

Carbapenem 類抗生素製劑

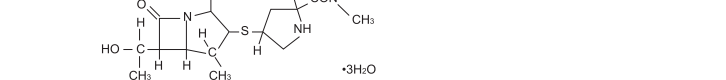
美樂平乾粉注射劑 250mg, 500mg Mexopem Powder for Injection

有效成分的物理化學特性：依文獻記載

一般名稱：Meropenem 三水化合物(Meropenem trihydrate)縮寫：MEPM

化學名稱：(-)-(4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-(dimethylcarbamoyl)-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate

結構式：



主成分：Each vial contains:

Meropenem trihydrate equivalent to meropenem 250mg, 500mg, 1000mg(potency)

賦形劑：Sodium carbonate

分子式：C₁₇H₂₃N₃O₇S · 3H₂O(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，幾乎不溶於乙醇或乙醚。

融 點：在170℃左右開始變黃，在230℃左右變黑並液化(分解)。

分布係數：在n-octanol：水系中，本品在n-octanol 層中幾乎無分布。

成份、性質：

藥品名稱	美樂平乾粉注射劑0.25公克	美樂平乾粉注射劑0.5公克	美樂平乾粉注射劑1.0公克	
有效成分每瓶含量	Meropenem trihydrate 0.25公克(效價)	Meropenem trihydrate 0.5公克(效價)	Meropenem trihydrate 1.0公克(效價)	※本劑以生理食鹽水
添加成份	Sodium carbonate 52.8mg	Sodium carbonate 105.6mg	Sodium carbonate 211.2mg	
性 狀	白色~淡黃色的結晶形粉末			100mL
pH [®]	6.7-8.7			溶解時
滲透壓比 [®]	約1(與生理食鹽水之比)			

適應症：對Meropenem 具有感受性之細菌引起之感染症。

說 明：依文獻記載，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 and 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，關節炎，外傷感染，燙傷感染，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：依文獻記載，**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，對於危重患者或是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，對於危重患者或是難治性感染患者，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。

【靜脈點滴注射液的配製】依文獻記載，通常0.25g(效價)、0.5g(效價)及1.0g(效價)用100mL以上之生理食鹽水等溶解使用。注射用水則不得使用。

禁忌(不得用於下列病人)：依文獻記載。(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，應慎重給藥劑)：依文獻記載，對本品成分有過敏史的病人。

與用法和用量有關的使用上注意：依文獻記載，(1)嚴重腎功能障礙(例如creatinine clearance <30mL/分鐘)的患者，採取減少給藥劑量或延長給藥間隔等措施，隨時觀察患者的情況，慎重給藥。[參看「慎重給藥」，「藥物動力學」]。(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最短期間，以避免出現抗藥性菌種。

使用和貯存注意事項：依文獻記載，和一般輸注液的藥物相互作用：在25 ± 2 ℃的溫度下，把本品0.5g/vial溶解在一般輸注液時，本品的殘存效價維持在90%以上的時間如下表所示。

輸注液		
名 稱	容量(mL)	殘存效價維持在90%以上的時間(hr)
生理食鹽水	10	6
	100	24
5%葡萄糖注射液	10	1
	100	3
5% Xylitol注射液	500	3
5% Fructose注射液	500	3
Hartman's輸液	500	3
Potacol-R 注射液	500	6

使用注意事項：

1.慎重給藥(對下列病人應慎重給藥)：依文獻記載，(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、兄弟姊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。[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：依文獻記載，(1)可能引起過敏性休克，應充分問診。給藥前宜先進行skin test。(2)包括實行skin test時，做好搶救過敏性休克的準備。給藥後使病人保持安靜狀態，且密切觀察。(3)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。(4)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，應立即改用其他適合之藥物。(5)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，應改用其他藥物等適當措施。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。(6)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。(7)因有時出現GOT、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：依文獻記載，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.副作用：依文獻報導如下：評價總例數2683例中，47例(1.8%)出現副作用。主要副作用為皮疹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GOT(AST)升高6.9%(178例/2573例)、GPT(ALT)升高7.9%(203例/2573例)、Al-P升高2.5%(61例/2444例)、嗜酸性白血球細胞增多3.5%(82例/2345例)。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%)出現實驗室檢查值異常。日本國以外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%)出現副作用。主要的副作用包括腹瀉(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)重大副作用：1)過敏性休克（0.1%以下），Anaphylaxis 樣症狀（頻率不詳^{*1}）：密切觀察，出腹呼吸困難、不快感、口內異常感、喘息、眩暈、便秘、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%以下）：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)伴有血便的嚴重大腸炎例如為膜性大腸炎等（0.1%以下）：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。4)間質性肺炎、PIE syndrome（0.1%以下）：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。5)痙攣、意識障礙等中樞神經系統症狀（0.1%以下）：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。6)中毒性皮膚壞死（Lyell syndrome）（0.1%以下），Stevens-Johnson syndrome症候群（頻率不詳^{*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。7)汎血性白血球減少症、無顆粒性白血球症（頻率不詳^{*1}），白血球細胞減少症、血小板減少（0.1%以下）：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。8)肝功能障礙（0.1%~5%以下），黃疸（0.1%以下）：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。

(2)重大副作用(類似藥品)：1)溶血性貧血：使用其他Carbapenem抗生素投與中，偶有發生溶血性貧血，所以應定期做血液檢查，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)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，如有異常現象發生時，應立即終止投與並做適當處置。

(3)其他副作用：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。

	0.5%以上	0.1-0.5%	0.1%以下	頻率不詳 ^{*1}
過敏 ^{*2} 反應		皮疹，蕁麻疹，熱感，紅斑，搔癢，發燒，發紅等症狀		
血液 ^{*2} 方面		顆粒細胞減少，嗜酸性白血球細胞增多，血小板增多或減少，淋巴細胞增多等症狀	嗜鹼性白血球細胞增多，紅血球細胞減少，血紅蛋白和血溶比降低等症狀	
肝	GOT, GPT升高	LDH，Al-P，LAP，γ-GTP，bilirubin，urinary urobilinogen升高，cholinesterase降低等症狀	黃疸	
腎		尿中β ₂ -microglobulin，BUN，creatinine升高等症狀		
消化系統		腹痛，腹瀉，噁心，嘔吐，食慾不振等症狀		
重複感染			口內炎，Candidiasis	
維生素缺乏症			維生素K缺乏症狀(低凝血酶原症Hypoprothrombinemia，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)	
其他			頭痛，倦怠感	Myoclonus

^{*1}：因為是售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：依文獻記載，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：依文獻記載，(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）。(2)給藥期間應避免哺乳：(在動物試驗中，發現本品在母乳中有分布)。

7.小兒用藥注意事項：依文獻記載，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。(請參考副作用項目)

8.實驗檢查值的影響：依文獻記載，(1)除了Tes-Tape外之臨床檢查，以Benedict's solution、Fehling's solution、Clini test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Coomb's test，為陽性反應時，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：依文獻記載，(1)給藥過程：本品只能使用滴點靜脈內注射。(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「使用和貯存注意事項」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。

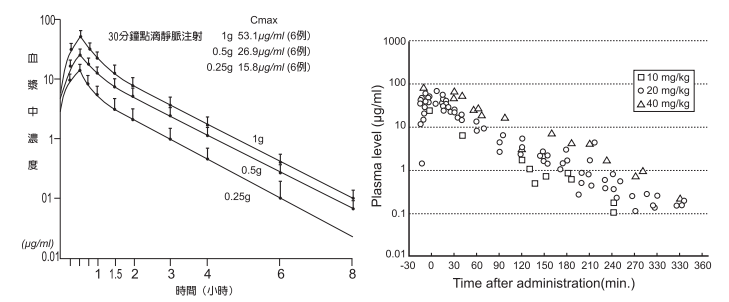
10.其他注意事項：依文獻記載，(1)在化膿性腦膜炎患者時，除了疾病的自然進程所導致的結果以外，我們知道由於藥物變得更容易進入中樞神經系統，所以易引起痙攣等中樞神經系統的症狀。(2)在Ped. Inf. Dis. J 1999文獻中出現聽覺喪失不良反應於Meropenem組有30%，Cefotaxime組有20%。(3)動物腎毒性試驗的結果發現，小鼠連續靜脈內投藥14天，無論投藥劑量是500mg/kg還是1000mg/kg，都沒有發現對腎臟有毒性的現象。給予猴子連續靜脈內投藥7天，投藥劑量為180mg/kg以及500mg/kg時，在投藥初期尿中酵素(ALP，γ-GTP，NAG)活性過度增加，而且投藥劑量為500mg/kg時，出現腎小管功能障礙的現象。(4)在老鼠進行3個月靜脈內亞急性毒性試驗的結果，給予雌性老鼠投予劑量超過120mg/kg以上的條件下，會導致AST(GOT)增強。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)增強。

藥效動力學：依文獻記載，

1.血中濃度：1)健康成人靜脈輸注30分鐘後，血漿中藥物濃度依劑量變動。在健康成人多劑量給藥後之體內動態和單劑量給藥時幾乎一樣，未見藥物蓄積性。2)小兒靜脈輸注30分鐘後，血漿中藥物濃度變化。依2-compartmental model針對清除率(clearance)設定個體間變異數和個體內變異數屬logarithmic normal distribution，並以體重作為共變數進行族群藥物動力學解析，其結果如下：全身清除率為0.444 L/hr/kg，central compartment之分布體積為0.291 L/kg，peripheral compartment之分布體積為0.112 L/kg，compartment間transfer清除率為0.160 L/hr/kg，全身清除率之個體間變異數為8.77% CV，血中藥物濃度之個體內殘差變異數為47.7%CV。
健康成人的藥物動力資料

給藥量	C max(μg/mL)	T 1/2(hr)	AUC(μg·hr/mL)	CL _r ^{※1)} (L/hr)	CL _t ^{※2)} (L/hr)	※1) 血漿clearance <p>※2) 腎 clearance</p>
0.25g	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60	
0.5g	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44	
1g	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50	

兒童的藥物動力學資料			
Parameter	推測值±S.E.	CV%	
Clearance (L/hr/kg)	0.444 ±0.0224		
center compartment的分布容積(L/kg)	0.291 ±0.0225		
Compartment間的移動clearance (L/hr/kg)	0.160 ±0.0598		
末梢 compartment的分布容積(L/kg)	0.112 ±0.0341		
Clearance的個體間變動	0.00770 ±0.00366	8.77	
個體內變動	0.228 ±0.0915	47.7	



Meropenem單次點滴靜脈注射時的血中濃度(成人)

Meropenem點滴靜脈注射時的血中濃度(兒童)

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.組織內分布：於痰、肺組織、膽汁、膽囊、腹腔內滲液、脊髓液中的分布良好。
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。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。

Ccr ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC(μg hr/mL)	CL _r ^{※2)} (L/hr)	CL _t ^{※3)} (L/hr)	※1) Creatinine clearance <p>※2) 血漿clearance</p> <p>※3) 腎 clearance</p>
50≤Ccr(4例)	1.54	36.6	14.64	7.61	
30≤Ccr<50(4例)	3.36	74.6	7.67	2.78	
Ccr<30(5例)	5.00	186.8	2.99	0.92	

臨床成績：依文獻記載，

1.成人感染症：

以雙盲比較試驗的適應症做臨床試驗，其臨床結果概要如下表，總有效率為82.7%（1501例/1816例）

疾病名稱	有效率(有效以上)例數(%)
敗血病	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) <p>肛門周圍膿瘍 13/13 (100)</p>
外科、骨科感染	骨髓炎 25/33 (75.8) <p>關節炎 11/14 (78.6) <p>外傷感染，手術感染 38/45 (84.4) <p>燙傷感染 13/17 (76.5)</p></p></p>
呼吸系統感染	扁桃腺膿瘍 21/23 (91.3) <p>慢性支氣管炎 57/66 (86.4) <p>支氣管擴張(伴有感染) 59/73 (80.8) <p>慢性呼吸系統疾病繼發性感染 53/66 (80.3) <p>肺炎 412/471 (87.5) <p>肺膿瘍 17/20 (85.0) <p>膿胸 5/8 (62.5)</p></p></p></p></p></p>
尿路感染	腎盂腎炎 122/158 (77.2) <p>複雜性膀胱炎 222/278 (79.9)</p>
肝、膽道感染	膽囊炎 19/20 (95.0) <p>膽管炎 34/38 (89.5) <p>肝膿瘍 5/9 (55.6)</p></p>
腹膜炎	89/113 (78.8)
婦產科感染	子宮附屬器官發炎 19/20 (95.0) <p>子宮內感染 44/44 (100) <p>骨盆腔炎 4/6 (66.7) <p>子宮旁結締組織炎 6/6 (100)</p></p></p>
眼科感染	眼球炎 2/3 (66.7)
耳鼻喉科感染	中耳炎 36/46 (78.3) <p>鼻竇炎 27/29 (93.1)</p>
齒科和口腔外科感染	下顎關節炎 25/25 (100) <p>顎骨周圍蜂窩組織炎 14/22 (63.6)</p>
合 計	1501/1816 (82.7)

2.小兒感染症：

在日本實施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)
疾病分類臨床療效

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

在日本國外實施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）。另外，對於化膿性腦膜炎的治療結果，即根據投藥結束後的存活率評價，為97.3%（112例中109例存活）。

疾病名稱	有效率(有效以上)例數(%)
敗血病可疑	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	外傷感染 2/2 (—)
呼吸系統感染	肺炎 95/96 (99.0) <p>肺膿瘍 1/1 (—)</p>
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敏感，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，對人體腎脫氫酶-1(DHP-1)穩定。

2.作用機轉：

對青黴素結合蛋白（PBPs）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。）

貯存：請貯存於25℃以下陰涼處。

包裝：250毫克、500毫克、1000毫克小瓶裝，100支以下盒裝



製造廠：政德製藥股份有限公司

Gentle Pharma Co., Ltd.

地 址：雲林縣大埤鄉嘉興村豐田路2號