

核准日期: 2007年02月20日
修改日期: 2010年10月01日
2012年10月01日
2015年12月01日



注射用头孢哌酮舒巴坦钠说明书

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: 注射用头孢哌酮舒巴坦钠
曾用名: 注射用头孢哌酮舒巴坦钠 (2:1)
英文名称: Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection

汉语拼音: Zhushuying Toubaoqiaopingongna Shubatanna

【成份】本品为复方制剂,其组分为:头孢哌酮钠与舒巴坦钠(头孢哌酮与舒巴坦2:1)。

【性状】本品为白色或类白色的粉末。

【适应症】

1. 单独应用本品适用于治疗由敏感菌所引起的下列感染:上、下呼吸道感染;上、下泌尿道感染;腹膜炎、胆囊炎、胆管炎及其他腹腔内感染;败血症;脑膜炎;皮肤和软组织感染;骨髓和关节感染;盆腔炎、子宫内膜炎、淋病及其他生殖道感染。

2. 联合用药:

由于本品具有广谱抗菌活性,因此单用本品能够治疗大多数感染,但有时也需要本品与其他抗生素联合应用。当本品与氨基糖苷类抗生素合用时(参见配伍禁忌氨基糖苷类抗生素部分),在治疗过程中应监测患者的肾功能(参见用法用量肾功能障碍患者的用药部分)。

【规格】 1.5g (C₁₂H₁₇N₅O₆S₂ 0.9g 与 H₂N₂O₄ 0.6g)
2.25g (C₁₂H₁₇N₅O₆S₂ 1.35g 与 H₂N₂O₄ 0.9g)
3.0g (C₁₂H₁₇N₅O₆S₂ 1.8g 与 H₂N₂O₄ 1.2g)



【用法用量】

成人用药

本品成人每日推荐剂量如下:

比例	头孢哌酮/舒巴坦 (g)	头孢哌酮 (g)	舒巴坦 (g)
2:1	1.5-3.0	1.0-2.0	0.5-1.0

上述剂量分等量,每12小时给药一次。在严重感染或难治性感染时,本品的每日剂量可增加至12.0g(即头孢哌酮8.0g,舒巴坦4.0g)。舒巴坦每日推荐最大剂量为4.0g。

肾功能障碍患者的用药: 参见注意事项部分。

肝功能明显降低的患者:

(肌酐清除率<30ml/min) 舒巴坦清除减少,应调整头孢哌酮/舒巴坦的用药方案。肌酐清除率15-30ml/min的患者每日剂量的最高剂量为2.0g,分等量,每12小时注射一次。肌酐清除率<15ml/min的患者每日舒巴坦的最高剂量为1.0g,分等量,每12小时注射一次。遇严重感染,必要时可单独增加头孢哌酮的用量。

在血液透析患者中,舒巴坦的药物动力学特性有明显改变。头孢哌酮在血液透析患者中的血清半衰期轻微缩短。因此在血液透析后,应给予一剂头孢哌酮/舒巴坦。

静脉给药

采用回春静脉滴注时,本品每瓶用适量的5%葡萄糖溶液或0.9%氯化钠溶液或灭菌注射用水溶解(参见使用/操作说明本品的溶解部分),然后再用上述相同溶液稀释至50-100ml,静脉滴注时间至少为15-60分钟。

尽管氯化钠注射液可作为本品静脉注射液的溶剂,但不能用于本品最初的溶解过程(参见配伍禁忌氯化钠注射液部分)和使用/操作说明乳酸钠注射液部分)。

采用静脉推注时,本品应按上述方法溶解,静脉推注时间至少应超过3分钟。

肌肉注射

尽管2%利多卡因注射液可作为本品肌肉注射液的溶剂,但不能用于本品最初的溶解过程(参见配伍禁忌利多卡因部分)和使用/操作说明利多卡因部分)。

使用/操作说明

本品的溶解

总剂量 (g)	相当于头孢哌酮+舒巴坦的剂量 (g)	稀释液的体积 (ml)	最高终浓度 (毫克/毫升)
1.5	1.0+0.5	6.4	250-125
2.25	1.5+0.75	9.6	250-125
2.25	1.5+0.75	9.6	250-125

本品头孢哌酮和舒巴坦分别为10-250mg/ml和5-125mg/ml浓度范围内,可与注射用水、5%葡萄糖注射液、生理盐水、5%葡萄糖和0.225%氯化钠注射液、5%葡萄糖和0.9%氯化钠注射液等混合。

用乳酸钠格注射液

本品应使用灭菌注射用水进行溶解(参见配伍禁忌乳酸钠注射液部分)。采用两步稀释法:先用灭菌注射用水溶解(如上表所示),再用氯化钠注射液稀释至舒巴坦的浓度为5mg/ml的溶液(用2ml初配液稀释至50ml氯化钠注射液或4ml初配液稀释至100ml氯化钠注射液)。

用利多卡因

本品应使用灭菌注射用水溶解(参见配伍禁忌利多卡因部分)。

为获得浓度>250mg/ml的头孢哌酮溶液,应采用两步稀释法:先用灭菌注射用水溶解(如上表所示),再用2%利多卡因溶液稀释,使约0.5%盐酸利多卡因溶液中头孢哌酮和舒巴坦的浓度分别达到250mg/ml和125mg/ml。

【不良反应】

通常不良反应是从临床试验期间及产品上市后的报告中收集的。很多事件可能是由用药以外的因素如潜伏的疾病引起的。由于多数情况下不能确定特定的因果关系(甚至许多不良事件并不是药物不良反应),因此即便在不能确定是否由本品引起的情况下,也在此报告了所收集到的所有不良事件。本品通常耐受良好,大多数不良反应为轻度或中度,可以耐受,不影响继续治疗。从约有2500位患者参加的比较性或非比较性临床试验数据中观察到下列不良反应:

胃肠道反应: 与其他抗生素一样,本品最常见的不良反应为胃肠道反应。据报道,腹泻/稀便最为常见(3.9%),其次为恶心和呕吐(0.6%)。

皮肤反应: 有报道,与所有青霉素类和头孢菌素类抗生素一样,过敏反应表现为斑丘疹(0.6%)和荨麻疹(0.08%)。这些过敏反应易发生在有过敏史者,特别是对青霉素过敏的患者中。

血液系统: 曾报道有患者出现中性粒细胞轻微减少(0.4%, 5/1131)。与其它β-内酰胺类抗生素一样,长期使用本品可发生可逆性中性粒细胞减少症(0.5%, 9/1696)。在治疗过程中,某些患者可出现直接库姆斯试验阳性反应(5.5%, 15/269)。与文献中有关其他头孢菌素的报道一样,本品可降低血红蛋白(0.9%, 13/1416)和血小板比积(0.9%, 13/1409)。曾发生过一过性的嗜酸性粒细胞增多(3.5%, 40/1130)和血小板减少症(0.8%, 11/1414)。有报道,发生过低凝血酶原血症(3.8%, 10/262)。

其他:头痛(0.04%)、发热(0.5%)、注射部位疼痛(0.08%)和寒战(0.04%)。

实验室检查异常: 曾发现肝功能一过性升高,血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)为5.7% (94/1638),血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)为6.2% (95/1529),碱性磷酸酶为2.4% (37/1518)和胆红素为1.2% (12/1040)。

局部反应: 本品肌肉注射耐受良好,偶有注射后注射部位一过性的疼痛。与其它青霉素类和头孢菌素类抗生素一样,当通过静脉插管注射本品时,某些患者可在注射部位发生静脉炎(0.1%)。

有报道,本品上市后还发生了下列不良反应:一般不良反应:过敏反应(包括休克)、心血管系统:低血压、胃肠道:伪膜性肠炎、造血系统:淋巴细胞减少症、皮肤/附件:瘙痒, Stevens-Johnson综合征, 泌尿系统:血尿, 心血管系统:血管炎。

【禁忌】 已知对青霉素类、舒巴坦、头孢哌酮及其它头孢菌素类抗生素类药物过敏者禁用。

【注意事项】

1. 过敏反应

有报道,接受β-内酰胺类或头孢菌素类抗生素治疗的患者可发生严重的、偶可发生的致死性过敏反应。这些过敏反应更易发生在对多种过敏原有过敏史的患者中。一旦发生过敏反应,应立即停药并给予适当的治疗。

发生严重过敏反应的患者须立即给予肾上腺素紧急处理,必要时应吸氧、静脉给予激素,并采用包括气管内插管在内的畅通气道等治疗措施。

2. 肾功能障碍患者的用药

头孢哌酮主要经胆汁排泄。当患者有肝脏疾病和/或胆道梗阻时,头孢哌酮的血清半衰期通常延长并且由尿中排出的药量会增加。即使患有严重肾功能障碍时,头孢哌酮在胆汁中仍能达到治疗浓度并且其半衰期延长2-4倍。

遇到严重胆道梗阻、严重肝脏疾病或同时合并肾功能障碍时,可能需调整用药剂量。

同时合并有肾功能障碍和肾功损害的患者,应监测头孢哌酮的血清浓度,根据需调整用药剂量。对这些患者如未密切监测本品的血清浓度,头孢哌酮的每日剂量不应超过2.0g。

3. 一般注意事项

与其他抗生素一样,少数患者使用头孢哌酮治疗后出现了维生素K缺乏,其机制很可能与合成维生素的肠道菌群受到抑制有关,包括营养不良、吸收不良(如肠源性纤维化患者)和长期静脉输液高营养制剂在内的患者存在上述危险。应监测上述这些患者以及接受抗菌药物治疗患者的凝血原时间,需要时应另外补充维生素K。

与其他抗生素一样,长期使用本品可引起不敏感细菌过度生长。因此在治疗过程中应仔细观察患者的病情变化。与其他全身应用的抗生素一样,建议在疗程较长时应定期检查患者是否存在各系统器官的功能障碍,其中包括肾脏、肝功能和血液系统。这一点对新儿,尤其是早产儿和其他婴儿尤为重要。

4. 对驾驶和操作机器能力的影响

头孢哌酮/舒巴坦临床应用经验表明,本品不会降低患者驾驶和操作机器的能力。

5. 配伍禁忌

氯化钠林格氏注射液:

由于本品与氯化钠林格氏注射液混合后有配伍禁忌,因此应避免在最初输液时使用该溶液。在两步稀释法中,先用注射用水进行溶解,再用氯化钠注射液作进一步稀释,从而得到能够相互混合的混合液(参见使用/操作说明乳酸钠注射液部分)。

氨基糖苷类抗生素: 由于本品与氨基糖苷类抗生素之间有物理性配伍禁忌,因此两种药液不能直接混合。如确需本品和氨基糖苷

类抗生素合用时（参见适应症联合用药部分），可采用序贯间歇静脉输注给药，但必须使用不同的静脉输注管，或在输注间歇期用一种适宜的稀释液充分冲洗先前的静脉输注管。另外，建议在全用过程中本品与氨基糖苷类抗生素两者给药的间隔时间尽可能长一点。

利多卡因：由于本品与 2% 盐酸利多卡因注射液混合后有配伍禁忌，因此应避免在最初溶解时使用此溶液。在两步溶解法中，先用注射用水进行最初的溶解，再用 2% 盐酸利多卡因注射液作进一步稀释，从而得到能够相互配伍的混合溶液（参见使用/操作说明利多卡因部分）。

【孕产妇及哺乳期妇女用药】

曾在大鼠中进行了生殖研究，所用剂量高达人体用量的 10 倍，未发现其生育能力受到损害，也未发现药物有任何致畸作用。舒巴坦和头孢哌酮均可通过胎盘屏障，但尚未在妊娠妇女中进行过足够的和有良好对照的试验。由于动物生殖研究的结果通常不能预测人体的情况，因此，只有在医生认为必要时孕妇才能使用本品。

【哺乳期间用药】

只有少量的舒巴坦和头孢哌酮能分泌到人体的母乳中，尽管只有少量的舒巴坦和头孢哌酮能够进入到母乳中，但哺乳期间妇女仍应小心使用本品。

【儿童用药】

本品儿童每日推荐剂量如下：

比例	头孢哌酮/舒巴坦 (mg/kg 体重/天)	头孢哌酮 (mg/kg 体重/天)	舒巴坦 (mg/kg 体重/天)
2:1	30-60	20-40	10-20

上述剂量分多次服用，每 6 至 12 小时注射一次。在严重感染或难治性感染时，上述剂量（2:1 的比例）可增加到 240mg/kg 体重/天（头孢哌酮 160mg/kg 体重/天），分等量，每日给药 2-4 次。（参见儿童用药婴儿用部分及临床前安全性资料儿童用部分）。

【新生儿用药】

出生一周的新生儿应每 12 小时给药一次。舒巴坦在患儿中的每日最高剂量不应超过 80mg/kg 体重/天，如需本品在患儿中的剂量超过 80mg 头孢哌酮/kg 体重/天，则必须采用 2:1 的本品（参见儿童用药婴儿用部分）。

【婴儿用药】

本品已被有效地用于婴儿感染的治疗。对早产儿和新生儿尚未进行过广泛的研究，因此本品用于早产儿和新生儿前，医生应充分权衡利弊。（参见临床前安全性资料儿童用部分）。

头孢哌酮不能将胆红素从血浆蛋白结合部位中置换出来。

【老年用药】参见药代动力学老年患者用部分。

【药物相互作用】

有报道，患者在使用头孢哌酮期间及停药后 5 天内饮酒可引起面部潮红、出汗、头痛和心动过速等特征性反应。其他一些头孢菌素也曾报道有类似的反应，因此患者使用头孢哌酮/舒巴坦时，同时饮用含有酒精的饮料应格外注意。当患者需要肠内或肠外营养时，应避免给予含有酒精成分的液体。

实验室检查中的药物相互作用

使用 Benedict 溶液或 Fehling 试剂检查尿糖时，可出现假阳性反应。

【药物过量】

有关人体发生头孢哌酮钠和舒巴坦急性中毒的资料很少。预期本品药理学所出现的临床表现主要是那些已被报道的不良反应的扩大。脑脊液中高浓度的 β-内酰胺类抗生素可引起中枢神经系统不良反应，如抽搐等。由于头孢哌酮和舒巴坦均可通过血液透析从循环中被清除，因此如肾功能损害的患者发生药物过量，血液透析治疗可减少本品从体内的排出。

【药理毒理】

【药理学】

本复方的抗菌成分为头孢哌酮和舒巴坦。头孢哌酮为第三代头孢菌素，通过抑制敏感细菌细胞壁的生物合成而达到杀菌作用。除革兰阴性菌和不动杆菌外，舒巴坦对其它细菌无抗菌活性，但是舒巴坦对 β-内酰胺类抗生素耐药菌株产生的多数重要的 β-内酰胺酶具有不可逆性的水解作用，两者可保护 β-内酰胺类抗生素免受耐药菌株 β-内酰胺酶的分解破坏。两者合用时，具有明显的协同作用。由于舒巴坦可与某些青霉素类结合蛋白相结合，因此敏感菌株通常对本复方的敏感性较单独应用头孢哌酮时更强。

本复方制剂对所有对头孢哌酮敏感的细菌均具有抗菌活性。体外主要对以下微生物有活性：

革兰氏阴性需氧菌：

金黄色葡萄球菌（产生和不产生青霉素酶的菌株）、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌（A 组、溶血性链球菌）、无乳链球菌（B 组、溶血性链球菌）、大多数溶血性链球菌、肠球菌、粪链球菌、类链球菌、18 型链球菌。

革兰氏阴性厌氧菌：

大肠杆菌、克雷伯杆菌属（包括肺炎克雷伯杆菌）、肠杆菌属、枸橼酸杆菌属、流苏梭状杆菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、摩根杆菌、雷氏厌氧梭状杆菌、沙雷菌属（包括粘质沙雷菌）、沙门杆菌属和志留菌属、铜绿假单胞菌和某些其他假单胞菌属、醋酸钙不动杆菌、淋球菌、脑膜炎奈瑟菌、百日咳杆菌、小肠结肠炎耶尔森菌。

厌氧微生物：

革兰氏阴性杆菌（包括脆弱拟杆菌属、其他拟杆菌属和梭杆菌属）、革兰氏阳性和革兰氏阴性球菌（包括消化链球菌、消化链球菌和韦荣氏球菌属）、革兰氏阳性杆菌（包括梭状芽孢杆菌、真杆菌

和乳杆菌属）。

毒理研究

目前尚无本复方的遗传毒性、生殖毒性（除皮下给药有部分试验结果见头孢哌酮部分）和致癌性研究资料，各单药的毒理研究可参考以下相关资料。

头孢哌酮

遗传毒性：体内、外的遗传毒性研究均未发现本品有致突变作用；人淋巴细胞染色体畸变试验结果阴性，但在进行本品的全血细胞培养时，发现染色体断裂增多。

生殖毒性：临床前安全性研究资料表明，头孢哌酮在所有测试剂量下对青春期大鼠的睾丸均产生不良影响，头孢哌酮皮下注射 100mg/kg/日（约为成人平均剂量的 16 倍）可导致大鼠睾丸重量降低，精子生成受到抑制，生殖细胞数量减少和滋养细胞浆室空泡化形成。在剂量为 100-1000mg/kg/日范围内，其损害严重程度与剂量相关。低剂量可引起精子细胞轻微减少，在成年大鼠中未观察到此改变。除最高剂量外，这种组织学损害在各剂量组中均为可逆性的。尽管如此，这些试验并未对大鼠以上的生殖功能进行评价。尚未确定上述发现与人体之间的关系。

新生大鼠皮下注射头孢哌酮/舒巴坦，按 1:1 的比例（300mg/kg/日+300mg/kg/日）用药 1 个月后，可导致大鼠睾丸重量降低，并且出现未成熟的管道。由于年幼大鼠睾丸的成熟情况存在很大程度的个体差异，并在与对照组中也未发现未成熟的睾丸，因此尚不确定上述现象是否与药物有关。给予两次超过成人平均剂量 10 倍的头孢哌酮/舒巴坦时，未出现上述情况。

舒巴坦和头孢哌酮均可通过胎盘屏障，但尚未在妊娠妇女中进行充分和严格的对照试验。由于动物生殖研究的结果通常不能预测人体的情况，因此，只有在医生认为必要时孕妇才能使用本品。哺乳期间用药只有少量的舒巴坦和头孢哌酮能分泌到人体的母乳中。尽管只有少量的舒巴坦和头孢哌酮能够进入到母乳中，但哺乳期间妇女仍应慎用。

致毒性：尚无有关本品长期应用的致癌潜在性研究。

舒巴坦

遗传毒性：尚未见有研究报道。

生殖毒性：在给予小鼠、大鼠和兔的剂量达人用剂量的 10 倍时，未发现本品有生育力损伤和对胎儿的毒性。但是有充分和严格的孕妇研究资料，动物与人的相关性尚不清楚。

致毒性：尚未见有研究报道。

【药代动力学】

注射头孢哌酮/舒巴坦后，其中约 84% 的舒巴坦和 25% 的头孢哌酮经肾脏排泄，其余的头孢哌酮大部分经胆汁排泄。注射头孢哌酮/舒巴坦后，舒巴坦的平均半衰期为 1 小时，头孢哌酮为 1.7 小时。血清浓度与给药剂量成正比。数值与已发表的两者单独使用的数值一致。

静脉注射 2.0g 头孢哌酮/舒巴坦（1.0g 头孢哌酮和 1.0g 舒巴坦）5 分钟后，头孢哌酮和舒巴坦的平均血药浓度分别为 236.8μg/ml 和 130.2μg/ml，提示舒巴坦分布容积（Vd=18.0-27.6L）大于头孢哌酮的分布容积（Vd=10.2-11.3L）。

肌肉注射 1.5g 头孢哌酮/舒巴坦（1.0g 头孢哌酮、0.5g 舒巴坦）后，舒巴坦和头孢哌酮在 15 分钟至 2 小时血清浓度达到峰值，头孢哌酮和舒巴坦的平均血清浓度分别为 64.2μg/ml 和 19.0μg/ml。

头孢哌酮和舒巴坦均能较好地分布到各组织和体液，包括脑组织、肺、脾、肾、骨髓、输卵管、卵巢、子宫和其他组织及体液中。无证据表明注射头孢哌酮/舒巴坦复方制剂后两种成分之间存在药物动力学交互作用。

有报道，头孢哌酮/舒巴坦多剂给药时两种组分的药物动力学参数均无显著变化，每 8-12 小时注射一次时未发现药物蓄积。肝功能不全患者用药：参见注意事项部分。

肾功能不全患者用药：不同程度肾功能损害患者注射头孢哌酮/舒巴坦后，舒巴坦的药物总清除率与估计的肌酐清除率密切相关。在肾功能衰竭患者中，舒巴坦的半衰期显著延长（在两项研究中分别平均为 6.9 小时和 9.7 小时）。在血液透析患者中，舒巴坦的半衰期、药物总清除率和表观分布容积均发生了明显改变。未观察到头孢哌酮的药物动力学参数在肾功能衰竭患者中有显著差异。

老年患者用药：在伴有肾功能不全和肾功能受损的老年人群中进行了头孢哌酮/舒巴坦的药物动力学参数的研究，与正常健康受试者相比，在这些患者中舒巴坦和头孢哌酮显示出上半衰期延长，药物清除减少和表观分布容积增加。舒巴坦的药物动力学参数与肾功能的损害程度密切相关，而头孢哌酮的药物动力学参数则与肾功能的损害程度关系密切。

儿童用药：在儿科患者中进行的研究显示，与成人数据相比头孢哌酮/舒巴坦各成分的药物动力学参数无明显改变，舒巴坦在儿童中的半衰期范围由 0.91 到 1.42 小时，头孢哌酮为 1.44 至 1.88 小时。

【贮藏】密封，在阴凉（避免光超过 20°C）干燥处保存。

【包装】西林瓶装，1 瓶/盒；10 瓶/盒（1.5g，3.0g）。

【有效期】24 个月

【执行标准】《中国药典》2015 年版二部

【批准文号】国药准字 H20059088 (1.5g)

国药准字 H20059089 (2.25g)

国药准字 H20059090 (3.0g)

【生产企业】

企业名称：苏州东瑞制药有限公司
生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区天灵路 22 号
邮政编码：215128
电话号码：0512-65626868
传真号码：0512-65628688
网 址：www.dawnrays.com