

核准日期：2018年02月02日
修改日期：2018年07月05日
2019年01月22日
2019年01月30日
2019年02月26日
2019年03月06日
2019年12月17日
2020年12月01日
2023年07月03日

小儿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：小儿法罗培南钠颗粒

商品名称：菲若姆

英文名称：Pediatric Faropenem Sodium Granules

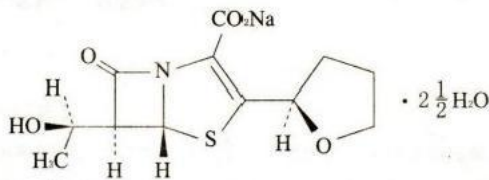
汉语拼音：Xiao'er Faloupeinanna Keli

【成份】

本品主要成份为法罗培南钠水合物。

化学名称：(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-7-氧代-3-[(2R)-四氢呋喃-2-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： $C_{12}H_{14}NNaO_5S \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$

分子量：352.34

【性状】本品为橙色颗粒。

【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。

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、淋巴管炎、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。

【规格】0.05g (按 $C_{12}H_{15}NO_5S$ 计算)。

【用法用量】

1、用法

将本品适量用水溶解后口服。

本品需临用时配制，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。

【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、便意、耳鸣、出汗、全身潮红、血管浮肿、低血压等状况时，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) 伴发血便的伪膜性结肠炎等严重大肠炎(发生率不明)：有时可能出现伴发血便的伪膜性结肠炎等严重大肠炎，故须密切观察，在出现腹痛、频繁腹泻等症状时，应立即停药并做适当治疗。

(4) 皮肤黏膜眼综合症 (Stevens-Johnson综合征)、中毒性表皮坏死症 (Lyell 综合征) (发生率不明)：因有时可能发生皮肤黏膜眼综合症 (Stevens-Johnson综合征)、中毒性表皮坏死症 (Lyell综合征) 等状况，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线检查异常等状况的间质性肺炎，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 (ALP) 升高及黄疸，应定期检查肝功能，一旦确认异常时应停药并做适当治疗。

(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(CK(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综合征, 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(ALP)、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、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) 根据片剂及儿童用于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) 根据儿童用于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) 根据儿童用于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, 荨麻疹等变态反应症状体质者。

(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(有时会出现维生素K缺乏症, 需注意严密观察)。

(4) 腹泻患者(可能导致腹泻症状恶化, 需注意严密观察)。

(5) 严重肾功能障碍患者(本品主要通过肾脏排泄, 肾功能损伤可导致药物半衰期延长, 血药浓度长时间持续较高浓度, 因此应适当减少给药量或延长间隔时间)。

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、稀便等症状, 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更应严密观察。

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

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)。

因本品可分布到母乳中，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治疗。

老年患者需慎用，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，可能与年龄增加而肾功能低下有关。

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，在出现上述症状时应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。
呋塞米	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

法罗培南钠为具青霉烯基本骨架的青霉烯类口服抗生素。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：法罗培南钠对需氧性革兰阳性菌、需氧性革兰阴性菌及厌氧菌具有广泛抗菌谱；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

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钠具有致突变性。

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。试验结果显示法罗培南钠对母鼠生殖功能、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钠存在致畸性。

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值降低等症状。但2000mg/kg组未见大鼠死亡。在犬450mg/kg以上给药组中发生红血球系水平降低。法罗培南钠对大鼠和犬的无毒性剂量均为100mg/kg。

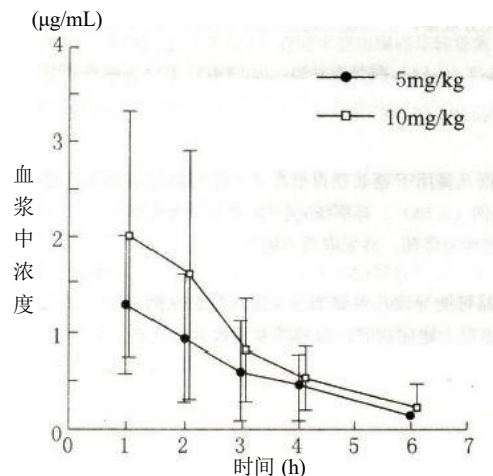
【药代动力学】

文献介绍的儿童的药代动力学研究如下：

儿童药代动力学

(1)血药浓度

儿童患者于饭后口服给药5、10mg/kg 约1小时后血药浓度达峰，分别为1.3、2.1 μ g/mL，半衰期约为1小时。



儿童患者口服给药的药药浓度-时间曲线

儿童患者饭后口服给药的药动学参数(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) (ug·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, 其余经肾中的脱氢肽酶-1 (DHP-1) 代谢后从尿消除。人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】

避光, 密封, 不超过25°C保存。

【包装】

复合膜袋包装: 3袋/盒、6袋/盒、9袋/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】进口药品注册标准JX20190204

【批准文号】

进口药品注册证号: H20180001

大包装进口药品注册证号: H20191006

分包装批准文号: 国药准字J20190005

【药品上市许可持有人】

企业名称: Maruho Co., Ltd. (玛路弘株式会社)

地址: 1-5-22 Nakatsu, Kita-ku, Osaka, Japan

邮政编码: 531-0071

电话号码: +81-(0)120-12-2834

【生产企业】

企业名称: 中国化学制药股份有限公司台南四厂

CHINA CHEMICAL & PHARMCEUTICAL CO., LTD. Tainan Plant IV

生产地址: No. 46-2, Gongye W. RD., Guantian Dist., Taian City

720008, Taiwan, R. O. C.

邮政编码: 720008

电话号码: +886-6-698-6691

【国内联系企业】

企业名称: 北京国仁堂医药科技发展有限公司

地址: 北京市海淀区交大东路66号院2号楼917室

邮政编码: 100044

电话号码: 010-84032957

传真号码: 010-84017022

【国内分包装企业】

企业名称: 国仁健康制药(北京)有限公司

分包装生产地址: 北京市昌平区南邵镇何营路8号院9号楼

邮政编码: 102200

电话号码: 010-69747022

传真号码: 010-69747022