



"永信"

美能平
Meropem

靜脈乾粉注射劑

Intravenous Injection
"Yung Shin"

MRIn, MRI5n-001
衛署藥製字第050063號



【成分】每小瓶含：
Meropenem Trihydrate (eq. to Meropenem) 0.25 gm, 0.5 gm (Potency)
(with excipient sodium carbonate)

【賦形劑】
Sodium carbonate

【適應症】
對Meropenem具有感受性之細菌所引起之感染症。
說明：對Meropenem具有感受性之細菌（例如：Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Enterococcus spp., Neisseria meningitidis, Branhamella catarrhalis, E. coli, Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Proteus spp., Pseudomonas spp., Haemophilus influenzae and Bacteroides spp.）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

【用法用量】
使用本藥時，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。
本藥的使用期間以14天為原則。
成人一般用量為1天0.5-1 g Meropenem (Potency)，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2 g (Potency)。
兒童患者一般用量為一天30-60 mg (Potency)/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，每天劑量增至120 mg (Potency)/kg。但是不能超過成人的一天最大劑量2 g。
本藥限由醫師使用。

【靜脈點滴注射液的配製】
通常0.25 g (Potency)及0.5 g (Potency) 用100 mL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）依文獻刊載
1. 對本藥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）
對本藥成分有過敏史的病人。

【與用法和用量有關的使用上注意】依文獻刊載
1. 嚴重腎功能障礙（例如creatinine clearance < 30 mL/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. 使用本藥時，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。

【使用注意事項】依文獻刊載
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) 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) 使用本藥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，判斷使用本藥使用是否適當。細菌對本藥不敏感時，應立即改用其它適合之藥物。
(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藥時，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。
(6) 根據病人狀況需連續使用本藥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。使用本藥不得隨意連續給藥。
(7) 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. 副作用
評價總例數2,683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血中AST(GOT)升高6.9%（178例 / 2,573例）、ALT(GPT)升高7.9%（203例 / 2,573例）、Al-P升高2.5%（61例 / 2,444例）、嗜酸性白血球細胞增多3.5%（82例 / 2,345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%)出現包括實驗室檢查值異常在內的副作用。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，出現呼吸困難、不快感、口內異物感、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%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偽膜性大腸炎等（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%)，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，如有異常發生時，應終止投與並做適當處置。
(3) 其它副作用
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
過敏反應*2		皮疹，蕁麻疹，熱感，紅斑，搔癢，發燒，發紅等症狀		
血液方面*2		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	AST(GOT)，ALT(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			□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族缺乏症狀（舌炎，□內炎，食慾不振，神經炎等）	
其它			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
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。（在動物試驗中，發現本藥在母乳中有分佈。）
7. 小兒用藥注意事項
本藥未確立對早產兒、新生兒的安全。
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
(1) 除了Test-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
本藥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0.5 g/vial製劑溶解在一般輸液用液體時，殘存Potency保持在90%以上的時間長短，請參考〔使用和貯存注意事項〕。
2) 本藥溶解後，溶液為無色或呈微黃色澄清狀態，顏色濃淡不影響本藥的效力。
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) 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，老鼠連續靜脈內投藥14天，無論投藥劑量是500 mg/kg還是1,000 mg/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180 mg/kg以及500 mg/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500 mg/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120 mg/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240 mg/kg以上的條件下，會導致AST(GOT)和ALT(GPT)活性增強。

【藥物動力學】依文獻刊載

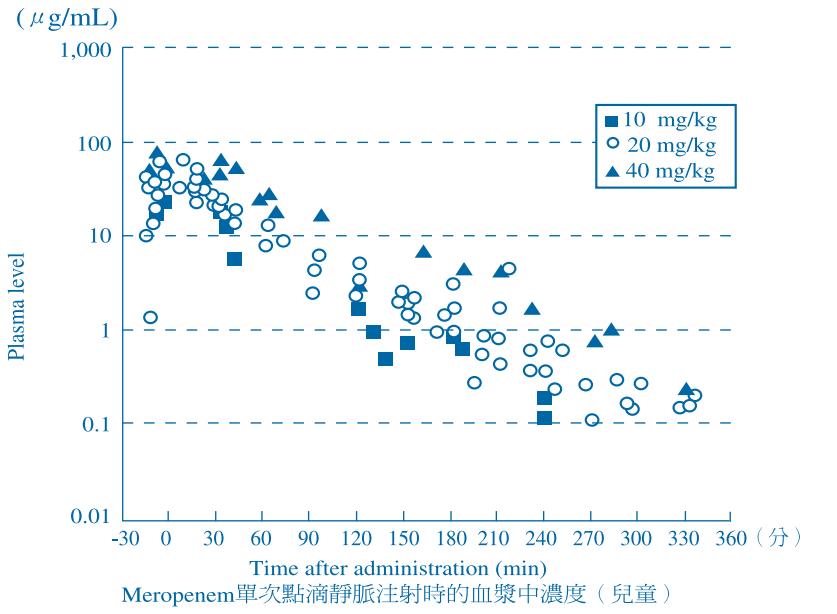
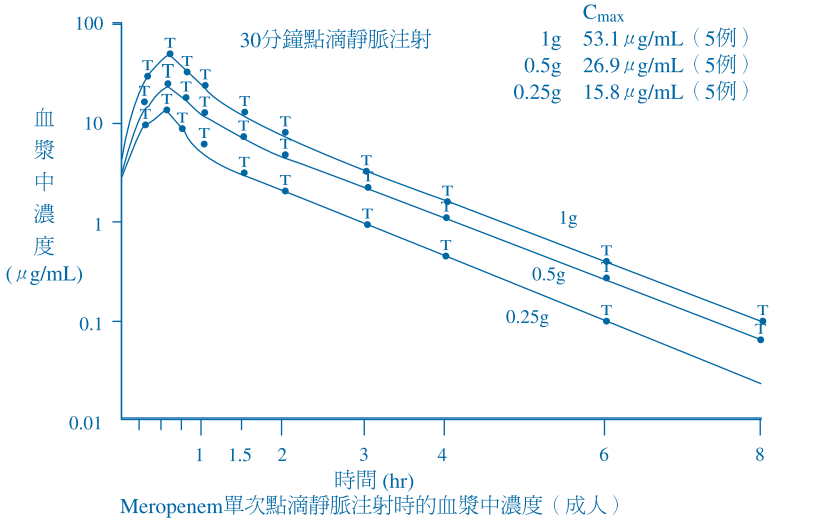
1. 血中濃度
健康成人靜脈輸注30分鐘後，血漿中藥物濃度依劑量變動。在健康成人多劑量給藥後之體內動態和單劑量給藥時幾乎一樣，未見藥物蓄積性。
小兒靜脈輸注30分鐘後，血中藥物濃度變化，依2-compartmental model針對清除率(clearance)設定個體間變異數和個體內變異數屬logarithmic normal distribution，並以體重作為共變數進行族群藥物動力學解析，其結果如下：全身清除率為0.444 L/hr/kg, central compartmentn之分佈體積為0.291 L/kg, peripheral compartment之分佈體積為0.112 L/kg, 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學資料					
給藥量	C _{max} (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (μ g·hr/mL)	CL _t * ¹⁾ (L/hr)	CL _r * ²⁾ (L/hr)
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

*1) 血漿clearance

*2) 腎clearance

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	
中心 compartment 的分佈容積 (L/kg)	0.291 ± 0.0225	
Compartment 間的移動clearance (L/hr/kg)	0.160 ± 0.0598	
末梢 compartment 的分佈容積 (L/Kg)	0.122 ± 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



- 排泄
Meropenem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%。
- 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。
- 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0.5 g，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⁷⁾。因此，對腎功能障礙病人使用本藥時，需要調整劑量和給藥間隔。

C _{cr} * ¹⁾ (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μ g·hr/mL)	CL _t * ²⁾ (L/hr)	CL _r * ³⁾ (L/hr)
50≤C _{cr} （4例）	1.54	36.6	14.64	7.61
30≤C _{cr} <50（4例）	3.36	74.6	7.67	2.78
C _{cr} ≤30（5例）	5.00	186.8	2.99	0.92

*1) Creatinine clearance

*2) 血漿clearance

*3) 腎clearance

【臨床成績】依文獻刊載

- 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，總有效率為82.7%（1,501例 / 1,816例）。

疾病分類臨床療效			
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)
	外傷感染，手術感染	38/45	(84.4)
	燙傷感染	13/17	(76.5)
呼吸系統感染	扁桃腺膿瘍	21/23	(91.3)
	慢性支氣管炎	57/66	(86.4)
	支氣管擴張（伴有感染）	59/73	(80.8)
	慢性呼吸系統疾病繼發性感染	53/66	(80.3)
	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)
		89/113	(78.8)
腹膜炎			
婦產科感染	子宮附屬器官發炎	19/20	(95.0)
	子宮內發炎	44/44	(100)
	骨盆腔炎	4/6	(66.7)
	子宮旁結締組織炎	6/6	(100)
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)
齒科和口腔外科感染	下顎關節炎	25/25	(100)
	顎骨周圍蜂窩組織炎	14/22	(63.6)
合計		1,501/1,816	(82.7)

- 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）。

疾病名稱		有效率 (有效以上)	
		例數 (%)	
敗血症		2/2	(一)
敗血症疑似		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，對予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）。

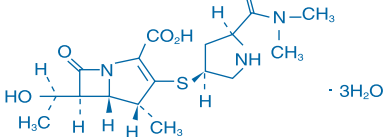
疾病名稱		有效率 (有效以上)	
		例數 (%)	
敗血症可疑		37/37	(100)
淺表性化膿性疾患	蜂窩組織炎，淋巴結炎	37/38	(97.4)
外科，骨科感染	外傷感染	2/2	(一)
呼吸系統感染	肺炎	95/96	(99.0)
	肺膿瘍	1/1	(一)
尿路感染	腎盂腎炎	71/72	(98.6)
腹腔內感染	腹膜炎	6/6	(100)
化膿性腦膜炎		41/42	(97.6)
合計		290/294	(98.6)

【藥理作用】依文獻刊載

- 抗菌作用
Meropenem抗菌譜，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。本藥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。
本藥與其它Carbapenem類抗生素不同，對人體腎脫氫鈦酶-I (DHP-I)穩定。
- 作用機轉
與青黴素結合蛋白(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）。

【有效成分的物理化學特性】依文獻刊載

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)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]thio]-6-[[[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate
結構式：



分子式：C₁₇H₂₅N₃O₅S·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）。
分佈係數：在n-octanol：水系中，Meropenem在n-octanol層中幾乎無分佈。

【使用和貯存注意事項】依文獻刊載

和一般輸注液的藥物相互作用
在25±2℃的溫度下，把本藥品0.5 g/vial溶解在一般輸注液時，本藥品的殘存Potency維持在90%以上的時間如下表所示。

輸注液		殘存Potency維持在90%以上的時間(hr)
名稱	容量 (mL)	
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

【保存上之注意】

- 本藥應置於小兒伸手不及處。
- 於25℃以下儲存。
- 請在有效期限內使用。

【包裝】

0.25公克、0.5公克小瓶裝，100支以下盒裝。

委託者：**永信藥品工業股份有限公司**
YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.
公司地址：台中市大甲區中山路1段1191號
電話：(04)26875100

製造廠：**展旺生命科技股份有限公司南科分公司針劑廠**
台南市新市區創業路12號4樓、16號4樓、8號4樓及12號5樓