

台灣塩野義製藥股份有限公司 函

地 址：台北市南京東路2段2號4樓

聯絡人：施妍卉

電 話：(02)2551-6336

地址：600 嘉義市芳安路103號

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人天主教聖馬
爾定醫院

發文日期：中華民國111年6月23日

發文字號：(111)塩野義營發字第301號

附 件：1.111年1月13日衛授食字第1106027805號函

2.伏霸注射劑0.25公克仿單變更前後對照表

3.伏霸注射劑0.25公克變更後仿單

主 旨：有關本公司產品「伏霸®注射劑 0.25 公克，Finibax® for Injection
0.25g（衛署藥輸字第025066號）」仿單變更一事，請 查照。

說 明：

一、本公司產品承蒙 貴院採用，嘉惠病患，無任感荷。

二、「伏霸®注射劑 0.25 公克，Finibax® for Injection 0.25g（衛署藥輸
字第025066號）」因應TFDA 110.8.3 衛授食字第1101407183號
函變更仿單「警語及注意事項」段，於111年1月13日經衛生福
利部核准變更（如附件1，111年1月13日衛授食字第1106027805
號函）。仿單變更前後對照表如附件2，變更後新仿單如附件3。

三、新「伏霸®注射劑 0.25 公克，Finibax® for Injection 0.25g（衛署藥
輸字第025066號）」起始批號Lot：0075，預計出貨日期：111年
7月11日，以上變更造成 貴院不便，敬請諒察。

董事長 富山正樹



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路488號

聯絡人：林佩箴

聯絡電話：(02)2787-8244

傳真：(02)2653-2071

電子郵件：peichen28@fda.gov.tw

10491

臺北市中山區南京東路2段2號4樓



受文者：台灣塩野義製藥股份有限公司

發文日期：中華民國111年1月13日

發文字號：衛授食字第1106027805號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份

主旨：有關貴公司申請藥品許可證「伏霸[®]注射劑0.25公克」(衛署藥輸字第025066號)仿單依衛授食字第1101407183號函變更一案(案號：1106027805)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司110年9月30日(110)塩野義企發字第 046 號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

正本：台灣塩野義製藥股份有限公司

副本：

部長陳時中

附件(6)：

Finibax 仿單 印刷內容變更前後對照表 (Comparison Table of Labeling Change)

Version : 2.0

日期(Date): 2021/12/27

擔當者(Responsible person): 吳美旭

項次 (Items)	變更前 (Current content)	變更後 (Proposed change)
I.版次(Versions)	2	4
II.修訂日期(TFDA 核准日期)	2014.08	2021.12
1.中英文品名(Product name)		
2.適應症(Indication)	適應症	2. 適應症
3.組成及性狀 (Composition and description)	組成及性狀	1. 性狀 1.1 有效成分及含量 1.2 賦形劑 1.3 劑型 1.4 藥品外觀
4.用法及用量 (Dosage and administration)	用法及用量 建議劑量 注射液之製備	3. 用法及用量 3.1 用法用量 3.2 調製方式
5.使用注意事項 (Precautions)	4.禁忌 5.警語及注意事項 5.1 呼吸器相關肺炎(略) 5.2 過敏反應 曾有報告提出病患因投與 β -lactam 類抗生素發生嚴重性或偶有致命的過敏反應(過敏性休克)以及嚴重的皮膚過敏反應，而這些反應通常發生在同時對多種過敏原有過敏病史的病患。因此，在使用本品前，應事先審慎評估病患是否對 Carbapenem、Cephalosporin、Penicillin 或其他過敏原曾有過敏的病史。如果 Finibax 必須投與在對 Penicillin 或其他 β -lactam 藥物過敏的病人時，在考量 Finibax 與 β -lactam 抗生素可能會有交叉過敏反應的情形下，應特別注意本品的使用。如果有過敏反應發生時，應立即停藥。嚴重急性過敏反應(過敏性休克)須以急救措施進行治療。 5.3 癲癇(略) 5.4 與 Valproic acid 之藥物交互作用(略) 5.5 由 Clostridium difficile 引起之腹瀉(略) 5.6 抗藥性菌株之形成(略) 5.7 吸入使用導致之肺部炎症反應(略)	4.禁忌 5.警語及注意事項 5.1 <u>警語/注意事項</u> 5.1.1 呼吸器相關肺炎(略) 5.1.2 過敏反應 曾有接受 β -lactam 類抗生素治療的病人發生嚴重且可能致命的過敏性反應(如過敏性休克)及嚴重皮膚不良反應，而這些反應較容易發生在對多種過敏原有過敏史的病人。 曾有報告指出，對 penicillin 過敏的病人在接受其他 β -lactam 類抗生素治療後出現嚴重的過敏反應。因此，在開始使用本品前，應詢問病人是否對 penicillins、cephalosporins、carbapenems、其他 β -lactams 或其他過敏原有過敏的病史，並審慎評估病人使用本品之風險效益，另考量本品與 β -lactam 類抗生素間可能潛在交叉過敏反應風險，應特別注意本品的使用。如果有過敏反應發生時，應立即停藥。嚴重的過敏性反應(如過敏性休克)必須採取立即的急救處置。 5.1.3 癲癇(略) 5.1.4 與 Valproic acid 之藥物交互作用(略) 5.1.5 由 Clostridium difficile 引起之腹瀉(略) 5.1.6 抗藥性菌株之形成(略) 5.1.7 吸入使用導致之肺部炎症反應(略)
	8.特殊族群 孕婦 哺乳	6. <u>特殊族群注意事項</u> 6.1. 孕婦 6.2. 哺乳

	兒童 高齡者 腎功能不全者	6.4 <u>小兒</u> 6.5 高齡者 6.7 腎功能不全
	7.藥物交互作用	<u>7. 交互作用</u>
	不良反應 下列不良反應將在其他章節做更仔細的說明： 過敏性休克與嚴重過敏反應 [請見警語及注意事項(5.2)] • 癲癇 [請見警語及注意事項(5.3)] • 與 Sodium valproate 之藥物交互作用 [請見警語及注意事項 (5.4)與藥物交互作用(7)] • 由 Clostridium difficile 引起之腹瀉 [請見警語及注意事項(5.5)] • 抗藥性菌株之形成 [請見警語及注意事項(5.6)] • 吸入使用導致之肺部炎症反應 [請見警語及注意事項(5.7)] 6.1 臨床試驗之不良反應 6.2 上市後之使用	<u>8. 8.副作用/不良反應</u> <u>8.1 臨床重要副作用/不良反應</u> 下列不良反應將在其他章節做更仔細的說明： 過敏性休克與嚴重過敏反應 [請見警語及注意事項(5.1.2)] • 癲癇 [請見警語及注意事項 (5.1.3)] • 與 Sodium valproate 之藥物交互作用 [請見警語及注意事項 (5.1.4)與交互作用(7.1)] • 由 Clostridium difficile 引起之腹瀉 [請見警語及注意事項(5.1.5)] • 抗藥性菌株之形成 [請見警語及注意事項(5.1.6)] • 吸入使用導致之肺部炎症反應 [請見警語及注意事項(5.1.7)] <u>8.2 臨床試驗經驗</u> <u>8.3 上市後經驗</u>
	9.過量	9.過量
	11.臨床藥理學 11.1 作用機轉 11.4 微生物學 12.非臨床毒性	<u>10.藥理特性</u> <u>10.1 作用機轉</u> <u>10.2 藥效藥理特性</u> <u>10.3 臨床前安全性資料</u>
6.藥物動力學 (Pharmacokinetics)	11.3 藥物動力學	11. 藥物動力學特性
7.臨床成績 (Clinical studies)	13.臨床研究 13.1 複雜性腹腔內感染 13.2 複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)	<u>12.臨床試驗資料</u> <u>12.1 複雜性腹腔內感染</u> <u>12.2 複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)</u>
8.藥效藥理 (Pharmacodynamics)	11.2 藥效學	<u>移至 10.2</u>
9.有效成份及其物化性質 (Physicochemistry of active ingredients)	有效成份及其物化性質	<u>移至</u> <u>1.1 有效成分及含量</u>
10.儲存條件 (Storage conditions)		13.包裝及儲存 13.1 包裝 13.2 效期 3 年，保存日期標示於外盒。 13.3 儲存條件
11.包裝 (Package)	包裝 應告知病患(略)	<u>移至 13.1</u> <u>14.病人使用須知</u>
12.參考文獻 (Reference)	主要文獻	<u>15.其他</u> 主要文獻
13.製造廠 (Manufacturer)	Shionogi & Co., Ltd Kanegasaki Plant	Shionogi Pharma Co., Ltd. Kanegasaki Plant
14.核准文字圖案之顏色、字體、大小 (Color, font, type size only)		
15.版面設計變更 (Change in design and layout without change in text content)		

16.增加/變換/刪除字樣、圖樣、條碼標、註冊商標等文字，但不涉及藥品品質、用藥安全內容 (Addition/replacement/deletion of pictures, diagrams, bar code, logos and/or text that do not imply a quality, safety issue)		
17.其他 (Miscellaneous)		1. 依 110.08.03TFDA 衛授食字第 1101407183 號函修改警語及注意事項內容 2. 108.5.20 #1081490732 號函廠名變更核准函 3. 依 2021.9.14 附件 1-1 新仿單格式重新編排 4. 依新仿單格式將前頁”仿單摘要”全部刪除。

Carbapenem 類抗生素製劑

伏霸[®] 注射劑 0.25 公克

FINIBAX[®] for Injection 0.25g

(for Intravenous Infusion)

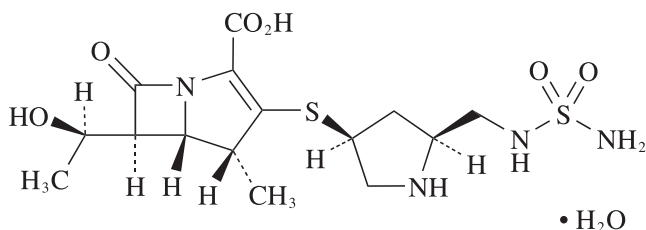
本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Finibax[®] 為 Doripenem monohydrate 的注射小瓶，內含 250 mg 的無水 Doripenem，所有 Doripenem 活性的參考資料都是以具活性的 Doripenem 基 (moiety) 表示。此粉末被製作成靜脈注射劑，其注射液的 pH 值介於 4.5~6.0 之間。

Finibax[®] (Doripenem monohydrate) 屬於 β -lactam 類抗菌劑，為一合成具廣泛抗菌範圍的 Carbapenem 類抗生素。其化學名為 (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[[[aminosulfonyl]amino]methyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate。Doripenem monohydrate 之分子量為 438.52，其結構式為：



1.2 賦形劑

Finibax[®] 不含任何賦形劑。

1.3 劑型

乾粉注射劑

1.4 藥品外觀

本品為白色~微黃白色之無菌結晶粉末。

2. 適應症

對 Doripenem Hydrate 具感受性之菌種的複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎) 及複雜性腹腔內感染。

為了降低細菌抗藥性的形成及維持 Finibax[®] 與其他抗菌劑之有效性，本藥品應用於治療已經過證實或高度懷疑為感受性細菌引起之感染症。當可取得細菌培養及感受性報告時，該資訊應作為選擇或調整抗菌治療的參考。當缺乏此類資訊時，則可考慮利用流行病學與細菌感受性模式作為經驗療法用藥的依據。

複雜性腹腔內感染

Finibax[®] 適用於單獨治療由 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* 及 *Peptostreptococcus micros* 引起之複雜性腹腔內感染。

複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)

Finibax[®] 適用於單獨治療由 *Escherichia coli* (包括併發菌血症者), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* 及 *Acinetobacter baumannii* 引起之複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

Finibax[®] 之建議劑量，對 18 歲以上成人，每 8 小時以點滴靜注 500 mg，每次注射時間超過 1 小時。其建議劑量及投與方式，如表 1 所示。

表 1 Finibax[®] 的使用劑量

感染症	劑量	投與頻率	注射時間 (小時)	療程
複雜性腹腔內感染	500 mg	q8h	1	5-14 天*
複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)	500 mg	q8h	1	10 天*†

* 整個療程包括轉換至口服治療的時間。注射療程必須至少 3 天以上，當臨床症狀有改善時，即可考慮轉換口服治療。

† 若病患併發菌血症，則療程可延長至 14 天。

腎功能不全之病人

表 2 腎功能不全病人的 Finibax[®] 使用劑量

CrCl (mL/min)	建議劑量
>50	無需調整
≥30 ~ <50	每 8 小時點滴靜注 250 mg (注射時間請超過 1 小時)
>10 ~ <30	每 12 小時點滴靜注 250 mg (注射時間請超過 1 小時)

以下公式可以用來推估 CrCl。下列公式所使用的血漿肌酐酸值 (serum creatinine) 應可代表腎功能的穩定狀態 (steady state)。

$$\text{男性：肌酐清除率 (mL/min)} = \frac{\text{體重 (kg)} \times (140 - \text{年齡})}{72 \times \text{血漿肌酐酸值 (mg/dL)}}$$

$$\text{女性：肌酐清除率 (mL/min)} = 0.85 \times \text{男性計算的數值}$$

Finibax[®] 會經由血液透析排除，不過目前並無足夠證據可作為血液透析病人在劑量調整的參考。

3.2 調製方式

Finibax[®] 不含抑菌性防腐劑。在製備注射液時須於無菌的操作下進行。

250 mg 劑量的製備：

- 注入 10 mL 的滅菌注射用水或 0.9% 生理食鹽水於小瓶中，並輕輕震搖使成懸浮液。此液濃度即為 25 mg/mL。
請注意：所泡製而成的懸浮液不能直接注射。
- 用 21 號針頭將懸浮液抽出，並將其注入一內含 100 mL 的生理食鹽水或 5% 葡萄糖液的注射袋中，然後輕輕震搖直到液體澄清為止。此所製作而成的注射液所含的劑量即為 250 mg，而濃度為 2.3 mg/mL。

500 mg 劑量的製備：

- 取 2 小瓶，各注入 10 mL 的滅菌注射用水或 0.9% 生理食鹽水於小瓶中，並輕輕震搖使成懸浮液。此液濃度分別為 25 mg/mL。
請注意：所泡製而成的懸浮液不能直接注射。

- 用 21 號針頭將 2 小瓶之懸浮液分別抽出，並將其注入同一內含 100 mL 的生理食鹽水或 5% 葡萄糖液的注射袋中，然後輕輕震搖直到液體澄清為止，此時注射液所含的劑量即為 500 mg (4.2 mg/mL)。
- 若要以 Baxter Minibag Plus™ 注射袋泡製本藥品時，請向該注射袋之製造商諮詢。
- 注射用藥只要在溶液或包裝可觀察時，在使用前都應該目視檢查是否有微粒或變色的情形。Finibax® 之注射液可為澄清無色到澄清微黃色溶液，顏色的變化若在上述區間內並不影響藥品的效價。

相容性

Finibax® 與其他藥品的相容性尚未確立。請勿將本品與其他藥品混合使用，或以人為方式將本品加入含有其他藥品的溶液中。

調和溶液之儲存

當以滅菌注射用水或 0.9% 生理食鹽水泡製後，小瓶中的 Finibax® 懸浮液請在 1 小時內抽取注入注射袋製備澄清溶液。當懸浮液經生理食鹽水或 5% 葡萄糖液稀釋後，該注射液應置於恆定的室溫下或冷藏，並於表3中所列之時間內使用完畢。

表 3. 以生理食鹽水或 5% 葡萄糖液泡製之注射液的儲存條件與維持安定之時間。

注射液製備方式	室溫下維持安定的時間 (包括室溫儲存與注射時間)	2-8°C 下維持安定的時間 (冷藏) (包括冰箱存放與注射時間)
生理食鹽水	12 小時	24 小時
5% 葡萄糖液	4 小時	24 小時

所製備的懸浮液或注射液不可冷凍。上述之存放條件亦適用於將本品注入 Baxter Minibag Plus™ 稀釋的情形。

4. 禁忌

本藥品禁用於已知對 Doripenem 或同類藥品有嚴重過敏反應的病人，或被告知對 β -lactam 類藥物有過敏性休克反應的病人。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 呼吸器相關肺炎

以 233 名晚發性呼吸器相關肺炎病人為對象之試驗結果顯示，試驗組 Doripenem 7 天 (1g、q8h、滴注 4 小時) 之表現並未達到不劣於對照組 Imipenem/cilastatin 10 天 (1g、q8h、滴注 1 小時) 的預期。此外，此試驗允許病人於特定條件下接受輔助治療。此試驗基於獨立數據監測委員會評估建議而提早中止。試驗組在接受治療第十天後的臨床治癒率結果分析皆較對照組低，結果為主要微生物學治療意向組 (MITT) 45.6% 對 56.8% (95%CI: -26.3%; 3.8%) 與協同主要微生物學評估組 (ME) 49.1% [28/57] 對 66.1% [39/59] (95%CI: -34.7%; 0.8%)。就 MITT 組分析整體 28 天全原因死亡率結果顯示試驗組死亡率較對照組高 (21.5% 對 14.8%; 95%CI: -5.0%; 18.5%)。試驗組與對照組兩組的臨床治癒率於 APACHE score >15 (16/45 [36%] 對 23/46 [50%]) 及感染綠膿桿菌病人 (7/17 [41%] 對 6/10 [60%]) 出現較大差異。

5.1.2 過敏反應

曾有接受 β -lactam 類抗生素治療的病人發生嚴重且可能致命的過敏性反應 (如過敏性休克) 及嚴重皮膚不良反應，而這些反應較容易發生在對多種過敏原有過敏史的病人。曾有報告指出，對 penicillin 過敏的病人在接受其他 β -lactam 類抗生素治療後出現嚴重的過敏反應。因此，在開始使用本品前，應詢問病人是否對 penicillins、cephalosporins、carbapenems、其他 β -lactams 或其他過敏原有過敏的病史，並審慎評估病人使用本品之風險效益，另考量本品與 β -lactam 類抗生素間可能潛在交叉過敏反應風險，應特別注意本品的使用。如果有過敏反應發生時，應立即停藥。嚴重的過敏性反應 (如過敏性休克) 必須採取立即的急救處置。

5.1.3 癲癇

有報告指出於使用 Doripenem 治療曾引起癲癇 [請見不良反應 (8.3)]。臨床試驗中，以 Doripenem 治療原有中樞神經系統 (CNS) 疾病 (如中風或有癲癇病史) 的病人時，腎功能受損的病人與給藥劑量超過每八小時 500 mg 的病人顯示有較高的風險會引發癲癇。

5.1.4 與 Valproic acid 之藥物交互作用

因為藥物交互作用，癲癇病人以 Valproic acid 或 Sodium valproate 治療時，與 Finibax® 併用將會增加突發性癲癇的危險性。於健康受試者投與 Doripenem 且與上述二者藥物併用後 12 小時，發現 Valproic acid 之血中濃度降至治療濃度範圍 (50~100 mcg/mL) 以下。其他 Carbapenem 抗菌劑與 Valproic acid 相關之藥物交互作用的個案報告已經被發表。在這些報告中顯示，增加 Valproic acid 或 Sodium valproate 的劑量並不會提高 Valproic acid 的血中濃度。對於接受 Valproic acid 或 Sodium valproate 治療的病人，應考慮更換抗菌劑。然而，如果必須投與 Finibax® 時，應該考慮追加其他的抗癲癇藥物。[請見交互作用 (7.1) 與藥物動力學特性 (11)]

5.1.5 由 Clostridium difficile 引起之腹瀉

幾乎所有的抗菌劑都有被報告過關於 Clostridium difficile 引起腹瀉 (Clostridium difficile-associated diarrhea, 簡稱 CDAD) 的案例，且其症狀嚴重度涵蓋了輕度腹瀉至致死性腸炎。

以抗菌劑進行治療時會改變大腸正常菌叢，且可能使得 C. difficile 過度生長。

C. difficile 所產生的 toxin A 及 toxin B 會促使 CDAD 的發生。產生 Hypertoxin 的 C. difficile 菌株會提高致病與死亡的發生率，而這類感染很難以抗菌劑治療，甚至可能進行大腸切除。當病人在使用抗生素後發生腹瀉情形時，就必須考慮 CDAD 的可能性。曾有報告指出病人在投與抗菌劑之後，CDAD 的症狀竟持續長達 2 個月以上，因此應特別注意病人的病史。如果懷疑或確定是 CDAD 時，即便所使用的抗生素與 C. difficile 無直接相關亦應停藥。此時應補充適度的水分、電解質與蛋白質、投與治療 C. difficile 的抗生素，並評估是否應以外科手術處理。[請見不良反應 (8.2)]

5.1.6 抗藥性菌株之形成

在欠缺證據或並未高度懷疑細菌感染時，使用 Finibax® 並不能有益於病人，並且會增加抗藥性菌株產生的危險性。

5.1.7 吸入使用導致之肺部炎症反應

Finibax® 在進行臨床試驗時，曾以吸入的方式投與，期間病人曾發生肺部炎症反應。故本藥不應以吸入方式投與。

6. 特殊族群注意事項

6.1 孕婦

B 級：在器官形成期以高劑量的 Finibax® 1g/kg/day 投與在大鼠及以 50 mg/kg/day 投與在兔子 (以 AUC 為準，其暴露量分別約為以 500 mg q8h 投與人體時的 2.4 倍與 0.8 倍) 的試驗中，結果並未發現有致畸胎性，而且該試驗對胚胎的骨化過程、發育延遲或體重皆無影響。由於目前對孕婦尚無充分的報告，且動物試驗並不能完全推估至人體，故本藥用於孕婦前，應先經審慎考量。

6.2 哺乳

目前尚無證據顯示本藥在人體是否會排入乳汁中。不過因許多藥物會分泌至乳汁中，因此哺乳婦女在使用 Finibax® 時應特別注意。

6.4 小兒

Finibax® 目前在小兒科方面的安全性與有效性尚未建立。

6.5 高齡者

從 Doripenem 臨床試驗所收集到的總病人數來做分析，其中有 28% 超過 65 歲，12% 超過 75 歲。與小於 65 歲的病人

比較起來，大於 65 歲與大於 75 歲的病人族群在複雜性腹腔內感染與複雜性泌尿道感染的治癒率顯得稍低，而 Doripenem 在此部分的分析結果與所比較之同類品所得的結論很類似。目前已知本藥會陸續經由腎臟排除，而本藥在腎功能不全或腎前性高氮血症 (pre-renal azotemia) 的病人引發不良反應的可能性較高。而老年人比較可能會有腎功能衰退或腎前性高氮血症的情形，故應特別注意劑量的選擇，同時應監測腎功能為宜。

與非高齡者相較，Doripenem 在高齡者體內的血中濃度較高，不過此情形主要跟腎功能隨著年齡增加而改變有關 [請見藥物動力學特性 (11)]。

整體而言，年長者與年輕族群在安全性方面並無不同，但不能排除某些年長病人對本品似乎較敏感。

6.7 腎功能不全

中度或重度腎功能不全患者應調整劑量 [請見用法用量 (3.1) 與藥物動力學特性 (11)]。此類病人應監測腎功能。

7. 交互作用

7.1 Valproic Acid

Finibax[®] 與 Valproic acid 併用會造成 Valproic acid 血中濃度降至治療範圍以下，因而增加突發性癲癇的危險性。雖然此藥物交互作用之作用機轉尚未完全明瞭，但從體外與動物試驗可推知 Doripenem 可能會抑制 Valproic acid 之 glucuronide 代謝物 (VPA-g) 水解為 Valproic acid，而降低 Valproic acid 的血中濃度。此結果與其他 Carbapenems 的個案報告是一致的，即 Valproic acid 與 Carbapenem 併用後血中濃度會被降低。因此，如果必須投與 Finibax[®] 時，應該考慮追加其他的抗癲癇藥物。另，Doripenem 的藥物動力學並不會因與 Valproic acid 併用而受到影響。[請見警語及注意事項 (5.1.4) 與藥物動力學特性 (11)]

7.2 Probenecid

Probenecid 會干擾 Doripenem 在腎小管的主動分泌作用，因而導致 Doripenem 血中濃度升高 [請見藥物動力學特性 (11)]，故不建議 Finibax[®] 與 Probenecid 併用。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應將在其他章節做更仔細的說明：

- 過敏性休克與嚴重過敏反應 [請見警語及注意事項 (5.1.2)]
- 癲癇 [請見警語及注意事項 (5.1.3)]
- 與 Sodium valproate 之藥物交互作用 [請見警語及注意事項 (5.1.4) 與交互作用 (7.1)]
- 由 *Clostridium difficile* 引起之腹瀉 [請見警語及注意事項 (5.1.5)]
- 抗藥性菌株之形成 [請見警語及注意事項 (5.1.6)]
- 吸入使用導致之肺部炎症反應 [請見警語及注意事項 (5.1.7)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同情況下進行，因此單一藥物在臨床試驗的不良反應發生率並不能與另一藥物在其他臨床試驗的不良反應發生率直接做比較；這也可能無法反映出臨床上實際的發生率。

在臨床試驗中，有 1338 位病人靜脈注射投與 Finibax[®] (有 1076 位病人注射 doripenem 500 mg 超過 1 小時 (q8h)，及 262 位病人注射 doripenem 500 mg 超過 4 小時 (q8h))，其中部分病人在注射給藥後，接著再轉換至口服用藥 [請見臨床試驗 (13)]。在複雜性泌尿道感染的比較試驗中，接受本藥品投與的病人平均年齡為 54 歲 (範圍 18-90 歲)；而在一整合複雜性腹腔內感染的比較試驗中，病人的平均年齡為 46 歲 (範圍 18-94 歲)；而在其他 phase III 試驗中，病人的平均年齡為 56 歲 (範圍 18-94 歲)。其中複雜性泌尿道的比較試驗以女性佔多數 (62%)，而在整合複雜性腹腔內感染與其他 phase III 試驗中，則是以男性患者為主 (分別為 63% 與 75%)。就 5 個比較對照性 phase III 臨床研究總括來看，以本藥進行治療的病人大多為白種人 (79%)。

在這 5 個比較對照性 phase III 臨床試驗中，Finibax[®] 最常見

的不良反應 (≥5%) 包括了貧血、頭痛、噁心、腹瀉、發疹、靜脈炎及肝臟酵素升高。在整個過程中，因不良事件導致試驗終止的病人在 Finibax[®] 組有 4.1% (1338 位中的 55 位)，相較對照藥組有 4.3% (1325 位中的 58 位)。

Finibax[®] 500 mg q8h 投與時所發生的不良反應之發生率 ≥1% 者列在表 4 中。因靜脈注射本品所引起之過敏反應的發生率小於 1%。

表 4. 在 phase III 臨床對照試驗中之不良反應發生率 ≥1% 者

器官分類	Finibax [®] 500 mg q8h (n=376)	複雜性泌尿道 感染 (1 個試驗) Levofloxacin 250 mg IV q24h (n=372)	複雜性腹腔內 感染 (2 個試驗) Finibax [®] 500 mg q8h (n=477)	Meropenem 1g q8h (n=469)	其他 phase III 試驗 (2 個試驗) Finibax [®] 500 mg q8h (n=485)	Comparator* (n=484)
神經系統						
頭痛	16	15	4	5	3	3
血管系統						
靜脈炎	4	4	8	6	2	1
胃腸系統						
噁心	4	6	12	9	7	7
腹瀉	6	10	11	11	12	14
<i>C. difficile</i> 腸炎	<1	0	<1	0	1	2
血液淋巴 系統						
貧血	2	1	10	5	5	6
皮膚與皮下 系統						
搔癢	1	1	3	2	1	1
皮疹	1	1	4	2	6	5
實驗室檢查						
肝臟酵素 升高 **	2	4	2	4	7	6
感染與寄生 蟲感染						
口腔念珠菌症	1	0	1	2	3	1
陰部黴菌感染	2	1	1	<1	0	<1

* 比較性藥物 (Comparator) 包括 piperacillin/tazobactam (4.5g q8h) 及 imipenem (500 mg q6h 或 1g q8h)

** 包括 ALT 上升、AST 上升、肝臟酵素上升以及轉胺基酵素 (Transaminases) 上升及實驗室數據 (ALT 或 AST 於基值 (baseline) 為 ≤ 正常值上限 (ULN) 且於治療終點時 (EOT) >5 倍正常值上限 (ULN))。

在 phase I 研究中的健康受試者投與 doripenem 劑量大於核准劑量 (500 mg q8h) 10-14 天時，其皮疹的發生率高於其他以 500 mg q8h 投與之受試者。其皮疹在停藥後 10 天內緩解。

8.3 上市後經驗

下列不良反應為收集 doripenem 上市後使用所發生，因這些報告屬於自發性報告，且無法確認其族群大小，所以不能正確評估其發生頻率或建立藥物使用之因果關係。

過敏性休克
白血球減少症
嗜中性白血球減少症
癲癇
血小板減少症
中毒性表皮壞死症 (Toxic epidermal necrolysis)
史蒂芬強森症候群 (Stevens Johnson Syndrome)
間質性肺炎

9. 過量

發生投藥過量的情形時，應立即中止給藥並給予一般支持性治療。

Doripenem 會經由血液透析排除。末期腎臟病病人若投與 Finibax[®] 500 mg，則該藥於病人進行 4 小時血液透析後，

透析液中平均會分離出約 259 mg (劑量的 52%) 的 Doripenem 與 Doripenem-M1。不過，目前尚無資料證明血液透析可用於治療投藥過量的情形。[請見藥物動力學特性 (11)]。

10. 藥理特性

Doripenem 為 Carbapenem 類抗生素，本品在體外的抗菌活性涵蓋了好氧與厭氧性之革蘭氏陽性菌與革蘭氏陰性菌。

10.1 作用機轉

Doripenem 為一抗菌劑。

Doripenem 屬於 Carbapenem 類抗菌劑。Doripenem 會經由抑制細菌細胞壁的合成而達到殺菌效果。Doripenem 會使多種重要的 Penicillin-binding Proteins (PBPs) 不活化，導致細菌細胞壁合成受到抑制而死亡。在 *E. coli* 與 *P. aeruginosa*，Doripenem 會與 PBP2 結合，PBP2 與細胞形狀的維持有關，Doripenem 也會與 PBPs3 和 4 結合。

抗藥性機轉

影響 Doripenem 細菌的抗藥性機轉，包括了經由 Carbapenem 水解酶的去活化、突變或製造 PBPs、減少外膜的穿透性與主動排出等方式。Doripenem 對大部分 β -lactamase 的水解作用都很安定，其中包括了由革蘭氏陽性菌與革蘭氏陰性菌所產生之 Penicillinase 與 Cephalosporinase，但不包括 Carbapenem hydrolyzing β -lactamase。雖然交叉抗藥性的情形可能會產生，但 Doripenem 對某些他種 Carbapenem 抗藥性的菌株亦可能會有效。

• 與其他抗菌劑的交互作用

在體外協同試驗中發現 Doripenem 對其他抗生素（例如 Levofloxacin, Amikacin, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Daptomycin, Linezolid 與 Vancomycin）很少有拮抗或被拮抗的情形發生。

Doripenem 經證實在體外與臨床感染的情況下對下列大多數的微生物有效。[請見適應症 (2) 與用法用量(3.1)]

革蘭氏陰性菌

Acinetobacter baumannii
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

革蘭氏陽性菌

Streptococcus constellatus
Streptococcus intermedius

厭氧菌

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides uniformis
Bacteroides vulgatus
Peptostreptococcus micros

在下列細菌當中，約有 90% 在體外的最低抑菌濃度 (MIC) 會低於或等同於 Doripenem 在表 5 中所顯示之相同菌種的感受性指標 (breakpoint)。至於 Doripenem 對這些細菌引起之臨床感染症尚無足夠的臨床試驗可用以證實其安全性與有效性。

革蘭氏陽性菌

Staphylococcus aureus
(限 methicillin-susceptible 分離菌)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pyogenes

革蘭氏陰性菌

Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae

Enterobacter aerogenes
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Serratia marcescens

• 敏感性試驗檢測方法

臨床微生物實驗室應儘可能將各該區域的醫院或醫療單位對抗微生物製劑所做的體外敏感性試驗結果提供給醫師參考，並定期就院內與社區感染病原菌的敏感性試驗資料提出報告，以便協助醫師選擇最有效的抗菌劑進行治療。

稀釋法

利用定量法測得抗生素的最低抑菌濃度 (MICs)，這些 MICs 值可用於評估細菌對抗菌劑的感受性。MICs 值必須依標準化程序來決定，而所謂標準化程序是指利用稀釋法^(1,3) (肉汁或培養基) 或者與 Doripenem 粉末的標準接種濃度 (standardized inoculum concentrations) 及標準濃度 (standardized concentrations) 相同之方式來做測試。試驗的結果可依表 5 中所列出的基準進行評估。

擴散法

此定量法利用抑菌圈直徑的測量來提供抗菌藥物對細菌感受性的再現性評估。此種標定方法^(2,3) 需要利用標準接種濃度來進行。此過程乃是運用一圓型小紙片，內含 10 μ g 的 Doripenem 來檢測微生物對 Doripenem 的感受性。試驗的結果可依表 5 中所列出的基準進行評估。

厭氧菌檢測法

Doripenem 對厭氧菌的敏感性應經由標準化的試驗方法⁽⁴⁾ 測定其 MICs 值，試驗的結果可依表 5 中所列出的基準進行評估。

表 5：Doripenem 對敏感性試驗結果的評估基準

病原菌	最低抑菌濃度 (μ g/mL)	盤擴散法 (抑菌圈直徑 mm)
	具感受性 *	具感受性
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.5	≥ 23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	≥ 24
<i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 1	≥ 17
<i>Streptococcus anginosus</i> group (<i>S. constellatus</i> 及 <i>S. intermedius</i>)	≤ 0.12	≥ 24
<i>Anaerobes</i>	≤ 1	n/a†

* 目前並無“具感受性菌株”以外的抗藥性菌之存在。而 MIC 或盤擴散法測試為“不具感受性”的菌株應建議做進一步檢驗。

† n/a：不適用。

敏感性試驗報告指出，若血液中的抗菌劑濃度達到一般可達濃度時，應該可以抑制病原菌的生長。

品質控制

標準化的敏感性試驗程序必須利用實驗室的標準菌株來監測試驗中所有的材料、檢驗試劑，以及其過程中之人為操作技術是否有達到要求等。Doripenem 的標準品粉末應能符合表 6 中的 MIC 值要求。至於盤擴散法則是使用含 10 μ g Doripenem 的 disc，而相關的判定原則如表 6 所示。

表 6：敏感性試驗品質控制的可接受範圍

QC 菌株	最低抑菌濃度 (μ g/mL)	盤擴散法 (抑菌圈直徑 mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.015-0.06	27-34
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.12-0.5	28-34
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619*	0.03-0.12	30-38

<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.12-0.5	n/a
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0.12-1	n/a

* 當測試 *Streptococcus anginosus* group 的菌株時，本菌可用來做敏感性試驗結果的確認

10.2 藥效藥理特性

與其他 β -lactam 抗菌劑一樣，在動物的感染實驗中，Doripenem 之非結合型血中濃度超過感染菌株之 MIC 的時間被證實與療效有極大相關性，不過目前 Doripenem 在藥物動力學 / 藥效學的關係尚未在病人身上進行評估。在一個隨機，正向 (positive) - 與安慰劑 - 對照組交叉的 QT 實驗中，60 個健康受試者以每隔 8 小時 IV 連續投與 Finibax® 500 mg 4 次、與 Finibax® 1g IV 每隔 8 小時連續投與 4 次、安慰劑以及正向對照 (positive control) 的單次口服劑量等 4 種方式投藥。在使用 500 mg 與 1g 這兩種劑量群組中，不論是在最高血中濃度時或是在其他任一時間點並未觀察到 QT interval 有明顯的不同。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、突變性及生殖損傷

由於 Doripenem 用於短程治療或間歇性的臨床治療，所以本藥並未進行長期的致癌性試驗。

Doripenem 在標準試驗的檢測中，包括細菌回復突變試驗 (bacterial reverse mutation assay)、針對中國倉鼠肺部纖維母細胞所進行的染色體異常試驗，以及小鼠骨髓微核測試法等，並未顯示具有突變活性。

Doripenem 靜脈注射劑，以高達 1g/kg/天的方式投與 (以 AUC 為準，約為人體投與 500 mg q8h 後 AUC 的 1.5 倍)，結果在雄性與雌性大鼠的一般生育能力、胎兒出生後初期的發育以及其後代的生殖能力方面皆無不良影響。

11. 藥物動力學特性

• 血中濃度

24 個健康受試者，以單一劑量投與 Finibax® 500 mg 點滴靜注 1 小時，所得之平均血中濃度如圖 1 所示。平均 (SD) 血漿 C_{max} 與 $AUC_{0-\infty}$ 值分別為 23.0 (6.6) $\mu\text{g/mL}$ 與 36.3 (8.8) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 。

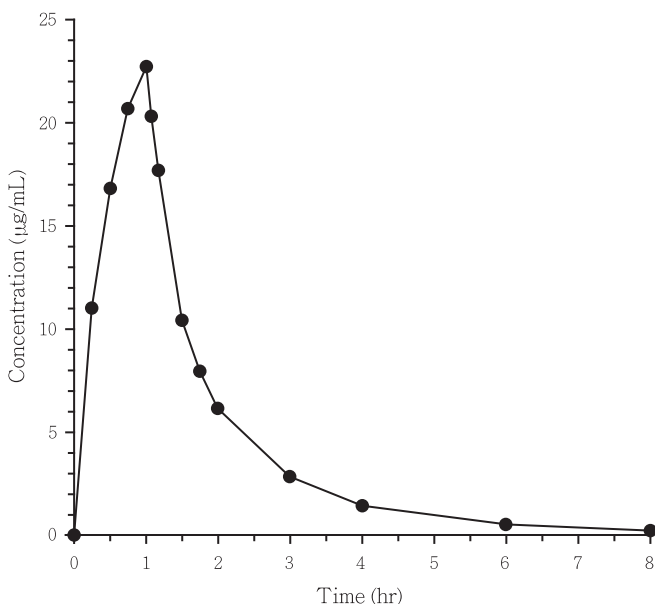


圖 1：健康受試者以單一劑量點滴靜注 1 小時 Finibax® 500 mg 後，Finibax® 平均血中濃度對應時間之曲線圖 (N=24)

當以 Doripenem 500 mg~1g 點滴靜注 1 小時以上時，其藥物動力學 (C_{max} 與 AUC) 呈現線性關係。腎功能正常受試者以每隔 8 小時多次投與 500 mg 或 1g Doripenem，連續達 7~10 天，發現受試者體內並無 Doripenem 累積的情形發生。

• 分佈

Doripenem 與血漿蛋白的結合率約為 8.1%，且結合率與藥物血中濃度不相關。健康受試者在體內藥物達到穩定狀態 (steady state) 時之分佈體積中位數 (median) (範圍) 為 16.8 L (8.09-55.5 L)，與細胞外液體的體積大致相同 (18.2 L)。

Doripenem 會穿透至各種不同的體液或組織，包括已核准適應症之感染部位。Doripenem 在腹腔及後腹腔的濃度會符合或超出大部分感受性菌株受抑制所需之濃度，不過目前相關之臨床證據尚未建立。投與 Finibax® 後在特定組織與體液所達濃度如表 7 所示。

表 7：Doripenem 在特定組織與體液之濃度

組織或體液	劑量 (mg)	點滴時間 (h)	樣本數或受試者數 *	採樣間隔† (h)	濃度範圍 (µg/mL or µg/g)	組織或體液 / 血中濃度比 (%) 平均值 (範圍)
後腹腔液	250	0.5	9‡	30-90 分 §	3.15-52.4	範圍：第 0.25 小時的 4.1 (0.5-9.7) ~ 第 2.5 小時的 990 (173-2609)
	500	0.5	4‡	90 分 §	9.53-13.9	範圍：第 0.25 小時的 3.3 (0.0-8.1) ~ 第 6.5 小時的 516 (311-842)
腹腔滲出液	250	0.5	5‡	30-150 分 §	2.36-5.17	範圍：第 0.5 小時的 19.7 (0.00-47.3) ~ 第 4.5 小時的 160 (32.2-322)
膽囊	250	0.5	10	20-215 分	BQL-1.87¶	8.02 (0.00-44.4)
膽汁	250	0.5	10	20-215 分	BQL-15.4#	117 (0.00-611)
尿液	500	1	110	0-4 小時	601 (BQL#-3360) ^b	---
	500	1	110	4-8 小時	49.7 (BQL#-635) ^b	---

* 除非特別註明，每位受試者只取 1 件樣本；

† 從點滴開始計算的時間；

‡ 收集連續樣本，並報告最大濃度；

§ t_{max} 範圍；

¶ 6 位受試者之 BQL (Below Quantifiable Limits)；

1 位受試者之 BQL；

^b 中位數 (範圍)。

• 代謝

Doripenem 的代謝主要是經由 Dehydropeptidase-I 作用，將其代謝成不具微生物活性的開環代謝物 (Doripenem-M1)。在對健康受試者單一劑量投與 500 mg 與 1g 後，平均 (SD) 血中 Doripenem-M1 對 Doripenem AUC 的比率為 18% (7.2%)。在人體肝臟微粒體 (microsomes) 的整體分析中，體外試驗並未測得 Doripenem 的代謝，顯示 Doripenem 不會被肝臟中 CYP450 酵素代謝。

• 排泄

Doripenem 主要以原型經由腎臟排出。本藥在健康非高齡者之成人的平均最終血中排除半衰期約為 1 小時，平均 (SD) 血漿清除率為 15.9 (5.3) L/hour。平均 (SD) 腎臟清除率為 10.3 (3.5) L/hour，上列數值再加上 Doripenem 併用 Probenecid 時，排除率會明顯減少的證據，說明了 Doripenem 的排泄會同時經由腎絲球體過濾與腎小管的主動分泌作用來進行。健康成人以單一劑量投與 Finibax® 500 mg 後，在 48 小時內，Finibax® 原型藥物與開環代謝物分別有 71% 與 15% 會從尿液排出。而在健康成人以單一劑量投與經放射線標記之 Doripenem 500 mg 後，一週後僅有低於 1% 的總放射活性會經由糞便排出。

• 特殊族群

腎功能不全病人

以單一劑量投與 Doripenem 500 mg，並將受試者依肌酐清除率 CrCl 值分成輕度 (CrCl 50-79 mL/min)、中度 (CrCl 31-50 mL/min) 與重度 (CrCl ≤30 mL/min) 三種腎功能不全嚴重度來做評估，三組受試者之 Doripenem 平均 AUC 與同年齡之腎功能正常健康成人 (CrCl ≥80 mL/min) 比較起來，發現三組的平均 AUC 分別依次為其 1.6 倍、2.8 倍以及 5.1 倍。故對於中度與重度腎功能不全病人，應做劑量調整。[請見用法用量 (3.1)]

在針對末期腎臟病 (end stage renal disease (ESRD)) 的病人，於血液透析之前或之後 1 小時以單一劑量投與 Doripenem 500 mg 的試驗中，Doripenem 在血液透析後給藥時，其平均 AUC 約為腎功能正常健康成人之 7.8 倍。在血液透析 4 小時後，從透析液可回收 231 mg 的 Doripenem 與 28 mg 的 Doripenem-M1，二者總和 259 mg (約佔劑量之 52%)。不過，對於血液透析病人所建議之調整劑量，目前資訊尚嫌不足。

肝功能不全病人

目前 Doripenem 在肝功能不全病人的藥物動力學資料尚未建立。由於 Doripenem 似乎不會經由肝臟代謝，因此推測 Doripenem 的藥物動力學參數並不會因肝功能不全而有所影響。

高齡者

至於年齡對 Doripenem 藥物動力學的影響，則是以大於等於 66 歲之健康男性 (n=6) 與女性 (n=6) 做為評估對象。與非高齡者相較起來，高齡者的平均 Doripenem AUC_{0-∞} 要高 49%，二者之不同主要肇因於年齡會影響到肌酐清除率所致。不過只要高齡者的腎功能正常 (就其年齡來評估)，應無需做劑量調整。

性別

有關性別對 Doripenem 藥物動力學的影響，亦針對健康男性 (n=12) 與健康女性 (n=12) 之受試者做評估，二組在 Doripenem 之 C_{max} 與 AUC 皆相近，因此不需依性別做劑量調整。

種族

有關 Doripenem 之藥物動力學在種族方面的影響，亦就 phase I 與 phase II 試驗之資料進行種族藥物動力學分析。與白種人相較，西班牙人/拉丁人 Doripenem 的清除率高出 14%，但非洲裔美國人與白種人相較並無不同。而 Doripenem 的清除率在日本人的試驗中所觀察到的與西方人種亦很接近，因此亦不需依種族做劑量調整。

• 藥物交互作用

23 位健康男性受試者於接受 Valproic acid 500 mg q12h 連續 7 天，並同時以 Finibax[®] 500 mg 每 8 小時連續投與 4 次，與 Valproic acid 單獨使用時比較，Valproic acid 的平均 C_{max} 降低了 44.5% (由 86.1 mcg/mL 至 47.8 mcg/mL) 及其平均 C_{min} 降低了 77.7% (由 55.7 mcg/mL 至 12.4 mcg/mL)。Valproic acid 的平均 AUC_{0-τ} 降低了 63%。相反地，VPA-g 代謝物的 C_{max} 增加了 62.6% (由 5.19 mcg/mL 至 8.44 mcg/mL)，及其平均 AUC_{0-τ} 降低了 50%。另，Doripenem 的藥物動力學並不會因與 Valproic acid 併用而受到影響。[請見警語及注意事項 (5.1.4) 與交互作用 (7.1)]

Probenecid 會干擾 Doripenem 在腎小管的主動分泌作用，造成該藥在血中濃度的升高。Probenecid 會使 Doripenem AUC 增加 75%，並將其血漿清除半衰期延長約 53%。[請見交互作用 (7.2)] 由人體肝臟微粒體與肝細胞的體外試驗可知，Doripenem 並不會抑制大多的 Cytochrome P450 isoenzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 與 CYP4A11)。因此，Finibax[®] 應該不會抑制那些在臨床上明顯經由上述酵素代謝的藥物之清除率。另外，從 Finibax[®] 在人工培養之人體肝臟細胞的體外試驗中亦可發現，本藥對 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 或 UGT1A1 等酵素應該沒有誘導作用。

12. 臨床試驗資料

12.1 複雜性腹腔內感染

在 2 個納入 946 名複雜性腹腔內感染成人之多國、多中心的

雙盲試驗進行 Finibax[®] (500 mg 注射超過 1 小時，q8h) 與 Meropenem (1g 注射超過 3-5 分鐘，q8h) 的比較評估，2 種投與方式，於總天數為 5-14 天的療程中，靜脈注射治療必須最少有 3 天，而後才可視情況改用口服的 Amoxicillin/Clavulanate (875 mg/125 mg, 1 天 2 次)。參與試驗的病入所罹患之感染症，有複雜性闌尾炎、或其他複雜性腹腔內感染，包括腸道穿孔、膽囊炎、腹腔內或實質器官膿瘍與一般腹膜炎等。

對於微生物學上可評估群體 (microbiologically evaluable, ME)，也就是在納入試驗時具有感受性菌種的患者且在療效評估時期 (test of cure visit, TOC，即治療結束後 25-45 天) 沒有明顯偏離計畫書設定者，Finibax[®] 的臨床治癒率不劣於 Meropenem。而對於經過微生物學調整過後的意圖治療群體 (microbiological modified intent-to-treat, mMITT) 的病人，亦即不論其感受性，在病患分離菌符合基準的情況下，Finibax[®] 的臨床治癒率不劣於 Meropenem。TOC 時期的臨床治癒率，依病人群組分類，如表 8 所示；而 TOC 時期的微生物學治癒率，如表 9 所示。

表 8：在 2 個納入複雜性腹腔內感染成人受試者的 phase III 試驗之臨床治癒率

族群分析	Finibax [®] * n/N (%)†	Meropenem‡ n/N (%)†	治療差異 (2-sided 95% CI§)
試驗 1			
ME¶	130/157 (82.8)	128/149 (85.9)	-3.1 (-11.3; 5.2)
mMITT#	143/194 (73.7)	149/191 (78.0)	-4.3 (-12.8; 4.3)
試驗 2			
ME¶	128/158 (81.0)	119/145 (82.1)	-1.1 (-9.8; 7.8)
mMITT#	143/199 (71.9)	138/186 (74.2)	-2.3 (-11.2; 6.6)

* 500 mg 注射超過 1 小時，q8h

† n = 治癒之目標族群的病人數；N = 目標族群病人數

‡ 1g 注射超過 3-5 分鐘，q8h

§ CI = 信賴區間

¶ ME = 微生物學上可評估群體

mMITT = 微生物學上調整過後的意圖治療群體

表 9：微生物學上可評估之複雜性腹腔內感染症成人受試者的微生物學治癒率

病原菌	Finibax [®]			Meropenem		
	N*	n†	%	N*	n†	%
好氧性革蘭氏陽性菌						
<i>Streptococcus constellatus</i>	10	9	90.0	7	5	71.4
<i>Streptococcus intermedius</i>	36	30	83.3	29	21	72.4
厭氧性革蘭氏陽性菌						
<i>Peptostreptococcus micros</i>	13	11	84.6	14	11	78.6
好氧性革蘭氏陰性菌						
<i>Enterobacteriaceae</i>	315	271	86.0	274	234	85.4
<i>Escherichia coli</i>	216	189	87.5	199	168	84.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	25	78.1	20	19	95.0
Non-fermenters	51	44	86.3	39	28	71.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	34	85.0	32	24	75.0
厭氧性革蘭氏陰性菌						
<i>Bacteroides fragilis</i> group	173	152	87.9	181	152	84.0
<i>Bacteroides caccae</i>	25	23	92.0	19	18	94.7
<i>Bacteroides fragilis</i>	67	56	83.6	68	54	79.4
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	34	30	88.2	36	32	88.9
<i>Bacteroides uniformis</i>	22	19	86.4	18	15	83.3
Non-fragilis <i>Bacteroides</i>	14	13	92.9	13	9	69.2
<i>Bacteroides vulgatus</i>	11	11	100.0	8	6	75.0

* N = 單一基準分離菌株數量

† n = 判定為“治癒”的病原菌數量

12.2 複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)

在 2 個共納入 1171 名複雜性泌尿道感染症成人受試者的臨床試驗，其中亦包括腎盂腎炎 (49% 微生物學上可評估群體)，進行了隨機性、多國、多中心的藥效評估。複雜性腎盂腎炎，亦即器官構造或功能不良的腎盂腎炎，約佔全體腎盂腎炎病人的 17%。其中第 1 個試驗為雙盲試驗，比較 Finibax[®] (500 mg 投與超過 1 小時，q8h) 與靜脈注射劑 Levofloxacin (250 mg q24h) 的療效。第 2 個試驗的設計也很類似，但為一非比較性試驗。

2 個試驗在全程 10 天的療程中，靜脈注射治療必須最少有 3 天，而後才可視情況改用口服的 Levofloxacin (250 mg, q24h)。若病人確定有併發菌血症時，可以靜脈投與 500 mg Levofloxacin (靜脈或口服擇一使用)，進行總天數為 10-14 天的治療。在微生物學上可評估群體的微生物學清除率方面，亦即病人身上分離出合乎基準 (baseline) 的泌尿道病原菌、在試驗計畫書中沒有明顯偏差、而且在完成治療後的 5-11 天之療效評估時間 (TOC) 內，都有做尿液培養的情況下，Finibax[®] 對 Levofloxacin 呈現不劣性。而在微生物學上調整過後的意圖治療群體中，亦即病人在治療之前有做尿液培養者，Finibax[®] 對 Levofloxacin 亦呈現不劣性。在比較性試驗中，療效評估期間 (TOC) 的整體微生物學清除率與 95% 信賴區間如表 10 所示。而微生物學上可評估群體的病原菌在療效評估期間 (TOC) 的微生物學清除率如表 11 所示。

表 10：複雜性泌尿道感染成人受試者 (包括腎盂腎炎) 的 phase III 比較性試驗的微生物學清除率

族群分析	Finibax [®] * n/N (%) [†]	Levofloxacin [‡] n/N (%) [†]	治療差異 (2-sided 95% CI) [§]
ME [¶]	230/280 (82.1)	221/265 (83.4)	-1.3 (-8.0 ; 5.5)
mMITT [#]	259/327 (79.2)	251/321 (78.2)	1.0 (-5.6 ; 7.6)

* 500 mg 注射超過 1 小時，q8h

[†] n = 治癒之目標族群的病人數；N = 目標族群病人數

[‡] 250 mg 靜脈注射 q24h

[§] CI = 信賴區間

[¶] ME = 微生物學上可評估群體

[#] mMITT = 微生物學上調整過後的意圖治療群體

表 11：複雜性泌尿道感染成人受試者 (包括腎盂腎炎) 之微生物學上可評估群體，依感染之病原菌分類的微生物學清除率

病原菌	Finibax [®] *			Levofloxacin		
	N [†]	n [‡]	%	N [†]	n [‡]	%
好氧性革蘭氏陰性菌						
<i>Escherichia coli</i>	357	313	87.7	211	184	87.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33	26	78.8	8	5	62.5
<i>Proteus mirabilis</i>	30	22	73.3	15	13	86.7
Non-fermenters	38	27	71.1	8	5	62.5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	8	80.0	1	0	0.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	19	70.4	7	5	71.4

* 資料取自比較性與非比較性試驗

[†] N = 單一基準分離菌株數量

[‡] n = 具治療成效 (清除) 的病原菌數量

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

Finibax[®] 為一單次使用的 type I 透明玻璃小瓶，內含 250 mg (無水基) 的無菌 Doripenem 粉末，每個小瓶皆個別包裝且每 10 小瓶裝入 1 紙盒中。

13.2 效期

3 年。保存期限標示於外盒及標籤。

13.3 儲存條件

Finibax[®] 小瓶儲存方式：Finibax[®] 應置於 25°C (77°F) 之環境中。運送途中則可置於 15-30°C (59-86°F) 的溫度下。[參考自 USP 室內控制溫度之規定]

14. 病人使用須知

- 應告知病人本藥可能會引起過敏反應，包括嚴重過敏反應，且若發生嚴重反應時，會需要立即治療。若病人先前曾對 Finibax[®]、其他 Carbapenem 類藥物、 β -lactam 類藥物或其他過敏原有過敏病史時，應主動告知。
- 應先告知病人抗菌藥物，包括 Finibax[®]，只能用於細菌感染。本藥不用於治療病毒感染 (例如感冒)，當 Finibax[®] 被處方治療細菌感染時，應告知病人，在治療初期症狀就明顯改善是很常見的，本藥應確實依照處方投與。若漏掉應有的劑量或沒有完成整個療程，可能會 (1) 減少立即治療的效果及

(2) 增加細菌產生抗藥性的機會，而且會導致 Finibax[®] 或其他抗菌藥物將來會無效。

- 應告知病人有以下情形要告知醫師：
- 如果病人有中樞神經系統疾病如中風或癲癇病史。有報告指出使用 Doripenem 或其相近的抗生素之治療過程中曾有癲癇報告。
- 如果病人正服用 Valproic acid 或 Sodium valproate。當 Valproic acid 與 Finibax[®] 併用時，其血中濃度將會降至治療範圍以下。因此，如果必須且連續投與 Finibax[®] 時，需更換或追加抗癲癇藥物以避免癲癇發作及 / 或治療癲癇。
- 請遠離兒童可觸及處。

15. 其他

參考文獻

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically ; Approved Standard – 7th ed. CLSI Document M7-A7. CLSI, 940 West Valley Rd., Suite 1400, Wayne, PA 19087, 2006.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests ; Approved Standard – 9th ed. CLSI Document M2-A9. CLSI, Wayne, PA 19087, 2006.
3. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; 17th Informational Supplement. CLSI document M100-S17. CLSI, Wayne, PA 19087, 2007.
4. CLSI. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria ; Approved Standard – 7th ed. CLSI document M11-A7. CLSI, Wayne, PA 19087, 2007.

®：註冊商標

MINI-BAG Plus 為 Baxter International Inc. 的註冊商標

製造廠：Shionogi Pharma Co., Ltd. Kanegasaki Plant
廠址：7, Moriyama, Nishine, Kanegasaki-cho, Isawa-gun, Iwate 029-4503, Japan
藥商：台灣塩野義製藥股份有限公司
地址：台北市南京東路二段 2 號 4 樓
電話：(02) 2551-6336 (代表號)