

法罗培南钠颗粒说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

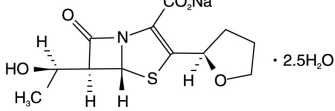
【药品名称】

通用名称: 法罗培南钠颗粒
 商品名称: 枳林
 英文名称: Faropenem Sodium Granules
 汉语拼音: Faluopeinanna Keli

【成份】

本品活性成份为法罗培南钠。其化学名称为: (5R,6S)-6-[(R)-1-羟乙基]-7-氧代-3-[(R)-2-四氢呋喃基]-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐二倍半水合物。

化学结构式:



分子式: C₁₂H₁₃NNaO₅ · 2.5H₂O

分子量: 352.34

【性状】 本品为类白色至微黄色颗粒。

【适应症】

本品为颗粒剂, 主要用于对法罗培南敏感的细菌所致的儿童下列感染性疾病的治疗。本品也可用于对法罗培南敏感的细菌所致的成人下列感染性疾病的治疗。

1、儿童患者

本品适用于对法罗培南敏感的葡萄球菌属、链球菌属、肺炎链球菌、肠球菌属、卡他莫拉克氏菌、大肠杆菌、枸橼酸杆菌、克雷伯氏杆菌、奇异变形杆菌、流感嗜血杆菌及百日咳菌引起的儿童下列感染性疾病的治疗:

浅表皮肤及皮肤组织感染、深层皮肤及皮肤组织感染、淋巴管炎、淋巴结炎、慢性皮肤化脓性疾病、咽喉炎、扁桃腺炎、急性支气管炎、肺炎、膀胱炎、肾盂肾炎、中耳炎、鼻窦炎、牙周组织炎、猩红热、百日咳。

2、成年患者

本品适用于对法罗培南敏感的葡萄球菌属、链球菌属、肺炎链球菌、肠球菌属、卡他莫拉克氏菌、大肠杆菌、枸橼酸杆菌、克雷伯氏杆菌、肠杆菌、奇异变形杆菌、流感嗜血杆菌、消化链球菌、拟杆菌、普雷沃菌、痤疮丙酸杆菌引起的成人下列感染性疾病的治疗:

浅表皮肤及皮肤组织感染、深层皮肤及皮肤组织感染、淋巴管炎、淋巴结炎、慢性皮肤化脓性疾病、痤疮(伴有化脓性炎症者)、外伤、烧伤及手术创伤继发性感染、乳腺炎、肛周脓肿、咽喉炎、扁桃腺炎、急性支气管炎、肺炎、肺脓肿、膀胱炎、肾盂肾炎、前列腺(急性、慢性)、附睾炎、前庭大腺炎、宫内感染、附件炎、泪囊炎、麦粒肿、睑板腺炎、角膜炎(包括角膜溃疡)、外耳炎、中耳炎、鼻窦炎、牙周组织炎、冠周炎、颌骨炎。

【规格】 0.1g(按C₁₂H₁₃NO₅计)

【用法用量】

1、用法

将本品适量用水溶解后口服。
 本品需临时配制, 配制后不能长时间放置, 用水溶解后应迅速用药, 必要时可放在冰箱内保存, 但也应尽快使用。

2、用量

应由医生根据感染类型、严重程度及病人的具体情况适当增减本药剂量。
 为防止出现耐药菌株, 原则上应做细菌敏感性试验, 并在保证疗效的前提下使用最短的疗程。

儿童推荐用量:

通常, 儿童每次5mg/kg, 每日3次。可根据年龄、体重、症状酌情增减剂量。增加剂量不得超过每次10mg/kg。年龄较大的儿童, 剂量不得超过成人剂量的上限, 即每次300mg, 每日900mg。

成人推荐用量:

通常, 成人每次150mg-200mg, 每日3次。对肺炎、肺脓肿、膀胱炎(单纯感染者除外)、肾盂肾炎、前列腺炎(急性、慢性)、附睾炎、中耳炎、鼻窦炎等, 成人每次200mg-300mg, 每日3次。

【不良反应】

目前尚无本品用于国内临床的详细不良反应信息, 国外已上市法罗培南钠干糖浆和法罗培南钠片的不良反应信息如下。

1、法罗培南钠干糖浆

在获得批准时的临床试验中, 在共计587例中48例(8.2%)出现不良反应, 主要不良反应有腹泻35例(6.0%)、稀便9例(1.5%)。

此外, 临床检查值异常病例如下: 嗜酸性粒细胞增多22例(6.8%), 谷丙转氨酶(ALT(GPT))升高15例(4.9%), 谷草转氨酶(AST(GOT))升高11例(3.6%)。

上市后的使用调查结果: 在共计3613例中367例(10.2%)出现不良反应, 主要不良反应有腹泻、稀便349例(9.7%), 皮疹10例(0.3%), 呕吐4例(0.1%), 荨麻疹3例(0.1%)(截止到2005年再审查结束时)。

1)严重的不良反应

(1)休克(低于0.1%)、过敏样症状(发生率不明): 有时可能引起休克、过敏样症状, 故须密切观察。一旦出现不适感、口内异常、喘鸣、呼吸困难、眩晕、便秘、耳鸣、出汗、全身潮红、血管性水肿、低血压等症时, 应停药并做适当治疗。

(2)急性肾功能不全(发生率不明): 有时可能发生包括急性肾功能不全等严重肾功能障碍, 在确认发生这种异常时, 应停药并做适当治疗。

(3)伴发严重的伪膜性结肠炎等严重大肠炎(发生率不明): 有时可能出现伴发便秘的伪膜性结肠炎等严重大肠炎, 故须密切观察, 在出现腹痛、频繁腹泻等症时, 应立即停药并做适当治疗。

(4)皮肤粘膜眼综合征(Stevens-Johnson综合征)、中毒性表皮坏死(lyell综合征)(发生率不明): 因有时可能发生皮肤粘膜眼综合征(Stevens-Johnson综合征)、中毒性表皮坏死(lyell综合征)等症时, 故须密切观察, 在出现这类症状时应停药并做适当治疗。

(5)间质性肺炎(发生率不明): 有时可能出现伴有发热、咳嗽、呼吸困难、胸部X线检查异常等症时, 在发现这些症状时应停药并采取给予肾上腺皮质激素类药物等适当治疗措施。

(6)肝功能障碍、黄疸(低于0.1%): 有时可能出现谷草转氨酶(AST(GOT))、谷丙转氨酶(ALT(GPT))、碱性磷酸酶(AI-P)升高及黄疸, 应定期检查肝功能, 一旦确认异常时停药并做适当治疗。

(7)粒细胞缺乏症(发生率不明): 有时可能出现粒细胞缺乏症, 应密切观察, 一旦确认发现异常, 应停药并做适当治疗。

(8)横纹肌溶解症(发生率不明): 有时可能出现以肌痛、无力、肌酸磷酸激酶(CPK(CPK))升高、血液和尿中肌红蛋白升高等为特征的横纹肌溶解症, 还可能伴有急性肾功能不全等严重肾功能障碍, 在出现上述症状时, 应停药并采取做适当治疗。

2)严重的不良反应(同类药物)

嗜酸性粒细胞增多性肺浸润综合征(PIE综合症): 曾有报道, 同类化合物(头孢类、碳青霉烯类药物)可引起发热、咳嗽、呼吸困难、胸部X线异常、嗜酸性粒细胞增多等PIE综合症, 若出现上述症状应停药, 并采取给予肾上腺皮质激素等适当治疗措施。

3)其他不良反应^{注1)}

	发生率不明	发生率0.1~<5%	发生率<0.1%
过敏 ^{注2)}		皮疹	瘙痒、荨麻疹 ^{注4)} 、发热、发红、红斑等
血液		嗜酸性粒细胞增多 ^{注3)} 、白细胞分类异常等。	粒细胞数异常、血小板数异常
肝脏		谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、γ-谷氨酰转氨酶(γ-GTP)等升高。	碱性磷酸酶(AI-P)、胆红素、乳酸脱氢酶(LDH)等升高
肾脏			尿素氮(BUN)、肌酐升高
消化系统		恶心、腹泻 ^{注4)} 、稀便 ^{注4)} 、腹痛	呕吐 ^{注4)} 、食欲不振、腹胀、口角炎、口唇炎、胃肠道功能障碍、消化不良、胃炎、便秘
菌群失调			念珠菌感染 ^{注5)} 、口腔炎
维生素缺乏症			维生素K缺乏症(低凝血酶原血症、出血倾向等)、维生素B缺乏症(舌炎、口腔炎、食欲不振、神经炎等)。
其他	麻木		潮热、头痛、头晕、嗜睡、水肿、口唇干燥、眼痛、指甲变色、倦怠。

注1)根据片剂及儿童用干糖浆批准时及再审查期间使用情况的调查结果(总病例20,916例, 特别调查63例, 上市后临床试验17例)统计不良反应发生率。

注2)须充分观察, 在出现上述症状时应停药, 并采取适当措施。

注3)根据儿童用干糖浆获得批准时的试验结果, 嗜酸性粒细胞增多变更为22例(6.8%)。注4)根据儿童用干糖浆获得批准及上市后的使用结果, 腹泻、稀便393例(9.5%)、荨麻疹5例(0.1%)、呕吐4例(0.1%)。出现上述症状应停药, 并采取适当措施。

注5)本品可能导致儿童臀部浅表性皮肤念珠菌感染, 须充分观察, 在出现上述症状时, 应停药并采取适当措施。

2、法罗培南钠片

在获得批准时的临床试验中, 在共计2207例中127例(5.8%)出现不良反应, 主要不良反应有腹泻55例(2.5%)、腹痛19例(0.9%)、稀便15例(0.7%)、皮疹13例(0.6%)、恶心12例(0.5%)。

此外, 临床检查值异常病例: 谷丙转氨酶(ALT(GPT))升高56例(3.4%)、谷草转氨酶(AST(GOT))升高36例(2.2%)、嗜酸性粒细胞增多27例(1.8%)。

上市后的调查结果, 在共计17383例中528例(3.0%)出现不良反应, 主要不良反应有腹泻、稀便365例(2.1%)、腹痛26例(0.2%)、皮疹25例(0.1%)。

严重的不良反应、严重的不良反应(同类药物)及其他不良反应同上述法罗培南钠干糖浆不良反应相同项下内容。

【禁忌】 对本品成份有休克史的患者禁用;

对本品成份有过敏史的患者原则上禁用。

【注意事项】

1、以下患者应慎用

(1)对青霉素类、头孢菌素类或碳青霉烯类药物有过敏史的患者。
 (2)患者本人或父母、兄弟姐妹等为易于发生支气管哮喘, 皮疹, 荨麻疹等变态反应体质者。

(3)经口摄取不良的患者或正接受非口服营养疗法的患者, 全身状态不良的患者(有时会出维生素K缺乏症, 需注意严密观察)。

2、使用时注意

(1)服用本品可能发生休克, 所以应予以充分诊察。
 (2)本品最常见的不良反应为腹泻、稀便, 因此出现下列症状时, 须控制给药量并注意观察大便的状况。若出现腹泻、稀便等症时, 则应根据所出现的症状、程度及经过采取适当的措施(包括停药)。

此外, 在发现腹泻、稀便时应注意观察经过, 患者或监护者应接受医师指导(详见【不良反应】项)。

1) 腹泻、稀便等副作用的发生率：3岁以下儿童(13.5%)比3岁以上儿童(4.0%)高，因此3岁以下婴幼儿服用本品时应更严密观察。

2) 腹泻、稀便等症多出现在给药后3天内这段时间，因此在给药初期须注意观察。

3) 随着单次给药剂量增加，腹泻、稀便的发生率有增高的趋势(5mg/kg为5.4%，7.5mg/kg为9.2%，10mg/kg为10.9%)，需注意给药剂量。

(3) 本品可能导致儿童臀部浅表性皮肤念珠菌感染，须充分观察，在出现上述症状时，应停药并采取适当措施。

(4) 对临床检查的影响
1) 除尿糖试带(Tes tape)反应以外，班氏试剂(Benedict试剂)、弗林氏试剂(Fehling试剂)、含硫酸铜的片状试剂(Clinitest)尿糖检查呈假阳性反应。

2) 可能导致直接库姆斯试验呈阳性结果。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
对孕妇或可能妊娠妇女，除非能够判断治疗益处超过潜在风险时才能服用本品(孕妇用药的安全性尚未确立)。

因本品可分布于母乳中，使用本品时应避免哺乳。

【儿童用药】
本品为颗粒剂，对低出生体重婴儿、新生儿的安全性尚未确立(无使用经验)。

【老年用药】
本品为颗粒剂，主要用于对法罗培南敏感的细菌所致的儿童感染性疾病的的治疗。本品也可用于对法罗培南敏感的细菌所致的成人感染性疾病的的治疗。

老年患者需谨慎，并需特别注意以下事项，从每次150mg开始给药，注意观察患者的状态慎重给药(因老年人一般生理功能较低，易出现不良反应)。

1、对老年患者的人体药代动力学试验表明，与健康成年人相比，老年患者的血液半衰期延长，长时间保持较高的血药浓度，可能与年龄增加及肾功能低下有关。

2、老年患者的腹泻、软便等症状很可能导致全身症状恶化，因此须充分观察，在出现上述症状时停药并采取适当措施。

3、老年患者可能发生维生素K缺乏所致出血倾向。

【药物相互作用】
本品与下列药物合用时要注意：

并用药物名	临床症状	机制、风险因子
亚胺培南-西司他丁钠	动物实验(大鼠)报告：可导致血药浓度升高	西司他丁抑制本品代谢酶活性。
吠塞米	动物实验(犬)报告：本品肾毒性增强。	尚不明确
丙戊酸钠	与碳青霉烯类药物(美罗培南、帕尼培南倍他米隆、亚胺培南西司他丁钠)合用可使丙戊酸在血中浓度降低，由此导致癫痫复发。	尚不明确

【药物过量】尚不明确。

【药理毒理】
药理作用

法罗培南为具青霉素类骨架的青霉素类口服抗生素。它通过阻止细菌细胞壁合成而发挥抗菌、杀菌作用。对各种青霉素结合蛋白(PBPs)具有高亲和性，特别是对细菌增殖所必需的高分子PBP呈现高亲和性。体外试验显示法罗培南对需氧性革兰阳性菌、需氧性革兰阴性菌及厌氧菌具广泛抗菌谱；尤其对需氧性革兰阳性菌中的葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、肠球菌，需氧性革兰阴性菌中的枸橼酸杆菌、肠杆菌、百日咳菌及厌氧菌中的消化链球菌、拟杆菌、普雷沃菌等显示较强杀菌作用。并显示对各种细菌产生β-内酰胺酶稳定，对产生β-内酰胺酶的细菌亦具有较强抗菌活性。

毒理研究
重复给药毒性 大鼠和犬连续26周经口给予100、450和2000mg/kg，结果大鼠450mg/kg以上给药组出现β-球蛋白水平降低，2000mg/kg给药组出现一过性摄食量减少，γ-GTP值降低等。但即使2000mg/kg组也未见大鼠死亡。在犬450mg/kg以上给药组中发生红血球系水平降低。法罗培南对大鼠和犬的无毒性剂量均为100mg/kg。

遗传毒性 Ames试验、培养细胞基因突变试验和染色体异常试验、小鼠微核试验结果均未发现法罗培南具有致突变性。

生殖毒性 大鼠在器官形成期经口给药320、800和2000mg/kg，在妊娠前和妊娠初期及围产期、哺乳期经口给药80、360和1620mg/kg，结果除了见大鼠摄食量发生轻度变化外，总体状态 and 体重均无变化。试验显示法罗培南对母鼠生殖功能、胎鼠和新生鼠没有影响，且未发现药物存在致畸性。

家兔在器官形成期静脉给药50、100和200mg/kg。结果100mg/kg以上给药组出现软便、腹泻和流产；200mg/kg给药组发生母兔死亡、胎兔死亡数量增加和胎兔轻度发育迟缓，但试验未见法罗培南存在致畸性。

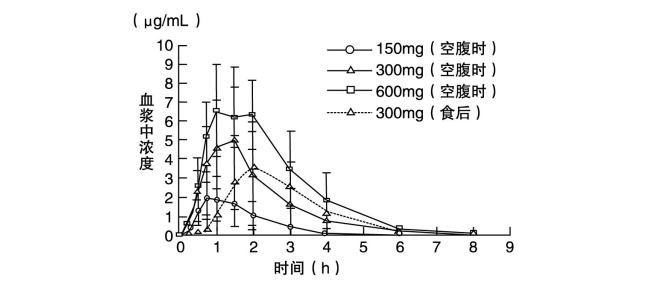
幼年动物毒性 幼年犬(2周龄)连续4周经口给药100、450和2000mg/kg。2000mg/kg组动物出现体重增长受到抑制、肾脏重量轻度增加，以及卵巢重量轻度减少等症，但未见组织病理学改变，这些变化在停药4周内可恢复。最大无影响剂量为450mg/kg。

致癌性 法罗培南上市多年，未见致癌性的报道。法罗培南对人类的致癌性尚不清楚。

【药代动力学】
文献介绍的成人及儿童的药代动力学研究如下：

1、成人药代动力学
(1) 血药浓度
1) 健康成年人空腹单次口服本品150、300、600mg，约1-1.4小时血药浓度达峰，分别为2.4、6.2、7.4 μg/mL。半衰期约为1小时，与剂量无关。肾功能障碍患者可见血药浓度升高及半衰期延长。

2) 健康成人饭后单次口服本品300mg，血药浓度达峰时间比空腹给药时延长约1小时，但血药峰浓度、半衰期及血药浓度-时间曲线下面积(AUC)基本无差异。

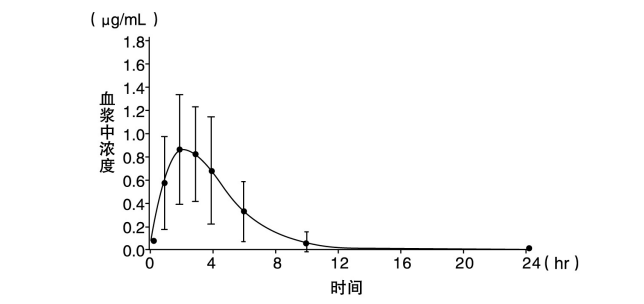


健康成人空腹单次口服给药的血药浓度-时间曲线
健康成人空腹单次口服给药的药代动力学参数(平均值±标准差)

	例数	峰浓度 (C _{max}) (μg/ml)	达峰时间 (T _{max}) (h)	半衰期 (T _{1/2}) (h)	曲线下面积 (AUC) (μg·h/ml)
150mg (空腹)	6	2.36 ± 1.01	0.96 ± 0.46	0.76 ± 0.4	3.95 ± 2.06
300mg (空腹)	6	6.24 ± 2.86	1.04 ± 0.40	0.85 ± 0.23	11.73 ± 8.31

600mg (空腹)	6	7.37 ± 1.97	1.42 ± 0.49	1.08 ± 0.19	19.59 ± 6.37
300mg (饭后)	6	4.25 ± 1.58	2.08 ± 0.49	1.01 ± 0.22	9.75 ± 4.63

3) 在上市后临床试验中，老年患者(66-90岁)口服本品每次150mg，每日3次，连续给药4-8日，末次给药后(饭后)的药代动力学参数与健康成年人比较，血药峰浓度下降，达峰时间及半衰期延长。



老年患者口服给药的血药浓度-时间曲线(150mg, 饭后)

老年患者连续口服给药的药代动力学参数(平均值±标准差)

	例数	峰浓度 (C _{max}) (μg/ml)	达峰时间 (T _{max}) (h)	半衰期 (T _{1/2}) (h)	曲线下面积 (AUC) (μg·h/ml)
150mg (老年患者/饭后)	17	1.09 ± 0.43	2.29 ± 1.16	2.42 ± 3.09	5.03 ± 2.57

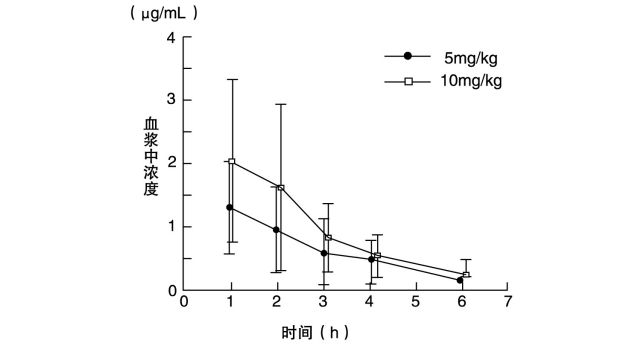
(2) 组织分布
患者的痰液、拔牙后的创口渗出液、皮肤组织、扁桃体、上颌窦粘膜组织、女性生殖器官、眼睑皮下组织及前列腺组织中均有分布。本品也可分布进入乳汁中。

(3) 代谢
本品以原形吸收，部分以原型药物自尿排泄，其余经肾脏中的脱氢肽酶-1(DHP-1)代谢后从尿消除。入血浆及尿中没有发现具有抗菌活性的法罗培南钠代谢物。

(4) 排泄
主要经肾脏排泄。健康成年人(空腹)口服给药150、300、600mg，尿排泄率(0-24小时)为3.1-6.8%，给药0-2小时尿药浓度达峰，分别为21.7、57.6、151.5 μg/ml，12小时以后尿液中几乎检测不到。

2、儿童药代动力学

(1) 血药浓度
儿童患者于饭后口服5、10mg/kg，约1小时后血药浓度达峰，分别为1.3、2.1 μg/ml，半衰期约为1小时。



儿童患者口服给药的血药浓度-时间曲线
儿童患者饭后口服给药的药代动力学参数(平均值±标准差)

剂量 (mg/kg)	例数	峰浓度 (C _{max}) (μg/ml)	达峰时间 (T _{max}) (h)	半衰期 (T _{1/2}) (h)	曲线下面积 (AUC) (μg·h/ml)
5	12	1.32 ± 0.72	1.17 ± 0.39	1.66 ± 1.12	4.10 ± 2.32
10	11	2.08 ± 1.28	1.27 ± 0.65	1.14 ± 0.53	5.89 ± 3.76

(2) 组织分布 (法罗培南钠片，成人用药)
患者的痰液、拔牙后的创口渗出液、皮肤组织、扁桃体、上颌窦粘膜组织及前列腺组织中均有分布。

(3) 代谢 (法罗培南钠片，成人用药)
本品以原形吸收，部分以原型药物自尿排泄，其余经肾脏中的脱氢肽酶-1(DHP-1)代谢后从尿消除。入血浆及尿中没有发现具有抗菌活性的法罗培南钠代谢物。

(4) 排泄
主要经肾脏排泄。儿童(饭后)口服5、10mg/kg，尿排泄率(0-6小时)分别为3.7%及3.1%，5mg/kg组给药后2-4小时尿药浓度达峰(27 μg/ml)，10mg/kg组给药后0-2小时尿药浓度达峰(41 μg/ml)。

【贮藏】密封，在凉暗(避光并不超过20℃)干燥处保存。
【包装】聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜包装。6袋/盒。
【有效期】18个月
【执行标准】国家食品药品监督管理局标准YBH02622008
【批准文号】国药准字H20080152
【药品上市许可持有人】
企业名称：湖南华纳大药厂股份有限公司
注册地址：湖南浏阳生物医药园区
【生产企业】
企业名称：湖南华纳大药厂股份有限公司
生产地址：湖南浏阳生物医药园区
邮政编码：410331
电话号码：0731-85910590
传真号码：0731-85910590
网址：Http://www.warrant.com.cn