會產生神經肌肉阻斷效果，導致呼吸癱瘓，尤其是在施予麻醉藥物及/或肌肉鬆弛劑後不久即使用本藥品的情況。

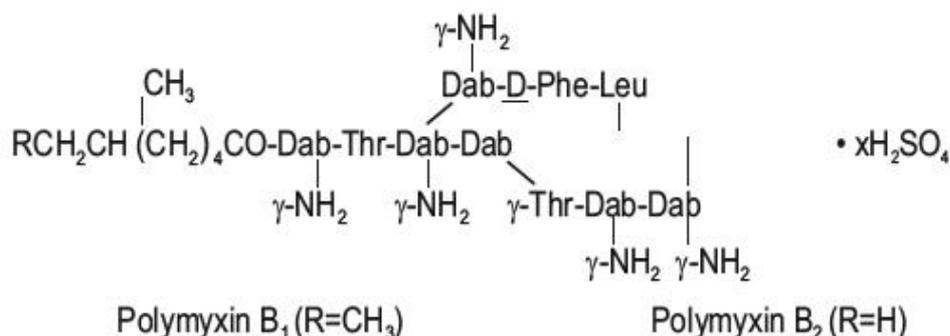
孕婦使用：本藥品使用於人體懷孕期的安全性尚未確立。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每小瓶含Polymyxin B sulfate 500,000units。

Polymyxin B sulfate是Polymyxin B₁與Polymyxin B₂的硫酸鹽，Polymyxin B sulfate的結構式如下：



1.2 賦形劑

Water for Injection、Nitrogen。

1.3 劑型

凍晶乾燥注射劑。

1.4 藥品外觀

白色或近乎白色的凍乾粉末。

2 適應症

用於患有對Polymyxin B具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染。

3 用法及用量

3.1 用法用量

每日以靜脈輸注給予15,000-25,000 units/kg，每12小時給藥一次，連續輸注時間60至90分鐘，最高輸注劑量為每日25,000 units/kg。

目前沒有臨床證據支持其他給藥途徑的使用劑量，不建議使用其他途徑給予Bobimixyn[®]。Bobimixyn[®]不可以吸入方式給藥。

3.2 調製方式

使用5% Dextrose注射液或0.9%氯化鈉注射液作為靜脈注射使用之稀釋液。

將500,000 units的Polymyxin B sulfate溶解於300至500毫升的5% Dextrose注射液或0.9%氯化鈉注射液，進行連續輸注。

3.3 特殊族群用法用量

- 輕度腎功能不全(Creatine Clearance [CLcr]: 60-89 mL/min)：無需進行劑量調整，同“3.1用法用量”。
- 中重度腎功能不全者(CLcr: 15-59 mL/min)及ESRD者(CLcr < 15 mL/min)：每日靜脈注射給予15,000-25,000 units/kg，每12小時給藥一次，連續輸注時間60至90分鐘，最高輸注劑量為每日25,000 units/kg。宜考量病患腎功能謹慎選擇劑量。

4 禁忌

曾對多黏菌素類抗生素產生嚴重過敏反應者與重症肌無力病人，不得使用本藥品。

5 警語及注意事項

<依文獻記載>

5.1 警語/注意事項

5.1.1 警語

幾乎所有抗生素藥物，包含Polymyxin B注射劑，都曾有引發困難梭狀芽孢桿菌(Clostridium difficile)相關腹瀉(CDAD)的病例，其症狀嚴重程度不一，可能涵蓋輕微腹瀉至致命性結腸炎。抗生素藥物治療會影響正常的大腸菌相，因而導致困難梭狀芽孢桿菌過度生長。

困難梭狀芽孢桿菌會產生毒素A和毒素B，進而引起CDAD。產生過量毒素的困難梭狀芽孢桿菌會導致發病率和致死率提高，抗生素治療對它們所造成的感染可能無效，因而必須進行結腸切除手術。所有接受抗生素後出現腹瀉情况的病人，都有可能罹患CDAD。由於CDAD病例通常會於服用抗生素藥物兩個月後出現，詳細紀錄病歷是必要的。

若發生疑似罹患或確診的CDAD，可能需中止非針對困難梭狀芽孢桿菌的抗生素治療。請依照臨床情況，開始施予適當的液體與電解質控制、蛋白質補充、困難梭狀芽孢桿菌抗生素治療以及手術評估。

腎毒性及神經毒性相關警語請參見仿單首頁之【警語紅框】。

開始治療前應測量基礎腎功能，在注射治療期間，需頻繁監測腎功能。

避免與類箭毒性肌肉鬆弛劑及其他神經毒性藥物(乙醚、tubocurarine、succinylcholine、gallamine、decamethonium 及sodium citrate)同時使用，否則可能導致呼吸抑制。若出現呼吸癱瘓之跡象，請依情況需要協助病人呼吸，並停止用藥。

5.1.2 一般注意事項

在未經證實或非強烈懷疑罹患細菌感染，或是預防性使用Polymyxin B無法為病人帶來益處，並且會提高產生抗藥性細菌的風險。為了減少抗藥性細菌的產生，並保持Polymyxin B及其他抗菌藥物的有效性，Polymyxin B僅應使用於治療經證實或強烈懷疑由具敏感性細菌所引發的嚴重感染病症。已取得的細菌培養結果及敏感性資訊應一併納入選擇或調整抗生素治療的考量。若缺乏上述資訊，地方性流行病學與敏感性趨勢將有助於經驗性治療的選擇。

本藥品如同其他抗生素，都有可能造成非敏感性微生物之過度生長，包括真菌。

若發生重複感染，應施予適當治療。

5.1.3 病人需知事項

病人應被告知，抗生素藥物包括Polymyxin B，僅可用來治療細菌感染。抗生素藥物無法治療病毒感染(例如感冒)。使用Polymyxin B來治療細菌感染時，病人應被告知，儘管病患經常會在治療早期便感覺較為康復，仍須依照醫師囑咐用藥。

未按時用藥或未完成療程可能會(1)降低目前治療的有效性，以及(2)提高細菌產生抗藥性的風險，未來就有可能無法利用Polymyxin B或其他抗生素藥物進行治療。

腹瀉是抗生素治療經常會引起的問題，通常會隨著治療結束而恢復正常。有時在開始進行抗生素治療後，即使是在使用完最後一劑抗生素超過兩個月以後，病人仍有可能出現稀便及血便的情況(可能有或沒有伴隨腹痛與發燒)。若有此情況，病人應盡速與醫師聯絡。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

目前尚無資訊。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

目前尚無資訊。

6 特殊族群注意事項

<依文獻記載>

6.1 懷孕

目前對於懷孕婦女使用Polymyxin B sulfate的臨床數據尚未可得知。除非對母體的預期益處超過對胎兒可能的風險，否則不應在懷孕期間使用Polymyxin B注射劑。

關於Polymyxin B sulfate的胚胎毒性和/或致畸性，動物研究也缺乏相關數據。

6.2 哺乳

目前尚不清楚Polymyxin B sulfate是否會分泌到母乳或動物乳汁中。由於母體使用Polymyxin B時

對哺乳嬰兒可能產生未知影響，應權衡考慮是停止哺乳還是停止治療，並考慮Polymyxin B sulfate對母體的重要治療作用以及對嬰兒可能的風險。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無資訊。

6.4 小兒

目前尚無資訊。

6.5 老年人

對於 Polymyxin B sulfate在老年人中的安全性和有效性，只有有限的數據可供參考。應考慮年齡增長導致的腎功能下降，並在治療前和治療期間定期評估病人的腎功能。

6.6 肝功能不全

目前尚無資訊。

6.7 腎功能不全

Polymyxin B的血漿藥物濃度會因為腎功能不全之嚴重程度而有不同程度的影響[請參見11. 藥物動力學特性]；對於腎功能不全的病人，除了需要調整Polymyxin B sulfate的劑量外，亦需更頻繁監測病人的腎功能。

6.8 其他族群

目前尚無資訊。

7 交互作用

<依文獻記載>

合併使用利尿劑和可能會引起腎毒性和/或神經毒性藥物，包括抗微生物藥物，會增加腎毒性的可能性，而非極性肌肉鬆弛劑和其他神經毒性藥物會增加嚴重神經毒性的可能性。

藥物相互作用

應避免同時使用其他具腎毒性和/或神經毒性藥物，特別是bacitracin、kanamycin、streptomycin、tobramycin、amikacin、cephaloridine、cephalothin、paromycin、polymyxin E (colistin)、neomycin、gentamicin以及vancomycin。

由於 Polymyxin B sulfate會對acetylcholine的釋放產生影響，不應將非極化肌肉鬆弛劑（乙醚、tubocurarine、gallamine、decamethonium及sodium citrate）、去極化肌肉鬆弛劑succinylcholine和其他神經毒性藥物與 Polymyxin B sulfate同時使用。

應避免將Polymyxin B sulfate與強效利尿劑 (如 ethacrynic acid或furosemide)同時使用，因為利尿劑可能通過改變血清和組織中的抗生素濃度來增強Polymyxin B sulfate的毒性。

藥物與食物的相互作用

目前尚無資訊。

藥物與草藥的相互作用

目前尚無資訊。

藥物與實驗室的相互作用

目前尚無資訊。

藥物與生活方式的相互作用

目前尚無資訊。

8 副作用/不良反應

<依文獻記載>

8.1 臨床重要副作用/不良反應

請參見【5. 警語及注意事項】。

- 腎毒性反應：包括蛋白尿、尿液含有腎細胞圓柱體、高氮血症、未增加藥品劑量但血中濃度上升。
- 神經毒性反應：包括臉部潮紅、暈眩以至於運動失調、嗜睡、周邊神經感覺異常(口腔周圍感覺異常以及手腳出現彷彿穿戴手套與長襪的感覺異常)、因同時使用類箭毒性肌肉鬆弛劑、其他神經毒性藥物或不慎用藥過量而導致睡眠呼吸中止症。
- 其他偶發性反應：藥物熱、蕁麻疹以及靜脈注射部位出現血栓性靜脈炎。

8.2 臨床試驗經驗

目前Bobimixyn[®]並未執行前瞻性、具隨機分配及對照組設計的臨床試驗。

與藥物可能相關之不良反應主要來自於Polymyxin B sulfate文獻記載請參見【8.1臨床重要副作用/不良反應】。

國內曾執行一項Bobimixyn[®]藥動試驗，其安定性數據如下：

針對國內健康受試者和腎功能不全受試者進行的polymyxin B藥物動力學試驗

總共篩選29名受試者，其中分配22名受試者進入試驗，包括8名受試者於第1組(腎功能正常組)、7名受試者於第2組(輕度腎功能不全組)和7名受試者於第3組(長期接受間歇性血液透析組)。此22名分配的受試者僅接受單劑量給藥。

在這項試驗中沒有觀察到死亡。

整體而言，在安全分析群體中的22名受試者中，有21名受試者記錄了46件治療中出現的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)，其中44件 TEAE為與試驗藥物相關的TEAE。

在所有受試者中最常見的($\geq 10\%$)TEAE為口腔感覺遲鈍(16/22，72.73%)、皮膚感覺遲鈍(11/22，50%)、頭暈(9/22，40.91%)和口乾舌燥(4/22，18.18%)。僅1起事件為嚴重不良事件(腸胃炎)，其餘皆為輕度。

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊。

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

<依文獻記載>

10.1 作用機轉

除了Proteus菌屬以外，Polymyxin B sulfate對於絕大多數的革蘭氏陰性桿菌都具有殺菌作用。多黏菌素可以提高細菌細胞膜的通透性，導致細胞死亡。所有革蘭氏陽性菌、真菌及革蘭氏陰性球菌都對Polymyxin B具有抗藥性。

Polymyxin B sulfate不會被正常消化道吸收。本藥品在血清中會失去50%之活性，使其活性血中濃度降低。重複注射可提供蓄積效果。本藥品的組織擴散效果不佳，且不會通過血腦屏障進入腦脊髓液。在治療劑量下，Polymyxin B sulfate引起某些輕微腎小管損傷之腎毒性。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

11.1 臨床藥物動力學:

曾於健康受試者和腎功能不全受試者評估本品(Polymyxin B)之藥物動力學

此藥物動力學試驗分為3組，第1組納入腎功能正常($CL_{Cr} \geq 90$ 毫升/分鐘)的健康受試者，第2組納入輕度(CL_{Cr} ：60至89毫升/分鐘)腎功能不全受試者，第3組則納入長期接受間歇性血液透析(定義：接受試驗藥物治療之前已至少3個月每週接受3次間歇性血液透析治療。此組受試者是在其接受當週第3次透析後一天接受單劑量的Polymyxin B)之末期腎病受試者。

血漿中Polymyxin B之藥物動力學結果

健康受試者和腎功能不全受試者經靜脈輸注1小時給予單劑量0.75毫克/公斤的 Polymyxin B後之血漿藥物動力學參數如下表。由此表可見， T_{max} 發生於輸注1小時結束時，而半衰期($t_{1/2}$)隨腎功能不全之嚴重程度逐漸延長。

表1. 經靜脈輸注1小時給予單劑量0.75毫克/公斤的Polymyxin B後，於健康受試者和腎功能不全受試者之血漿藥物動力學參數

Parameter	Arm 1			Arm 2			Arm 3		
	N	AM	SD	N	AM	SD	N	AM	SD
C_{max} (ng/mL)	8	3960	650	6 _b	3600	374	6 ^c	2800	341
T_{max} (h) ^a	8	1.00	(1.00, 1.00)	6 _b	1.00	(1.00, 1.03)	6 ^c	1.00	(1.00, 1.07)
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	8	19600	4130	6 _b	20000	3910	6 ^c	31300	8040
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	8	20500	4440	6 _b	21100	3780	5 ^c _d	32300	6820
K_{el} (1/h)	8	0.128	0.0106	6 _b	0.0976	0.0201	5 ^c _d	0.0463	0.00675
$t_{1/2}$ (h)	8	5.44	0.491	6 _b	7.39	1.68	5 ^c _d	15.2	2.38
CL (L/h)	8	2.59	0.338	6 _b	2.10	0.329	5 ^c _d	1.50	0.388
V_z (L)	8	20.2	2.09	6 _b	22.4	5.96	5 ^c _d	32.4	6.53

AM=算術平均值；SD=標準差

a. T_{max} 數值為中位數(最小值，最大值)。

- b. 因發生與試驗藥物相關的計畫書偏差，且經判定會對藥動結果的分析造成影響，故排除1位受試者的藥動結果於藥動群體分析中。
- c. 因1位受試者於給藥前的藥動檢體中檢出Polymyxin B (Polymyxin B₁ + Polymyxin B₂)的血漿濃度，且該數值超過其血中最高濃度(C_{max})的5%，故排除該名受試者之結果於統計分析。
- d. 因1位受試者之外推ACU (%ACU_{extrap}) >20%，因此無法確定其Polymyxin B的K_{el}和K_{el}依賴參數(AUC_{0-inf}、t_{1/2}、CL和V_Z)。

表2為將輕度腎功能不全(第2組)及接受間歇性血液透析之末期腎病(第3組)受試者之藥動暴露量相關係數(C_{max}、AUC_{0-last}和AUC_{0-inf})，與腎功能正常之健康受試者(第1組)比較且經統計分析後所得的幾何最小平方平均數比值(GMR)及90%信賴區間(CI)數值結果。

由此表可見，輕度腎功能不全受試者Polymyxin B的血中最高濃度(C_{max})、濃度曲線下面積(AUC_{0-last}和AUC_{0-inf})與腎功能正常之健康受試者相當。而長期接受間歇性血液透析受試者之Polymyxin B的C_{max}降低約29%，AUC_{0-inf}則增加約58%。

表2. 健康受試者和腎功能不全受試者之血漿Polymyxin B之藥物動力學參數的統計分析

Parameter ^a	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 2 vs. Arm 1		Arm 3 vs. Arm 1	
	N	AM	N	AM	N	AM	GMR	90% CI	N	90% CI
C _{max} (ng/mL)	8	3910	6 ^b	3580	6 ^c	2780	91.49	(80.58-103.87)	71.14	(62.66-80.77)
AUC _{0-last} (h*ng/mL)	8	19200	6 ^b	19700	6 ^c	30500	102.27	(83.13-125.82)	158.49	(128.83-194.98)
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	8	20100	6 ^b	20700	5 ^c _d	31700	103.43	(85.07-125.76)	157.92	(128.48-194.10)

- a. 經對數轉換值執行變異數分析模型的反向轉換最小平方平均值和信賴區間。
- b. 因發生與試驗藥物相關的計畫書偏差，且經判定會對藥動結果的分析造成影響，故排除1位受試者的藥動結果於藥動群體分析中。
- c. 因1位受試者於給藥前的藥動檢體中檢測出Polymyxin B (Polymyxin B₁ + Polymyxin B₂)的血漿濃度，且該數值超過其血中最高濃度(C_{max})的5%，故排除該名受試者之結果於統計分析。
- d. 因1位受試者之外推AUC (%AUC_{extrap}) >20%，因此無法確定其Polymyxin B的K_{el}和K_{el}依賴參數(AUC_{0-inf}、t_{1/2}、CL和V_Z)。

Polymyxin B的C_{max}與CLcr之間、以及 Polymyxin B的CL與CLcr之間，存在正向線性關係，估計斜率(90% CIs)分別為10.2 (6.10至14.2)和0.0104 (0.00792至0.0128)。相反地， Polymyxin B的AUC_{0-last}和CLcr之間、以及Polymyxin B的AUC_{0-inf}和CLcr之間，則發現負向線性關係，估計斜率(90% CIs)為-106 (-153至-58.5)和-105 (-149至-59.8)。

尿液中Polymyxin B之藥物動力學結果

透過靜脈輸注1小時給予單劑量0.75毫克/公斤的Polymyxin B後，腎功能正常之健康受試者(第1組)與輕度腎功能不全受試者(第2組)之尿液中Polymyxin B累積排除量(Ae)及排除劑量百分比(Fe%)如表3所示。

第 1 組 Polymyxin B 的 CL_R 和 CL_{NR} 算術平均值分別為 0.0460 和 2.54 公升/小時，第 2 組 Polymyxin B 的 CL_R 和 CL_{NR} 算術平均值則分別為 0.0330 和 2.07 公升/小時。Polymyxin B 的 CL_R 與 CL_{cr} 之間存在正向線性關係，估計斜率(90% CI)為 0.000422 (0.000144 至 0.000700)。

表3. 經靜脈輸注1小時給予單劑量0.75毫克/公斤的Polymyxin B後，於健康受試者和腎功能不全受試者之尿液藥物動力學參數(僅於第1組與第2組研究)

Parameter	Arm 1			Arm 2		
	N	AM	SD	N	AM	SD
Ae ₍₀₋₆₎ (mg)	8	0.884	0.330	6 ^a	0.632	0.357
Fe ₍₀₋₆₎ (%)	8	1.67	0.508	6 ^a	1.50	0.957
Ae ₍₀₋₁₂₎ (mg)	8	0.884	0.330	6 ^a	0.643	0.358
Fe ₍₀₋₁₂₎ (%)	8	1.67	0.508	6 ^a	1.53	0.956
Ae ₍₀₋₂₄₎ (mg)	8	0.884	0.330	6 ^a	0.643	0.358
Fe ₍₀₋₂₄₎ (%)	8	1.67	0.508	6 ^a	1.53	0.956
CL_R (L/h)	8	0.0460	0.0184	6 ^a	0.0330	0.0172
CL_{NR} (L/h)	8	2.54	0.323	6 ^a	2.07	0.337

AM=算術平均值；SD=標準差

Ae_(0-t)：自時間0至時間t之尿液中排除分析物之累積排除量(Cumulative amount of analyte excreted in urine from 0 to time t)

Fe_(0-t)：自時間0至時間t之尿液中分析物之排除劑量百分比(Cumulative percentage of analyte excreted in urine from 0 to time t (%))。以公式Ae_(0-t)/Dose*100計算之

蛋白質結合率

第1組、第2組和第3組的 Polymyxin B₁的平均非結合態比率分別為 4.7% (範圍：3.9 -6.6%)、5.0%(範圍：3.0 - 7.6%)和 4.6% (範圍：3.4 - 5.9%)。第1組、第2組和第3組的 Polymyxin B₂的平均非結合態比率分別為 11.1% (範圍：9.0 - 12.7%)、10.9% (範圍：6.6 - 17.2%)和10.1% (範圍：6.2 - 15.8%)。第1組、第2組和第3組的總Polymyxin B (Polymyxin B₁ + Polymyxin B₂)的平均非結合態比率分別為 6.1% (範圍：4.6 - 7.5%)、5.8% (範圍：3.6 - 8.4%)和 5.4% (範圍：3.3 - 7.2%)。

11.2 微生物學:

對台灣醫院分離的碳青黴烯類抗藥(carbapenem-resistant, CR)革蘭氏陰性菌菌株的體外抗菌活性分析研究

在2016-2019年間自台灣各大醫學中心共蒐集537株碳青黴烯類抗藥革蘭氏陰性菌(CR-GNB)菌株，包括CR-E. coli, CR-E. cloacae, CR-K. pneumoniae, CR-A. baumannii complex及CR-P. aeruginosa等。使用肉湯微量稀釋法(broth microdilution method)測定了Bobimixyn[®]的最低抑菌濃度(MIC)。Polymyxin B對CR-GNB的抗敏性判讀標準(breakpoints)則參考 EUCAST定義的粘菌素(colistin)的標準。

結果顯示

· Bobimixyn[®]對於 CR-P. aeruginosa (125 株的藥物敏感性為100%、對於CR-A. baumannii complex (109株)的敏感性為93.6%、對於CR-E. coli (89株)的敏感性為98.9%、對於CR-E. cloacae (78株)的敏感性為87.2%、對於CR-K. pneumoniae (136株)的敏感性為68.4%。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

玻璃小瓶裝，100支以下盒裝。

13.2 效期

未開封的效期為2年。調製後的效期為72小時。

13.3 儲存條件

未開封：保存在20°至25°C之間。

調製後：務必冷藏保存於2°至8°C之間，超過72小時後應丟棄。

13.4 儲存注意事項

未開封的藥品應避免光照。請將藥品放置於原盒中，待使用時再取出。

14 病人使用須知

目前尚無資訊。

15 其他

本文修訂日期

2024年11月

16 藥商電話號碼：0800-086-288

製造廠

成品製造廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司六堵廠

基隆市七堵區六堵里工建西路5號

藥商

台灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街3-1號3樓