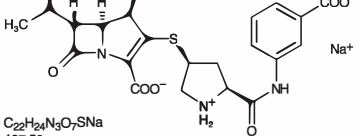


核准日期：2012年10月08日
修改日期：2020年06月09日
修改日期：2012年10月31日
修改日期：2020年07月31日
修改日期：2013年10月31日
修改日期：2021年03月26日
修改日期：2014年04月28日
修改日期：2021年08月10日
修改日期：2015年09月28日
修改日期：2023年03月08日
修改日期：2017年11月25日
修改日期：2018年01月09日
修改日期：2019年09月12日

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-甲基哌嗪青烯-3-甲酸单钠盐
化学结构式：


分子式：C22H24N4O7SNa
分子量：497.50

辅料：碳酸氢钠和氢氧化钠。

【性状】本品为白色或类白色的冻干块状物。

【适应症】

治疗

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。
•复杂性尿路感染，包括肾盂肾炎：由大肠埃希菌或肺炎克雷白氏杆菌引起者。
•急性盆腔炎，包括产后子宫内膜炎、流产感染和妇产科术后感染：由无链球菌属、大肠埃希菌、脆弱拟杆菌、不解糖卟单胞菌、消化链球菌属或双歧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，应根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 and 药物敏感性特点，选择经验性治疗方案。

预防

本品用于成人患者择期结直肠术后手术部位感染的预防。

【规格】1g（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1g，每日一次。本品在3个月至12岁患者中的剂量是15mg/kg，每日2次（每天不超过1g）。

本品可通过静脉输注给药，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。

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 [‡]
急性盆腔炎，包括产后子宫内膜炎	1g	3–10天
炎、流产感染和妇产科术后感染		

[†]肾功能正常是指肌酐清除率≥90mL/min/1.73m²。
[‡]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。

预防择期结肠直肠手术后的手术部位感染：在成人中预防择期结肠直肠手术后的手术部位感染，推荐剂量为1g单次静脉输注，切皮前1小时给药。

*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>30mL/min/1.73m²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≤30mL/min/1.73m²）以及终末期肾功能不全（肌酐清除率≤10mL/min/1.73m²）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。

男性：

(
体
重
k
g
)
×
(
140
−
年
龄
)

72
×
血
清
肌
酐
值
(
m
g

/

100
m
L
)

{\displaystyle 72\times 血清肌酐值(mg/100mL)}

女性：

0.85
×
(
男
性
的
计
算
值
)

{\displaystyle 0.85\times (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】、【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】*）

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。

- 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灭菌水。
- 充分震荡至溶解，并立即将小瓶中的溶液移至50mL0.9%氯化钠注射液中。
- 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。

- 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*。充分震荡药瓶以便溶解。
- *参阅盐酸利多卡因的使用说明书。

- 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。
- 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。

- 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灭菌水。
- 充分震荡药瓶至溶解，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。
- 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。

- 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。充分震荡药瓶以便溶解。
- 立即抽取相当于15mg/kg体重的容量（不要超过1g/天的剂量），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。
- 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。在这些临床研究中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%）、输氧静脉的并发症（3.9%）、恶心（2.9%）和头痛（2.1%）。

表2_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（≥1/100，<1/10）	神经系统	头痛
	血管	输氧静脉的并发症，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，继续肠外给药治疗后才用了适宜的口服抗菌药。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≥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、不适和真菌感染。

在预防择期结肠直肠手术后手术部位感染的临床研究中，476名成人患者术前提受1g厄他培南治疗，肠外治疗期间，既往临床试验中未见到的唯一药物相关不良事件为窦性心动过缓，其发生率大于0.1%，但小于1.0%（不常见）。

儿科患者

临床研究中接受厄他培南治疗的患者总数是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天的治疗后续访期，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：速发过敏反应，包括类速发过敏反应
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：意识水平下降，运动障碍，步态紊乱，幻觉，肌阵挛，震颤、脑病（肾损害患者的恢复时间可能延长）
胃肠系统疾病：牙齿染色
皮肤和皮下组织紊乱：急性泛发性发疹性脓疱病（AGEP），药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS综合征），荨麻疹，高敏性血管炎
肌肉骨骼系统和结缔组织紊乱：肌无力。

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1g/日（n [†] =1866）	哌拉西林/三唑巴坦3.375g/6小时（n [†] =775）	头孢曲松 [‡] 1g或2g/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/μL)	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

[†]包括青剂量调整的患者

[‡]包括随机被分配到1g剂量组但调整到2g剂量的患者

[§]包括也接受甲硝唑咪唑治疗的患者
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，继续肠外给予本品治疗之后都换用了适宜的口服抗菌药。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。

在预防择期结肠直肠手术后手术部位感染的临床研究中，476名成人患者术前接受1g厄他培南治疗，肠外治疗期间未报告其它药物相关实验室不良事件。

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或已经证明对β-内酰胺类药物具有速发过敏反应的患者。

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

在INVANZ治疗期间，已有癫痫发作和其他中枢神经系统（CNS）不良事件（见“不良反应”）的报道。在使用INVANZ（1g，每日一次）治疗成人患者的临床研究中，0.5%的患者在研究治疗期间和14天随访期发生癫痫发作（不考虑症状与用药关系）。这些事件最常见于伴有CNS疾病（如脑损伤或癫痫发作史）和/或肾功能损伤的患者。强烈要求严格遵循推荐的剂量方案，特别是已知可能有诱发惊厥活动的因素的患者。伴有已知癫痫疾病的患者应该继续抗惊厥治疗。如果发生灶性震颤、肌阵挛或癫痫发作，应该对患者进行神经系统评估，并重新研究INVANZ的剂量以确定是否应该减少剂量或停药。

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很重要的。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。

【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，才能在妊娠期使用本品。

厄他培南能分泌到人的乳汁中（参阅*【药代动力学】*）。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（参阅【适应症】和【临床研究】）。

- 继发性腹腔感染*
- 复杂性皮肤及附属器感染*
- 社区获得性肺炎*
- 复杂性尿路感染*
- 急性盆腔炎*
- 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。

【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666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4。

表4. 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)
<i>大肠埃希菌</i>	86.7 (137/158)	80.0 (108/135)
<i>肺炎克雷白菌</i>	92.9 (13/14)	70.6 (12/17)
<i>梭状芽孢杆菌属</i>	88.8 (7/80)	78.1 (50/64)
<i>真杆菌属</i>	92.7 (38/41)	86.2 (25/29)
<i>消化链球菌属</i>	80.6 (29/36)	88.5 (23/26)
<i>脆弱拟杆菌群</i>	86.7 (183/211)	85.9 (177/206)
<i>普雷沃菌属</i>	80.0 (20/25)	76.5 (13/17)

[†] 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100%（3/3）。

复杂性皮肤及附属器感染，包括深部软组织脓肿

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引流液引流的蜂窝织炎）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5。

表5. 在治愈访视时，临床可评价的复杂性皮肤和附属器感染成人患者的临床有效率（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)*
金黄色葡萄球菌	76.1 (56/71)	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6。

表6. 在治愈访视时，微生物学可评价的社区获得性肺炎成人患者的临床有效率（按病原菌分类）		
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视时的清除率（按病原菌分类）见表7。

表7. 在治愈访视时，微生物学可评价的复杂性尿路感染成人患者的清除率（按病原菌分类）		
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)	86.0 (24/28)
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。

急性盆腔炎感染，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，微生物学可评价的急性盆腔感染成人患者的临床有效率（按病原菌分类）		
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）。

预防择期结肠直肠手术后的手术部位感染

一项随机化、双盲、多中心手术感染预防研究入选了1002名成人患者，比较了怡万之静脉输注（1g）与头孢替坦静脉输注（2g），给药时间90分钟，择期结肠直肠手术前1小时给药。在主要分析中，出现手术部位感染以及术后吻合口漏或不明确原因抗生素使用的患者被视为预防失败。根据手术类型调整后，治疗后4周随访视中总体良好临床应答率（主要有效性终点）在厄他培南组（N=338）和头孢替坦组（N=334）中分别为72.0%和57.2%（差异为14.8%[95%置信区间7.5%，21.9%]），证明厄他培南在预防择期结肠直肠手术后手术部位感染方面优于对照药物。根据手术类型调整后，治疗后4周随访视中手术部位感染率在厄他培南组和头孢替坦组中分别为18.1%和31.1%，同样证明厄他培南优于头孢替坦（差异为-13.0%[95%置信区间-19.5%，-6.5%]）。*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1g，静脉输注，每日1次）和头孢曲松（在3个月~12岁的患者中50mg/kg/天，分两次静脉输注，在13~17岁的患者中50mg/kg/天，每日1次静脉输注）治疗复发性尿路感染、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）。对复发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15mg/kg，静脉输注，每12小时1次，在13~17岁的患者中1g，静脉输注，每日1次）和替卡西林/克拉维酸（体重小于60kg的患者50mg/kg，体重大于60kg的患者3g，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63.7%（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）。

【药理毒理】

药理作用

微生物学

体外试验表明，厄他培南对需氧革兰阳性菌和革兰阴性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。

在体外试验及【适应症】项下的临床感染中，厄他培南对以下微生物的大部分菌株具有抗菌活性：

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属属对厄他培南也有耐药性。

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

双歧普雷沃氏菌

以下是体外研究得到的数据，但临床意义尚不明确：

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）小于或等于其敏感性临界点；然而，尚未在充分且良好对照的临床试验中确立厄他培南治疗这些细菌所致临床感染的有效性。

需氧革兰阳性菌

表皮葡萄球菌（仅指甲氧西林敏感菌株）

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

合透杆棒酸杆菌

产气肠杆菌

阴沟肠杆菌

流感嗜血杆菌（仅指β-内酰胺酶阴性菌株）

副流感嗜血杆菌

产酸克雷雪白氏杆菌（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:

表9. 厄他培南的敏感性标准						
病原菌	最小抑菌浓度 ^a MIC (μg/mL)			纸片扩散法 ^b 抑菌区直径 (mm)		
	S (敏感)	I (中介)	R (耐药)	S (敏感)	I (中介)	R (耐药)
<i>肠杆菌科和葡萄球菌属</i>	≤2.0	4.0	≥8.0	≥19	16-18	≤15
<i>嗜血杆菌属</i>	≤0.5	-	-	≥19	-	-
<i>肺炎链球菌^c</i>	≤1.0	-	-	≥19	-	-
<i>除肺炎链球菌以外的链球菌 spp. d,e</i>	≤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≤0.06μg/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（1μg苯唑西林纸片扩散直径≥20mm），则可认为肺炎链球菌对厄他培南敏感。如果1μg苯唑西林的纸片扩散直径≤19mm，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≤0.12μg/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<24mm，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。

注释：如果青霉素 MIC≤0.12μg/mL，则可认为葡萄球菌属对厄他培南敏感。如果青霉素 MIC>0.12μg/mL，那么用苯唑西林进行试验。如果苯唑西林 MIC≤2.0μg/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≥4.0μg/mL，则对厄他培南耐药。如果苯唑西林 MIC≤0.25μg/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≥0.5μg/mL，则对厄他培南耐药。

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

毒理研究

遗传毒性

厄他培南在碱性洗脱/大鼠肝细胞试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验、TK6人淋巴瘤细胞样细胞致突变试验以及小鼠微核试验中均未见基因毒性。

生殖毒性

大鼠静脉注射厄他培南700mg/kg/天（以血浆AUC计，约为人最大推荐剂量1g的1.2倍），未见对生育力的不良影响。

妊娠大鼠在器官发生期（GD6-20）静脉注射厄他培南剂量达700mg/kg/天（以AUC计，约为人最大推荐剂量的1.2倍）未见对母体或胚胎-胎仔的影响。妊娠小鼠在器官发生期（GD6-15）静脉注射厄他培南剂量达700mg/kg/天（以体表面积计，约为最大推荐剂量的3倍），可见胎仔平均体重轻微降低以及骨化骺椎平均数相应减少，各剂量下未见对母体的影响。

大鼠围产期毒性试验中，大鼠子宫官发生期至哺乳期（GD6-LD20）静脉注射厄他培南剂量达700mg/kg/天（以AUC计，约为人最大推荐剂量的1.2倍），未见胎仔毒性、发育延迟以及对F1代生殖能力的不利影响，F2代胎仔死亡率及畸形率未见增加。厄他培南在大鼠中能通过胎盘屏障。

致瘤性

尚未在动物中开展厄他培南的长期致癌性试验。

其他

大鼠重复给药毒性试验中，包括最低剂量2mg/kg（以体表面积计，约为人剂量的2%）的各剂量组均可见与给药相关的中性粒细胞减少。免及恒河猴试验中对中性粒细胞计数的影响尚未确定。

【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（μg/mL）见表10。

表10. 单次给药后厄他培南的血浆浓度										
剂量/给药途径	平均血浆浓度（μg/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	24小时
1 g IV ^a	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。

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。在健康的年轻成人中，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100μg/mL时的95%左右下降至血浆浓度近似值为300μg/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11。

表11. 儿科患者中单次静脉输注给药后厄他培南的血浆浓度										
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	-	0.4	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	-	0.5	0.6
13~17岁（20 mg/kg) [†] （40 mg/kg) [‡]	170.4	98.3	67.8	40.4	-	16.0	7.0	1.1	1.1	2.1
	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1g。										
[‡] 最大剂量为每天2g。										
^b 根据3例接受1g厄他培南，自愿进行药代动力学评估的患者。他们参与了两项安全性和有效性研究之一。										

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

表12. 在静脉给药1g/次/日的第3天，于每一取样点采集的皮肤水疱液中测得的厄他培南浓度（μg/mL）						
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

在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名肾盂感染的哺乳妇女（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）—0.38μg/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0.13μg/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_r60-90mL/min/1.73m²）和中度肾功能不全病人（Cl_r31-59mL/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≥31mL/min/1.73m²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_r5-30mL/min/1.73m²）和终末期肾功能不全病人（Cl_r<10mL/min/1.73m²）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影响程度较小。对于肌酐清除率≤30mL/min/1.73m²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