

| | |
|---|--------------|
| 收 | 广东省食品药品监督管理局 |
| 文 | 2014-08-18 |
| | 第 3509 号 |

国家食品药品监督管理总局办公厅文件

食药监办药化管〔2014〕153号

食品药品监管总局办公厅 关于修订注射用美罗培南说明书的通知

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局：

为控制临床用药风险，保障公众用药安全，经研究，决定对注射用美罗培南说明书（药品规格包括 1.0g、0.5g 和 0.25g）进行修订，将【用法用量】项下“美罗培南可使用下列输液溶解：0.9%氯化钠溶液、5%或 10%葡萄糖溶液、5%葡萄糖溶液（碳酸氢钠浓度 0.02%）、5%葡萄糖溶液（氯化钾浓度 0.15%）、25%或 10%甘露醇溶液”一段修改为“美罗培南可使用下列输液溶解：0.9%氯化钠溶液、5%或者 10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液”。同时，对【适应症】、【用法用量】、【不良反应】、【禁忌】、

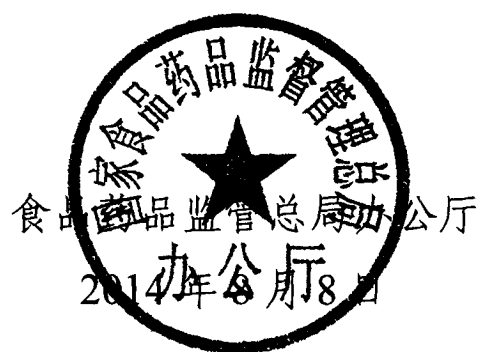
【注意事项】、【孕妇及哺乳期妇女用药】、【儿童用药】、【老年用药】、【药物相互作用】、【药物过量】、【药理毒理】和【药代动力学】项进行修订（详见附件）。请通知行政区域内相关药品生产企业做好以下工作：

一、在2014年9月15日前，依据《药品注册管理办法》等有关规定，按附件要求提出修订说明书的补充申请。说明书的其他内容应当与原批准内容一致。补充申请获准后生产的药品，不得继续使用原药品说明书。

二、应当将说明书修改和修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位，并在补充申请获准后6个月内对已出厂的药品说明书予以调整。

三、药品标签涉及相关内容的，应当一并修订。

附件：注射用美罗培南说明书修订要求



（公开属性：主动公开）

附件

注射用美罗培南说明书修订要求

【适应症】

美罗培南适用于成人和儿童由单一或多种对美罗培南敏感的细菌引起的感染：肺炎（包括院内获得性肺炎）、尿路感染、妇科感染（如子宫内膜炎和盆腔炎）、皮肤软组织感染、脑膜炎、败血症。

经验性治疗，对成人粒细胞减少症伴发热患者，可单独应用本品或联合抗病毒药或抗真菌药使用。

美罗培南单用或与其他抗微生物制剂联合使用可用于治疗多重感染。

对于中性粒细胞减少或原发性、继发性免疫缺陷的婴儿患者，目前尚无本品的使用经验。

【用法用量】

用法：美罗培南静脉推注的时间应大于 5 分钟，静脉滴注时间大于 15~30 分钟。美罗培南推注时，应使用无菌注射用水配制（每 5ml 含 250mg 本品），浓度约 50mg/ml。

美罗培南可使用下列输液溶解：0.9%氯化钠注射液、5%或者 10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液。

用量：成人：给药剂量和时间间隔应根据感染类型、严重程

度及病人的具体情况而定。

推荐日剂量如下：

肺炎、尿路感染、妇科感染（如子宫内膜炎）、皮肤或软组织感染，每 8 小时给药一次，每次 500mg，静脉滴注。

院内获得性肺炎、腹膜炎、中性粒细胞减少患者的合并感染、败血症的治疗，每 8 小时给药一次，每次 1g，静脉滴注。

脑膜炎患者，推荐每 8 小时给药一次，每次 2g，静脉滴注或推注。

肾功能不全成人的剂量调整：

肌酐清除率 < 51ml/min 病人按下面的规定减少剂量。

| 肌酐清除率 (ml/min) | 剂量(依据不同的感染 类型) | 时间间隔 |
|-------------------|-------------------|---------|
| 26 ~ 50 | 1 个推荐剂量 | 每 12 小时 |
| 10 ~ 25 | 1/2 个推荐单位剂量 | 每 12 小时 |
| 10 | 1/2 个推荐单位剂量 | 每 24 小时 |

注意：

配制好静脉点滴注射液后应立即使用，建议在 15 ~ 30 分钟之内完成给药。使用前，先将溶液振荡摇匀。如有特殊情况需放置，仅能用生理盐水溶解，室温下应于 6 小时内使用（本药溶液不可冷冻）。

【不良反应】

主要不良反应：皮疹，腹泻、软便、恶心、呕吐。另外实验

室检查值主要异常有 AST 升高、GPT 升高、ALP 升高和嗜酸性粒细胞增多。

在应用美罗培南的患者中出现的严重不良反应：过敏性休克、急性肾衰等严重肾功能障碍、伴有血便的重症结肠炎如伪膜性结肠炎等，间质性肺炎、PZF 综合症、痉挛、意识障碍等中枢神经系统症状，中毒性表皮坏死症（LYELL 综合症）、Stevens-Johnson 综合症、全血细胞减少、粒细胞缺乏、白细胞减少、肝功能障碍、黄疸，在同类药品中还有溶血性贫血和血栓性静脉炎的报道。

在应用美罗培南的患者中出现的其他不良反应：

- 1.过敏反应：荨麻疹、发热感、红斑、瘙痒、发热、发红。
- 2.血液系统：粒细胞减少、血小板增多或减少、淋巴细胞增多、嗜酸粒细胞增多、红细胞、血红蛋白和红细胞压积降低等。
- 3.神经精神：头痛、倦怠感。
- 4.肝：LDH、 γ -GTP、胆红素、尿胆素原升高以及黄疸。
- 5.肾： β_2 -微球蛋白升高、BUN、Cr 上升。
- 6.消化系统：腹痛、食欲不振、口内炎、念珠菌感染、维生素 K 缺乏症状、维生素 B 族缺乏症状。

【禁忌】

1. 对本品成分及其他碳青霉烯类抗生素过敏者禁用。
2. 使用丙戊酸的病人禁用。

【注意事项】

对青霉素类或其他 β -内酰胺类抗生素过敏感染患者也可对

本品呈现过敏，应慎用。

对严重肝、肾功能障碍的病人慎用。

对进食不良或非经口营养的病人，全身状况不良的病人以及老年人慎用。

有癫痫病史或中枢神经系统功能障碍的病人慎用。

肝病患者使用美罗培南应认真监测患者的肝功能。

使用本品时同其他抗生素一样，可能引起不敏感菌过度生长，因此有必要对每个病人进行定期检查。

本品不推荐用于耐甲氧西林葡萄球菌引起的感染。

在抗生素的使用过程中，可能导致轻微至危及生命的伪膜性结肠炎，对使用美罗培南后引起腹泻或腹痛加剧的病人，应确诊其是否为艰难梭菌引起的伪膜性结肠炎，同时也应认真考虑其他因素。

治疗绿脓杆菌等假单胞菌感染时，应常规进行药物敏感试验。

本品可通过血液透析清除，若病情需要持续使用本品，建议在血透后根据病情再给予全量，以达到有效的血浆浓度。

对腹膜透析的病人，目前尚无本品的使用经验。

对肝功能不全病人不必要进行剂量调整。

美罗培南不应冰冻。使用前摇晃均匀；本品配制后应一次用完。

配制及使用时应严格遵循无菌操作。

勿让儿童触及药物。

本品对司机及机械操作者能力的影响目前尚无数据可供参考。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇不宜应用本品，除非可证实使用该药时对胎儿的影响利大于弊。

哺乳期妇女不推荐使用本品，除非证实使用该药对乳儿的影响利大于弊。

【儿童用药】

儿童：年龄 3 个月~12 岁的儿童，根据感染类型的严重程度、致病菌敏感性和病人的具体情况，每 8 小时按剂量 10~20mg/kg 给药，体重超过 50kg 的儿童，按成人剂量给药。脑膜炎儿童患者的治疗，剂量按每 8 小时 40mg/kg 给药。目前尚无儿童肾功能不全的使用经验。

婴幼儿：年龄 3 个月以下婴幼儿，本品疗效和耐受性尚不清楚，因此，年龄在 3 个月以下的婴幼儿，不推荐使用美罗培南，肝、肾功能异常儿童未使用过美罗培南进行治疗。

【老年用药】

老年病人：对肾功能正常或肌酐清除率 $> 50\text{ml/min}$ 的老年人不必调整用量。但老年患者生理功能下降，易出现不良反应，同时老年患者易出现因维生素 K 缺乏发生的出血倾向，因此应慎用。

【药物相互作用】

美罗培南和具有潜在肾毒性的药物联用时，应注意：

丙磺舒和美罗培南合用可竞争性激活肾小管分泌，抑制肾脏排泄，导致美罗培南清除半衰期延长，血药浓度增加，因此不推荐美罗培南与丙磺舒联用。

本品与丙戊酸同时应用时，会使丙戊酸的血药浓度降低，而导致癫痫再发作。

美罗培南不能与戊酸甘油酯等同时应用。

美罗培南不应与其他药物混合使用。

【药物过量】

在治疗过程中若出现过量，特别对肾功能损害的病人，应及时处理此产生的症状（见【不良反应】项下），通常药物可通过肾脏迅速排泄；肾功能不全的患者可通过血液透析清除美罗培南及其代谢物。

【药理毒理】

药理作用

美罗培南为人工合成的广谱碳青霉烯类抗生素，通过抑制细菌细胞壁的合成而产生抗菌作用，美罗培南容易穿透大多数革兰阳性和阴性细菌的细胞壁，而达到其作用靶点青霉素结合蛋白(PBPs)。除金属 β -内酰胺酶以外，其对大多数 β -内酰胺酶（包括由革兰阳性菌及革兰阴性菌所产生的青霉素酶和头孢菌素酶）的水解作用具有较强的稳定性。美罗培南不宜用于治疗对甲氧西林耐药的葡萄球菌感染，有时对其他碳青霉烯类的耐药菌株亦表现出交叉耐药性。体外试验显示，对一些铜绿假单胞菌的分离菌株，美罗培南与氨基糖苷类抗生素合用可产生协同作用。

体外试验和临床感染应用中均表明美罗培南对以下大多数微生物有活性:

1.革兰阳性需氧菌:肺炎链球菌(不包括青霉素耐药性菌株)、草绿色链球菌。

2.革兰阴性需氧菌:大肠埃希菌、流感嗜血杆菌(β -内酰胺酶阳性菌株及 β -内酰胺酶阴性菌株)、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、脑膜炎奈瑟菌。

3.厌氧菌:脆弱拟杆菌、多形拟杆菌、消化链球菌。

美罗培南对以下微生物表现出体外抗菌活性,但是其临床意义尚不清楚:

1.革兰阳性需氧菌:金色葡萄球菌(β -内酰胺酶阳性菌株及 β -内酰胺酶阴性菌株)、表皮葡萄球菌(β -内酰胺酶阳性菌株及 β -内酰胺酶阴性菌株)。(注:葡萄球菌中凡对甲氧西林/苯唑西林有耐药性者亦应考虑其对美罗培南有耐药性)

2.革兰阴性需氧菌:不动杆菌、嗜水气单胞菌、空肠弯曲菌、异型枸橼酸杆菌、弗氏枸橼酸杆菌、阴沟肠杆菌、流感嗜血杆菌(对氨基青霉素耐药菌株和 β -内酰胺酶阴性菌株)、卡他莫拉菌(β -内酰胺酶阳性菌株及 β -内酰胺酶阴性菌株)、摩氏摩根菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、沙门菌、粘质沙雷杆菌、志贺菌属等。

3.厌氧菌:吉氏拟杆菌、卵形拟杆菌、单形拟杆菌、解脲拟杆菌、普通拟杆菌、难辨梭状芽孢杆菌、产气荚膜梭状芽孢杆菌、迟缓真杆菌、梭形杆菌、不解糖卟啉单细胞菌、痤疮丙酸杆菌等。

毒理研究

遗传毒性：美罗培南细菌回复致突变试验，中国仓鼠卵巢细胞 HGPMT 试验、人淋巴细胞基因培养试验、小鼠微核试验结果均未发现有潜在的致突变作用。

生殖毒性：给予大鼠美罗培南，每天剂量达 1000mg/kg，猕猴每天剂量达 360mg/kg（以 AUC 比较，分别相当于人每 8 小时 1g 剂量时暴露量的 1.8 及 3.7 倍），未见有生殖毒性，也未发现对生育力和胎仔的损害，但大鼠每天剂量 \geq 250mg/kg（以 AUC 比较，分别相当于人每 8 小时 1g 剂量时暴露量的 0.4 倍）时，胎仔体重出现轻微异常改变。

【药代动力学】

据文献报道：健康志愿者 5 分钟内单次静脉推注美罗培南的血峰浓度为：500mg 剂量组 52 μ g/ml，1g 剂量组 112 μ g/ml。

静脉输注 1g 美罗培南 2 分钟、3 分钟、5 分钟后，得到的血药峰浓度分别为 110 μ g/ml、91 μ g/ml、94 μ g/ml。

静脉输注 500mg 美罗培南 6 小时后，血浆中美罗培南的浓度 \leq 1 μ g/ml，肾功能正常志愿者间隔 3 小时给予不同剂量的美罗培南未见蓄积作用。

肾功能正常的志愿者静脉注射美罗培南的半衰期 $t_{1/2}$ 约为 1 小时。

静脉注射美罗培南 12 小时后，约 70% 美罗培南以原形从尿液排泄，12 小时后尿中几乎不能检出。静脉注射 500mg 美罗培南，尿中美罗培南的浓度 10 μ g/ml，并保持 5 小时以上，健康志

愿者每 8 小时静注 500mg 美罗培南或 6 小时静注 1g 美罗培南，未见美罗培南在血浆和尿液中蓄积。

美罗培南能很好地穿透进入包括细菌性脑膜炎患者脑脊液在内的大部分体液和组织中达到有效浓度。

美罗培南在儿童体内的药代动力学参数与成人相似，2 岁以下儿童体内美罗培南的半衰期 $t_{1/2}$ 约为 1.5 ~ 2.3 小时，药代动力学参数在剂量 10 ~ 40mg/kg 范围内呈良好的线性关系。

肾功能不全患者，美罗培南的血浆清除率与肌酐清除率相关，对肾功能损害患者有必要进行剂量调整。

老年病人药代动力学研究表明：美罗培南血浆清除率随年龄增大、肌酐清除率的降低而降低。

肝病患者药代动力学研究表明：肝病对美罗培南的药代动力学参数没有影响。

抄送：中国食品药品检定研究院、国家药典委员会、药品审评中心、
药品评价中心、信息中心。

国家食品药品监督管理总局办公厅

2014年8月11日印发
