

文德藥業有限公司 函

聯絡地址：台北市八德路3段212號10樓

聯絡電話：02-25773131

聯絡人：林玉卿

受文者：臺中榮民總醫院嘉義分院

發文日期：中華民國112年2月1日

發文字號：文規字第1120201062號

附件：藥品許可證影本
新、舊包裝相片

主旨：供應 貴院藥品 Mepem 0.25g(美平乾粉注射劑)，製造廠名稱、外盒包裝瓶身標籤、logo 及仿單變更乙事，敬請准允核准備查。

。

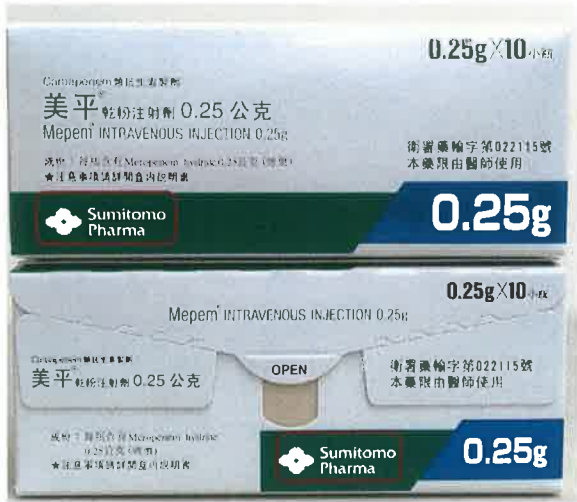
說明：

- 一、本公司藥品 Mepem 0.25g(美平乾粉注射劑)承蒙 貴院多年採用，嘉惠病患，無任感荷。
- 二、藥品 Mepem 0.25g(美平乾粉注射劑)自批號 2122C 起，製造廠名稱變更為 Sumitomo Pharma Co., Ltd Oita Plant，廠址不變。
- 三、外盒包裝、瓶身標籤、logo、仿單變更(SPI01_v4)，變更處詳如附件，預估 2 月中旬起以新包裝供貨。
- 四、此項變更符合衛生福利部規定並辦理更新，本藥品之成份、健保碼、健保價、售價均維持不變。
- 五、懇請 貴院准允上述變更案，如蒙核准，則感德便。

正本：臺中榮民總醫院嘉義分院



新包裝



舊包裝



203 例(2573 例)·AST(GOT)升高(6.9%: 178 例/2573 例)及嗜酸性白血球細胞增多(3.5%: 82 例/2345 例)。

8.3 上市後經驗

上市後的使用調查 5242 例中，不良反應包括臨床檢查值不正常改變有 567 例(10.8%)。主要的不良反應包括 ALT(GPT)升高(3.3%: 174 件)·AST(GOT)升高(3.0%: 155 件)(再審查結束時)。

在藥物特定的使用(日用量超過 2 公克)結果調查的 382 例中，發生不良反應包括臨床檢查值異常改變的有 73 例(19.1%)。主要的不良反應包括肝功能異常(4.5%: 17 件)·ALT(GPT)升高(4.5%: 17 件)·AST(GOT)升高(4.5%: 17 件)(再審查結束時)。

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，主要的不良反應包括 ALT(GPT)升高(26.9%: 14 例)·AST(GOT)升高(17.3%: 9 例)等。

在特定用於兒童結果調查的 1210 例中，發生不良反應包括臨床檢查值異常改變的有 173 例(14.3%)。主要的不良反應包括肝功能異常(6.0%: 72 件)·AST(GOT)升高(2.7%: 33 件)·ALT(GPT)升高(2.6%: 31 件)等(再審查結束時)。

日本國內治療成人腦膜炎患者的臨床試驗，發生不良反應 5 例中包括臨床檢查值異常改變的有 5 例，主要的不良反應包括肝功能異常(4 例)。

9. 過量

目前尚無資訊

10. 藥理特性

10.1 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 架構之形成)。

10.2 藥效藥理特性

美平抗細菌廣譜抗菌活性強，對革蘭氏陽性菌，革蘭氏陰性菌及厭氧菌都很活，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，對人體腎脫氫酶類-1 (DHP-1) 穩定。

10.3 臨床前安全性資料

無

11. 藥物動力學特性

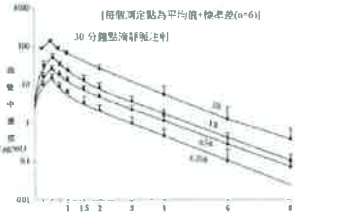
11.1 血中濃度

健康成人靜脈輸注 30 分鐘後，血漿中藥物濃度依劑量變動。在健康成人連續給藥後之體內動態和單次給藥時幾乎一樣，未見藥物蓄積性。

健康成人藥物動力學資料

給藥量 (例數)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CL _R ^(*) (L/hr)	CL _R ^(**) (L/hr)
0.25g (n=6) ⁽¹⁾	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g (n=6) ⁽¹⁾	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g (n=6) ⁽¹⁾	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50
2g (n=6) ⁽¹⁾	131	0.92	170	12.01	未測定

^(*) 血漿 clearance ^(**) 腎 clearance



單次單劑點滴靜脈注射時的血漿中濃度 (成人)

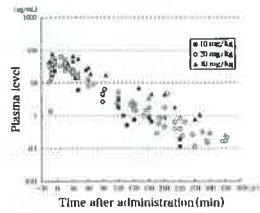
靜脈輸注於兒童感染患者 30 分鐘後，分析血中藥物濃度取得群體藥物動力學模式如下表：

兒童感染患者的群體藥物動力學模式		
Parameter	推測值±標準誤差	CV%
Clearance (L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	
中心 compartment 內分布容積 (L/kg)	0.287 ± 0.0181	
Compartment 間的移動 clearance (L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	
末梢 compartment 的分布容積 (L/kg)	0.0537 ± 0.0127	
Clearance 的固體間變動	0.0229 ± 0.00812	15.2

兒童感染患者的群體藥物動力學模式		
Parameter	推測值±標準誤差	CV%
固體間變動	0.0975 ± 0.0214	32.0

依據兒童感染患者的群體藥物動力學模式，預測藥物動力學參數如下表(30 分鐘靜脈點滴輸注)

劑量(例數)	藥物學參數		
	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
10 mg/kg (n=6)	23.34 ± 0.96	0.97 ± 0.03	21.91 ± 2.42
20 mg/kg (n=36)	47.65 ± 1.70	0.99 ± 0.04	46.83 ± 6.04
40 mg/kg (n=8)	97.33 ± 5.22	1.01 ± 0.04	101.55 ± 14.29



美平點滴靜脈注射時的血漿中濃度 (兒童感染患者)

11.2 排泄

本品主要從腎臟排泄。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%⁽¹⁾，兒童平均為 61%⁽¹⁾。

11.3 組織內分布

於痰⁽¹⁾、肺組織⁽²⁾、膽汁、膽囊⁽³⁾、腹腔內液⁽²⁾、骨髓液^(1,2)中的分布良好。

11.4 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。隨著腎功能下降時，尿中排泄速度變慢，血中濃度消失速度延遲⁽²⁾，這結果與國外臨床試驗結果相同^(2,3)。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。

腎功能障礙患者的藥物動力學參數⁽²⁾

Ccr ^(*) (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CL _R ^(**) (L/hr)	CL _R ^(**) (L/hr)
≥50 (n=4)	1.54	36.6	14.64	7.61
30-50 (n=4)	3.36	74.6	7.67	2.78
≤30 (n=5)	5.00	186.8	2.99	0.92

^(*) Creatinine clearance ^(**) 血漿 clearance ^(**) 腎 clearance

健康者及腎功能障礙患者的藥物動力學參數(國外數據)⁽²⁾

Ccr ^(*) (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CL _R ^(**) (L/hr)	CL _R ^(**) (L/hr)
>80 (n=6)	1.05	36	15.30	11.58
30-80 (n=10)	1.93	88	6.50	4.37
2-30 (n=10)	5.22	179	3.39	1.24
<2 (n=6)	9.73	360	1.52	未測定

^(*) Creatinine clearance ^(**) 血漿 clearance ^(**) 腎 clearance

12. 臨床試驗資料

12.1 成人感染症

在日本執行的雙盲比較的臨床試驗，其臨床結果概要如下，總有效率為 82.7% (1501 例/1816 例)。

臨床療效 (疾病分類)

疾病名稱	例數 (%)
敗血症	78/118 (66.1)
淺表性化膿性疾患	31/32 (96.9)
外科、骨科感染	13/13 (100)
呼吸系統感染	25/33 (75.8)
耳鼻喉科	11/14 (78.6)
外傷、燙傷及手術感染	51/62 (82.3)
呼吸系統感染	21/23 (91.3)
慢性呼吸系統疾病發	169/205 (82.4)

臨床療效 (疾病分類)

疾病名稱	例數 (%)
性感染症	412/471 (87.5)
肺炎	17/20 (85.0)
肺膿瘍	5/8 (62.5)
呼吸系統感染	122/158 (77.2)
複雜性肺炎	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)
腹膜炎	89/113 (78.8)
婦產科感染	19/20 (95.0)
子宮內膜炎	44/44 (100)
子宮旁結核組織炎	10/12 (83.3)
眼科感染	2/3 (66.7)
耳鼻喉科感染	36/46 (78.3)
中耳炎	27/29 (93.1)
耳鼻喉科感染	25/25 (100)
顎骨骨髓炎及腮腺炎	14/22 (63.6)
合計	1501/1816 (82.7)

在日本國內執行的 5 個細菌性腦膜炎患者(成人)·投藥後評估如下：

臨床療效	有效例數	
	投藥結束	投藥結束於第 8 天
臨床療效	5/5	5/5

12.2 小兒感染症

在日本執行的臨床試驗的結果概要如下表所示，總有效率为 95.9% (49 例中 47 例有效)。

臨床療效 (疾病分類)

疾病名稱	例數 (%)
敗血症	2/2 (—)
淺表性化膿性疾患	4/4 (—)
淺表性化膿性疾患	6/6 (100)
肺炎	25/25 (100)
肺膿瘍	0/1 (—)
呼吸系統感染	3/3 (—)
耳鼻喉科感染	5/5 (—)
耳鼻喉科感染	3/3 (—)
耳鼻喉科感染	1/1 (—)
合計	47/49 (95.9)

在日本國內執行的臨床試驗的結果概要如下表所示，總有效率为 98.6% (294 例中 290 例有效)，對於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)。

臨床療效 (疾病分類)

疾病名稱	例數 (%)
敗血症	37/37 (100)
淺表性化膿性疾患	37/38 (97.4)
外科、骨科感染	2/2 (—)
呼吸系統感染	95/96 (99.0)
肺炎	1/1 (—)
呼吸系統感染	71/72 (98.6)
腹腔內感染	6/6 (100)
化膿性腦膜炎	41/42 (97.6)
合計	290/294 (98.6)

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

美平® 乾粉注射劑 0.25 公克：每小瓶 0.25g、100 小瓶以下盒裝

美平® 乾粉注射劑 0.5 公克：每小瓶 0.5g、100 小瓶以下盒裝

13.2 效期

3 年(有效期限於包裝盒和標籤上)

13.3 儲存條件

25°C 以下貯存

13.4 儲存注意事項

在 25±2°C 的溫度下，把本藥品 0.5g 溶解在一般輸液時，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		
名稱	容量 (mL)	殘存效價維持在 90% 以上的時間(hr)
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
	500	3
Actin injection	200	6
	500	6
10% EL-Solution No.3	200	3
	500	6
KN injection No.3	200	3
	500	6
Solita-T No.3	250/500	3
	200	1
Solita-T No.3G	500	3
	500	6
Physiosol ·No.3	200	3
	500	6
Fructolact injection	500	6
	500	6
Veen-D injection	500	6
	500	3
Hartmann's SOLUTION	500	6
	500	6
Potacel R injection	500	6
	250/500	6
Lactee injection	500	3
	500	3

15 其他

主要文獻

- 1) Sauberman, JB. et al.: *Pediatr Infect Dis J*, 31(8): 832, 2012.
- 2) Sumita, Y. et al.: *Chemotherapy*, 40(S-1): 90, 1992.
- 3) Fukazawa, M. et al.: *Chemotherapy*, 40(S-1): 74, 1992.
- 4) Deguchi, K. et al.: *Jpn J Antibiotics*, 49(2): 175, 1996.
- 5) Suzuki, Y. et al.: *Jpn J Antibiotics*, 52(12): 695, 1999.
- 6) Suzuki, Y. et al.: *Jpn J Antibiotics*, 54(4): 145, 2001.
- 7) Kanazawa, K. et al.: *Jpn J Chemother*, 52(1): 1, 2004.
- 8) Yamaguchi, K. et al.: *Jpn J Antibiotics*, 57(1): 70, 2004.
- 9) Yamaguchi, K. et al.: *Jpn J Antibiotics*, 58(6): 655, 2005.
- 10) Yamaguchi, K. et al.: *Jpn J Antibiotics*, 60(6): 54, 2007.
- 11) Yamaguchi, K. et al.: *Jpn J Antibiotics*, 64(2): 53, 2011.
- 12) Watanabe, Y. et al.: *Jpn Assoc Infect Disease*, 81(6): 669, 2007.
- 13) Nakajima, M. et al.: *Chemotherapy*, 40 (S-1): 258, 1992.
- 14) Unpublished data of Sumitomo Daiippon Pharma Co., Ltd.: Phase I study; multiple dose administration of 3 g
- 15) Unpublished data of Sumitomo Daiippon Pharma Co., Ltd.: Phase I study; multiple dose administration of 6 g
- 16) Ohata, Y. et al.: *Drug Metab Pharmacokin*, 26(5): 523, 2011.
- 17) Toyonaga, Y. et al.: *Jpn J Chemother*, 51(12): 762, 2003.
- 18) Yamazaki, T. et al.: *Chemotherapy*, 40(S-1): 432, 1992.
- 19) Honda, Y. et al.: *Chemotherapy*, 40(S-1): 302, 1992.
- 20) Yara, J. et al.: *Chemotherapy*, 40(S-1): 520, 1992.
- 21) Ono, S. et al.: *Chemotherapy*, 40(S-1): 500, 1992.
- 22) Unpublished data of Sumitomo Daiippon Pharma Co., Ltd.: Phase III study; Clinical trial for 6 g for bacterial meningitis in Japan
- 23) Chinata, M. et al.: *Antimicrob Agents Chemother*, 37(2): 229, 1993.
- 24) Christenson, B.A. et al.: *Antimicrob Agents Chemother*, 36(7): 1532, 1992.
- 25) Leroy, A. et al.: *Antimicrob Agents Chemother*, 36(12): 2794, 1992.
- 26) Leroy, A. et al.: *Eur J Clin Pharmacol*, 42(5): 535, 1992.

SPI01_v4

製造廠

製造廠: Sumitomo Pharma Co., Ltd. Oita Plant

廠址: 2200 Oaza Tsusaki Oita, Oita 870-4106, Japan

藥商

藥商: 文雅藥業有限公司

地址: 中華民國台北市八德路 3 段 212 號 10 樓

電話: (02)2577-3131