

核准日期：2006-12-29

修改日期：2007-6-27

修改日期：2008-4-21

修改日期：2008-11-14

修改日期：2009-2-20

修改日期：2009-10-15

修改日期：2010-6-18

注射用厄他培南说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：注射用厄他培南

商品名称：怡万之®

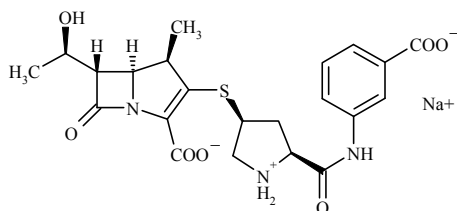
英文名称：Ertapenem for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Etapeinan

【成份】本品主要成份为厄他培南钠。

化学名称：(1R, 5S, 6S, 8R, 2S*, 4S*)-2-[2-[3-羧基-苯基氨基甲酰基]-吡咯烷基-4-硫代]-6-(1-羟乙基)-1-甲基碳青霉烯-3-甲酸单钠盐

化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₄N₃O₇SNa

分子量：497.50

辅料：碳酸氢钠和氢氧化钠。

【性状】本品为白色至类白色的冻干块状物。

【适应症】

本品适用于治疗患者由下述细菌的敏感菌株引起的下列中度至重度感染。(参阅用法用量)

• **继发性腹腔感染**：由大肠埃希菌、梭状芽孢杆菌、迟缓真杆菌、消化链球菌属、脆弱拟杆菌、吉氏拟杆菌、卵形拟杆菌、多形拟杆菌或单形拟杆菌引起者。

• **复杂性皮肤及附属器感染**：由金黄色葡萄球菌（仅指对甲氧西林敏感菌株）化脓性链球菌、大肠埃希菌、消化链球菌属引起者。

• **社区获得性肺炎**：由肺炎链球菌（仅指对青霉素敏感的菌株，包括合并菌血症的病例）、流感嗜血杆菌（仅指β-内酰胺酶阴性菌株）或卡他莫拉球菌引起者。

• **复杂性尿道感染，包括肾盂肾炎**：由大肠埃希菌或肺炎克雷白氏杆菌引起者。

• **急性盆腔感染，包括产后子宫内膜炎、流产感染和妇产科术后感染**：由无乳链球菌、大肠埃希菌、脆弱拟杆菌、不解糖卟啉单胞菌、消化链球菌属或双路普雷沃氏菌属引起者。

• **菌血症**。

为分离和鉴定致病菌并测定其对厄他培南的敏感性，应正确采取供细菌学检查的标本。在取得这些检查的结果之前，即可开始使用本品进行经验性治疗；一旦得到检查结果，应对抗菌素治疗方案进行相应调整。

为减少细菌耐药性的形成，并保证本品和其它抗菌药物的疗效，本品只可被用于治疗或预防已经明确或高度怀疑由敏感细菌引起的感染。当获得细菌培养和药物敏感性检测结果后，应据此选择和调整抗菌素治疗方案。在未得到上述检测结果之前，可根据当地的细菌流行病学资料和药物敏感性特点，选择经验性治疗方案。

【规格】 1.0g（以厄他培南计）

【用法用量】

本品在 13 岁及以上患者中的常用剂量为 1 g，每日一次。本品在 3 个月至 12 岁患者中的剂量是 15 mg/kg，每日 2 次（每天不超过 1g）。

本品可以通过静脉输注给药，最长可使用 14 天；或通过肌肉注射给药，最长可使用 7 天。当采用静脉输注给药时，输注时间应超过 30 分钟。

对于那些适合使用肌肉注射给药进行治疗的感染，肌肉注射本品可作为静脉输注给药的一种替代疗法。

不得将本品与其它药物混合或与其它药物一同输注。不得使用含有葡萄糖（α-D-葡萄糖）的稀释液。

表 1 为本品的用量指南。

表 1
肾功能*、体重正常的成人用药指南

感染种类 [†]	每日剂量 (IV/IM)	推荐的抗菌药物总疗程
继发性腹腔内感染	1g	5—14 天
复杂性皮肤及附属器感染	1g	7—14 天
社区获得性肺炎	1g	10—14 天 [‡]
复杂性尿路感染，包括肾盂肾炎	1g	10—14 天 [‡]
急性盆腔感染，包括产后子宫内膜炎、流产感染和妇科术后感染	1g	3—10 天

*肾功能正常是指肌酐清除率 $>90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 。

[†]是指由指明的细菌引起的感染（参阅适应症）

[‡]疗程包括经过至少 3 天肠外途径给药后、临床症状得到改善时可能改为恰当的口服药物治疗的时间。

肾功能不全的病人：本品可用于治疗伴有肾功能不全的成年病人的感染。对于肌酐清除率 $>30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的病人无需调整剂量。对于患有重度肾功能不全（肌酐清除率 $\leq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）以及终末期肾功能不全（肌酐清除率 $\leq 10\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）的成年患者，需将剂量调整为 500mg/日。尚无伴有肾功能不全的儿童患者的资料。

接受血液透析的病人：对接受血液透析的患者，若在血液透析前 6 小时内按推荐剂量 500mg/日给予本品时，建议血液透析结束后补充输注本品 150mg。如果给予本品至少 6 小时后才开始接受血液透析，则无需调整剂量。尚无有关接受腹膜透析或血液过滤病人使用厄他培南的资料。尚无接受血液透析的儿童患者的资料。

当只检测了血清肌酐值时，可采用下列公式来估算肌酐清除率。血清肌酐值应以肾功能稳定状态时的测得值为准。

$$\text{男性：} \quad \frac{(\text{体重 kg}) \times (140 - \text{的年龄})}{72 \times \text{血清肌酐值 (mg/100 mL)}}$$

$$\text{女性：} \quad 0.85 \times (\text{男性的计算值})$$

肝功能不全病人：对于肝脏功能受损的病人无需调整剂量。（参阅药代动力学/特殊人群/肝功能不全，以及注意事项）

使用推荐的本品剂量时无需考虑年龄（13 岁或 13 岁以上）或性别差异。（参阅药代动力学/特殊人群）

溶液的配制

13 岁或 13 岁以上患者

静脉输注液的配制：

不得将本品与其它药物混合或与其它药物一同输注。不得使用含有葡萄糖（ α -D-葡萄糖）的稀释液。

必须在给药前溶解并稀释本品。

1. 采用下列任何一种溶剂 10ml 溶解装在小药瓶中的 1g 本品：注射用水、0.9%氯化钠注射液或注射用抑菌水。
2. 充分震摇至溶解，并立即将小瓶中的溶液移至 50ml 0.9%氯化钠注射液中。
3. 输注应在药物溶解后 6 小时内完成。

肌肉注射液的配制：

必须在给药前溶解本品。

1. 用 3.2ml 1.0%盐酸利多卡因注射液(**不得含有肾上腺素**)溶解装在小药瓶中的 1g 本品*。充分震摇药瓶以便溶解。

*参阅盐酸利多卡因的使用说明书。

2. 立即从药瓶中抽出溶液并选择大的肌肉群（例如臀部的肌肉或大腿侧面的肌肉）作深部肌肉注射。

3. 肌肉注射液须在药物溶解后 1 小时内使用。**注意：此溶液不得用于静脉输注。**

3 个月到 12 岁的儿科患者

静脉输注液的配制：

不得将本品与其它药物混合或与其它药物一同输注。

不得使用含有葡萄糖（ α -D-葡萄糖）的稀释液。

必须在给药前溶解并稀释本品。

1. 用下列任何一种溶剂 10ml 溶解装在小药瓶中的 1g 本品：注射用水、0.9%氯化钠注射液或注射用抑菌水。
2. 充分震摇药瓶至溶解，立即抽取相当于 15mg/kg 体重的容量（不要超过 1g/天的剂量），然后溶解于 0.9%氯化钠注射液中，使最终浓度小于或等于 20mg/mL。
3. 输注应在药物溶解后 6 小时内完成。

肌肉注射液的配制：

必须在给药前溶解本品。

1. 用 1.0%或 2.0%盐酸利多卡因注射液 3.2ml (**不含肾上腺素**) 溶解装在小药瓶中的 1g 本品。充分震摇药瓶以便溶解。
2. 立即抽取相当于 15mg/kg 体重的容量（不要超过 1g/天的剂量），并选择大的肌肉群（例如臀部的肌肉或大腿侧面的肌肉）作深部肌肉注射。
3. 肌肉注射液须在药物溶解后 1 小时内使用。**注意：此溶液不得用于静脉输注。**

经肠外途径使用的药物在给药前应肉眼检查是否存在颗粒物质和变色。本品溶液的颜色为无色至淡黄色。在此范围内发生的颜色改变不会影响药品的疗效。

【不良反应】

在临床研究中使用厄他培南治疗的患者总数超过 1900 名，其中超过 1850 名患者接受了剂量为 1g 的本品。在这些临床研究所报告的不良事件的严重程度大多数为轻度至中度。据报告，大约 20%接受过厄他培南治疗的患者出现与药物有关的不良事件。1.3%的患者因发生了被认为与药物有关的不良事件而停用厄他培南。

厄他培南经肠外给药对患者进行治疗期间，最常见的与药物有关的不良事件为腹泻(4.3%)、输药静脉的并发症(3.9%)、恶心(2.9%)和头痛(2.1%)。

厄他培南经肠外给药对患者进行治疗期间，报告了下列与药物有关的不良事件：

常见($\geq 1/100$, $< 1/10$)	神经系统	头痛
	血管	输药静脉的并发症，静脉炎/ 血栓性静脉炎
	胃肠道	腹泻、恶心、呕吐
不常见($> 1/1000$, $< 1/100$)	神经系统	头晕、嗜睡、失眠、癫痫发作、 精神错乱
	心脏及血管	药物外渗、低血压
	呼吸、胸和纵隔	呼吸困难
	胃肠道	口腔念珠菌病、便秘、返酸、 与难辨梭状芽胞杆菌相关的 腹泻、口干、消化不良、食欲 不振
	皮肤和皮下组织	红斑、瘙痒
	全身不适及给药部位的异常	腹痛、味觉倒错、无力/疲劳、 念珠菌病、水肿/肿胀、发热、 疼痛、胸痛
	生殖系统和乳房	阴道瘙痒

在临床研究中，厄他培南经肠外给药治疗的患者中有 0.2%出现了癫痫发作，而采用哌拉西林/他唑巴坦治疗者为 0.3%，采用头孢曲松治疗者则为 0%。

在大多数临床研究中，继肠外给药治疗后改用了适宜的口服抗菌药(参阅临床药理)。在整个治疗期间和治疗后的 14 天随访期内，使用本品治疗的患者中发生与药物有关的不良事件包括上表中列出的不良事件、发生率为 $\geq 1.0\%$ (常见)的皮疹和阴道炎，以及发生率为 $> 0.1\%$ 但 $< 1.0\%$ (不常见)的变态反应、不适合真菌感染。

儿科患者

临床研究中接受厄他培南治疗的儿科患者总数是 384 例。总体的安全性概况与成年患者相似。在临床试验中，胃肠外给药过程中报告的最常见药物相关的临床不良事件是腹泻（5.5%），输注部位疼痛（5.5%）和输注部位红斑（2.6%）。

接受厄他培南治疗的儿科患者胃肠外给药过程中报告了下列药物相关的不良事件：

常见 (≥1/100, <1/10)	胃肠道：	腹泻，呕吐
	全身不适和给药部位异常	输注部位红斑，输注部位疼痛， 输注部位结膜炎，输注部位肿胀
	皮肤和皮下组织	皮疹

在临床研究中，使用本品治疗的患者，胃肠外治疗过程中报告的发生率>0.5%但<1.0%的药物相关不良事件包括：输注部位硬结、输注部位瘙痒、输注部位发热和静脉炎。

在儿科临床研究中，大多数患者在胃肠外给药后都换用了适当的口服抗菌药物治疗。在整个治疗期以及为期 14 天的治疗后随访期，接受本品治疗的患者中发生的药物相关的不良事件与上面所列的没有差异。

上市后经验：

上市后报告的不良事件如下：

免疫系统：过敏反应，包括过敏性样的反应

精神紊乱：精神状态改变(包括激动，攻击性，谵妄，定向障碍，精神状态变化)

神经系统紊乱：运动障碍，幻觉，肌阵挛，震颤

皮肤和皮下组织紊乱：荨麻疹，伴随嗜红细胞增多和全身症状的药物皮疹（DRESS 综合征）。

实验室检查结果

在临床研究中，接受厄他培南经肠外给药治疗的患者中有≥1.0%出现实验室检查结果异常，见表 3。

表 3 在临床研究中，接受厄他培南经肠外给药治疗的患者有≥1.0%报告的 实验室检查结果异常（CLSA）的发生率			
实验室检查（CLSA 标准）	厄他培南 1 g/日 (n [†] =1866)	哌拉西林/三唑巴坦 3.375g/6 小时 (n [‡] =775)	头孢曲松 [§] 1 g 或 2 g/日 (n [†] =920)
绝对嗜中性粒细胞计数 (<1,800 细胞/μL)	3.0	1.4	1.9
ALT(>2.5xULN)	4.8	3.0	5.7
AST(>2.5xULN)	5.5	4.5	4.2
血清直接胆红素 (>2.5xULN)	4.5	7.6	2.4
红细胞比积(<24%)	2.7	3.5	1.4

血红蛋白 (8g/dL)	3.1	3.8	0.9
血小板计数(<75,000 细胞/ μ L)	1.2	1.0	1.1
血清碱性磷酸酶(>2.5xULN)	2.4	2.6	1.7
血清肌酐(>1.5xULN)	1.3	2.8	1.5
血清总胆红素(>1.5xULN)	2.1	2.7	0.8
[†] 包括肾剂量调整的患者 [‡] 包括随机被分配到 1g 剂量组但调整到 2g 剂量的患者 [§] 包括也接受甲硝哒唑治疗的患者 N=治疗组中接受治疗的患者总数 ULN=正常值的上限			

成年患者

患者在接受本品肠道外给药治疗期间,最常观察到的与药物有关的实验室检查结果异常为 ALT、AST、碱性磷酸酶及血小板计数增高。

在大多数临床研究中,继肠外给予本品治疗之后都换用了适宜的口服抗菌药(参阅临床药理)。在整个治疗期间以及治疗后的 14 天随访期内,使用本品治疗的患者中发生与药物有关的实验室检查结果异常与上面列出的没有差异。

其它与药物有关的实验室检查结果异常包括:血清直接胆红素、血清总胆红素、嗜酸性细胞、血清间接胆红素、PTT、尿中的细菌、BUN、血清肌酐、血清葡萄糖、单核细胞、尿中的上皮细胞和尿中的红细胞升高;多形核中性粒细胞、白细胞、红细胞比积、血红蛋白以及血小板数下降。

儿科患者

接受本品治疗的患者在胃肠外治疗期间,观察到的最常见药物相关的实验室异常是嗜中性粒细胞计数下降。

整个治疗期以及 14 天的随访期内,其他药物相关的实验室异常包括:谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、白细胞降低和嗜酸粒细胞升高。

【禁忌】

禁止将厄他培南用于对本药品中任何成份或对同类的其它药物过敏者。

由于使用盐酸利多卡因作为稀释剂,所以对酰胺类局麻药过敏的患者、伴有严重休克或心脏传导阻滞的患者禁止肌肉注射本品(参照盐酸利多卡因的使用说明书)。

【注意事项】

在接受 β -内酰胺类抗生素治疗的患者中,已有严重的和偶发的致死性过敏反应的报道。有对多种过敏原过敏的既往史的患者发生这些反应的可能性比较大。曾有报道指出,有青霉素过敏史的患者使用另一种 β -内酰胺类抗生素治疗时发生了严重的过敏反应。开始本品治疗以前,必须向患者仔细询问有关对青霉素、头孢菌素、其它 β -内酰胺类抗生素以及其它过敏

原过敏的情况。如果发生对本品的过敏反应，须立即停药。**严重的过敏反应需要立即进行急救处理。**

有文献报道，合并碳青霉烯类用药，包括厄他培南，患者接受丙戊酸或双丙戊酸钠会导致丙戊酸浓度降低。因为药物相互作用，丙戊酸浓度会低于治疗范围，因此癫痫发作的风险增加。增加丙戊酸或双丙戊酸钠的剂量并不足以克服该类相互作用。一般不推荐厄他培南与丙戊酸/双丙戊酸钠同时给药。当癫痫发作经丙戊酸或双丙戊酸钠良好控制后，应考虑非碳青霉烯类的其他抗生素用于治疗感染。如果必需使用本品，应考虑补充抗惊厥治疗（参阅 *药物相互作用*）。

与其它抗生素一样，延长本品的使用时间可能会导致非敏感细菌的过量生长。有必要反复评估患者的状况。如在治疗期间发生了二重感染，应采取适当的措施。

包括厄他培南在内的几乎所有抗菌药都有引发伪膜性结肠炎的报道，其严重程度可以从轻度至危及生命不等。因此，对于给予抗菌药物后出现腹泻的患者考虑这一诊断是重要的。研究表明，难辨梭状芽胞杆菌产生的毒素是引发“抗生素相关的结肠炎”的主要原因。

肌肉注射本品时应谨慎，以避免误将药物注射到血管中（参阅 *用法用量*）。

盐酸利多卡因是肌肉注射本品的稀释液。参照盐酸利多卡因的使用说明书。

不考虑与药物相关性的前提下，临床研究中接受厄他培南治疗（1g，每日一次）的成人患者中有 0.2% 出现了癫痫发作。这种现象在患有神经系统疾患（如脑部病变或有癫痫发作史）和/或肾功能受到损害的病人中最常发生。应严格遵循推荐的给药方案，这对于那些具备已知的惊厥诱发因素的病人尤为重要。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未在孕妇中进行过充分的有良好对照的研究。只有当潜在的益处超过对母亲和胎儿的潜在危险时，才能在妊娠期间使用本品。

厄他培南能分泌到人的乳汁中（参阅 *药代动力学，分布*）。当给哺乳期妇女使用本品时，应慎重。

【儿童用药】

充分的良好控制的成人研究、儿科患者的药代动力学数据、以及在患下列感染的 3 个月到 17 岁儿科患者中进行的对照研究的数据，都证实了本品在 3 个月到 17 岁儿科患者中的安全性和有效性（见适应症和临床研究，儿科患者）。

- 继发性腹腔感染
- 复杂性皮肤和附属器感染
- 社区获得性肺炎

- 复杂性尿路感染
- 急性盆腔感染
- 细菌性败血症

不推荐在 3 个月以下的婴儿中使用本品，目前没有可用的数据。

【老年用药】

在临床研究中，本品在老年人(≥65 岁)中的疗效和安全性与年龄较轻的患者 (< 65 岁)相当。

【药物相互作用】

当厄他培南与丙磺舒同时给药时，丙磺舒与厄他培南竞争肾小管主动分泌，从而抑制后者的肾脏排泄。这会导致小的但有统计学意义的清除半衰期延长(19%)及增加全身性药物暴露的程度(25%)。当与丙磺舒同时给药时，无需调整厄他培南的剂量。由于对半衰期的影响小，建议不要采用同时给予丙磺舒的方法来延长厄他培南的半衰期。

体外研究表明，厄他培南对 P-糖蛋白介导的地高辛或长春碱的转运没有抑制作用，并且厄他培南也不是 P-糖蛋白介导转运的底物。在人肝微粒体中进行的体外研究表明厄他培南对细胞色素 6 种主要 P450(CYP)同工酶(1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4)介导的代谢没有抑制作用。厄他培南不太可能通过抑制 P-糖蛋白或 CYP 介导的药物清除引起药物间相互作用(参阅药代动力学)。

除了丙磺舒以外，尚未研究过与特定的临床药物间的相互作用。

有文献表明，合并碳青霉烯类用药，包括厄他培南，患者接受丙戊酸或双丙戊酸钠会导致丙戊酸浓度降低。因为药物相互作用，丙戊酸浓度会低于治疗范围，因此癫痫发作的风险增加。尽管药物相互作用的机制尚不明确，体外和动物研究数据表明，碳青霉烯类药物会抑制丙戊酸葡萄糖苷酸代谢(VPA-g)成丙戊酸的水解，降低丙戊酸血清浓度。(参阅 注意事项)

【药物过量】

对本品药物过量的处理尚无特定的资料。一般不太可能出现故意的本品过量。在健康成人志愿者中，静脉输注本品 3g/日共 8 天没有导致明显的毒性。在成人临床研究中，不慎在一天内给予高达 3g 的本品没有导致具有临床重要性的不良事件。在儿童临床研究中，单剂量静脉输注本品 40mg/kg (体重)，达最大剂量 2g，没有导致毒性。在儿科临床研究中，单剂量静脉输注本品 40mg/kg (体重)，至最大剂量 2g，没有发现毒性作用。

当发生药物过量时，应停止使用本品并给予一般的支持性治疗，直到肾脏的清除发挥作用。

本品可通过血液透析清除。但尚无使用血液透析治疗药物过量的资料。

【药理毒理】

药理作用
微生物学

体外实验表明,厄他培南对需氧革兰阳性细菌和革兰阴性细菌以及厌氧菌都有效。厄他培南的杀菌活性是由于能抑制细菌细胞壁的合成,此作用是通过厄他培南与青霉素结合蛋白(PBPs)结合而介导。在大肠埃希菌中,厄他培南对PBPs1a、1b、2、3、4及5均有强的亲和力,其中尤以PBPs2和PBPs3为著。厄他培南对一系列 β -内酰胺酶引起的水解均有较好的稳定性,包括青霉素酶、头孢菌素酶以及超广谱 β -内酰胺酶,但可被金属 β -内酰胺酶水解。

体外和临床试验证明厄他培南对下列大多数病原菌有抗菌活性(见适应症):

需氧革兰阳性菌

金黄色葡萄球菌(仅指对甲氧西林敏感菌株)

无乳链球菌

肺炎链球菌(仅指对青霉素敏感菌株)

化脓性链球菌

注:对甲氧西林耐药的葡萄球菌和肠球菌菌属对本品也有耐药性。

需氧革兰阴性菌

大肠埃希菌

流感嗜血杆菌(仅指 β -内酰胺酶阴性菌株)

肺炎克雷白氏杆菌

卡他莫拉球菌

奇异变形杆菌

厌氧菌

脆弱拟杆菌

吉氏拟杆菌

卵形拟杆菌

多形拟杆菌

单形拟杆菌

梭状芽孢杆菌属

迟缓真杆菌

消化链球菌属

不解糖卟啉单胞菌

双路普雷沃氏菌

以下是体外研究得到的数据,但尚不知临床意义:

厄他培南对下列各致病菌至少90%的菌株的体外最小抑菌浓度(MIC)小于或等于本品的敏感性临界点;但是,尚未设立良好对照的适当临床研究来评价本品在治疗由这些细菌引起的临床感染方面的有效性和安全性。

需氧革兰阳性菌

表皮葡萄球菌(仅指甲氧西林敏感株)

肺炎链球菌(仅指对青霉素中度敏感的菌株)

需氧革兰阴性菌

弗氏柠檬酸杆菌

合适柠檬酸杆菌

产气肠杆菌

阴沟肠杆菌

流感嗜血杆菌(仅指 β -内酰胺酶阳性菌株)

副流感嗜血杆菌
产酸克雷白氏杆菌 (产 ESBL 菌株除外)
摩氏摩根氏菌
普通变形杆菌
雷氏普罗威登斯菌
斯氏普罗威登斯菌
粘质沙雷氏菌

厌氧菌普通类杆菌

产气荚膜梭状芽孢杆菌
梭形杆菌属

敏感性试验:

病原菌	最小抑菌浓度 ^a MIC (μg/mL)			纸片扩散法 ^a 抑菌区直径(mm)		
	S (敏感)	I (中介)	R (耐药)	S (敏感)	I (中介)	R (耐药)
肠杆菌科和 葡萄球菌属	≤2.0	4.0	≥8.0	≥19	16-18	≤15
嗜血杆菌属	≤0.5	-	-	≥19	-	-
肺炎链球菌 ^{b,c}	≤1.0	-	-	≥19	-	-
除肺炎链球菌以外的 链球菌 spp. ^{d,e}	≤1.0	-	-	≥19	-	-
厌氧菌	≤4.0	8.0	≥16.0	-	-	-

^a 由于目前缺乏耐药菌株的数据, 因而不能定义“敏感”以外的结果。如果某菌株的 MIC 结果提示“不敏感”, 则应送标准实验室对该菌株进行进一步试验。

^b 如果肺炎链球菌对青霉素敏感 (MIC ≤ 0.06 μg/mL), 则可认为其对厄他培南敏感。由于缺乏可信的标准, 对青霉素中介或耐药菌株不推荐进行厄他培南敏感性试验。

^c 如果肺炎链球菌对青霉素敏感 (1 μg 苯唑西林纸片扩散直径 ≥ 20 mm), 则可认为肺炎链球菌对厄他培南敏感。如果 1 μg 苯唑西林的纸片扩散直径 ≤ 19 mm, 则应该使用 MIC 方法进行厄他培南敏感性试验。

^d 如果链球菌属 (肺炎链球菌以外) 对青霉素敏感 (MIC ≤ 0.12 μg/mL), 则可认为链球菌对厄他培南敏感。由于缺乏可信的标准, 因而对青霉素中介或耐药菌株不推荐用厄他培南进行敏感性试验。

^e 如果链球菌属 (肺炎链球菌以外) 对青霉素敏感 (10 单位青霉素的纸片扩散直径 ≥ 24 mm), 则可认为链球菌对厄他培南敏感。如果 10 单位青霉素的纸片扩散直径 < 24 mm, 则应该使用 MIC 方法进行厄他培南敏感性试验。青霉素纸片扩散试验标准不适用于草绿色群链球菌, 且他们不可以用于厄他培南的敏感性试验。

注解: 如果青霉素 MIC ≤ 0.12 μg/mL, 则可认为葡萄球菌属对厄他培南敏感。如果青霉素 MIC > 0.12 μg/mL, 那么用苯唑西林进行试验。如果苯唑西林 MIC ≤ 2.0 μg/mL, 则可认为金黄色葡萄球菌对厄他培南敏感; 如果苯唑西林 MIC ≥ 4.0 μg/mL, 则对厄他培南耐药。如果苯唑西林 MIC ≤ 0.25 μg/mL, 则可认为凝固酶阴性葡萄球菌对厄他培南敏感; 如果苯唑西林 MIC ≥ 0.5 μg/mL, 则对厄他培南耐药。

如果青霉素 (10 单位纸片) 直径 ≥ 29 mm, 则可认为葡萄球菌属对厄他培南敏感。如果直径 ≤ 28 mm, 那么用苯唑西林纸片扩散法 (1 μg 纸片) 进行试验。如果苯唑西林 (1 μg 纸片) 直径 ≥ 13 mm, 则可认为金黄色葡萄球菌对厄他培南敏感; 如果直径 ≤ 10 mm, 则对厄他培南耐药。如果苯唑西林纸片 (1 μg 纸片) 直径 ≥ 18 mm, 则可认为凝固酶阴性葡萄球菌对厄他培南敏感; 如果直径 ≤ 17 mm, 则对厄他培南耐受。

毒理研究

遗传毒性：在下列体外试验中，包括碱性洗脱/大鼠肝细胞试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验、TK6 人淋巴瘤母细胞样细胞致突变试验，以及在小鼠体内微核试验中，均未发现厄他培南有致突变活性，也未发现有基因毒性。

生殖毒性：当给小鼠和大鼠静脉注射厄他培南的剂量高达 700mg/kg/日时，对交配行为、生殖力、生育力或胚胎存活均无影响。按体表面积计算，给予小鼠的这一剂量大约相当于给予人推荐剂量 1g 的 3 倍；按血浆 AUCs 计算，给予大鼠这一剂量所产生的暴露值大约相当于给予人推荐剂量 1g 的 1.2 倍。

当给小鼠和大鼠静脉注射厄他培南的剂量高达 700mg/kg/日时，通过对胎儿外表、内脏和骨骼进行检查，未发现发育毒性。按体表面积计算，给予小鼠的这一剂量大约相当于给予人推荐剂量 1g 的 3 倍；就血浆 AUCs 而言，给予大鼠这一剂量所产生的暴露值大约相当于给予人推荐剂量 1g 的 1.2 倍。然而，当给予小鼠的剂量达 700mg/kg/日时，观察到胎儿的平均体重轻微减少以及骶尾椎骨化数目相应减少。

在大鼠中，厄他培南能通过胎盘屏障。

致癌性：尚未在动物中进行评估厄他培南潜在致癌性的长期研究。

【药代动力学】

给健康的年轻成人在 30 分钟内单次静脉输注厄他培南 1g 以及单次肌肉注射厄他培南 1g 后的平均血浆浓度（ $\mu\text{g/mL}$ ）见表 5。

剂量/给药途径	平均血浆浓度（ $\mu\text{g/mL}$ ）								
	0.5 小时	1 小时	2 小时	4 小时	6 小时	8 小时	12 小时	18 小时	24 小时
1 g IV*	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1 g IM	33	53	67	57	40	27	13	4	2

*以恒定的速度静脉输注给药 30 分钟以上

在剂量为 0.5 至 2g 的范围内，基于厄他培南的总药浓度测得的血浆浓度曲线下面积（AUC）小于药物剂量增加的比例。而基于未结合药物浓度测得的 AUC 增加的比例要大于药物剂量增加的比例。由于厄他培南能与血浆蛋白呈浓度依赖性结合，因此在推荐的剂量水平，本品具有非线性药代动力学特征。（参阅 药代动力学，分布）

在健康成人中按每日 1g 的剂量通过静脉或肌肉注射多次给药时，未产生药物蓄积。

吸收

将厄他培南用符合美国药典标准的 1%盐酸利多卡因注射液（溶于生理盐水，不含肾上腺素）溶解，肌肉注射推荐剂量 1g 后，厄他培南几乎完全被吸收。平均生物利用度约为

90%。按每日肌肉注射 1g 的剂量计算时，达到血浆峰浓度 (C_{max}) 所需的平均时间 (T_{max}) 约为 2.3 小时。

分布

厄他培南能与人的血浆蛋白高度结合，主要是白蛋白。在健康的年轻人中，当血浆浓度增高时，厄他培南与蛋白的结合则减低，结合率从血浆浓度近似值小于 $100 \mu\text{g/mL}$ 时的 95% 左右下降至血浆浓度近似值为 $300 \mu\text{g/mL}$ 时的 85 % 左右。

儿科患者中厄他培南的平均血浆浓度 (mcg/mL) 见表 6。

年龄组 (剂量)	平均血浆浓度 (mcg/mL)							
	0.5 小时	1 小时	2 小时	4 小时	6 小时	8 小时	12 小时	24 小时
3 ~23 个月 (15 mg/kg) [†] (20 mg/kg) [†] (40 mg/kg) [‡]	103.8	57.3	43.6	23.7	13.5	8.2	2.5	-
	126.8	87.6	58.7	28.4	-	12.0	3.4	0.4
	199.1	144.1	95.7	58.0	-	20.2	7.7	0.6
2~12 岁 (15 mg/kg) [†] (20 mg/kg) [†] (40 mg/kg) [‡]	113.2	63.9	42.1	21.9	12.8	7.6	3.0	-
	147.6	97.6	63.2	34.5	-	12.3	4.9	0.5
	241.7	152.7	96.3	55.6	-	18.8	7.2	0.6
13~17 岁 (20 mg/kg) [†] (1 g) [§] (40 mg/kg) [‡]	170.4	98.3	67.8	40.4	-	16.0	7.0	1.1
	155.9	110.9	74.8	-	24.0	-	6.2	-
	255.0	188.7	127.9	76.2	-	31.0	15.3	2.1

* 以固定速度静脉输注 30 分钟以上。
† 最大剂量为每天 1 g。
‡ 最大剂量为每天 2 g。
§ 根据 3 例接受 1 g 厄他培南，自愿进行药代动力学评估的患者。他们参与了安全性和有效性研究之一。

达到稳态时厄他培南的表观分布容积 (V_{dss}) 成人约为 8 升 (0.11 l/kg)，在 3 个月到 12 岁的儿科患者中大约为 0.2 l/kg ，在 13~17 岁的儿科患者中大约为 0.16 l/kg 。

厄他培南能穿透由抽吸引起的皮肤水疱。在静脉给药 1g/次/日的第 3 天，于每一取样点的皮肤水疱液中测得的厄他培南浓度见表 7。皮肤水疱液中的 AUC 与血浆 AUC 之比为 0.61。

0.5 小时	1 小时	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
7	12	17	24	24	21	8

完成最后一次静脉输注厄他培南 1g 后 (治疗 3—10 天) 连续 5 天，每天于随机的时间点，对 5 名骨盆感染的哺乳妇女 (产后的 5 至 14 天) 的乳汁中厄他培南的浓度进行检测。在最后

一剂治疗的 24 小时内, 5 名妇女乳汁中厄他培南的浓度均小于 0.13 (检测下限)–0.38 $\mu\text{g/mL}$; 未检测峰浓度。停止治疗后的第 5 天, 在 4 名妇女的乳汁中未检出厄他培南, 一名妇女乳汁中检出痕量厄他培南 (小于 0.13 $\mu\text{g/mL}$)。

代谢

在健康的年轻成人中, 静脉输注 1g 放射性同位素标记的厄他培南后, 血浆中的放射活性主要来自厄他培南 (94%)。厄他培南的主要代谢产物是无活性的 β -内酰胺环被水解而形成的开环衍生物。用人肝微粒体进行的体外研究表明, 厄他培南对细胞色素 P450 (CYP) 6 种主要同工酶 (1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4) 所介导的代谢均无抑制作用 (参阅药物相互作用)。

体外研究表明, 厄他培南对 P-糖蛋白介导的地高辛或长春碱的转运无抑制作用。厄他培南不是 P-糖蛋白介导转运的底物 (参阅注意事项, 药物相互作用)。

清除

厄他培南主要通过肾脏清除。在健康年轻成人和 13~17 岁的患者中, 平均血浆半衰期大约为 4 小时, 在 3 个月~12 岁的儿科患者中平均血浆半衰期约为 2.5 小时。

给健康的年轻成人静脉输注放射性同位素标记的厄他培南 1g 后, 大约 80%从尿中排出, 其中约 38%以原型排泄, 37%以开环的代谢产物排泄。另有 10%从粪中排出。

给健康年轻成人静脉输注厄他培南 1g, 在给药后 0 至 2 小时期间, 经尿液排出的厄他培南数量占用药剂量的百分比平均为 17.4%, 在给药后 4 至 6 小时期间为 5.4%, 而在给药后 12 至 24 小时期间为 2.4%。

特殊人群

肾功能不全: 在 26 名伴有不同程度的肾功能损害的成年受试者 (年龄 31 岁~80 岁) 中研究了厄他培南总体和未结合部分的药代动力学。单次静脉输注厄他培南 1g 后, 未结合药物在轻度肾功能不全病人 (Cl_{cr} 60–90 mL/min/1.73m²) 和中度肾功能不全病人 (Cl_{cr} 31–59mL/min/1.73m²) 中的 AUC 分别是健康年轻受试者 (年龄 25 岁~45 岁) 的 1.5 倍和 2.3 倍。对于肌酐清除率 $\geq 31\text{mL/min/1.73m}^2$ 的病人无需调整剂量。与健康年轻受试者相比, 未结合药物在重度肾功能不全病人 (Cl_{cr} 5–30mL/min/1.73m²) 和终末期肾功能不全病人 ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 10\text{mL/min/1.73m}^2$) 中的 AUC 分别升高 4.4 倍和 7.6 倍。肾功能不全对全部药物的 AUC 影响幅度较小。对于肌酐清除率 $\leq 30\text{mL/min/1.73m}^2$ 的病人, 厄他培南的推荐剂量为 0.5g/日。给 5 名终末期肾功能不全病人单次静脉输注厄他培南 1g 后立即进行 4 小时血液透析, 从其透析液中大约可回收给药量的 30%。若在血液透析前 6 小时内使用厄他培南, 建议将药物剂量增加 150mg。 (参阅用法和用量)

肝功能不全: 尚未研究厄他培南在肝功能不全的病人中的药代动力学。然而, 由于大约只有 10%的药物可在粪中检出, 结合体外研究结果, 厄他培南似乎不经过肝脏代谢。 (参阅注意事项以及用法用量)

性别:在 8 名健康男性和 8 名女性受试者中评价了性别对厄他培南的药代动力学的影响。虽观察到一些差异, 但可被归因于体重的不同。无需根据性别调整药物的剂量。

老年病人:在年龄≥65 岁的 7 名健康男性和 7 名女性受试者中评价了年龄对厄他培南的药代动力学的影响。与年轻成人受试者相比, 上述老年受试者的全部药物和未结合药物的 AUC 分别增加了 37%和 67%。此种变化归因于与年龄相关的肌酐清除率的改变。如果老年病人具有与其年龄相符的正常肾功能, 则不必调整用药剂量。

儿科病人: 尚未研究厄他培南在儿科病人中的药代动力学。

临床研究

成人患者

继发性腹腔感染

在一项随机、多中心、双盲、对照临床试验中, 评价了厄他培南对成人继发性腹腔感染的疗效。该试验在入组的 665 名病人 (患有局限性并发阑尾炎和任何其它继发性腹腔感染, 包括结肠、小肠和胆道炎症及弥漫性腹膜炎) 中比较了厄他培南 (1g, 静脉给药, 每日一次) 和哌拉西林/他唑巴坦 (3.375g, 静脉给药, 每 6 小时一次) 的疗效, 治疗时间为 5 至 14 天。患者在基线时分成两层: 局限性阑尾炎 (层 1) 和其它腹腔感染, 包括结肠、小肠和胆道炎症及弥漫性腹膜炎 (层 2)。治疗后 1 至 2 周, 厄他培南的临床及微生物学有效率为 89.6% (190/212), 而哌拉西林/他唑巴坦为 82.7% (162/196); 治疗后 4 至 6 周 (治愈试验), 厄他培南的有效率为 86.7% (176/203), 而哌拉西林/他唑巴坦则为 81.3% (157/193)。在治愈试验中, 患者在层 1 的有效率, 厄他培南为 90.4% (85/94), 哌拉西林/他唑巴坦为 90.1% (82/91); 患者在层 2 的有效率, 厄他培南为 83.5% (91/109), 哌拉西林/他唑巴坦为 73.5% (75/102)。微生物学可评价病人在治愈访视时的临床有效率 (按病原菌分类) 见表 8。

表 8. 在治愈访视时, 微生物学可评价的腹腔感染成人患者临床有效率 (按病原菌分类)

病原菌	厄他培南 % (n/N)*	哌拉西林/他唑巴坦 % (n/N)*
大肠埃希菌	86.7 (137/158)	80.0 (108/135)
肺炎克雷白菌	92.9 (13/14)	70.6 (12/17)
梭状芽孢杆菌属	88.8 (71/80)	78.1 (50/64)
真菌菌属	92.7 (38/41)	86.2 (25/29)
消化链球菌属	80.6 (29/36)	88.5 (23/26)
†脆弱拟杆菌群	86.7 (183/211)	85.9 (177/206)
普雷沃菌属	80.0 (20/25)	76.5 (13/17)
* 有理想反应的菌株数/总菌株数		
† 包括脆弱拟杆菌和脆弱拟杆菌群中的细菌		

患大肠杆菌菌血症的患者, 用厄他培南治疗的有效率为 100% (3/3)。

复杂性皮肤及附属器感染, 包括糖尿病下肢感染

在一项随机、多中心、双盲、对照临床试验中, 评价了厄他培南对成人复杂性皮肤和附属器感染的疗效。该试验在入组的 540 名病人 (包括深部软组织脓肿, 创伤后伤口感染以及行脓液引流的蜂窝织炎) 中比较厄他培南 (1g, 静脉给药, 每日一次) 和哌拉西林/他唑巴坦 (3.375g, 静脉给药, 每 6 小时一次) 的疗效, 试验时间为 7 至 14 天。治疗后 10 至 21 天 (治愈试验), 厄他培南的临床有效率为 82.2% (152/185), 而哌拉西林/他唑巴坦为 84.5% (147/174)。在治愈试验中, 厄他培南和哌拉西林/他唑巴坦治疗各类感染的有效率分别如下:

糖尿病下肢感染, 65.7% (23/35) 和 73.3% (22/30); 深部软组织脓肿, 96.7% (29/30) 和 94.4% (34/36); 创伤后的伤口感染, 83.3% (25/30) 和 84.6% (22/26); 行脓液引流的蜂窝织炎, 93.1% (27/29) 和 87.5% (21/24)。微生物学可评价病人在治愈访视时的临床有效率 (按病原菌分类) 见表 9。

病原菌	厄他培南 % (n/N)*	哌拉西林/他唑巴坦 % (n/N)*
金黄色葡萄球菌	76.1 (54/71)	78.9 (56/71)
化脓性链球菌	81.3 (13/16)	93.8 (15/16)
大肠埃希菌	94.1 (16/17)	80.0 (12/15)
消化链球菌属	87.1 (27/31)	90.9 (20/22)
†脆弱拟杆菌群	100 (11/11)	92.3 (12/13)
普雷沃菌属	100 (12/12)	100 (17/17)

* 有理想反应的菌株数/总菌株数
† 包括脆弱拟杆菌和脆弱拟杆菌群中的细菌

社区获得性肺炎

在两项随机、多中心、双盲、对照临床试验中, 评价了厄他培南对成人社区获得性肺炎的疗效。两项试验在入选的 866 例患者中比较了厄他培南 (1g, 静脉给药, 每日一次) 和头孢曲松 (1g, 肠外给药, 每日一次) 的疗效。两种治疗方案都允许病人改用口服阿莫西林/克拉维酸盐, 治疗的持续时间为 10 至 14 天 (肠外和口服给药)。治疗后 7 至 14 天 (治愈试验), 厄他培南和头孢曲松的临床有效率 (两项试验的总和) 分别为 92.0% (335/364) 和 91.8% (270/294)。复合微生物学可评价病人在治愈访视时的临床有效率 (按病原菌分类), 见表 10。

病原菌	厄他培南 % (n/N)*	头孢曲松 % (n/N)*
金黄色葡萄球菌	100 (13/13)	88.9 (8/9)
肺炎链球菌	89.6 (86/96)	93.7 (74/79)
流感嗜血杆菌	87.9 (29/33)	93.5 (29/31)
卡他莫拉菌	90.0 (27/30)	88.9 (24/27)

*有理想反应的菌株数/总菌株数

患肺炎球菌菌血症的患者, 用厄他培南治疗的有效率为 88.9% (16/18); 这些患者均无持续菌血症的记录。

复杂性尿路感染, 包括肾盂肾炎

在两项随机、多中心、双盲、对照临床试验中, 评价了厄他培南对成人复杂性尿路感染包括肾盂肾炎的疗效。两项试验均对厄他培南 (1g, 静脉给药, 每日一次) 和头孢曲松 (1g, 胃肠外给药, 每日一次) 进行了比较。两种治疗方案都允许病人改用口服环丙沙星 (500mg, 每日两次), 总共治疗 10 至 14 天 (胃肠外和口服给药)。两项试验入选患者总数为 850

人。治疗后 5 至 9 天(治愈试验)，厄他培南和头孢曲松的微生物学有效率(两项试验的总和)分别为 89.5%(229/256)和 91.1%(204/224)。患者在基线时分成两层：肾盂肾炎和其它泌尿系统感染。在肾盂肾炎患者中，厄他培南和头孢曲松的微生物学有效率(两项试验总和)分别为 91.3%(116/127)和 93.4%(99/106)。复合微生物学可评价病人在治愈访试时的清除率(按病原菌分类)见表 11。

病原菌	厄他培南 % (n/N)*	头孢曲松 % (n/N)*
大肠埃希菌	92.1 (176/191)	92.3 (143/155)
肺炎克雷白菌	85.7 (24/28)	96.0 (24/25)
奇异变形杆菌	75.0 (9/12)	87.5 (7/8)
*有理想反应的菌株数/总菌株数		

患大肠杆菌菌血症的患者，用厄他培南治疗的有效率为 91.7%(22/24)；这些患者均无持续性菌血症的记录。

急性盆腔感染，包括产后子宫肌内膜炎、流产感染和妇产科术后感染

在一项随机、多中心、双盲、对照临床试验中，评价了厄他培南对成人急性盆腔感染的疗效。该试验对厄他培南(1g，静脉给药，每日一次)和哌拉西林/三唑巴坦(3.375g，静脉给药，每 6 小时一次)进行了比较，治疗持续 3 至 10 天，入组的 412 名患者中包括 350 名产科/产后感染的患者和 45 名感染性流产的患者。治疗后 2 至 4 周(治愈试验)，厄他培南和哌拉西林/三唑巴坦的临床有效率分别为 93.9%(153/163)和 91.5%(140/153)。微生物学可评价病人在治愈访试时的临床有效率(按病原菌分类)见表 12。

病原菌	厄他培南 % (n/N)*	哌拉西林/三唑巴坦 % (n/N)*
无乳链球菌	90.9 (10/11)	93.8 (15/16)
大肠埃希菌	87.8 (36/41)	92.3 (36/39)
梭状芽孢杆菌属	100 (11/11)	100 (10/10)
消化链球菌属	96.4 (80/83)	92.7 (76/82)
†脆弱拟杆菌群	96.8 (30/31)	92.5 (37/40)
不解糖卟啉单胞菌	92.9 (13/14)	92.3 (12/13)
普雷沃菌属	96.3 (52/54)	92.0 (46/50)
* 有理想反应的菌株数/总菌株数		
† 包括脆弱拟杆菌和脆弱拟杆菌群中的细菌		

患大肠杆菌菌血症的患者，用厄他培南治疗的有效率为 100%(6/6)。

儿科患者

在 3 个月~17 岁的儿科患者中进行了两项随机、多中心的临床试验，对厄他培南治疗进行了评价。第一项研究入选了 404 例患者，对厄他培南(在 3 个月~12 岁的患者中 15 mg/kg，静脉输注，每 12 小时 1 次，在 13~17 岁的患者中 1 g，静脉输注，每日 1 次)和头孢曲松(在 3 个月~12 岁的患者中 50 mg/kg/天，分两次静脉输注，在 13~17 岁的患者中 50 mg/kg/天，每日 1 次静脉输注)治疗复杂性尿路感染、皮肤和软组织感染、社区获得性肺炎进行了比较。两个方案都允许换用为口服阿莫西林/克拉维酸治疗，总共治疗天数为 14 天(胃肠外和口服)。对复杂性尿路感染的患者进行可评价的符合方案分析，厄他培南的微生物学成功率为 87.0%(40/46)，头孢曲松为 90.0%(18/20)。在皮肤和软组织感染的患者中进行

可评价的符合方案分析，厄他培南的临床成功率为 95.5% (64/67)，头孢曲松为 100% (26/26)；在社区获得性肺炎患者中，厄他培南为 96.1% (74/77)，头孢曲松为 96.4% (27/28)。

第二项研究入选了 112 例患者，对厄他培南（在 3 个月~12 岁的患者中 15 mg/kg，静脉输注，每 12 小时 1 次，在 13~17 岁的患者中 1 g，静脉输注，每日 1 次）和替卡西林/克拉维酸（体重小于 60 kg 的患者 50 mg/kg，体重大于 60 kg 的患者 3 g，每日 4~6 次）治疗继发性腹腔感染和急性盆腔感染进行了比较。在继发性腹腔感染的患者中（主要是穿孔或复杂性阑尾炎患者）进行可评价的符合方案分析，厄他培南的临床成功率为 83.7% (36/43)，替卡西林/克拉维酸为 63.6% (7/11)。在急性盆腔感染患者中（术后或自发的子宫内膜炎、流产感染）进行可评价的符合方案分析，厄他培南的临床成功率为 100% (23/23)，替卡西林/克拉维酸为 100% (4/4)。

【贮藏】

溶液配制前

不超过 25°C。

配制后以及输注液

用 0.9%氯化钠注射液直接稀释的溶液(参阅用法用量, 使用说明)可以在室温(25°C)下保存并在 6 小时内使用，也可在冰箱(5°C)中贮存 24 小时，并在移出冰箱后 4 小时内使用。本品的溶液不得冷冻。

【包装】西林瓶装，1 瓶/盒

【有效期】24 个月

【执行标准】JX20080052

【批准文号】进口药品注册证号 H20050468

【生产企业】

公司名称: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd

地址: 54-68 Ferndell Street, South Granville, New South Wales 2142, Australia

生产厂家: Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret (Mirabel)

地址: Route de Marsat, Lieu-dit Mirabel-RIOM 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9 France

包装厂家: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd

地址: 54-68 Ferndell Street, South Granville, New South Wales 2142, Australia

中国联系电话: 021-22118888

传真: 021-22118500