

核准日期：2024年12月01日

修订日期：2025年02月24日

注射用亚胺西瑞说明书

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：注射用亚胺西瑞

商品名称：锐可博/RECARBRIO

英文名称：Imipenem, Cilastatin Sodium and Relebactam for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Ya'anxirui

【成份】

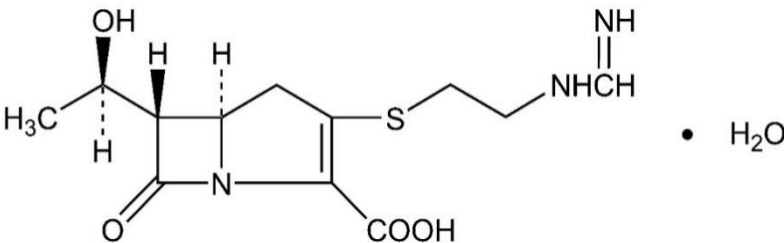
本品为复方制剂，其组份为亚胺培南、西司他丁钠和瑞来巴坦（亚胺培南（按 $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ 计）、西司他丁（按 $C_{16}H_{26}N_2O_5S$ 计）和瑞来巴坦（按 $C_{12}H_{20}N_4O_6S$ 计）标示量之比为 2：2：1）。

本品辅料为碳酸氢钠。

1、亚胺培南

化学名称：（5*R*，6*S*）-6-[(*R*)-1-羟基乙基]-3-[[2-[(亚氨基甲基)胺基]乙基]硫代]-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸一水合物

化学结构式：



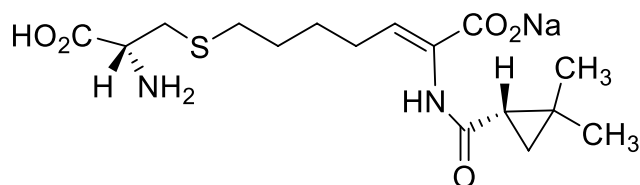
分子式： $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

分子量： 317.37

2、西司他丁钠

化学名称：(Z)-7-[[(2R)-2-氨基-2-羧基乙基]硫代]-2-[[[(1S)-2,2-二甲基环丙基]甲酰基]氨基]庚-2-烯酸钠

化学结构式：



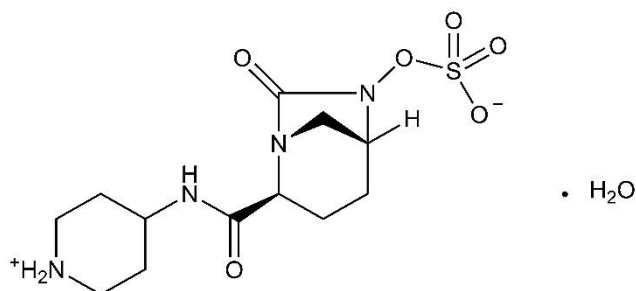
分子式：C₁₆H₂₅N₂NaO₅S

分子量：380.44

3、瑞来巴坦

化学名称：(1R,2S,5R)-7-氧-2-(哌啶-1-基)-4-基胺基甲酰基)-1,6-二氮杂双环
[3.2.1]辛烷-6-基硫酸酯水合物

化学结构式：



分子式：C₁₂H₂₀N₄O₆S·H₂O

分子量：366.39

【性状】

本品为白色至淡黄色粉末。

【适应症】

本品适用于治疗18岁及以上患者由敏感革兰阴性菌引起的下列感染：

医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎（HABP/VABP）

本品适用于治疗由以下微生物引起的医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎（HABP/VABP）：醋酸钙-鲍曼不动杆菌复合体、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、产气克雷伯菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和粘质沙雷菌。

治疗药物选择有限或无替代治疗的复杂性尿路感染（cUTI）（包括肾盂肾炎）

本品适用于治疗由以下微生物引起的治疗药物选择有限或无替代治疗的复杂性尿路感染（cUTI）（包括肾盂肾炎）：阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、产气克雷伯菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。

该适应症的批准是基于本品有限的临床安全性和有效性数据。

治疗药物选择有限或无替代治疗的复杂性腹腔内感染（cIAI）

本品适用于由以下微生物引起的治疗药物选择有限或无替代治疗的复杂性腹腔内感染（cIAI）：粪拟杆菌、脆弱拟杆菌、卵形类杆菌、粪便拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、具核梭杆菌、产气克雷伯菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、狄氏副拟杆菌和铜绿假单胞菌。

该适应症的批准是基于本品有限的临床安全性和有效性数据。

为减少细菌耐药的产生，并维持本品和其他抗菌药物的疗效，本品应仅用于治疗已经证实或者高度怀疑由敏感细菌引起的感染。如果有细菌培养和药敏的相关信息，应在选择或调整抗菌疗法时予以考虑。如果缺少这类信息，则可参考当地流行病学和药敏情况选择经验性治疗。

【规格】

1.25g（ $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ 0.5g， $C_{16}H_{26}N_2O_5S$ 0.5g 与 $C_{12}H_{20}N_4O_6S$ 0.25g）

【用法用量】

1. 成人推荐剂量

在肌酐清除率（CrCl） $\geq 90\text{mL/min}$ 的 18 岁及以上患者中，本品的推荐剂量为 1.25g（500mg 亚胺培南、500mg 西司他丁和 250mg 瑞来巴坦），每 6 小时一次，静脉输注约 30 分钟。对于 $\text{CrCl} < 90\text{mL/min}$ 的患者，建议降低剂量，具体剂量调整参见表 1。治疗的持续时间取决于感染严重程度、感染部位以及临床应答，推荐治疗持续时间为 4~14 天。

2. 肾功能损害患者的剂量调整

肾功能损害患者建议调整剂量。 $\text{CrCl} < 90\text{mL/min}$ 的患者需要降低剂量，具体剂量调整参见表 1。对于肾功能波动的患者，应监测 CrCl。

表 1：成人肾功能损害患者的本品剂量

肌酐清除率 (mL/min) *	本品（亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦）的 推荐剂量 (mg) †	注射间隔
60 – 89	1g (400/400/200)	每 6 小时一次
30 – 59	0.75g (300/300/150)	每 6 小时一次
15 – 29	0.5g (200/200/100)	每 6 小时一次
接受血液透析的终末期肾脏疾病 (ESRD) ‡	0.5g (200/200/100)	每 6 小时一次
*采用 Cockcroft-Gault 公式计算 CrCl。 $\text{CrCl (男性)} = \frac{[140 - \text{年龄(岁)}]}{72} \times \frac{\text{体重(kg)}}{\text{血清肌酐(mg/100 mL)}}$ $\text{CrCl (女性)} = (0.85) \times (\text{使用上述公式所得值})$ †静脉输注约 30 分钟。 ‡应在血液透析后给药。 本品为单个西林瓶装的固定剂量复方制剂，配制过程中每种成分的剂量均同时受到相应的调整。		

CrCl < 15 mL/min 的患者，除非在 48 小时内进行血液透析，否则不应接受本品。没有充分数据支持腹膜透析患者的使用。

在血液透析过程中，血液循环中的亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦会被清除。对于维持血液透析的患者，应在血液透析后及血液透析间期接受本品给药。

3. 本品静脉给药的溶液配制

本品为单剂量西林瓶装粉末，静脉输注前必须使用无菌技术进行复溶和进一步稀释，配制成 100mL 的输注溶液。

准备 100ml 稀释液，可供选择的合适稀释液如下：

- 0.9% 氯化钠注射液
- 5% 葡萄糖注射液
- 5% 葡萄糖注射液 + 0.9% 氯化钠注射液
- 5% 葡萄糖注射液 + 0.45% 氯化钠注射液
- 5% 葡萄糖注射液 + 0.225% 氯化钠注射液

本品水溶性低，为确保完全溶解，请遵循以下步骤操作：

- 从 100ml 稀释液输液袋中抽取 20mL (10mL×2)，用 10mL 稀释液复溶西林瓶内容物。复溶后的混悬液不得用于直接静脉输注给药。
- 复溶后，充分振摇西林瓶，将所得混悬液转移至剩余 80 mL 稀释液的输液袋中。
- 将另外 10 mL 稀释液加入西林瓶中，充分振摇，以确保能完全转移西林瓶内容物；将所得混悬液再次转移至输液袋中。摇动输液袋中的混合液直至澄清。

本品复溶溶液的颜色应无色至黄色。在该范围内的颜色变化不会影响产品的效价。给药前需目视检查输注溶液是否存在不溶性微粒或变色，如果观察到变色或可见微粒应将溶液丢弃。

所有患者（无论患者的肾功能如何），都必须遵循上述静脉输注溶液的制备说明，然后根据肾功能情况确定给患者使用的溶液体积。

4. 本品用于肾功能损害患者静脉给药的溶液配制

肾功能损害患者需要降低剂量，需先制备含有本品 1.25g 的 100mL 输注溶液，然后根据表 2 抽出并丢弃多余的溶液。

表 2：肾功能损害患者使用本品静脉给药降低剂量的配制

肌酐清除率 (mL/min)	本品的剂量（亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦） (mg)	按照上述说明制备后， 从 100 mL 制备液输液袋中抽取并丢弃以下体积的溶液 (mL)	提供指定降低剂量的最终体积 (mL)
60 – 89	1g (400/400/200)	20	80
30 – 59	0.75g (300/300/150)	40	60
15 - 29 或接受血液透析的 ESRD	0.5g (200/200/100)	60	40

5. 复溶溶液的贮藏

本品采用单剂量西林瓶装，用适当稀释液复溶、转移至输液袋中进一步稀释后，室温下（最高30℃）贮藏可保持稳定效价至少4小时，2 - 8℃（36 - 46°F）冷藏条件下贮藏可保持稳定效价至少24小时。本品溶液不得冷冻。

6. 用于静脉输注给药的可配伍和不可配伍注射药物和其他材料

可配伍药物

在两种常用稀释液中评价了本品与选定注射药物的物理配伍性。以下列出了可配伍的药物及其相应的配伍稀释液（即 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液）。由于尚无可用的配伍性数据，本品不应通过相同的静脉输液管（或套管）与未在下文列出的其他制剂联合给药。请参阅联合用药产品说明书，确认联合用药的配伍性。

使用5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液作为稀释剂时的可配伍注射药物列表

- 右美托咪定
- 多巴胺
- 肾上腺素
- 芬太尼
- 肝素
- 咪达唑仑
- 去甲肾上腺素
- 苯肾上腺素

相容的输液袋和输液器材料

本品与以下静脉输液袋和输液器材料相容。不得使用下文未列出的静脉输液袋或输液器材料。

静脉输液袋材料

聚烯烃（聚丙烯和聚乙烯）

静脉输液器材料（带输液管）

PVC + 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯（DEHP）和聚乙烯（PE）衬里的 PVC 导管

相容性研究中仅纳入了一种类型的导管，即氟化乙烯丙烯（FEP）。由于导管与输注溶液的接触有限，认为其对相容性的影响极小；因此，相容性研究中未纳入的其他类型导管也可接受。

不可配伍药物

使用 5%葡萄糖或 0.9%氯化钠作为稀释液时，本品注射液与丙泊酚在物理上不可配伍。

【不良反应】

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行的，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中的不良反应发生率进行比较，并且可能无法反映临床实践中观察到的发生率。

本品安全性总结

主要在 HABP/VABP、cUTI 和 cIAI 的三项活性对照双盲试验中（分别为 PN014、PN003 和 PN004）评价了本品的安全性。

在 HABP/VABP 试验中(PN014)，患者接受了本品或哌拉西林/他唑巴坦(4.5g)的治疗。

在 cUTI 试验（PN003）和 cIAI 试验（PN004）中，治疗组患者接受了亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 250 mg 或亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 125 mg（非获批剂量）治疗，对照组患者接受了亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+安慰剂（生理盐水，IV）治疗。在试验 2 和试验 3 中，对于接受亚胺培南/西司他丁+瑞来巴坦 250 mg 治疗的患者，IV 治疗的平均持续时间约为 7 天。

HABP/VABP 患者的临床试验

PN014 纳入了接受本品治疗的 266 例成年患者以及接受哌拉西林/他唑巴坦（4.5g）治疗的 269 例患者，每 6 小时静脉给药一次，静脉输注 30 分钟。平均年龄为 60 岁，43%的患者年龄为 65 岁及以上，31%为女性，22%的患者有多种微生物感染。急性生理与慢性健康评分（APACHE）II 均值为 15 分，48%的患者

在基线时的 APACHE II 评分大于或等于 15 分。总体上，260 例（49%）患者在入组时接受了机械通气治疗，其中包括 194 例（36%）VABP 患者和 66 例（12%）机械通气性 HABP 患者。

cUTI（包括肾盂肾炎）患者的临床试验

PN003 纳入了接受亚胺培南/西司他丁+瑞来巴坦治疗的 198 例成年患者（亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 125 mg 或瑞来巴坦 250 mg 两组，各 99 例患者），以及接受亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg 治疗的 100 例患者，每 6 小时静脉给药一次，静脉输注 30 分钟。在至少 4 天的静脉输注治疗后，根据研究者的判断，患者可转为口服环丙沙星（500 mg，每 12 小时一次），以完成总共 4 至 14 天的治疗疗程（静脉注射加口服）。平均年龄为 56 岁，40% 的患者年龄 65 岁及以上，16% 的患者年龄为 75 岁及以上，50% 为女性，大约 18% 有中度至重度肾损害。

cIAI 患者的临床试验

PN004 纳入了接受亚胺培南/西司他丁+瑞来巴坦治疗的 233 例成年患者（亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 125 mg 或瑞来巴坦 250 mg 两组，分别有 116 例和 117 例患者），以及接受亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg 治疗的 114 例患者，每 6 小时静脉给药一次，静脉输注 30 分钟，治疗持续 4 至 14 天（根据研究者的判断）。平均年龄为 49 岁，23% 的患者年龄为 65 岁及以上，9.8% 的患者年龄为 75 岁及以上，42% 为女性。

严重不良反应以及导致停药的不良反应

在 PN014 中，本品治疗组和哌拉西林/他唑巴坦治疗组中分别有 27%（71/266）和 32%（86/269）的患者发生严重不良反应。本品治疗组和哌拉西林/他唑巴坦治疗组中分别有 15%（40/266）和 21%（57/269）的患者因不良反应死亡。

亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg/瑞来巴坦 250 mg 治疗组和哌拉西林/他唑巴坦治疗组中分别有 5.6%（15/266）和 8.2%（22/269）的患者因不良反应导致停药。

在 PN003 和 PN004 中，亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 250 mg 治疗组和亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg 治疗组中分别有 3.2%（7/216）和 5.1%（11/214）的患者发生了严重不良反应。在亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 250 mg 治疗组或亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg 治疗组中未发生死亡病例。亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 125 mg（非获批剂量）治疗组中有 1.4%（3/215）患者死亡。

亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 250 mg 治疗组和亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg 治疗组中分别有 1.9%（4/216）和 2.3%（5/214）的患者因不良反应停药。

常见不良反应

在 PN014 中, 本品治疗组和哌拉西林/他唑巴坦治疗组中分别有 85%(226/266) 和 87% (233/269) 的患者在方案规定的随访期内 (IV 治疗期间+治疗完成后 14 天) 发生了不良反应。表 3 列出了 PN014 中接受亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg/瑞来巴坦 250 mg 或哌拉西林/他唑巴坦治疗的患者中最常发生 ($\geq 4\%$ 患者发生) 的不良反应。

表 3: PN014 接受本品的 HABP/VABP 患者中发生率 $\geq 4\%$ 的不良反应

不良反应	RECARBRIO ^a (N=266) N (%)	哌拉西林/他唑巴坦 ^b (N=269) N (%)
血液及淋巴系统疾病		
贫血	28 (10.5%)	27 (10.0%)
胃肠系统疾病		
便秘	11 (4.1%)	3 (1.1%)
腹泻	21 (7.9%)	30 (11.2%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
发热	11 (4.1%)	20 (7.4%)
实验室各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	26 (9.8%)	19 (7.1%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	31 (11.7%)	20 (7.4%)
代谢及营养类疾病		
低钾血症 ^c	21 (7.9%)	26 (9.7%)
低钠血症 ^d	17 (6.4%)	3 (1.1%)
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ^e	11 (4.1%)	5 (1.9%)
^a RECARBRIO, 静脉输注, 每 6 小时一次 ^b 哌拉西林 4000 mg/他唑巴坦 500 mg (4.5 克), 静脉输注, 每 6 小时一次。 ^c 低钾血症, 包括低钾血症和血钾降低。 ^d 低钠血症, 包括低钠血症和血钠降低。 ^e 皮疹, 包括皮疹、红色皮疹和全身性皮疹。		

此外, PN014 中本品治疗组受试者报告了以下发生率低于 4% 的选定不良反应:

血液及淋巴系统疾病: 血小板减少症

在 PN003 和 PN004 中, 亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 250 mg 治疗组和亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg 治疗组中分别有 39% (85/216) 和 36% (77/214) 的受试者在方案规定的随访期间 (IV 治疗期间+治疗完成后 14 天) 发生了不良反应。表 4 列出了 PN003 和 PN004 中亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 250 mg 治疗组或亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg 治疗组中最常见 ($\geq 1\%$ 患者发生) 的不良反应。

表 4：PN003 和 PN004 中，接受亚胺培南/西司他丁+瑞来巴坦 250 mg 或亚胺培南/西司他丁的 cUTI 和 cIAI 患者发生率≥1%的不良反应

不良反应	亚胺培南/西司他丁+瑞来巴坦 250 mg ^a (N=216) N (%)	IMI + 安慰剂 ^b (N=214) N (%)
血液及淋巴系统疾病		
贫血 ^c	2 (1%)	4 (2%)
胃肠系统疾病		
腹泻	12 (6%)	9 (4%)
恶心	12 (6%)	12 (6%)
呕吐	7 (3%)	4 (2%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
静脉炎/输液部位各种反应 ^d	5 (2%)	3 (1%)
发热	5 (2%)	3 (1%)
实验室各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	7 (3%)	4 (2%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	6 (3%)	3 (1%)
脂肪酶升高	3 (1%)	4 (2%)
血肌酐升高	1 (<1%)	3 (1%)
各类神经系统疾病		
头痛	9 (4%)	5 (2%)
中枢神经系统不良反应 ^e	2 (1%)	5 (2%)
血管与淋巴管类疾病		
高血压 ^f	4 (2%)	6 (3%)
^a 亚胺培南/西司他丁 (500 mg/500 mg) + 瑞来巴坦 (250 mg)，静脉输注，每 6 小时一次 ^b 亚胺培南/西司他丁 (500 mg/500 mg) + 安慰剂，静脉输注，每 6 小时一次 ^c 贫血包括贫血和血红蛋白减少。 ^d 输液部位各种反应包括输液部位静脉炎、输液部位红斑和输液部位疼痛。 ^e 中枢神经系统不良反应包括激越、情感淡漠、意识模糊状态、谵妄、定向障碍、言语缓慢和嗜睡。 ^f 高血压包括高血压和血压升高。		

与亚胺培南/西司他丁相关的其他不良反应

下文列出了临床研究或上市后使用中报告的亚胺培南/西司他丁（本品的组成成分）的不良反应。在上文中所述试验 1 中本品治疗组或试验 2 和试验 3 中亚胺培南 500 mg/西司他丁 500 mg+瑞来巴坦 250 mg 治疗组中，未观察到这些不良反应。

血液及淋巴系统疾病：粒细胞缺乏症、嗜酸粒细胞增加、溶血性贫血

各类神经系统疾病：痫性发作

肝胆系统疾病：肝衰竭、黄疸

实验室各类检查：血乳酸脱氢酶增高、库姆斯试验阳性、嗜酸粒细胞计数增

多

耐药菌临床试验（PN013）安全性

PN013 是在亚胺培南不敏感性细菌感染患者中进行，共纳入了 50 例患者，包括按 2:1 比例随机分配的设盲治疗的两组患者（N=47）和第 3 组非随机、开放性治疗组的患者（N=3）。在 47 例随机化患者中，共有 31 例患者接受本品治疗（每 6 小时一次，静脉输注 30 分钟），16 例患者接受多黏菌素 E 治疗[以多黏菌素 E 甲磺酸钠计；负荷剂量为 300 mg 多黏菌素 E 活性基质（CBA），随后为 150 mg CBA（相当于约 360 mg 或约 450 万 IU 多黏菌素 E 甲磺酸钠）静脉输注给药，持续 30 分钟，每 12 小时一次）]+IMI（静脉输注 30 分钟，每 6 小时一次）。随机治疗组中本品静脉治疗的平均持续时间为 10.9 天（范围：2-18 天），这些患者的平均年龄为 56.1 岁（范围：19-77 岁）。受试者主要为男性（64.5%），人种主要为白种人（83.9%）。有 3 例患者入组非随机、开放性治疗组并接受本品治疗。这 3 例患者接受本品治疗的平均持续时间为 29.9 天（范围：7-42 天），2 例患者为女性，所有患者均为白种人，年龄范围为 24-68 岁。

随机分配至设盲治疗组的患者

在所有接受治疗的患者中，有 16.1%（5/31）接受本品的患者和 31.3%（5/16）接受多黏菌素 E + IMI 治疗的患者发生了不良反应。任一治疗组中至少有 2 例患者发生的不良反应包括肌酐清除率降低和头晕。有 6.5%（2/31）接受本品的患者和 12.5%（2/16）接受多黏菌素 E + IMI 的患者报告了肌酐清除率降低。仅在接受多黏菌素 E + IMI 的患者中报告了头晕（12.5%，2/16）。请参见表 5。

表 5 列出了接受本品或多黏菌素 E + IMI 治疗的患者中至少有 1 例患者发生的不良反应。

表 5：PN013 临床试验中至少有 1 例接受本品或多黏菌素 E+亚胺培南/西司他丁治疗的患者发生的不良反应

首选术语	本品* (N=31) n (%)	多黏菌素 E + IMI† (N=16) n (%)
血液及淋巴系统疾病		
白细胞减少症	0 (0.0%)	1 (6.3%)
代谢及营养类疾病		
高血糖症	1 (3.2%)	0 (0.0%)
各类神经系统疾病		
头晕	0 (0.0%)	2 (12.5%)
胃肠系统疾病		
口腔感觉减退	0 (0.0%)	1 (6.3%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
输液部位红斑	1 (3.2%)	0 (0.0%)
发热	1 (3.2%)	0 (0.0%)
各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	0 (0.0%)	1 (6.3%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	0 (0.0%)	1 (6.3%)
血肌酐升高	0 (0.0%)	1 (6.3%)
肾肌酐清除率降低	2 (6.5%)	2 (12.5%)
*本品（500 mg 亚胺培南/500 mg 西司他丁/250 mg 瑞来巴坦），静脉输注，每 6 小时一次。 †多黏菌素 E 以多黏菌素 E 甲磺酸钠形式提供[负荷剂量为 300 mg 多黏菌素 E 活性基质（CBA），随后为 150 mg CBA（相当于约 360 mg 或约 450 万 IU 多黏菌素 E 甲磺酸钠），静脉输注，每 12 小时一次]+亚胺培南/西司他丁（500 mg/500 mg，静脉输注，每 6 小时一次）。		

PN013 试验中未报告严重不良反应。有 6.5%(2/31)接受本品的患者和 18.8% (3/16) 接受多黏菌素 E + IMI 的患者死亡。31 例接受本品的患者没有因不良反应而停药的情况。两例（2/16）接受多黏菌素 E + IMI 治疗的患者因不良反应而停药，其中 1 例患者因血肌酐升高而停药，另外 1 例患者因肌酐清除率降低而停药。

PN013 中对治疗期间发生的肾毒性进行了前瞻性评价，接受本品的患者肾毒性发生率（10.3%，3/29）低于接受多黏菌素 E+IMI 的患者（56.3%，9/16）。请参见表 6。

表 6：PN013 临床试验中接受本品或多黏菌素 E + 亚胺培南/西司他丁患者治疗期间发生肾毒性*的分析（ASaT 人群）

	本品 [†]	多黏菌素E + IMI [‡]	治疗差异	
	n/m (%)	n/m (%)	差异 (95% CI) §	P值¶
治疗期间发生肾毒性的患者例数	3/29 (10.3)	9/16 (56.3)	-45.9 (-69.1, -18.4)	0.002

*基线肾功能正常（<1.2 mg/dL）的患者中，出现血清肌酐加倍（至>1.2 mg/dL）或肌酐清除率（CrCl）计算值降低≥50%。在既存肾功能不全（≥1.2 mg/dL）的患者中，出现血清肌酐升高≥1 mg/dL，或CrCl计算值较基线降低≥20%，或需要肾脏替代治疗。

[†]本品（500 mg亚胺培南/500 mg西司他丁/250 mg 瑞来巴坦），静脉输注，每6小时一次。

[‡]多黏菌素E以多黏菌素E甲磺酸钠形式提供[负荷剂量为300 mg多黏菌素E活性基质（CBA），随后为150 mg CBA（相当于约360 mg或约450万IU多黏菌素E甲磺酸钠），静脉输注，每12小时一次]+亚胺培南/西司他丁（500 mg/500 mg，静脉输注，每6小时一次）。

§95%置信区间（CI）基于Miettinen & Nurminen方法。

¶P值基于Fisher精确检验。

ASaT=所有接受治疗的患者。

n/m=治疗期间发生肾毒性的患者例数/具有基线肌酐测量值且接受至少一剂研究药物静脉输注治疗后具有至少一个肌酐测量值的患者例数。

入组接受开放性本品治疗的患者

在开放性治疗组中，3例接受本品的患者中有1例因严重不良反应全身强直-阵挛发作而停药，该患者除了接受了开放性治疗组的试验用本品外，还意外接受了1剂非试验用亚胺培南/西司他丁治疗。未报告其他不良反应。有1例接受本品的患者死亡；该死亡事件被认为与本品不相关。

【禁忌】

既往对本品中任何成分有严重超敏反应（严重全身性过敏反应，如速发严重过敏反应）的患者禁用本品。

既往对 β-内酰胺类抗菌药物有严重超敏反应的患者禁用本品。

【注意事项】

1. 超敏反应

在接受 β-内酰胺类药物治疗的患者中，曾有严重且偶有致命的超敏反应（速发严重过敏反应）的报告。这些反应更可能发生在对多种过敏原有过敏史的患者中。在使用本品治疗之前，应仔细询问既往是否对碳青霉烯类、青霉素类、头孢菌素类、其他 β-内酰胺类和其他过敏原有超敏反应。如果使用本品时发生过敏反应，应立即停止用药。

2. 痫性发作和其他中枢神经系统不良反应

在患者接受亚胺培南/西司他丁（本品的组成成分）治疗期间，尤其是在超过

亚胺培南推荐剂量时，曾报告出现中枢神经系统不良反应，如痫性发作、意识模糊状态和肌阵挛活动。有中枢神经系统疾病（例如，脑部病变或痫性发作史）和/或肾功能受损的患者最常报告这些反应。

3. 与丙戊酸相互作用导致痫性发作的可能性增加

本品与丙戊酸/双丙戊酸钠联用，可能会增加突发性痫性发作的风险，故不建议本品与丙戊酸/双丙戊酸钠联用。对于使用丙戊酸或双丙戊酸钠治疗后痫性发作控制良好的患者，应考虑使用非碳青霉烯类的其他抗菌药物治疗感染。如果需要给予本品，应考虑补充额外的抗惊厥治疗。[参见“药物相互作用”]

4. 艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）

几乎所有抗菌药物（包括本品）的应用都有艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）的报告，其严重程度可表现为轻度腹泻至致命性肠炎。抗菌药物治疗可引起结肠正常菌群的变化，导致艰难梭菌的过度生长。

艰难梭菌产生的毒素A和毒素B与CDAD的发病有关。高产毒的艰难梭菌导致发病率和死亡率升高，这些感染可能对抗菌药物治疗无效，有可能需要结肠切除。对于所有使用抗生素后出现腹泻的患者，必须考虑到CDAD的可能。由于曾经有给予抗菌药物治疗之后超过2个月发生CDAD的报道，因此需仔细询问病史。

如果怀疑或确诊CDAD，需考虑停用并非针对艰难梭菌的抗菌药物。应根据临床指征进行适当的液体和电解质管理、蛋白质补充、针对艰难梭菌的抗菌药物治疗和手术评估。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 妊娠期妇女

尚无足够的人体用药数据可用于确立妊娠期妇女接受本品、亚胺培南、西司他丁或瑞来巴坦治疗时是否存在重大出生缺陷、流产、母体或胎儿不良结局的药物相关风险。在接受亚胺培南/西司他丁给药的猴中观察到胚胎死亡，在接受瑞来巴坦给药的小鼠中观察到胎仔异常，因此建议孕妇警惕该药物对妊娠和胎儿的潜在风险。

2. 哺乳期妇女

亚胺培南和西司他丁可少量分泌至母体乳汁中。尚不清楚瑞来巴坦是否会分泌到人乳汁中。研究显示，瑞来巴坦可经大鼠乳汁分泌。目前关于本品对母乳喂养的婴儿或乳汁生成的影响数据不足。

应综合考虑母乳喂养对发育和健康的获益、母亲对本品的临床需求，以及本品或母亲基础疾病对母乳喂养的婴儿产生任何潜在的不良影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

本品无需根据年龄进行剂量调整。老年患者的剂量调整应依据肾功能状况而定。

在试验 1 中接受本品治疗的 266 例患者中，113 例（42.5%）患者年龄为 65 岁及以上，55 例患者（20.7%）为 75 岁及以上。在试验 2 和试验 3 中接受亚胺培南/西司他丁+瑞来巴坦 250 mg 治疗的 216 例患者中，67 例（31.0%）患者年龄为 65 岁及以上，包括 25 例患者（11.6%）为 75 岁及以上。这些患者与更年轻的患者相比，在安全性或有效性方面总体上没有差异，其他临床经验报告也显示，老年患者与年轻患者的治疗反应没有差异，但不能排除某些老年患者对药物的敏感性增加。

已知本品主要经肾脏排泄，因此肾功能损害患者使用本品发生不良反应的风险可能更大。由于老年患者更有可能出现肾功能下降，因此应谨慎选择剂量，并对肾功能进行监测。

【药物相互作用】

1. 更昔洛韦

在同时接受更昔洛韦和亚胺培南/西司他丁（本品的组成成分）的患者中曾有全身性痫性发作的报告。除非潜在获益大于风险，否则更昔洛韦不得与本品联合给药。

2. 丙戊酸

文献中的病例报告显示，对接受丙戊酸或双丙戊酸钠治疗的患者联合给予碳青霉烯类药物（包括本品的组成成分亚胺培南/西司他丁），会导致丙戊酸浓度降至治疗范围以下，进而导致突发性痫性发作的风险增加。尽管这种相互作用的机制尚不明确，但体外和动物研究数据表明，碳青霉烯类药物可能会抑制丙戊酸葡萄糖苷醛酸代谢物（VPA-g）水解成丙戊酸，因此降低了丙戊酸的血清浓度。不建议本品与丙戊酸/双丙戊酸钠联合给药。对于使用丙戊酸或双丙戊酸钠治疗后痫性发作控制良好的患者，应考虑使用非碳青霉烯类的其他抗菌药物治疗感染。

【药物过量】

如果发生用药过量，应停用本品，进行对症治疗和一般支持治疗。亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦可通过血液透析清除。尚无关于使用血液透析治疗用药过量的临床信息。

【临床药理】

药效学

对于亚胺培南，在动物和体外感染模型中，未结合的亚胺培南血浆浓度超过亚胺培南/瑞来巴坦抗菌药物的最低抑菌浓度（MIC）（%T > MIC）的给药间隔时间百分比与该药物的抗菌活性最为相关。对于瑞来巴坦，在动物和体外感染模型中，24 小时未结合的血浆瑞来巴坦 AUC 与亚胺培南/瑞来巴坦 MIC 的比值（fAUC_{0-24hr}/MIC）能最好的预测瑞来巴坦的活性。

心脏电生理学

在推荐剂量的 4.6 倍剂量下，瑞来巴坦不会使 QTc 间期延长至临床相关程度。

药代动力学

表7总结了CLcr 90 mL/min或以上的活动性细菌感染患者接受推荐剂量的亚胺培南和瑞来巴坦后的稳态药代动力学参数。

表7：CLcr 90 mL/min或以上的患者多次（每6小时一次）静脉输注（持续30分钟）^a亚胺培南500 mg/西司他丁500 mg和瑞来巴坦250 mg后，亚胺培南和瑞来巴坦的稳态血浆药代动力学参数均值（±SD）（基于群体药代动力学模型）

	PK 参数	cUTI/cIAI 患者	HABP/VABP 患者
亚胺培南	AUC _{0-24hr} (μM-hr)	570.6 (253.3)	771 (342.3)
	C _{max} (μM)	116.1 (52.4)	122.7 (56.8)
	CL (L/hr)	14 (6.1)	10.4 (4.5)
瑞来巴坦	AUC _{0-24hr} (μM-hr)	415.8 (212.6)	692.9 (354.3)
	C _{max} (μM)	62.1 (24.7)	80 (33.3)
	CL (L/hr)	8.7 (4.5)	5.2 (2.7)
^a 亚胺培南/西司他丁和瑞来巴坦作为单独输液同时给药或作为固定剂量组合给药（本品）。 AUC _{0-24hr} =从 0 至 24 小时的浓度时间曲线下面积 C _{max} =最大血药浓度 CL=血浆清除率			

分布

亚胺培南和西司他丁与人血浆蛋白的结合率分别约为 20%和 40%。瑞来巴坦与人血浆蛋白的结合率约为 22%，且在 5 至 50 μM 的浓度范围内，结合率与浓度无关。

亚胺培南和瑞来巴坦对肺上皮衬里液的渗透率相似，其浓度分别约为未结合亚胺培南和瑞来巴坦血浆浓度的 55%和 54%。

在多次（每 6 小时一次）输注（持续 30 分钟）的受试者中，亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦的稳态分布容积分别为 24.3 L、13.8 L 和 19.0 L。

消除

亚胺培南和瑞来巴坦由肾脏排出体外，平均（±SD）半衰期分别为 1（±0.5）小时和 1.2（±0.7）小时。

代谢

亚胺培南单独给药时在肾脏中被脱氢肽酶代谢，导致人体尿液中的亚胺培南

水平较低。西司他丁是这种酶的抑制剂，它能有效阻止肾脏代谢，因此，当同时使用亚胺培南和西司他丁时，尿液中的亚胺培南浓度足以发挥抗菌活性。

瑞来巴坦的代谢量极小。原型瑞来巴坦是在人血浆中检测到的唯一与药物相关的成分。

排泄

亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦主要通过肾脏排泄。

健康男性受试者多次输注 500 mg 亚胺培南、500 mg 西司他丁和 250 mg 瑞来巴坦后，亚胺培南给药剂量的 63%以及和西司他丁给药剂量的 77%在尿液中以原型母体药物的形式被回收。亚胺培南和西司他丁的肾脏排泄包括肾小球滤过和肾小管主动分泌。瑞来巴坦给药剂量的 90%以上在人体尿液中以原型排泄。瑞来巴坦的未结合肾清除率大于肾小球滤过率，表明除了肾小球滤过外，肾小管主动分泌也参与了肾消除（约占总清除的 30%）。

特定人群

未观察到亚胺培南、西司他丁或瑞来巴坦的药代动力学在年龄、性别或种族/人种方面存在具有临床意义的差异。

肾损害患者

在一项评估肾损害对瑞来巴坦 125 mg 联合亚胺培南/西司他丁 250 mg（肾功能正常患者推荐剂量的一半）输注给药后对 PK 影响的单次给药试验中，与 CLcr 在 90 mL/min 或以上的健康受试者相比，CLcr 为 60-89、30-59 和 15-29 mL/min 的受试者的平均 AUC 均更高（表 8）。在接受血液透析的终末期肾脏疾病（ESRD）的受试者中，亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦通过血液透析被清除，其提取系数分别是 66%至 87%、46%至 56%和 67%至 87%。

表 8：相较于 CLcr 90 mL/min 或以上的受试者，肾损害受试者的平均 AUC 升高

估算的 CLcr (mL/min)	亚胺培南	西司他丁	瑞来巴坦
60 至 89	1.1 倍	1.2 倍	1.2 倍
30 至 59	1.7 倍	2.0 倍	2.2 倍
15 至 29	2.6 倍	5.5 倍	4.7 倍

为了保持与肾功能正常患者相似的全身暴露，建议对肾损害患者进行剂量调整[参见“用法用量”]。进行血液透析的 ESRD 患者应在血液透析之后接受本品[参见“用法用量”]。

肝损害患者

亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦主要通过肾脏清除；因此，肝损害不太可能对本品的暴露量产生任何影响。

药物相互作用研究

临床研究

在健康受试者的临床研究中，未观察到亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦之间的药物间相互作用。

当本品与丙磺舒（有机阴离子转运体 3[OAT3]抑制剂）联合使用时，未观察到亚胺培南或瑞来巴坦的药代动力学存在具有临床意义的差异。

体外研究

CYP 酶

瑞来巴坦对人肝细胞中的 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4 无抑制作用，对 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 无诱导作用。

转运体系统

瑞来巴坦对 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 或 BSEP 无抑制作用。

瑞来巴坦不是 OAT1、OCT2、P-gp、BCRP、MRP2 或 MRP4 转运体的底物，而是 OAT3、OAT4、MATE1 和 MATE2K 转运体的底物。

下列抗生素和抗真菌药物（哌拉西林/他唑巴坦、环丙沙星、氟康唑、氨苄青霉素、左氧氟沙星、甲硝唑、万古霉素、利奈唑胺、达托霉素和头孢唑林）对 OAT3 介导的瑞来巴坦摄取无显著抑制作用。

中国PK总结

在中国健康男性和女性研究参与者（PN015，N=12）中开展了一项单中心、开放标签、非对照、单次和多次静脉输注给药研究，旨在评估本品（亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦）的安全性、耐受性和PK。每例研究参与者在给药第1、2和3阶段分别接受本品（亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦）250/250/125 mg、500/500/250 mg 和 1000/1000/500 mg 单次静脉输注给药，在给药第4阶段接受本品（亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦）250/500/500 mg 每6小时一次、持续14天的多次静脉输注给药。

亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦的V_d、CL和表观终末 t_{1/2} 在单次给药期间保持一致，亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦的其他 PK 参数（AUC_{0-∞}、AUC_{0-6h}和C_{coi}）均随剂量增加而增加。每6小时一次、持续14天多次给药后亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦的蓄积（AUC_{0-6h}和C_{coi}）极小。

表 9 中国健康研究参与者多次静脉输注本品（500 mg 亚胺培南/500 mg 西司他丁 + 250 mg 瑞来巴坦）（每 6 小时一次，每次输注 30 分钟）后亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦的稳态血浆药代动力学参数几何均值 (95%CI)

	亚胺培南(n=9)	西司他丁 (n=9)	瑞来巴坦 (n=9)
AUC _{0-6hr} (μM-hr)	170.0 (160.0, 180.0)	101.0 (93.1, 109.0)	92.2 (86.5, 98.3)
C _{coi} (μM)	141.0 (129.0, 154.0)	110.0 (101.0, 119.0)	59.7 (54.8, 65.0)
t _{1/2} (hr)*	1.09 (17.17)	0.83 (25.15)	1.58 (17.23)
*几何平均值和几何变异系数百分比CV = 100 x sqrt(exp(s2)-1)，其中 s2 是自然对数尺度上的实测方差，针对			

表观终末 $t_{1/2}$ 报告的数值。
 该表中的浓度表示为 μM ；要转换为 $\text{mg/mL}\cdot\text{h}$ 时，REL 乘以 0.34838；CIL 乘以 0.38044；IMI 乘以 0.299351
 $\text{AUC}_{0-6\text{ hr}} = 0-6\text{ h}$ 的浓度-时间曲线下面积； C_{coi} = 输注结束时的浓度； $t_{1/2}$ = 消除半衰期

【临床试验】

1. 医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎

在一项国际双盲试验（PN014，NCT02493764）中，共有535例住院成人HABP/VABP患者被随机分组并接受了试验药物治疗，该试验对1.25克本品（亚胺培南500 mg/西司他丁500 mg/瑞来巴坦250 mg）与哌拉西林/他唑巴坦（4.5g）进行了比较，每6小时静脉输注，治疗期7至14天。

改良意向治疗（MITT）人群包括接受至少一剂试验治疗且基线时呼吸道（LRT）标本的革兰染色中不仅仅只有革兰阳性球菌的所有随机分组患者，其包括531例患者；平均年龄为60岁，43%为65岁或以上。大多数患者为男性（69%），主要为白人（78%）、非西班牙裔或拉丁裔（61%）。该群体的APACHE II评分均值为15，其中47%的APACHE II评分 ≥ 15 。在随机分组时，66%的患者被收入ICU，77%的患者已经在医院治疗 ≥ 5 天，48%的患者的肌酐清除率 $< 90\text{ mL/min}$ 。5.8%的患者在基线时合并有菌血症。

表10列出了MITT人群中截至第28天的全因死亡率以及早期随访（EFU）访视时（治疗结束后7至14天）的临床应答。总体结果与亚组结果（根据肺炎的诊断）一同列出。

表 10：PN014 中医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎（HABP/VABP）第 28 天全因死亡率以及 EFU 时的临床应答率（MITT 人群）

	本品		哌拉西林/他唑巴坦钠		治疗组差异	
	n/m	(%)	n/m	(%)	% ^a	(95%CI) ^a
至第 28 天的全因死亡率^{b,d}	42/264	(15.9)	57/267	(21.3)	-5.3	(-11.9、1.2)
非通气性 HABP	18/142	(12.7)	15/131	(11.5)	1.2	(-6.8、9.1)
通气性 HABP/VABP	24/122	(19.7)	42/136	(30.9)	-11.2	(-21.6、-0.5)
EFU 时的临床应答^c	161/264	(61.0)	149/267	(55.8)	5.0	(-3.2、13.2)
非通气性 HABP	95/142	(66.9)	87/131	(66.4)	0.5	(-10.7、11.7)
通气性 HABP/VABP	66/122	(54.1)	62/136	(45.6)	8.5	(-3.7、20.5)
^a 治疗差异以及 95%置信区间是基于 Miettinen & Nurminen 法。 ^b n/m = 存活状态为死亡或未知的受试者数量/改良意向治疗受试者数量。 ^c n/m = 临床应答良好的受试者数量/改良意向治疗受试者数量。 ^d RECARBRIO 组的一例受试者在第 28 天时死亡状态未知，被视为死亡。 EFU = 早期随访。						

在MITT人群中APACHE II评分 < 15 的患者中，至第28天的全因死亡率本品治疗组患者为17/139（12.2%），哌拉西林/他唑巴坦治疗组患者为12/140（8.6%），

临床治愈率分别为90/139（64.7%）和98/140（70%）。在MITT人群中APACHE II评分 ≥ 15 的患者中，至第28天的全因死亡率本品治疗组患者为25/125（20%），哌拉西林/他唑巴坦治疗组患者为45/127（35.4%），临床治愈率分别为71/125（56.8%）和51/127（40.2%）。

微生物学改良意向治疗（mMITT）人群，包括在基线时至少有一种LRT病原体且对两种研究治疗都敏感的所有随机分组MITT受试者。在mMITT人群中，针对每种病原体评估了EFU时的良好临床应答和至第28天的全因死亡率（表11）。

表 11：PN014 中医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎（HABP/VABP）第 28 天全因死亡率以及 EFU 时的良好临床应答（根据基线时 LRT 病原体分类）（mMITT 人群）

基线 LRT 病原体	至第 28 天全因死亡率		EFU 时的临床应答	
	本品 n/m ^a (%)	哌拉西林/他唑巴坦 n/m ^a (%)	本品 n/m ^b (%)	哌拉西林/他唑巴坦 n/m ^b (%)
醋酸钙鲍曼不动杆菌复合群	0/5 ^c (0.0)	1/10 (10.0)	4/5 ^c (80.0)	6/10 (60.0)
阴沟肠杆菌	1/7 ^c (14.3)	3/16 (18.8)	6/7 ^c (85.7)	12/16 (75.0)
大肠埃希菌	5/27 (18.5)	8/33 (24.2)	16/27 (59.3)	19/33 (57.6)
流感嗜血杆菌 ^d	2/13 (15.4)	3/12 (25.0)	9/13 (69.2)	8/12 (66.7)
克雷伯菌属 ^e	6/42 (14.3)	8/41 (19.5)	25/42 (59.5)	28/41 (68.3)
铜绿假单胞菌	7/26 (26.9)	5/35 (14.3)	12/26 (46.2)	20/35 (57.1)
粘质沙雷氏菌	2/10 (20.0)	1/4 (25.0)	7/10 (70.0)	3/4 (75.0)
LRT = 下呼吸道感染 EFU = 早期随访 ^a n/m = 每个类别中存活状态为死亡或未知的受试者数量/在基线时 LRT 培养出相应病原体的微生物学改良意向治疗受试者数量。 ^b n/m = 每个类别中达到良好临床应答的受试者数量/在基线时 LRT 培养出相应病原体的微生物学改良意向治疗受试者数量。 ^c 支持性证据来自亚胺培南和西司他丁的处方信息。 ^d 所有流感嗜血杆菌分离株均对亚胺培南敏感。PIP/TAZ 的敏感性 MIC 折点为 $\leq 1/4$ mcg/mL。在受检的最低 PIP/TAZ 浓度（2/4 mcg/mL）下，没有可见的细菌生长。 ^e 包括产气克雷伯菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌。				

2. 复杂性尿路感染（包括肾盂肾炎）和复杂性腹腔内感染

在包括肾盂肾炎在内的cUTI中（PN003，NCT01505634）和cIAI中（PN004，NCT01506271），对亚胺培南/西司他丁+瑞来巴坦进行了随机、设盲、活性对照的多中心II期临床试验，此外在亚胺培南不敏感性细菌感染患者中进行了III期临床试验（PN013，NCT02452047）。这些试验仅提供了有限的有效性和安全性信息。

cUTI（包括肾盂肾炎）患者临床试验（PN003，NCT01505634）

在一项比较500 mg亚胺培南/500 mg西司他丁 + 250 mg 瑞来巴坦（IMI + REL 250 mg）、500 mg亚胺培南/500 mg西司他丁 + 125 mg 瑞来巴坦（IMI + REL 125 mg）和500 mg亚胺培南/500 mg西司他丁（IMI） + 安慰剂的多国、多中心、

双盲、II期剂量探索试验（PN003，NCT01505634）中，共有302例cUTI（包括急性肾盂肾炎）住院成人患者接受随机分配（1:1:1）并接受试验药物。每6小时静脉给药一次，根据研究者的决定持续4至14天。静脉输注治疗至少96小时后，允许转换为口服环丙沙星。

主要有效性终点是停止静脉治疗（DCIV）访视时微生物学可评价（ME）人群的良好微生物学应答。ME人群包括230例患者，51.7%患有cUTI，48.3%患有急性肾盂肾炎。平均年龄为56.1岁，39.6%的患者≥65岁，15.2%的患者≥75岁，51.7%的患者为女性，约8%的患者有中度至重度肾功能损害。在ME人群的DCIV访视时，所有治疗组中达到良好微生物学应答的患者比例均大于95%。

cIAI 患者的临床试验（PN004，NCT01506271）

在一项比较IMI + REL 250 mg、IMI + REL 125 mg和IMI + 安慰剂的多中心、双盲、II期剂量探索试验（PN004，NCT01506271）中，共有351例cIAI住院成人患者接受随机分配（1:1:1）并接受试验药物。每6小时静脉给药一次，根据研究者的决定持续4至14天。

主要有效性终点是DCIV访视时ME人群的良好临床应答率。ME人群包括255例患者；平均年龄为49岁，21.2%的患者≥65岁，7.5%的患者≥75岁，44.7%的患者为女性。最常见的临床诊断是复杂性阑尾炎（52.5%），其次是复杂性胆囊炎（16.5%）和空腔脏器穿孔（11.4%）。在ME人群的DCIV访视时，所有治疗组中达到良好临床应答的患者比例均大于95%。

耐药菌临床试验（PN013，NCT02452047）

III期临床试验（PN013，NCT02452047）纳入了50例患者。47例亚胺培南不敏感、多黏菌素E和亚胺培南/瑞来巴坦敏感性细菌感染的患者接受了随机分组，入组患者的细菌敏感性合格性是基于研究定制的含亚胺培南、亚胺培南/瑞来巴坦或多黏菌素E的药物微量肉汤稀释试验测定。这些感染包括HABP/VABP（N=16）、cIAI（N=8）和cUTI（包括急性肾盂肾炎）（N=23）。在这项多国、多中心、双盲、活性药对照研究中，患者按2:1随机分组并接受试验药物，对本品（每6小时给药一次）与多黏菌素E[负荷剂量为300 mg多黏菌素E活性基质（CBA），随后为150 mg CBA（相当于约360 mg或约450万IU多黏菌素E甲磺酸钠）]（每12小时一次）+IMI（每6小时一次）进行比较。对于多黏菌素E，给药方法根据使用同时期发表的群体PK模型建立的PK/PD建模数据而定。HABP/VABP患者的最短治疗持续时间为7天，cIAI或cUTI患者为5天；所有患者的最长治疗持续时间为21天。

该试验还包括一个非随机、开放性治疗组，入组了3例亚胺培南和多黏菌素E不敏感性、亚胺培南/瑞来巴坦敏感性细菌感染患者。这3例患者接受了开放性本品治疗；1例患者诊断为HABP，2例患者主要诊断为cIAI。

微生物学改良意向治疗人群（mMITT；N=31）是有效性的主要分析人群，其中包括接受至少一剂静脉输注治疗且从原发感染部位分离出至少1种基线感染病原体[根据中心实验室最低抑菌浓度（MIC）数据，对亚胺培南不敏感但对亚胺

培南/瑞来巴坦和多黏菌素E敏感]的所有患者。HABP/VABP分层中的大多数患者为VABP（82%），cIAI患者的诊断包括空腔脏器穿孔、腹膜炎和腹腔脓肿，cUTI分层中50%的患者患有急性肾盂肾炎。平均年龄为56.7岁，64.5%的患者为男性，22.6%的患者有中度至重度肾功能损害。大多数患者（83.9%）来自欧洲，其余来自美洲。筛选时，使用APACHE II评分（范围0-71分）确定疾病严重程度，评分越高表示疾病越严重，死亡风险越高；29.0%的患者在基线时APACHE II评分大于15。HABP/VABP、cIAI和cUTI患者的基线平均APACHE II评分分别为15.9、16.3和7.3。

补充mMITT（SmMITT）人群中包括所有mMITT患者以及基于当地实验室MIC数据符合方案规定的体外敏感性标准的其他患者（N=10，SmMITT人群中共41例患者）。SmMITT人群的基线患者特征和人口统计学与mMITT人群相当。

通过各种有效性终点评价的有效性结果表明，治疗亚胺培南不敏感性、亚胺培南/瑞来巴坦和多黏菌素E敏感性细菌感染方面，本品与多黏菌素E+亚胺培南/西司他丁的有效性相似。请参见表12。由于本试验纳入了3种不同的感染类型，因此在mMITT人群中在3个感染部位分层中分别比较了本品与多黏菌素E + IMI的总体应答终点：（a）HABP/VABP患者至随机化后第28天的生存状态（87.5% vs 66.7%），（b）cIAI患者在随机化后第28天的临床应答（0% vs 0%），以及（c）cUTI患者完成治疗后第5-9天的复合临床和微生物学应答（72.7% vs 100%）。除cIAI患者外，SmMITT人群中的结果与mMITT人群中观察到的结果基本相当；本品组与多黏菌素E+IMI组分别有40.0%和33.3%的患者达到良好结局。

表 12：在 HABP/VABP、cIAI 和 cUTI 患者中进行的 III 期亚胺培南不敏感性细菌感染试验（PN013）的有效性结局

	本品*	多黏菌素 E+亚胺培南/ 西司他丁†	未校正差异	校正差异
	n/N (%)	n/N (%)	%	% (90% CI) ‡
良好总体应答§				
mMITT 人群	15/21 (71.4)	7/10 (70.0)	1.4	-7.3 (-27.5, 21.4)
SmMITT 人群	21/28 (75.0)	10/13 (76.9)	-1.9	-4.5 (-24.2, 20.7)
全因死亡率（至第 28 天）				
mMITT 人群	2/21 (9.5)	3/10 (30.0)	-20.5	-17.3 (-46.4, 6.7)
SmMITT 人群	3/28 (10.7)	3/13 (23.1)	-12.4	-10.5 (-35.2, 9.6)
第28天临床应答				
mMITT 人群	15/21 (71.4)	4/10 (40.0)	31.4	26.3 (1.3, 51.5)
SmMITT 人群	21/28 (75.0)	7/13 (53.8)	21.2	17.6 (- 5.9, 42.5)
*本品（500 mg 亚胺培南/500 mg 西司他丁/250 mg 瑞来巴坦），静脉输注，每 6 小时一次。				
†多黏菌素 E 以多黏菌素 E 甲磺酸钠形式提供[负荷剂量为 300 mg 多黏菌素 E 活性基质（CBA），随后为 150 mg CBA（相当于约 360 mg 或约 450 万 IU 多黏菌素 E 甲磺酸钠），静脉输注，每 12 小				

时一次]+亚胺培南/西司他丁（500 mg/500 mg，静脉输注，每 6 小时一次）。

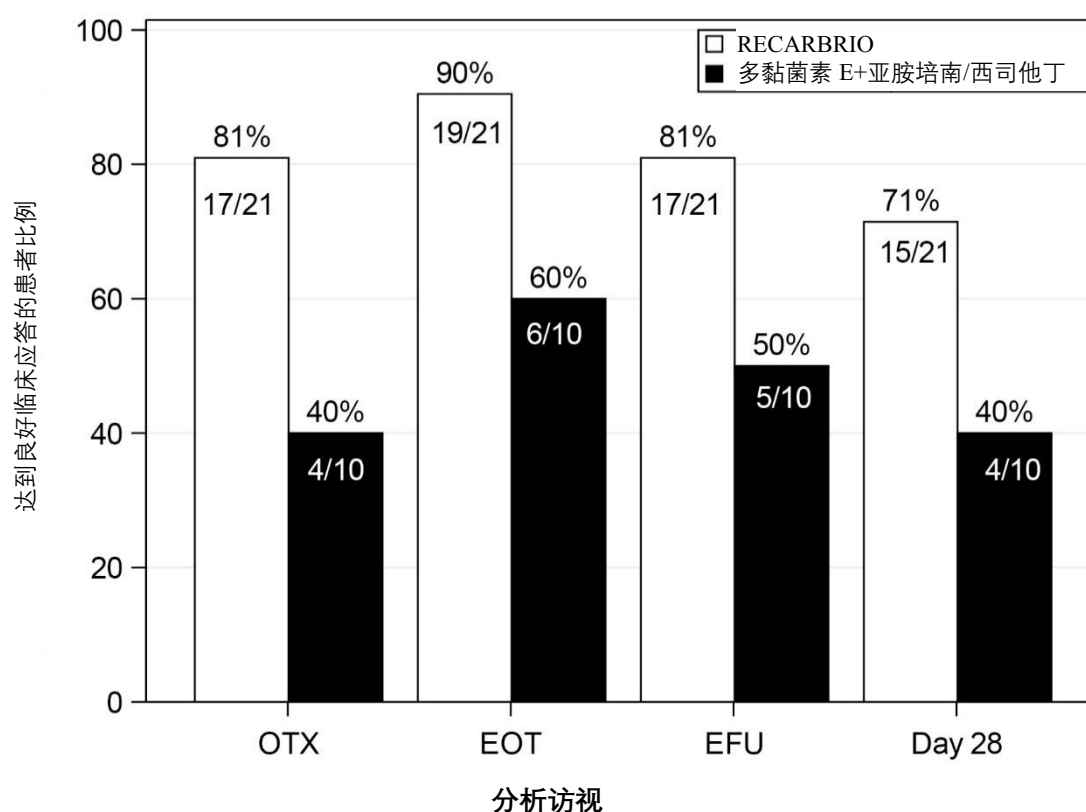
*校正差异和 90%置信区间（CI）基于按感染部位分层的 Miettinen & Nurminen 方法。

§总体应答：(a) HABP/VABP 患者至随机化后第 28 天的生存状态，(b) cIAI 患者在随机化后第 28 天的临床应答，以及 (c) cUTI 患者在早期随访时的复合临床和微生物学应答。

mMITT=微生物学改良意向治疗；SmMITT=补充 mMITT

图 1 显示了 mMITT 人群中按访视列出的达到良好临床应答的患者百分比。在评估的所有时间点，与接受多黏菌素 E+IMI 治疗的患者相比，接受本品治疗的患者达到良好临床应答的百分比更高。所有 cIAI 患者（包括接受开放性本品治疗的患者）的临床数据显示，多种因素可能导致不良结局，包括临床应答缺失或不确定、显著复杂的基线疾病和 APACHE II 评分较高。

图 1：按访视列出的本品和多黏菌素 E+亚胺培南/西司他丁治疗组中达到良好临床应答的患者比例（mMITT 人群）



OTX=治疗期间访视（第 3 天），EOT=治疗结束

EFU=早期随访访视（EOT 后 5-9 天）

在 mMITT 和 SmMITT 人群中，测定了按感染部位划分的治疗结束（EOT）时临床应答。在两个人群中，所有原发感染部位为 cUTI 的患者均达到良好结局；接受本品治疗的 HABP/VABP 患者的良好应答率较高；与其他有效性指标一致，少数 cIAI 患者在 EOT 访视时达到良好临床应答。请参见表 13。

表 13: 在 HABP/VABP、cIAI 和 cUTI 患者的 III 期亚胺培南不敏感性细菌感染试验 (PN013) 中, 按感染部位列出的治疗结束时良好临床应答

分析人群	本品*	多黏菌素 E+亚胺培南/ 西司他丁†	差异
	n/N (%)	n/N (%)	% (90% CI) ‡
mMITT 人群			
HABP/VABP	8/8 (100.0)	0/3 (0.0)	100.0
cIAI	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	-50.0
cUTI	11/11 (100.0)	5/5 (100.0)	0.0 (-20.8, 36.6)
SmMITT 人群			
HABP/VABP	8/8 (100.0)	1/4 (25.0)	75.0 (34.2, 94.5)
cIAI	2/5 (40.0)	2/3 (66.7)	-26.7
cUTI	15/15 (100.0)	6/6 (100.0)	0.0 (-15.9, 32.1)
*本品 (500 mg 亚胺培南/500 mg 西司他丁/250 mg 瑞来巴坦), 静脉输注, 每 6 小时一次。 †多黏菌素 E 以多黏菌素 E 甲磺酸钠形式提供[负荷剂量为 300 mg 多黏菌素 E 活性基质 (CBA), 随后为 150 mg CBA (相当于约 360 mg 或约 450 万 IU 多黏菌素 EE 甲磺酸钠), 静脉输注, 每 12 小时一次]+亚胺培南/西司他丁 (500 mg/500 mg, 静脉输注, 每 6 小时一次)。 ‡90%置信区间 (CI) 基于 Miettinen & Nurminen 方法, N 小于 4 时不显示置信区间。 mMITT=微生物学改良意向治疗; SmMITT=补充 mMITT			

按合格基线病原体列出的 mMITT 人群在 EOT 访视时的临床治愈率请参见表 14。

表 14: 在 HABP/VABP、cIAI 和 cUTI 患者的 III 期亚胺培南不敏感性感染试验 (PN013) 中, 按合格基线病原体列出的治疗结束时的良好临床应答 (mMITT 人群)

	本品*	多黏菌素 E+亚胺培南/ 西司他丁†	未校正差异	校正差异	
	n/N (%)	n/N (%)	%	%	(90% CI) ‡
所有病原体	19/21 (90.5)	6/10 (60.0)	30.5	25.4	(3.1, 53.6)
肠杆菌目	4/5 (80.0)	2/2 (100.0)	-20	N/A	N/A
弗氏柠檬酸杆菌	0/1 (0.0)	0	N/A	N/A	N/A
阴沟肠杆菌	1/1 (100.0)	0	N/A	N/A	N/A
产酸克雷伯菌	0	1/1 (100.0)	N/A	N/A	N/A
肺炎克雷伯菌	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)	0.0	0.0	N/A
铜绿假单胞菌	15/16 (93.8)	4/8 (50.0)	43.8	37.4	(7.3, 68.3)
*本品 (500 mg 亚胺培南/500 mg 西司他丁/250 mg 瑞来巴坦), 静脉输注, 每 6 小时一次。 †多黏菌素 E 以多黏菌素 E 甲磺酸钠形式提供[负荷剂量为 300 mg 多黏菌素 E 活性基质 (CBA), 随后为 150 mg CBA (相当于约 360 mg 或约 450 万 IU 多黏菌素 E 甲磺酸钠), 静脉输注, 每 12 小时一次]+亚					

胺培南/西司他丁（500 mg/500 mg，静脉输注，每 6 小时一次）。

*校正差异和 90%置信区间（CI）基于按感染部位分层的 Miettinen & Nurminen 方法，N 小于 4 时不显示置信区间。

铜绿假单胞菌对亚胺培南产生耐药性的原因是染色体编码的假单胞菌衍生头孢菌素酶（PDC，以前称为 AmpC）过度表达伴亚胺培南进入孔蛋白 OprD 的丢失。在 mMITT 组中观察到应答良好患者和应答不良患者均存在铜绿假单胞菌序列多样性，并且基于任何单个 PDC 序列等位基因，结局无趋势。在肠杆菌目感染患者中，检出的 β -内酰胺酶包括 KPC、TEM、CMY、CTX-M 和 SHV；大多数合格的基线分离株编码了至少 2 个 Ambler 类别的 1 种以上 β -内酰胺酶。除弗氏柠檬酸杆菌外，EOT 时观察到所有肠杆菌目感染患者均达到临床治愈。

3. 区域性 III 期临床试验 (PN016)

一项 III 期、多国、双盲临床试验 PN016(NCT03583333)，纳入了 274 例 HABP/VABP 患者，1:1 随机，按基线 APACHE II 评分和肺炎类型分层，每 6 小时一次静脉输注本品或哌拉西林/他唑巴坦，共 7-14 天。在随机分组的患者中，204 例为中国患者。

主要疗效终点是改良意向治疗 (MITT) 人群中至第 28 天（含第 28 天）的全因死亡率，MITT 人群定义为接受至少 1 剂试验治疗且基线下呼吸道 (LRT) 标本革兰染色不仅仅存在革兰阳性球菌的所有随机化患者（表 15）。研究中至第 28 天死亡的大多数患者死因并非感染性肺炎。

表 15：医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关细菌性肺炎 (HABP/VABP) III 期研究至第 28 天全因死亡率和 EOT 和 EFU 时的临床应答率（MITT 人群）

	本品		哌拉西林/他唑巴坦		治疗差异 ^a	
	n/m ^b	(%)	n/m ^b	(%)	%	(95% CI) ^a
全因死亡率（至第 28 天）	15/134	(11.2)	8/136	(5.9)	5.2	(-1.5, 12.4)
EOT 时临床应答	96/134	(71.6)	93/136	(68.4)	3.4	(-7.6, 14.3)
EFU 时临床应答	68/134	(50.7)	65/136	(47.8)	3.1	(-8.7, 14.9)

^a 治疗差异和 95%置信区间基于按随机化分层的 Miettinen & Nurminen 方法。

^b 对于全因死亡率，n/m = 生存状态为死亡或未知的患者例数/改良意向治疗患者例数。对于按访视列出的临床应答率，n/m = 具有良好临床应答的患者例数/应在相应访视时评估临床应答情况的改良意向治疗患者例数。EOT = 治疗结束；EFU = 早期随访；第 28 天 = 随机分组后第 28 天；CI = 置信区间

【药理毒理】

药理作用

作用机制

亚胺西瑞是由亚胺培南、西司他丁和瑞来巴坦组成的复方制剂。亚胺培南是

一种培南类抗生素，西司他丁钠是一种肾去氢肽酶抑制剂，瑞来巴坦是一种 β -内酰胺酶抑制剂。西司他丁限制了亚胺培南的肾脏代谢，不具有抗菌活性。亚胺培南的杀菌活性来源于其与肠杆菌科和铜绿假单胞菌中的 PBP 2 和 PBP 1B 结合以及随后对青霉素结合蛋白（PBP）的抑制作用。对 PBP 的抑制导致细菌细胞壁的合成受阻。亚胺培南在某些 β -内酰胺酶存在的情况下是稳定的。瑞来巴坦不具有抗菌活性。瑞来巴坦保护亚胺培南不被某些丝氨酸 β -内酰胺酶降解，如 Sulfhydryl Variable（SHV）、Temoneira（TEM）、头孢噻肟酶-Munich（CTX-M）、阴沟肠杆菌 P99（P99）、假单胞菌衍生的头孢菌素酶（PDC，AmpC-型）和肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶（KPC）。

耐药性

临床分离株可能产生多种 β -内酰胺酶，表达不同水平的 β -内酰胺酶，具有氨基酸序列变异，或具有其他尚未确定的耐药机制。在选择或更换抗生素治疗方案时，应考虑培养和药敏信息以及当地的流行病学信息。

革兰阴性菌的 β -内酰胺酶耐药机制包括 β -内酰胺酶的产生、外排泵的上调以及外膜孔蛋白的丢失。亚胺培南/瑞来巴坦在检测的外排泵存在时仍保持活性。亚胺培南/瑞来巴坦已显示出对某些铜绿假单胞菌和肠杆菌科分离株的活性，这些分离株产生对瑞来巴坦敏感的 β -内酰胺酶，并伴有入膜通道蛋白的丢失。亚胺培南/瑞来巴坦对含有金属 β -内酰胺酶（MBL）、一些具有碳青霉烯酶活性的甲氧西林酶以及某些 GES 的等位基因的大多数菌株没有活性。

亚胺培南/瑞来巴坦在体外对某些肠杆菌科分离株显示出活性，这些分离株的 β -内酰胺酶和超广谱 β -内酰胺酶（ESBLs）基因型特征为：KPC、TEM、SHV、CTX-M、CMY、DHA 和 ACT/MIR。许多对亚胺培南/瑞来巴坦不敏感的肠杆菌科分离株基因型已被表征，这些分离株存在编码 MBL 或某些苯唑西林酶的基因。

亚胺培南/瑞来巴坦在体外对含有某些已知耐药机制的基因型已被表征的铜绿假单胞菌分离株显示出活性，这些耐药机制包括：一些带有 ESBLs 的染色体 PDC 等位基因，一些外膜孔蛋白（OprD）缺失，伴有或不伴有上调外排泵的共表达（MexAB、MexCD、MexJK 和 MexXY）。对亚胺培南/瑞来巴坦不敏感的基因型已被表征的铜绿假单胞菌分离株编码了一些 MBL、KPC、PER、GES、VEB 和 PDC 等位基因。

应将耐甲氧西林葡萄球菌视为对亚胺培南耐药。亚胺培南在体外对粪肠球菌、

嗜麦芽窄食单胞菌以及伯克氏菌的一些分离株没有活性。

未发现与其他抗菌药物之间的交叉耐药性。一些对碳青霉烯类（包括亚胺培南）和头孢菌素耐药的菌株可能对亚胺西瑞敏感。

与其他抗菌药的相互作用

体外研究表明，亚胺培南/瑞来巴坦与阿米卡星、阿奇霉素、氨曲南、多黏菌素、庆大霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、替加环素、妥布霉素或万古霉素之间没有拮抗作用。

动物感染模型中对亚胺培南不敏感细菌的活性

在由对亚胺培南不敏感产 KPC 的肠杆菌科细菌以及亚胺培南不敏感性铜绿假单胞菌（对亚胺培南不敏感是因为染色体 PDC 的产生和 OprD 孔蛋白的丢失）引发的感染动物模型（例如小鼠播散性感染、小鼠大腿感染和小鼠肺部感染）中，瑞来巴坦可恢复亚胺培南/西司他丁的活性。

抗菌活性

在体外试验和临床感染（见【适应症】）中已显示亚胺西瑞对以下细菌的大多数菌株有抗菌活性。

医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎（HABP/VABP）

需氧菌

革兰阴性菌

- 醋酸钙鲍曼不动杆菌复合群
- 阴沟肠杆菌
- 大肠埃希菌
- 流感嗜血杆菌
- 产气克雷伯菌
- 产酸克雷伯菌
- 肺炎克雷伯菌
- 铜绿假单胞菌
- 粘质沙雷氏菌

复杂性尿路感染（cUTI）

需氧菌

革兰阴性菌

- 产气克雷伯菌
- 阴沟肠杆菌
- 大肠埃希菌
- 肺炎克雷伯菌
- 铜绿假单胞菌

复杂性腹腔内感染（cIAI）

需氧菌

革兰阴性菌

- 弗氏柠檬酸杆菌
- 产气克雷伯菌
- 阴沟肠杆菌
- 大肠埃希菌
- 产酸克雷伯菌
- 肺炎克雷伯菌
- 铜绿假单胞菌

厌氧菌

革兰阴性菌

- 粪拟杆菌
- 脆弱拟杆菌
- 卵形拟杆菌
- 粪便拟杆菌
- 多形拟杆菌
- 均匀拟杆菌
- 普通拟杆菌
- 具核梭杆菌
- 狄氏副拟杆菌

已获得以下体外数据，但其临床意义尚不清楚：至少 90%以下细菌的体外最小抑菌浓度（MIC）小于或等于亚胺西瑞针对类似属或生物群分离株的敏感折点。但是，亚胺西瑞治疗由这些细菌引起的临床感染的有效性尚未在充分且有良好对照的临床试验中得到验证。

需氧菌

革兰阳性菌

- 粪肠球菌
- 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌
- 咽峡炎链球菌
- 星座链球菌
- 肺炎链球菌

革兰阴性菌

- 柯氏柠檬酸杆菌
- 阿氏肠杆菌

厌氧菌

革兰阳性菌

- 迟缓埃格特菌
- 微小微单胞菌
- 兔嗜肽杆菌
- 厌氧消化链球菌

革兰阴性菌

- 坏死梭杆菌
- 变形梭杆菌
- 古氏副拟杆菌
- 粪副拟杆菌
- 二路普雷沃菌
- 小韦荣球菌

药敏试验

在可能情况下，临床微生物学实验室应定期向医生提供当地医院和相关执业地区所用抗菌药物的体外药敏试验结果累积报告，其中应说明医院获得性及社区获得性病原体的敏感性特征。这些报告应有助于医生选择用于治疗抗菌药物。

稀释法：采用定量方法测定抗菌药物的最小抑菌浓度（MIC）值。MIC 可用于评估细菌对抗菌药物的敏感性。应采用标准化检测方法（肉汤法或琼脂法）测定 MIC。应根据下表中提供的折点对所得 MIC 进行解释。

扩散法：采用对抑菌圈直径进行测定的定量方法，同样可以提供细菌对抗菌药物的敏感性的可重复性估计。应采用标准化检测方法测定抑菌圈大小。本方法使用含量为 10 µg 亚胺培南和 25 µg 瑞来巴坦的纸片检测细菌对亚胺培南/瑞来巴坦的敏感性。纸片扩散折点见下表。

厌氧菌法：对于厌氧菌，也可通过标准化检测方法测定对亚胺培南的敏感性。应根据下表中提供的折点对所得 MIC 值进行解释。

表 16：亚胺培南/瑞来巴坦药敏检测判读标准

病原体	微量肉汤稀释法 MIC (µg/mL)			纸片扩散法抑菌圈 直径 (mm)		
	S	I	R	S	I	R
肠杆菌目 ^a	≤1/4	2/4	≥4/4	≥25	21-24	≤20
铜绿假单胞菌	≤2/4	4/4	≥8/4	≥23	20-22	≤19
厌氧菌 ^{b,c}	≤4/4	8/4	≥16/4	-	-	-
S=敏感；I=中介；R=耐药 对于纸片扩散试验，使用含量 10/25 µg 亚胺培南/瑞来巴坦的纸片。 ^a 显示了对产气克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、弗氏柠檬酸杆菌、产酸克雷伯菌的临床有效性。 ^b 显示了对粪拟杆菌、脆弱拟杆菌、卵形拟杆菌、粪便拟杆菌、多形拟杆菌、具核梭杆菌、狄氏副拟杆菌的临床有效性。 ^c 琼脂稀释法。						

报告结果为“敏感”（S），表示抗菌药物在感染部位达到通常可达到的浓度时很可能能够抑制病原体生长。报告结果为“中介”（I），表示结果不明确，如果微生物对替代的临床可行药物不完全敏感，则应重复检测。此分类意味着在药物生理性浓集的身体部位或在可以高剂量使用药物的情况下，此类药物可能具有临床适用性。此分类也提供了一个缓冲区间，以免因小的不受控技术因素导致判读出现重大偏差。报告结果为“耐药”（R），表示抗菌药物即使在感染部位达到通常可达到的浓度，也不太可能抑制病原体生长，应选择其他疗法。

质量控制

标准化药敏试验方法要求使用实验室质控品，用于监测和确保试验中所用供应品和试剂的准确度和精密度以及试验操作人员的技术水平。亚胺培南粉末标准品应具有下表中显示的 MIC 值范围。对于使用 10 µg 亚胺培南/25 µg 瑞来巴坦纸片进行的纸片扩散法，应达到下表的标准。

表 17：亚胺培南和亚胺培南/瑞来巴坦的可接受质量控制范围

微生物	酶	方法	亚胺培南 MIC (µg/mL)	亚胺培南/瑞来巴坦 MIC (µg/mL)
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	NA	BMD	0.016-0.06	0.008/4-0.03/4
粪肠球菌 ATCC 29212	NA	BMD	0.5-2	0.5/4-2/4
大肠埃希菌 ATCC 25922	NA	BMD	0.06-0.25	0.06/4-0.25/4
大肠埃希菌 ATCC 35218	NA	BMD	无	0.06/4-0.25/4
铜绿假单胞菌 ATCC 27853	AmpC	BMD	1-4	0.25/4-1/4
流感嗜血杆菌 ATCC 49766	NA	BMD	0.25-1	0.25/4-1/4
肺炎克雷伯菌 ATCC 700603	SHV-18	BMD	0.03-0.25	0.03/4-0.25/4
肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705	KPC-2、SHV-11、 TEM-1	BMD	4-16	0.03/4-0.25/4
肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-2814	KPC-3、SHV-11、 TEM-1	BMD	16-64	0.06/4-0.25/4
肺炎链球菌 ATCC 49619	NA	BMD	0.03-0.12	0.015/4 – 0.125/4
脆弱拟杆菌 ATCC 25285	NA	BMD	0.03-0.25	0.03/4 – 0.125/4
脆弱拟杆菌 ATCC 25285	NA	琼脂	0.03-0.125	0.03/4 - 0.25/4
多形拟杆菌 ATCC 29741	NA	琼脂	0.125-0.5	0.06/4 - 0.5/4
迟缓埃格特菌 ATCC 43055	NA	琼脂	0.125-0.5	0.125/4 - 1/4
BMD=微量肉汤稀释法 琼脂=琼脂稀释法				

毒理研究

遗传毒性

亚胺培南和西司他丁

Ames 试验、V79 细胞诱变试验（亚胺培南、西司他丁）和程序外 DNA 合成试验、小鼠体内细胞遗传学试验（亚胺培南/西司他丁）结果均为阴性。

瑞来巴坦

Ames 试验、体外 CHO 细胞染色体畸变试验和大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

亚胺培南和西司他丁

大鼠生育力毒性试验中，雄性和雌性大鼠静脉输注（高达 80 mg/kg/天）和皮下注射（320 mg/kg/天，以体表面积计，约为人最大推荐剂量[MRHD]的 2 倍）亚胺培南/西司他丁，未见对生育力、生殖性能、胎仔存活、生长或产后发育的不良影响。仅最高剂量组中的存活胎仔出现体重的略微下降。

小鼠、大鼠和兔中进行的亚胺培南和西司他丁（单独或联合）胃肠外给药的生殖毒性研究，未见其对胚胎-胎仔（小鼠、大鼠和兔）或围产期（大鼠）发育的

影响。在胚胎-胎仔毒性试验中，大鼠（妊娠[GD]7-17 天）和兔（GD 6-18）静脉给予亚胺培南，剂量高达 900 和 60 mg/kg/天（以体表面积计，分别约为 MRHD 的 4 倍和 0.6 倍）；大鼠（GD 6-17）和兔（GD 6-18）静脉给予西司他丁，剂量分别为 1000 和 300 mg/kg/天（以体表面积计，分别约为 MRHD 的 5 倍和 3 倍）；小鼠（GD 6-15）静脉给予亚胺培南/西司他丁，剂量高达 320 mg/kg/天（以体表面积计，约等同于 MRHD），大鼠（GD 6-17）静脉和皮下注射给予亚胺培南/西司他丁，剂量分别为 80 mg/kg/天和 320 mg/kg/天。在一项单独的围产期毒性试验中，大鼠（GD 15 至产后 21 天）皮下注射给予亚胺培南/西司他丁，剂量高达 320 mg/kg/天（以体表面积计，约为 MRHD 的 2 倍）。

妊娠食蟹猴在器官发生期（GD 21-50），以人体临床使用相似的输注速率，静脉注射给予亚胺培南/西司他丁 100 mg/kg/天（以体表面积计，约等同于 MRHD），未见胎仔畸形发生率升高，但胚胎死亡的发生率较对照组升高。妊娠食蟹猴在器官发生期静脉注射给予亚胺培南/西司他丁 40 mg/kg/天，可见明显母体毒性（包括死亡和胚胎-胎仔丢失）。

瑞来巴坦

大鼠生育力毒性试验中，雄性大鼠自交配前 15 天至交配期及后续 3 周、雌性大鼠自交配前 15 天至交配期及妊娠第 7 天，静脉给予瑞来巴坦 50、150 和 450 mg/kg/天。在高达 450 mg/kg/天的剂量时（以 AUC 计，雄性和雌性大鼠暴露量约为 MRHD 下人暴露量的 8 倍和 7 倍），瑞来巴坦对雄性大鼠的生育力、生殖性能或精子形成未见影响，对雌性大鼠的生育力、生殖性能或早期胚胎发育也未见影响。

在一项胚胎-胎仔发育毒性试验中，在器官发生期间，妊娠小鼠（GD 6-17）皮下注射给予瑞来巴坦 80、200 和 450 mg/kg/天，在高达 450 mg/kg/天的剂量下，未见母体毒性。尽管仅在高剂量组个别动物出现单一骨骼畸形，但高剂量组中总体骨骼畸形（颅骨和椎骨）的窝发生率（21%）与同期对照值（5.3%）相比有所增加。以 AUC 计，与骨骼畸形增加相关的高剂量组瑞来巴坦的血浆暴露量约为 MRHD 下人血浆暴露量的 6 倍。同样，最低剂量组（80 mg/kg/天）中小鼠上颌裂的窝发生率（15%）也高于同期对照值（0%）和历史对照值（最高 11%）。这一数值并未以剂量依赖性的方式增加：中剂量组和高剂量组的窝发生率分别为 0% 和 5.3%。与上颌裂发生率增加相关的低剂量组瑞来巴坦的血浆 AUC 与 MRHD

下人血浆 AUC 大致相等。

在大鼠和兔的胚胎-胎仔发育毒性试验中，在器官发生期，大鼠（GD 6-20）静脉注射给予瑞来巴坦 50、150 和 450 mg/kg/天，兔（GD 7-20）静脉注射给予瑞来巴坦 35、275 和 450 mg/kg/天，在高达 450 mg/kg/天的剂量时（以 AUC 计，大鼠和兔血浆暴露量分别为 MRHD 下人血浆暴露量的 7 倍和 24 倍），未见母体或胚胎-胎仔毒性。

在一项围产期毒性研究中，在 GD 6 至哺乳期（LD）第 20 天，大鼠静脉注射给予瑞来巴坦 65、200 和 450 mg/kg/天，在高达 450 mg/kg/天（以 AUC 计，其血浆暴露量约为 MRHD 下人血浆暴露量的 8 倍）的剂量时，未见母体毒性，也未见对 F1 代仔鼠的生理和行为发育或生殖的损伤。

对妊娠大鼠和兔的研究显示，瑞来巴坦可通过胎盘转移到胎仔体内，在 GD 20 时，胎仔血浆浓度达到母体血浆浓度的 5%-6%。

哺乳期大鼠（GD 6 至 LD 14）静脉注射给予瑞来巴坦 450 mg/kg/天，瑞来巴坦可分泌入乳汁，其浓度约为母体血浆浓度的 5%。

致癌性

未进行亚胺培南/西司他丁或瑞来巴坦的致癌性研究。

其他

瑞来巴坦单药在猴中暴露量为 MRHD 下人暴露量的 7 倍时（以 AUC 计），会导致猴的肾小管变性，停药后肾小管变性可逆；在 ≤MRHD 下人暴露量的 3 倍时，未见肾毒性。

【贮藏】

密闭，不超过 30℃ 保存。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

中性硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射制剂用氯化丁基橡胶塞。1 瓶/盒，25 瓶/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JX20240140

【批准文号】

国药准字 HJ20240140

【上市许可持有人】

名称：Merck Sharp & Dohme B.V.

注册地址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

【生产企业】

企业名称：Merck Sharp & Dohme LLC

生产地址：2778 South East Side Highway, Elkton, VA 22827, USA

【包装厂】

企业名称：FAREVA Mirabel

包装地址：Route de Marsat, Riom 63963 Clermont-Ferrand, Cedex 9, France

【境内责任人/境内联系人】

名称：杭州默沙东制药有限公司

注册地址：杭州市杭州经济技术开发区文海北路 199 号

邮政编码：310018

电话和传真号码：021-22118888（电话）；021-22118899（传真）

网 址：www.msdchina.com.cn