

Carbapenem 類抗生素製劑

保菌清靜脈乾粉注射劑 0.25 公克、0.5 公克

Bojum Intravenous Injection 0.25g、0.5g

【禁忌】(不得用於下列病人)

- (1) 對本品成分有過敏性休克病史的病人
- (2) 使用 Sodium Valproate 的病人〔參看「藥物交互作用」〕

【原則禁忌】(原則上不得用於下列病人，因病情特殊需要時，應慎重給藥)
對本品成分有過敏史的病人

【成分・性質】

藥品名稱	保菌清靜脈乾粉注射劑 0.25 公克	保菌清靜脈乾粉注射劑 0.5 公克
有效成分 每瓶含量	Meropenem Trihydrate 0.25g(效價)	Meropenem Trihydrate 0.5g(效價)
賦形劑	Sodium carbonate	
性狀	白色～淡黃色的結晶型粉末	
PH [*]	6.7～8.7	
滲透壓比 [*]	約 1(與生理食鹽水之比)	

^{*}本劑以生理食鹽水 100mL 溶解時

【適應症】

對 Meropenem 具有感受性之細菌引起之感染症。

說明：對 Meropenem 具有感受性之細菌（例如：Staphylococcus sp.、Streptococcus sp.、Enterococcus sp.、Neisseria meningitidis、Branhamella catarrhalis、E. coli、Citrobacter sp.、Klebsiella sp.、Enterobacter sp.、Serratia sp.、Proteus sp.、Pseudomonas sp.、Haemophilus influenzae 和 Bacteroides sp.）所引起之下列感染症：

- 敗血症
- 蜂窩組織炎、淋巴結炎
- 扁桃腺膿瘍
- 肛門周圍膿瘍
- 骨髓炎
- 外傷、燙傷及手術感染
- 慢性支氣管炎、支氣管擴張（伴有感染）、慢性呼吸系統疾病繼發感染、肺炎、肺膿瘍、膿胸
- 腎盂腎炎、複雜性膀胱炎
- 膽囊炎、膽管炎、肝膿瘍
- 腹膜炎
- 子宮附屬器官發炎、子宮內感染、骨盆腔炎、子宮旁結締組織炎
- 化膿性腦膜炎
- 眼球炎
- 中耳炎、鼻竇炎
- 下顎關節炎、顎骨周圍蜂窩組織炎

【用法和用量】本藥限由醫師使用

使用本品時，給藥開始後第三天應判斷是否必要繼續給藥，停藥或改用更適宜的其它藥物。

本品的使用期間以 14 天為原則。

成人一般用量為 1 天 0.5～1g Meropenem(效價)，分 2～3 次投與，經 30 分鐘以上靜脈點滴注射。根據年齡和症狀可調整劑量，對於嚴重患者或難治性感染患者，每天劑量可增至 2g(效價)。

兒童患者一般用量為一天 30-60mg(效價)/kg，分 3 次投與，經 30 分鐘以上靜脈點滴注射。根據年齡和症狀，可調整劑量，對於嚴重或是難治性感染兒童患者，每天劑量可增至 120mg(效價)/kg。但是不能超過成人的一天最大劑量 2g。

【與用法和用量有關的使用上注意】《依文獻記載》

- 1.嚴重腎功能不全的患者，應參考下表調整劑量及投藥間隔，並密切觀察患者的情況。〔參看「慎重給藥」及「藥物動力學」〕。

腎功能不全的患者(Ccr ≤ 50mL/min)，投與的劑量及投藥間隔時間參考表如下：

肌酐清除率 Ccr (mL/min)	劑量及投藥間隔
26-50	一般劑量，每 12 小時投與一次
10-25	劑量減半，每 12 小時投與一次
<10	劑量減半，每 24 小時投與一次

血液透析患者在做完血液透析後，再投與 Meropenem。(Meropenem 在血液透析時會被清除)

- 2.使用本品時，原則上應確定細菌對藥物之敏感性，療程應控制在治療疾病所需的 shortest 期間，以避免出現抗藥性菌種。

【使用注意事項】《依文獻記載》

1. 慎重給藥（對下列病人應慎重給藥）

- (1) 對 Carbapenem 類、Penicillin 類或 Cephem 類抗生素有過敏史的病人。
- (2) 本人或父母，兄弟姐妹為易於引起支氣管哮喘、皮疹、蕁麻疹等反應體質的病人。
- (3) 嚴重腎功能障礙的病人〔易引起痙攣、意識障礙等中樞神經系統症狀。請參看「與用法用量有關的使用注意事項」，「藥物動力學」〕。
- (4) 嚴重肝功能障礙的病人〔有可能引起肝功能惡化〕。
- (5) 老年人〔參看「老年人用藥注意事項」〕。
- (6) 進食不良的病人或非經口投與營養注射劑的病人，全身狀況不良的病人〔有可能引起維生素 K 缺乏症狀〕。
- (7) 曾有癲癇病史者或中樞神經障礙患者，易引起痙攣、意識障礙等中樞神經症狀。

2. 重要注意事項

- (1) 本劑可能會引起過敏性休克，給藥前宜：
 - 1) 針對過去病歷，應充分問診。特別是對抗生素藥物有無過敏反應。
 - 2) 若發生休克時，要有充分的急救處理對策。
 - 3) 從給藥開始至終止都要使病人保持安靜狀態，且密切觀察。
- (2) 給藥後第 3 天至第 5 天應特別注意觀察皮疹等不良反應。出現不良反應時，應採取改用其它藥物等適當措施。連續給藥時，也應隨時觀察不良反應。
- (3) 使用本品前未能確定細菌敏感時，應在給藥開始後第 3 天確定敏感性後，判斷使用本品是否適當，當細菌對本品不敏感時，應立即改用其它適合之藥物。
- (4) 根據病人狀況，在不得已的情況下未確認病原菌便開始使用本品時，若於數天內病人狀況未好轉，應改用其它藥物等適當措施。連續給藥時，也應隨時觀察症狀好轉情況，不得隨意長期給藥。
- (5) 根據病人狀況需連續使用本品 7 天以上時，應明確判斷長期給藥的理由，且密切觀察是否皮疹及肝功能異常等副作用。使用本品不得隨意連續給藥。
- (6) 因有時出現 AST(GOT)、ALT(GPT)升高，故連續給藥一週以上時，應進行肝功能檢查。

3. 藥物交互作用

併用禁忌（不可併用）

藥品名稱	臨床症狀、措施	機轉，危險因素
Sodium valproate	與本劑併用時，會使 valproic acid 血中濃度降低，會引起癲癇病人再發作	機轉尚未解明

4. 不良反應

上市前臨床評價總例數 2683 例中，47 例(1.8%)出現不良反應。主要不良反應為皮疹 20 例(0.7%)、腹瀉和軟便 13 例(0.5%)、噁心 4 例(0.1%)、嘔吐 4 例(0.1%)。另外，399 例(14.9%)出現實驗室檢查值異常。實驗室檢查值主要異常變動為血中 AST(GOT)升高 6.9%(178 例/2573 例)、ALT(GPT)升高 7.9%(203 例 / 2573 例)、ALP 升高 2.5%(61 例/2444 例)、嗜酸性白血球細胞增多 3.5%(82 例/2345 例)。上市後的使用調查 5242 例中，不良反應包括實驗室檢查值異常有 567 例(10.8%)。主要的不良反應包括 ALT(GPT)升高(3.3%：174 件)，AST(GOT)升高(3.0%：155 件)。

日本國內以兒童為對象的臨床試驗的結果，52 個病例之中有 23 例(44.2%)出現包括實驗室檢查值異常在內的副作用。主要的不良反應包括 ALT(GPT)升高(26.9%：14 例)，AST(GOT)升高(17.3%：9 例)等。

日本國外以兒童為對象的臨床試驗的結果則為 703 病例之中有 107 例(15.2%)出現不良反應。主要的不良反應包括腹瀉(755 例中有 16 例，2.1%)，嘔吐(755 例中有 8 例，1.1%)等。另外，實驗室檢查值主要異常變動為血中 AST(GOT)升高(754 例中有 23 例，3.1%)，ALT(GPT)升高(754 例中有 29 例，3.8%)，血小板增加(754 例中有 18 例，2.4%)，嗜酸性白血球增多(754 例中有 10 例，1.3%)等。

(1) 臨床顯著不良反應

1) 過敏性休克(<0.1%)、過敏性反應(<0.1%)

密切觀察呼吸困難、不適感、口腔不適、喘息、眩暈、便意、耳鳴、發汗、全身潮紅、血管性水腫、蕁麻疹等症狀時應立即停藥，並進行適當處置。

2) 急性腎衰竭等腎功能障礙(<0.1%)

定期檢查腎功能，密切觀察，發現異常時，應停藥並進行適當處置。

3) 爆发性肝炎(發生率不詳*1)、肝功能障礙(0.1%～<5%)、黃疸(<0.1%)

嚴重肝炎例如爆发性肝炎，肝功能異常，黃疸出現時，定期檢查肝功能，密切觀察，如有異常現象發生時，應立即終止投與並做適當處置。

4) 伴有血便的嚴重大腸炎例如偽膜性大腸炎等(<0.1%)

密切觀察，出現腹痛、腹瀉等症狀時，應立即停藥，並進行適當處置。

5) 間質性肺炎、肺嗜酸性細胞浸潤症候群(PIE syndrome) (<0.1%)

密切觀察，出現發燒、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 光片異常、嗜酸性白血球細胞增多等症狀時，應停藥並使用皮質類固醇等，進行適當處置。

6) 痙攣、意識障礙等中樞神經系統症狀(<0.1%)

密切觀察，如有上述症狀時應立即終止投與，並做適當治療，尤其有腎功能障礙或中樞神經障礙之患者容易發生，所以投與時要特別注意。

7) 毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis)、史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)(發生率不詳*1)

密切觀察，如有此種症狀發生時，應立即終止投與並做適當處置。

8) 全血球減少症、顆粒性白血球缺乏症(發生率不詳*1)、白血球減少症、血小板減少(<0.1%)

定期做血液檢查，密切觀察，如有異常現象發生時，應立即終止投與並做適當處置。

(2) 重大副作用(類似藥品)

血栓性靜脈炎

使用其他 Carbapenem 抗生素投與中，偶有發生血栓性靜脈炎，應密切觀察，如有異常發生時，應終止投與並做適當處置。

(3) 其它不良反應

出現以下副作用時，應根據需要採取降低劑量，停藥等適當處置。

	0.1 ~ <5%	<0.1%	發生率不詳*1
過敏反應*2	皮疹、發燒	蕁麻疹、紅斑、搔癢、發紅	熱感
血液方面*2	顆粒性白血球減少、嗜酸性白血球細胞增多、血小板增多或減少、紅血球減少、血紅素減少	嗜鹼性球增多、淋巴球增多、嗜中性白血球增多、單核白血球增多、降低白血球容積比、出現非典型性淋巴球	
肝	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、LAP、γ-GTP、bilirubin、urinary urobilinogen 升高	黃疸、cholinesterase 減少	
腎	BUN 或 creatinine 升高	尿中β2-microglobulin 上升、尿蛋白陽性	
消化系統	腹瀉	噁心、嘔吐、腹痛	食慾不振
重複感染		口內炎、念珠菌病(Candidiasis)	
維生素缺乏症		維生素 K 缺乏症狀(低凝血酶原症 Hypoprotrombinemia、出血傾向等)、維生素 B 群缺乏症狀(舌炎、口內炎、食慾不振、神經炎等)	
其它	血中鉀離子上升	頭痛、倦怠感、血中鈉離子降低、血中鉀離子降低、CPK 升高、三酸甘油脂升高、胸部不適、尿酸升高或降低、注射部位反應(發炎、疼痛、硬結)	肌躍症(Myoclonus)、譫妄

*1：因為是上市後使用者自發性的報告，所以發生頻率不明。

*2：出現這類異常症狀時，應停藥並進行適當處理。

5. 老年人用藥注意事項

用於老年時，應注意以下問題並控制劑量及給藥間隔，密切觀察病人狀況，慎重給藥。

- (1) 老年人生理功能多下降，並易出現副作用。
- (2) 老年人有時出現維生素 K 缺乏而導致出血傾向。

6. 孕婦、產婦、授乳期婦女用藥注意事項

- (1) 判斷治療的有益性超過危險性時，才可用於妊娠期婦女或有可能妊娠的婦女。〔尚未確立妊娠期給藥的安全性。〕
- (2) 給藥期間應避免哺乳。〔在研究報告中，發現本品在人類母乳中有分佈。〕

7. 小兒用藥注意事項

本品未確立對早產兒、新生兒的安全性。
日本國內以兒童為對象的臨床試驗的結果，被報告的比較多的是血中 AST(GOT) 和 ALT(GPT) 的輕度上升。(請參考不良反應項目)

8. 實驗檢查值的影響

- (1) 除了 Tes-Tape 外之臨床檢查，以 Benedict's solution、Fehling's solution 做尿糖檢查，有時出現假陽性反應，應予以注意。
- (2) 有時直接做 Coombs' test 為陽性反應，應予以注意。
- (3) 有時 urobilinogen test 呈現偽陽性反應，應予以注意。

9. 使用注意事項

- (1) 給藥過程：本品只能使用點滴靜脈內注射。
- (2) 調整時
 - 1) 溶解後應立即使用。若有需要，不得不保存的情況下，用等張的生理食鹽水溶解後，在室溫下應於 6 小時以內使用，在 5℃下應於 24 小時以內使用。
關於在 25±2℃的溫度下，把 0.5g/vial 製劑溶解在一般輸液用液體時，殘存效價保持在 90%以上的時間長短，請參考〔使用和儲存注意事項〕。
 - 2) 本品溶解後，溶液為無色或呈微黃色澄清狀態，顏色濃淡不影響本品的效力。

10. 其它注意事項

- (1) 在化膿性腦膜炎患者時，除了疾病的自然進程所導致的結果以外，我們知道由於藥物變得更容易進入中樞系統，所以易引起痙攣等中樞神經系統的症狀。
- (2) 動物腎毒性試驗的結果發現，老鼠連續靜脈內投藥 14 天，無論投藥劑量是 500mg/kg 還是 1000mg/kg，都沒有發現對腎臟有毒性的現象。給予猴子連續靜脈內投藥 7 天，投藥劑量為 180mg/kg 以及 500mg/kg 時，在投藥初期尿中酵素(ALP、γ-GTP、NAG)活性過度增加，而且投藥劑量為 500mg/kg 時，出現腎小管功能障礙的現象。
- (3) 在老鼠進行 3 個月靜脈內亞急性毒性試驗的結果，給予雌性老鼠投與劑量超過 120mg/kg 以上的條件下，會導致 AST(GOT)上升。
另外，6 個月靜脈內慢性毒性試驗的結果顯示，給予雌性老鼠投藥且劑量超過 240mg/kg 以上的條件下，會導致 AST(GOT)和 ALT(GPT)上升。

【藥物動力學】《依文獻記載》

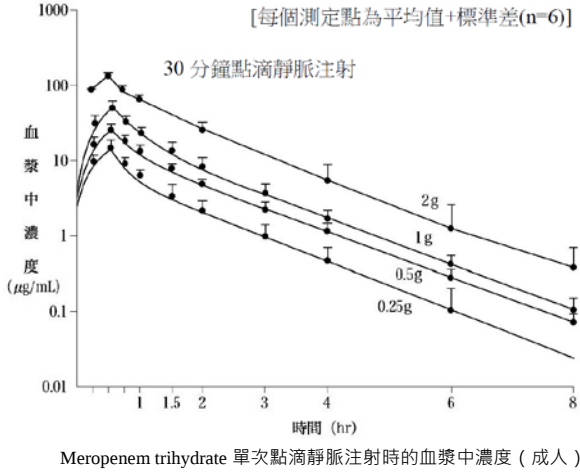
1. 血中濃度

健康成人靜脈輸注 30 分鐘後，血漿中藥物濃度依劑量變動。在健康成人連續給藥後之體內動態和單次給藥時幾乎一樣，未見藥物蓄積性。

健康成人的藥物動力學資料

給藥量 (例數)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CL _t ^{※1)} (L/hr)	CL _r ^{※2)} (L/hr)
0.25g (n=6)	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g (n=6)	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g (n=6)	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50
2g (n=6)	131	0.92	170	12.01	未測定

※1) 血漿 clearance ※2) 腎 clearance



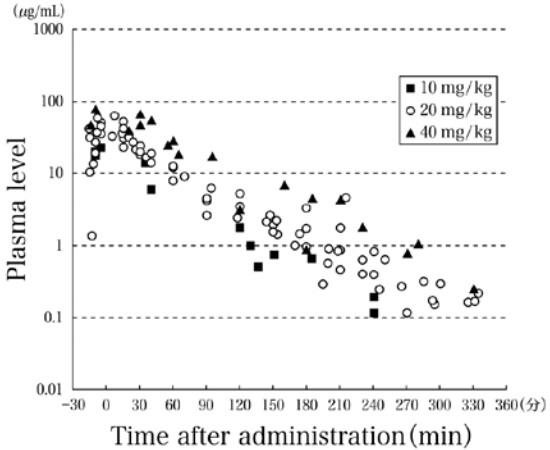
靜脈輸注於兒童感染患者 30 分鐘後，分析血中藥物濃度取得群體藥物動力學模式如下表：

兒童感染患者的群體藥物動力學模式

Parameter	推測值±標準誤差	CV%
Clearance (L/hr/kg)	0.428±0.0151	—
Central compartment 的分佈容積(L/kg)	0.287±0.0181	—
Compartment 間的移動 clearance (L/hr/kg)	0.0452±0.0203	—
Peripheral compartment 的分佈容積(L/kg)	0.0537±0.0127	—
Clearance 的個體間變動	0.0229±0.00812	15.2
個體內變動	0.0975±0.0214	32.0

依據兒童感染患者的群體藥物動力學模式，預測藥物動力學參數如下表(30 分鐘靜脈點滴輸注)

劑量(例數)	藥動學參數		
	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
10mg/kg (n=6)	23.34 ± 0.96	0.97 ± 0.03	21.91 ± 2.42
20mg/kg (n=36)	47.65 ± 1.70	0.99 ± 0.04	46.83 ± 6.04
40mg/kg (n=8)	97.33 ± 5.22	1.01 ± 0.04	101.55 ± 14.29



Meropenem trihydrate 點滴靜脈注射時的血漿中濃度 (兒童感染患者)

2. 排泄

本品主要從腎臟排泄。健康成人及兒童靜脈點滴注射 30 分鐘後，8 小時的尿中排泄率在健康成人為 60-65%，兒童平均為 61%。

3. 組織內分佈

於痰、肺組織、膽汁、膽囊、腹腔內滲液、脊髓液中的分佈良好。

4. 腎功能障礙時的血中濃度和尿中排泄

腎功能障礙的患者投與 0.5g・經 30 分鐘點滴靜脈注射後・其血中濃度如下表所示。隨腎功能下降時，尿中排泄速度變慢，血中濃度消失速度延遲，這結果與日本國外臨床試驗結果相同。因此，對腎功能障礙病人使用本品時，需要調整劑量和給藥間隔。

腎功能障礙患者的藥物動力學參數

Ccr ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg・hr/mL)	CLt ^{※2)} (L/hr)	CLr ^{※3)} (L/hr)
≥50 (n=4)	1.54	36.6	14.64	7.61
30-50 (n=4)	3.36	74.6	7.67	2.78
≤30 (n=5)	5.00	186.8	2.99	0.92

※1) Creatinine clearance ※2) 血漿 clearance ※3) 腎 clearance

健康者及腎功能障礙患者的藥物動力學參數(日本國外數據)

Ccr ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg・hr/mL)	CLt ^{※2)} (L/hr)	CLr ^{※3)} (L/hr)
> 80 (n=6)	1.05	36	15.30	11.58
30-80 (n=10)	1.93	88	6.50	4.37
2-30 (n=10)	5.22	179	3.39	1.24
< 2 (n=6)	9.73	360	1.52	未測定

※1) Creatinine clearance ※2) 血漿 clearance ※3) 腎 clearance

【臨床成績】《依文獻記載》

1. 成人感染症

在日本執行的雙盲比較的臨床試驗，其臨床結果概要如下，總有效率為 82.7% (1501 例 /1816 例)。

臨床療效 (疾病分類)

疾病名稱		有效率 (有效以上)	
		例數	(%)
敗血症		78/118	(66.1)
淺表性化膿性疾患	蜂窩組織炎、淋巴結炎	31/32	(96.9)
	肛門周圍膿瘍	13/13	(100)
外科、骨科感染	骨髓炎	25/33	(75.8)
	關節炎	11/14	(78.6)
	外傷、燙傷及手術感染	51/62	(82.3)
呼吸系統感染	扁桃腺膿瘍	21/23	(91.3)
	慢性呼吸系統疾病繼發性感染	169/205	(82.4)
	肺炎	412/471	(87.5)
	肺膿瘍	17/20	(85.0)
	膿胸	5/8	(62.5)
尿路感染	腎盂腎炎	122/158	(77.2)
	複雜性膀胱炎	222/278	(79.9)
肝・膽道感染	膽囊炎	19/20	(95.0)
	膽管炎	34/38	(89.5)
	肝膿瘍	5/9	(55.6)
腹膜炎		89/113	(78.8)
婦產科感染	子宮附屬器官發炎	19/20	(95.0)
	子宮內感染	44/44	(100)
	子宮旁結締組織炎	10/12	(83.3)
眼科感染	眼球炎	2/3	(66.7)
耳鼻喉科感染	中耳炎	36/46	(78.3)
	鼻竇炎	27/29	(93.1)
牙科和口腔外科感染	下顎關節炎	25/25	(100)
	顎骨周圍蜂窩組織炎	14/22	(63.6)
合計		1501/1816	(82.7)

2. 小兒感染症

在日本執行的臨床試驗的結果概要如下表所示，總有效率為 95.9%(49 例中 47 例有效)。

臨床療效 (疾病分類)

疾病名稱		有效率 (有效以上)	
		例數	(%)
敗血症		2/2	(一)
疑似敗血症		4/4	(一)
淺表性化膿性疾患	蜂窩組織炎、淋巴結炎	4/5	(一)
呼吸系統感染	肺炎	25/25	(100)
	肺膿瘍	0/1	(一)
尿路感染	腎盂腎炎	3/3	(一)
化膿性腦膜炎		5/5	(一)
耳鼻喉科感染	中耳炎	3/3	(一)
牙科和口腔外科感染	上下顎關節炎	1/1	(一)
合計		47/49	(95.9)

在日本國外執行的臨床試驗的結果概要如下表所示，總有效率為 98.6%(294 例中 290 例有效)。對於化膿性腦膜炎的治療效果，即根據投藥結束後的存活率評價，為 97.3%(112 例中 109 例存活)。

臨床療效 (疾病分類)

疾病名稱		有效率 (有效以上)	
		例數	(%)
疑似敗血症		37/37	(100)
淺表性化膿性疾患	蜂窩組織炎、淋巴結炎	37/38	(97.4)
外科、骨科感染	外傷、燙傷及手術感染	2/2	(一)
呼吸系統感染	肺炎	95/96	(99.0)
	肺膿瘍	1/1	(一)
尿路感染	腎盂腎炎	71/72	(98.6)
腹腔內感染	腹膜炎	6/6	(100)
化膿性腦膜炎		41/42	(97.6)
合計		290/294	(98.6)

【藥理作用】《依文獻記載》

1. 抗菌作用

Meropenem 抗菌譜廣抗菌活性強，對革蘭氏陽性菌・革蘭氏陰性菌及厭氧菌都很活性，為殺菌作用。本品尤其對革蘭氏陰性菌的抗菌力強，對 non-glucose-fermenting G(-) 細菌-*P. aeruginosa* 也有優異的抗菌活性。而且，對各種革蘭氏陽性和陰性細菌產生的β-lactamase 穩定。
本品與其它 Carbapenem 類抗生素不同，對人體腎脫氫鈦酶-I (DHP-I) 穩定。

2. 作用機轉

與青黴素結合蛋白(PBP_s)有很高的親和性，抑制細菌細胞壁的合成(細胞壁 peptidoglycan 架橋之形成)。

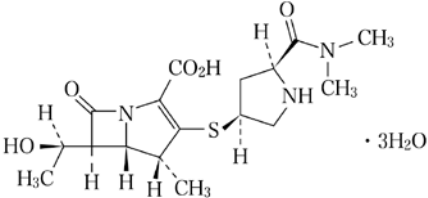
【有效成分的物理化學特性】《依文獻記載》

一般名稱：Meropenem 水合物(Meropenem hydrate)

縮寫:MEPM

化學名稱：(4R, 5S, 6S)-3-[(3S, 5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-3-ylsulfany]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid hydrate

結 構 式：



分 子 式：C₁₇H₂₅N₃O₅S·3H₂O

分 子 量：437.51

性 質：Meropenem trihydrate 為白色～淡黃白色結晶形粉末，無氣味。略溶於水，幾乎不溶於乙醇(95)或乙醚。可溶於碳酸氫鈉試液(sodium bicarbonate test solution)。

熔 點：在 170℃左右開始變黃，在 230℃左右變黑並液化(分解)。

分佈係數：在 n-octanol：水系中，本藥在 n-octanol 層中幾乎無分佈。

【使用和儲存注意事項】

儲存：25℃下儲存

效期：有效期間載於包裝盒和標籤上

【包裝】

保菌清靜脈乾粉注射劑 0.25 公克：每小瓶 0.25g・100 小瓶以下盒裝

保菌清靜脈乾粉注射劑 0.5 公克：每小瓶 0.5g・100 小瓶以下盒裝

委託者：瑩 碩 生 技 醫 藥 股 份 有 限 公 司

地 址：臺北市南京東路二段 206 號 8 樓之 3

製造者：展旺生命科技股份有限公司南科分公司針劑廠

地 址：台南市新市區創業路 12 號 4 樓及 16 號 4 樓