

Carbapenem類抗生素製劑

滅克菌乾粉注射劑 0.25公克, 0.5公克, 1公克

Meroxin Powder for Injection 0.25g, 0.5g, 1g

禁忌 (不得用於下列病人) 依文獻記載

- 對本品成份有過敏性休克病史的病人
- 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, 應慎重處理)

對本品成份有過敏史的病人

成份性質

藥品名稱	滅克菌乾粉注射劑 0.25公克	滅克菌乾粉注射劑 0.5公克	滅克菌乾粉注射劑 1公克
藥劑包裝形式	小瓶裝		
有效成份 每瓶含量	Meropecen trihydrate 0.25g (效價)	Meropecen trihydrate 0.5g (效價)	Meropecen trihydrate 1g (效價)
賦形劑	Dried sodium carboxylate 52mg	Dried sodium carboxylate 104mg	Dried sodium carboxylate 208mg
性状	白色~淺黃色的結晶形粉末		
pH值	6.7~8.7		
渗透壓比	約1 生理食鹽水之比		

※本品以生理食鹽水100ml溶解時

適應症

對Meropecen具有感受性之細菌引起之感染症

說明:

對Meropecen具有感受性之細菌 (例如: Staphylococcus sp., Streptococcus sp., Enterococcus sp., Nisseria 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。
- 淋病組織炎、淋巴結炎。
- 扁桃腺膿瘍。
- 肛門周圍膿瘍。
- 骨質炎、關節炎、外傷感染、燙傷感染、手術感染。
- 急性支氣管炎、支氣管擴張症(伴有感染)、慢性呼吸系統疾病繼發感染、肺炎、肺膿瘍、腦肺炎。
- 腎盂腎炎、複雜性膀胱炎。
- 膽囊炎、膽管炎、肝膿瘍。
- 敗血症。
- 子宮附件炎、子宮內膜炎、骨盆腔炎、子宮旁結締組織炎。
- 化膿性乳腺炎。
- 中耳炎。
- 耳聾、鼻膜炎。
- 下顎關節炎、顎骨周圍結締組織炎。

用法和用量 本藥劑由醫師使用

使用本品時, 給藥開始後第三天應判斷是否必要繼續給藥, 停藥或改用更適當的其他藥物。

本品的使用期間以14天為原則。

成人一般用量為1.750.5~1g 滅克菌 (效價), 分2~3次投與, 每30分鐘以1~2ml生理鹽水沖洗, 根據年齡和症狀可調整劑量, 對於危重患者或重症患者或重症者, 每天劑量可增至2g (效價)。

兒童患者 一般用量為 230~60mg(效價) /kg, 分3次投與, 每30分鐘以1~2ml生理鹽水沖洗, 根據年齡和症狀, 可調整劑量, 對於危重患者或重症患者或重症者, 每天劑量增至120mg (效價) /kg, 但足不能超過成人的一天最大劑量2g。

【靜脈點滴注射液的配置】

通常0.25g (效價) 及0.5g (效價) 用100ml以上之生理食鹽水等溶解使用。

與用法和用量有關的注意 依文獻記載

- 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」)
- 使用本品時, 原則上應避免細菌藥物之致敏性, 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 依文獻記載

- 慎重給藥 (對下列病人應慎重給藥)
 - 對Carbapenem類、Penicillin類或Cephem類抗生素有過敏史的病人。
 - 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體質。
 - 嚴重腎功能障礙的病人, 易引起過敏, 應避免中等神經系統症狀, 參看參用「與用法有關的使用注意事項」, 「藥物動力學」。
 - 嚴重肝功能障碍的病人, 有可併發肝功能障碍化。
- 老年人 (參看「老年人用藥注意事項」)。
- 進食不良的病人或非口服投與與營養支持期間的病人, 全身狀況不良的病人, 有可併發引起血生K缺乏症狀。
- 曾有癲癇病史或中樞神經障礙患者, 易引起癲癇, 意識障礙等中樞神經症狀。

2. 重要注意事項

- 可能引起過敏性休克, 應充分問診, 給藥前宜先進行Skin test。
- 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, 並密切觀察。
- 給藥後第3天至5天應特別注意觀察皮膚等不良反应, 出現不良反應時, 應採取取消其他藥物等適當措施, 繼續給藥時, 也應隨時觀察不良反應。
- 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, 判斷使用本品使用是否適當, 當細菌對本品不敏感時, 應立即改用其他適合之藥物。
- 根據病人狀況, 在不得已的情況下未確認病原菌開始使用本品時, 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。
- 根據病人狀況適當使用本品7天以上時, 應明瞭判斷給藥期間的必要性, 且密切觀察是否發生肝及腎功能異常等副作用, 使用本品不得隨意連續給藥。
- 因併發出現AST(GPT)-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	與本品併用時, 會使valproic acid血中濃度降低, 會引起癲癇病人再發作	機轉尚未明

4. 副作用

副作用觀察2683例中, 47例(1.8%)出現副作用。主要副作用為皮膚29例 (0.7%)、腹瀉和便秘13例(0.5%)、噁心4例(0.1%)、嘔吐4例(0.1%)、耳痛、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/2573例)、ALT(GPT) 升高7.9%(203例/2573例)、ALT-P升高2.5% (61例/2444例), 嗜中性白血球細胞增多等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, 日本國外以兒童為對象的臨床試驗的結果則為703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%), 嗜中性白血球增多(754例中有10例, 1.3%)等。

(1) 重大副作用

- 過敏性休克(0.1%以下)、Anaphy laxis 樣症狀 (頻率不詳※1)
 - 密切觀察, 出現呼吸困難、不快感、口內異常感、噁心、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, 並進行適當處理。
- 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理。
- 伴有血便的嚴重大腸炎或偽膜性大腸炎等(0.1%以下)
 - 密切觀察, 出現腹痛、腹瀉等症狀時, 應立即停藥, 並進行適當處理。
- 實質性肺炎, PIE syndrome (0.1%以下)
 - 密切觀察, 出現發熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X光片異常、嗜中性白血球細胞增多等症狀時, 應停藥並使用皮質類固醇等, 進行適當處理。
- 低氧、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停止投與, 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。
- 中毒性皮膚壞死(Tyell syndrome) (0.1%以下)、Stevens-Johnson syndrome 樣候群 (頻率不詳※1)
 - 密切觀察, 如有此種症狀發生時, 應立即停止投與並做適當處理。
- 嗜中性白血球減少症、無顆粒性白血球減少 (頻率不詳※1)、白血細胞數減少症、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, 應立即停止投與並做適當處理。
- 定期肺腫脹 (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, 應立即停止投與並做適當處理。
- 嚴重副作用 (類似藥品)
 - 溶血性貧血
 - 使用其他Carbapenem抗生素治療中, 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, 應立即停止投與並做適當處理。
 - 急性肝臟炎
 - 使用其他Carbapenem抗生素治療中, 偶有發生急性肝臟炎, 應密切觀察, 如有異常發生時, 應停止投與並做適當處理。
- 其它副作用
 - 出現以下副作用時, 應根據需要採取降低劑量、停藥等適當處理。

	0.5%以上	0.1~0.5%	0.1%以下	頻度不詳※1
過敏反應※2	皮疹、高熱、紅腫、瘙癢、發熱、發熱等症狀	嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少	嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少	
血液性症狀※2	嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少	嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少	嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少、嗜中性白血球細胞減少	
肝	AST(GOT)、ALT(GPT)升高	LDH、ALT-P、LAP、γ-GTP、bilirubin、urinary urobilinogen、血清cholesterolase升高	黃疸	
腎		尿中β-2-microglobulin、BUN、creatinine升高		
消化系統	腹瀉、腹痛、噁心、嘔吐、食慾不振等症狀			
神經系統		口內炎、Candidiasis		
維生素缺乏症		維生素B缺乏症 (低鐵性貧血、Hypochromic anemia、出血傾向等)、維生素B缺乏症 (舌炎、口內炎、神經痛等)		
其它		頭痛、倦怠感	Myoclonus	

※1: 因為是暫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

- 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。
 - 老年人生理功能多下降, 易出現副作用。
 - 老年人有時出現維生素K缺乏等而導致出血傾向。
- 孕婦、產婦、授乳期婦人用藥注意事項
 - 判斷治療的有益性超過危險性時, 才可用於妊娠期間婦女或有可能妊娠的婦女。 (尚未能立於妊娠期間的安全性)
 - 給藥期間避免哺乳。 (在動物試驗中, 發現本品在母乳中有分布)
- 小兒用藥注意事項
 - 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。 (參看副作用項目)
- 實驗室檢查的影響
 - 除了Test-Tape法之臨床檢查, 以Benedict's solution, Fehling's solution, Clin test 做尿糖檢查, 有時出現假陽性反應, 應予以注意。
 - 有時直接做Coombs' test為陽性反應, 應予以注意。
 - 有時urobilinogen test出現陽性反應, 應予以注意。

9. 使用注意事項

- 給藥過程
 - 本品只能使用滅菌針筒內注射。
 - 溶解後立即使用, 若有需要, 不得不保存的情況下, 用等量的生理食鹽水溶解後, 在室溫下應於小時內使用, 在5℃下應於24小時內使用。
 - 關於在25±2℃的溫度下, 把0.25g/vial滅菌劑溶解在一般輸液用液體時, 殘存效價保持在50%以上的時間長短, 請參看【使用和貯存注意事項】。
 - 本品溶解後, 溶液為無色或呈微黃色澄清狀態, 顏色微淡不影響本品的效力。
- 其它注意事項
 - 在化膿性膿瘍患者時, 除了藥物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, 所以易引起膿瘍等中樞神經系統症狀。
 - 在Inf. Ind. Dis. 1999年文獻中出現膿瘍發生不良反應, 於Meropecen有30%, Cefotaxime有20%。
 - 動物腎毒性試驗的結果發現, 老鼠連續靜脈內投藥14天, 無給藥劑量是500mg/kg還是1000mg/kg, 都沒有發現對腎臟有急性性的現象, 給予兔子連續靜脈內投藥7天, 投藥劑量為180mg/kg以及500mg/kg時, 在投藥初期尿中尿素(ALP, γ-GTP, NAG)活性溫度增加, 而且投藥劑量為500mg/kg時, 出現腎小管功能障礙的現象。
 - 在老鼠進行3個月靜脈內亞急性毒性試驗的結果, 給予雌性老鼠投了劑量超過120mg/kg以上的條件, 會導致AST(GOT)增加, 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)增加。

藥物動力學 依文獻記載

1. 血中濃度

健康成人靜脈輸注30分鐘後, 血中藥物濃度依劑量變動, 在健康成人多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。

兒童靜脈輸注30分鐘後, 血中藥物濃度變化, 依2-compartment model對清除率(Clearance)設定個體間變異和個體內變異做logarithmic normal distribution, 並以體重作為共變數進行藥學藥物動力學分析, 其結果如下: 全身清除率為444L/hr/kg, central compartment之分布體積為0.291L/kg, peripheral compartment之分布體積為1.12L/kg, compartment間transfer清除率為0.160L/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變異變異數為47.7%CV。

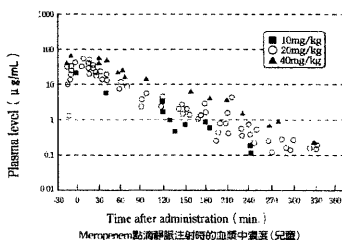
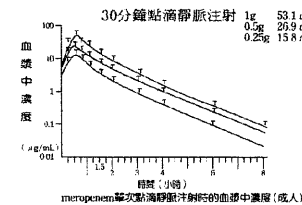
健康成人藥物動力學資料

給藥量	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·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



- 排泄
本品主要經腎臟排泄。健康成人及兒童靜脈點滴注射30分鐘後，8小時內的尿中排泄率在健康成人為60~85%，兒童平均為61%。
- 組織內分布
於痰、肺組織、膽汁、膽囊、腹腔內分泌、胃液液中的分布良好。
- 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0.5g，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，尿中排泄量度變慢，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)	CLt ※2) (L/hr)	CLr ※2) (L/hr)
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

※1) Creatinine clearance ※2) 血漿clearance ※3) 腎clearance

臨床成績 依文獻記載

- 成人感染症
以雙盲比較試驗的適應症臨床試驗，其臨床結果概要如下，總有效率為82.7% (1501例/1816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)
泌尿系感染症	31/32 (96.9)
皮膚性化膿性疾患	13/13 (100)
外科、骨科感染症	25/33 (75.8)
肺炎	11/14 (78.6)
外傷感染、手術感染	38/45 (84.4)
骨髓炎	13/17 (76.5)
扁桃腺炎	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)
慢性呼吸系統疾病感染	53/66 (80.3)
呼吸系統感染	412/471 (87.5)
肺炎	17/20 (85.0)
肺膿瘍	5/8 (62.5)
尿路感染	122/158 (77.2)
複發性膀胱炎	222/278 (79.9)
膽囊炎	19/20 (95.0)
膽管炎	34/38 (89.5)
肝膿瘍	5/9 (55.6)
胆膜炎	(89/113) (78.8)
婦產科感染	19/20 (95.0)
子宮內膜炎	44/44 (100)
骨盆腔炎	4/6 (66.7)
子宮頸組織炎	6/6 (100)
眼科感染	2/3 (66.7)
中耳炎	35/46 (76.3)
耳鼻喉科感染	27/29 (93.1)
牙科和口腔外科感染	25/25 (100)
顎骨周圍組織炎	14/22 (63.6)
合計	1501/1816 (82.7)

小兒感染症

在日本實施的臨床試驗的結果概要如下，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 (%)
敗血症	2/2 (—)
敗血症併發	4/4 (—)
泌尿系感染症	4/5 (—)
呼吸系統感染	25/25 (100)
肺炎	0/1 (—)
肺膿瘍	3/3 (—)
腎臟感染	3/5 (—)
化膿性膽囊炎	3/3 (—)
耳鼻喉科感染	3/3 (—)
牙科和口腔外科感染	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，對下膿性關節炎的治療效果，即根據投藥結束後的存活率評價，為97.3% (112例中109例存活)。

疾病分類臨床療效

疾病名稱	有效率 (有效以上) 例數 (%)
敗血症可疑	37/37 (100)
泌尿系感染症	37/38 (97.4)
外科、骨科感染	2/2 (—)
肺炎	95/96 (99.0)
呼吸系統感染	1/1 (—)
肺膿瘍	71/72 (98.6)
尿路感染	6/6 (100)
胆囊炎	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，對革蘭氏陰性菌，革蘭氏陰性菌及厭氧菌都有效。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. 作用機構

與青黴素結合蛋白 (PBPs) 有很強的親和性，抑制細菌細胞壁的合成 (細胞壁peptidoglycan 架構之形成)。

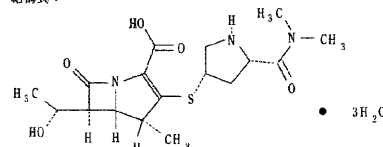
有效成份的物理化學特性 依文獻記載

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

結構式：



分子式：C₁₈H₂₄N₄O₈ · 3H₂O (437.51)

性質：Meropenem trihydrate 為白色~淡黃色白色結晶形粉末，無臭。略溶於水，幾乎不溶於乙醇或乙醚。

融點：在170℃左右開始變質，在230℃左右變黑並液化 (分解)。

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

使用時貯存注意事項

和一般輸注的藥物相互作用

在25±2℃的溫度下，把本藥品0.25g/vial 溶解在一般輸注液時，本藥品的殘存效價維持在90%以上的時間如下表所示。

輸注液	殘存效價維持在90%以上的時間 (hr)
名 稱	容量 (mL)
生理食鹽水	10
	100
5%葡萄糖注射液	10
	100
5% Fructose 注射液	500

貯存：25℃以下貯存。

效期：2年 (有效期間載於包裝盒和標籤上)

包裝

滅克菌乾粉注射液0.25克：每小瓶0.25g、100小瓶以下盒裝

滅克菌乾粉注射液0.5克：每小瓶0.5g、100小瓶以下盒裝

滅克菌乾粉注射液1.0克：每小瓶1.0g、100小瓶以下盒裝

製造廠：晨旺生命科技股份有限公司南科分公司針劑廠

廠址：台南市新市區南興路8號4樓、12號4樓與5樓、16號4樓

電話：(06) 5056351

發行者：晨興企業有限公司

地址：台北市復興北路333號10樓之3