

核准日期：2007 年 05 月 08 日

修改日期：2008 年 01 月 17 日

2010 年 05 月 26 日

2016 年 11 月 11 日

2019 年 03 月 20 日

注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠说明书

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：注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠

英文名称：Cefoperazone Sodium and Tazobactam Sodium for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Toubaopaitongna Tazuobatanna

【成份】本品为复方制剂，其组份为：

(1)规格为 1.0g，每瓶含头孢哌酮 0.8g，他唑巴坦 0.2g。

(2)规格为 2.0g，每瓶含头孢哌酮 1.6g，他唑巴坦 0.4g。

【性状】本品为白色或类白色结晶性粉末；无臭，有引湿性。

【适应症】仅用于治疗由对头孢哌酮单药耐药、对本品敏感的产 β -内酰胺酶细菌引起的中、重度感染。在用于治疗由对头孢哌酮单药敏感菌与对头孢哌酮单药耐药、对本品敏感的产 β -内酰胺酶菌引起的混合感染时，不需要加用其它抗生素。

下呼吸道感染：由产 β -内酰胺酶的铜绿假单胞菌、肺炎链球菌和其它链球菌、肺炎克雷伯菌和其它克雷伯菌属、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等敏感菌所致的肺炎、慢性支气管炎急性发作、急性支气管炎、肺脓肿和其他肺部感染。

泌尿生殖系统感染：由产 β -内酰胺酶的大肠埃希菌、变形杆菌、克雷伯菌属、铜绿假单胞菌、葡萄球菌属等敏感菌所致的急性肾盂肾炎、慢性肾盂肾炎急性发作、复杂性尿路感染、子宫内膜炎、淋病和其它生殖道感染。

腹腔、盆腔感染：由产 β -内酰胺酶的肠杆菌属细菌、大肠埃希菌、克雷伯菌、铜绿假单胞菌、枸橼酸杆菌属、拟杆菌消化链球菌、梭状芽胞杆菌所致的腹膜炎，胆囊炎，胆管炎和其他腹腔内感染、盆腔炎等。

其他感染：对以上产 β -内酰胺酶的革兰阳性菌和革兰阴性菌所致的败血症，脑膜炎双球菌和流感嗜血杆菌所致的脑膜炎、重症皮肤和软组织感染。

【规格】

(1)1.0g (C₂₅H₂₇N₉O₈S₂ 0.8g 与 C₁₀H₁₂N₄O₅S 0.2g)。

(2)2.0g (C₂₅H₂₇N₉O₈S₂ 1.6g 与 C₁₀H₁₂N₄O₅S 0.4g)。

【用法用量】静脉滴注。先用氯化钠注射液或灭菌注射用水适量(5~10ml)溶解，然后再加 5%葡萄糖注射液或氯化钠注射液 150~250ml 稀释供静脉滴注，滴注时间为 30~60min，每次滴注时间不得少于 30min。疗程一般 7~10 天(重症感染可以适当延长)。

成人用量：每次 2g，每 8 小时或 12 小时静脉滴注 1 次。严重肾功能不全的患者(肌肝消除率<30ml/min)，每 12 小时他唑巴坦的剂量应不超过 0.5g。

【不良反应】通常患者对本品的耐受性良好，大多数不良反应为轻度，停药后，不良反应会消失。

1、胃肠道：与使用其它 β -内酰胺类抗生素一样，本品最常见的副作用是胃肠道反应。最常见是稀便，腹泻，其次是恶心和呕吐。

2、皮肤反应：本品可引起过敏反应，表现为斑丘疹，荨麻疹，嗜酸粒细胞增多和药物

热。

3、血液：长期使用本品有导致可逆性中性粒细胞减少症、血小板减少、凝血酶原时间延长、凝血酶原活力降低，可见于个别病例，出血现象罕见可用维生素 K 预防和控制。

4、血小板减少、低凝血酶原血症、凝血障碍、出血。

5、实验室异常现象：少数病例有谷草转氨酶、谷丙转氨酶、血胆红素一过性增高。

6、其它不良反应：偶有出现头痛，寒战发烧，输注部位疼痛和静脉炎。

【c】 对本品任何成份或其他 β-内酰胺类抗生素过敏者禁用。

【注意事项】

警告：已有注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠有关的严重出血包括致死情况的报告。需监测出血、血小板减少和凝血障碍迹象。如果有不明原因的持续性出血，应立即停药。

少数患者使用本品治疗后出现了导致凝血障碍的维生素 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（如肺囊性纤维化患者）、酒精中毒患者和长期静脉输注高营养制剂在内的患者存在上述危险。有低凝血酶原血症（伴随出血或无出血）的报告。维生素 K 缺乏会引起出血倾向。应监测上述这些患者以及接受抗凝血药治疗患者的凝血酶原时间，需要时应另外补充维生素 K。

出血的独立风险因素可能包括有临床意义出血风险增加的损伤或病症，例如近期发生过脑梗塞（缺血性或出血性）；近期有出血的活动性消化性溃疡；自发性或获得性止血平衡受损的患者；伴随凝血障碍和临床相关出血风险的肝脏疾病；系统性合并使用已知影响止血的药物治疗。

1、使用本品前，应详细询问患者对青霉素类、头孢菌素类及 β-内酰胺酶抑制剂类药物有无过敏史。对青霉素类抗生素类过敏者慎用。治疗中，如发生过敏反应，应立即停药。严重过敏反应者，应立即给予肾上腺素急救，给氧，静注皮质激素类药物。

2、本品为钠盐，需要控制盐摄入量的患者使用本品时，应定期检查血清电解质水平；对于同时接受细胞毒药物或利尿剂治疗的患者，要警惕发生低钾血症的可能。

3、肝、肾功能减退及严重胆道梗阻的患者，使用本品时需调整用药剂量与给药间期，并应监测血药浓度。

4、部分病人用本品治疗可引起维生素 K 缺乏和低凝血酶原血症，用药期间应进行出血时间、凝血酶原时间监测。同时应用维生素 K₁ 可防止出血现象的发生。

5、在使用本品进行较长时间治疗时，应定期检查患者肝、肾、血液等系统功能。

6、患者在应用本品时应避免饮用含有酒精的饮料。也应避免如鼻饲等胃肠外给予含酒精成份的高营养制剂。

7、与氨基糖苷类抗生素联合应用时，应注意监测肾功能变化。

8、对诊断的干扰：用硫酸铜法进行尿糖测定时可出现假阳性反应，直接抗球蛋白 (Coombs) 试验阳性反应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 孕妇、哺乳期妇女慎用。

【儿童用药】 儿童用药的安全性和有效性尚不明确。必须使用时应权衡利弊。

【老年用药】 老年人呈生理性的肝、肾功能减退，因此应慎用本品并需调整剂量。

【药物相互作用】

1、与氨基糖苷类抗生素（庆大霉素和妥布霉素）联合应用时对肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌的某些敏感菌株有协同作用。但本品与氨基糖苷类抗生素之间存在物理性配伍禁忌，因此两种药液不能直接混合。如需联合使用，可按顺序分别静脉注射这两种药物。滴注时应使用不同的静脉输液管，或在滴注间期，用另一种已获批准的稀释液充分冲洗先前使用过的静脉输液管。此外，应尽可能延长两种药物给药的间隔时间。

2、与下列药物同时应用时，可能引起出血：抗凝药肝素，香豆素或茚满二酮衍生物、

溶栓药、非甾体抗炎镇痛药（尤其是阿司匹林、二氟尼柳或其他水杨酸制剂）及磺吡酮等。

3、本品与复方乳酸钠注射液或盐酸利多卡因注射液混合后出现配伍禁忌。因此应避免在初步溶解时使用该溶液，但可采用两步稀释法。即先用灭菌注射用水进行初步溶解，然后再用复方乳酸钠注射液或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药液。

4、与下列药物注射剂也有配伍禁忌：多西环素、甲氯芬酯、阿马林、盐酸羟嗪、普鲁卡因胺、氨茶碱、丙氯拉嗪、细胞色素 C、喷他佐辛、抑肽酶等。

5、本品与能产生低凝血酶原血症、血小板减少或胃肠道出血的药物同时应用时，要考虑这些药物对凝血功能以及出血危险性增加的影响。

【药物过量】尚不明确。

【药理毒理】

药理作用：

本复方的抗菌成份为头孢哌酮和他唑巴坦。头孢哌酮为第三代头孢菌素类抗生素，通过抑制敏感细菌细胞壁的生物合成而达到杀菌作用。他唑巴坦除对奈瑟菌科和不动杆菌外，对其他细菌无抗菌活性，但是他唑巴坦对由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抑制作用。他唑巴坦可防止耐药菌对青霉素类和头孢菌素类抗生素的破坏，并且他唑巴坦与青霉素类和头孢菌素类抗生素具有明显的协同作用。由于他唑巴坦可与某些青霉素结合蛋白相结合，因此敏感菌株可能对本复方制剂的敏感性较单用头孢哌酮时更强。

毒理研究：

目前尚无本复方的遗传毒性、生殖毒性和致癌性研究资料，各单药的毒理研究可参考以下相关资料。

遗传毒性：

头孢哌酮：体内、外的遗传毒性研究均未发现本品有致突变作用；人淋巴细胞的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。

他唑巴坦钠：他唑巴坦钠在 333 μg/ml 血浓度时，微生物突变试验的结果为阴性；浓度为 2000 μg/ml 时，程序外 DNA 合成试验结果为阴性；5000 μg/ml 时，中国仓鼠卵细胞 HPRT 点基因突变试验结果为阴性；在以小鼠淋巴瘤细胞进行的点突变试验中，他唑巴坦钠在 ≥ 3000 μg/ml 时，结果为阳性；900 μg/ml 时，BALB/c-3T3 细胞转化试验结果为阴性；在以中国仓鼠肺细胞进行的体外细胞遗传学试验中，他唑巴坦钠 3000 μg/ml 时的结果为阴性；大鼠静脉注射他唑巴坦钠剂量高达 5000mg/kg（按体表面积 mg/m² 计，相当于人推荐日用最大剂量的 23 倍）时，没有产生染色体畸变作用。

生殖毒性：

头孢哌酮：头孢哌酮皮下注射 1000mg/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胞浆内空泡形成。在剂量为 100~1000mg/kg/日范围内，其损害的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变化。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后的生殖功能进行评价。尚未确定上述发现与人体的关系。

他唑巴坦钠：给予大鼠他唑巴坦钠剂量约为人推荐用最大剂量（1.5g/天）3 倍时（按体表面积计），对大鼠的生育力没有损害。畸胎学研究显示：给予小鼠和大鼠他唑巴坦钠，剂量分别为人用剂量的 6 和 14 倍（按体表面积计）时，对胎儿没有伤害。他唑巴坦钠可透过大鼠的胎盘屏障，胎儿体内的他唑巴坦钠浓度约为母体血浆药物浓度的 10%或更低。

【药代动力学】

静脉滴注头孢哌酮/他唑巴坦 2.0g 后，头孢哌酮 $T_{1/2\beta}$ 为 $2.23 \pm 0.67(\text{hr})$ 、 C_{max} 为 $181.52 \pm 39.94(\text{mg/L})$ 、血浆蛋白结合率可达 70~80%。体内能较好的分布在各组织和体液中，还可分布到胸水，腹水，羊水，痰液中。肾消除率为 28.5ml/min ，主要以原形由尿(20%)和胆汁(40%)排泄；他唑巴坦 $T_{1/2\beta}$ 为 $0.84 \pm 0.28(\text{hr})$ 、 C_{max} 为 $31.52 \pm 4.76(\text{mg/L})$ 、血浆蛋白结合率为 20~23%。能较好的分布在各组织和体液中，胃肠道，胆囊，胆汁，皮肤，前列腺液中均能达到较高的浓度，约 50~60% 以原形由尿排出。

由于他唑巴坦动力学变化与肾功能减退程度相关，头孢哌酮动力学变化则与肝功能损害程度相关，在伴有肾功能不全或肝功能损害的患者使用本品后， $T_{1/2\beta}$ 延长，消除率降低，分布容积增大。

【贮藏】密闭，在凉暗干燥处（避光并不超过 20℃）保存。

【包装】玻璃瓶装，（1）1 瓶/盒；（2）10 瓶/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】YBH08722006-2016Z

【批准文号】1.0g 国药准字 H20030932

2.0g 国药准字 H20030933

【生产企业】

企业名称：海南通用三洋药业有限公司

生产地址：海口市秀英区海力路 8 号

邮政编码：570312

电话号码：0898-68710202

传真号码：0898-68713640

药品不良反应监测电话：0898-68719279