



核准日期：2005 年 11 月 24 日

修改日期：2010 年 09 月 21 日

修改日期：2012 年 09 月 20 日

修改日期：2015 年 12 月 01 日

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(1：1)说明书

仔细阅读说明书并在医师指导下

【药品名称】

通用名称：注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠

英文名称：Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Toubaopaitongna Shubatanna

【成份】 本品为复方制剂，其组份为头孢哌酮钠和舒巴坦钠 [头孢哌酮 ($C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$) 和舒巴坦 ($C_8H_{11}N_5O_5S$) 标示量之比为 1：1]。

【性状】

本品为白色或类白色的粉末。

【适应症】

本品适用于治疗由敏感菌所引起的下列感染：

- 1) 上、下呼吸道感染；
- 2) 上、下泌尿道感染；
- 3) 腹膜炎、胆囊炎、胆管炎和其他腹腔内感染；
- 4) 败血症；
- 5) 脑膜炎；
- 6) 皮肤和软组织感染；
- 7) 骨骼及关节感染；
- 8) 盆腔炎、子宫内膜炎、淋病、淋病和其他生殖系统感染。

由于头孢哌酮/舒巴坦具有广谱抗菌活性，因此单用本品就能够治疗大多数感染，但有时也需要头孢哌酮/舒巴坦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（参见配伍禁忌及相互作用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（参见用法与用量肾功能障碍患者的用药部

分)。

【规格】

0.5g (C₂₅H₂₇N₉O₈S₂ 0.25g 与 C₈H₁₁N₅S 0.25g)

【用法用量】

1. 成人用药：

头孢哌酮/舒巴坦成人每日推荐剂量如下：

比例	头孢哌酮舒巴坦 (克)	头孢哌酮 (克)	舒巴坦 (克)
1 : 1	2.0-4.0	1.0-2.0	1.0-2.0

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，头孢哌酮/舒巴坦的每日剂量可增加至 8 克 (1 : 1 头孢哌酮/舒巴坦，即头孢哌酮和舒巴坦各 4 克)。病情需要时，接受 1 : 1 头孢哌酮/舒巴坦治疗的患者可另外单独增加头孢哌酮的用量，所有剂量应等分，每 12 小时给药一次。舒巴坦每日推荐最大剂量为 4 克。

2. 肝功能障碍患者的用药：参见注意事项部分。

3. 肾功能障碍患者的用药：

肾功能明显降低的患者 (肌酐清除率 < 30 毫升/分钟) 舒巴坦清除减少，应调整头孢哌酮/舒巴坦的用药方案。肌酐清除率为 15-30 毫升/分钟的患者，每日舒巴坦的最高剂量为 1 克 (即本品最大剂量 2.0 克)，分等量，每 12 小时注射一次。肌酐清除率 < 15 毫升/分钟的患者，每日舒巴坦的最高剂量为 500 毫克 (即本品 1.0 克)，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。因此在血样透析后，应给予一剂头孢哌酮/舒巴坦。

4. 静脉给药

1) 采用间歇静脉滴注时，每瓶头孢哌酮/舒巴坦用适量的 5%葡萄糖溶液或 0.9%注射用氯化钠溶液溶解 (见下表)，然后再用上述相同溶液稀释至 50-100

毫升供静脉滴注，滴注时间应至少为 30-60 分钟。

尽管乳酸钠林格注射液可作为头孢哌酮/舒巴坦静脉注射液的溶媒，但不能用于本品最初的溶解过程。

2) 采用静脉推注时，每瓶头孢哌酮/舒巴坦应按上述方法溶解，静脉推注时间至少应超过 3 分钟。

使用/操作说明

1) 本品的溶解

0.5g 规格的本品装于耐压小瓶中，其溶解所需水量及溶解后浓度见下表：

总剂量 (g)	等剂量的舒巴坦+头孢哌酮	水溶后总容量 (ml)	最大终浓度 (mg/ml)
0.5	0.25+0.25	2.0	62.5+62.5

头孢哌酮/舒巴坦在头孢哌酮和舒巴坦分别为 10-250 毫克/毫升和 5-125 毫克浓度范围内，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%氯化钠注射液等配伍。

2) 乳酸林格氏注射液

头孢哌酮/舒巴坦应使用灭菌注射用水进行溶解(参见配伍禁忌乳酸钠林格氏注射液部分)。采用两步稀释法：先用灭菌注射用水溶解，再用乳酸钠林格氏注射液稀释至舒巴坦的浓度为 5 毫克/毫升的溶液(用 2 毫升初配液稀释至 50 毫升乳酸钠林格氏注射液中或 4 毫升初配液稀释至 100 毫升乳酸钠林格氏注射液中)。

【不良反应】

1. 一般而言，患者对本品耐受性良好，大多数不良反应为轻度至中度，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库中观察到下列不良反应：

胃肠道反应：与其它抗生素一样，使用本品时最常见的副作用是胃肠道反应。据报道，腹泻(稀便)腹痛最为常见，其次是恶心及呕吐，发生率为 3.6~10.8%。

皮肤反应：与所有青霉素类和头孢菌素类一样，本品可引起过敏反应，表现为斑丘疹、荨麻疹、嗜酸性粒细胞增多和药物热。发生率为 0.8~1.3%，易发生于有过敏病史，特别是对青霉素过敏的中性粒细胞轻度下降病人。

血液系统：与其它 β -内酰胺类抗生素类一样，长期使用本品有导致可逆性中性粒细胞减少症的可能。一些病人对直接库姆斯试验呈阳性反应、曾报导有血红蛋白及红细胞压积的降低。曾发现有一过性的嗜酸性粒细胞增多和血小板减少现象。低凝血酶原血症也曾有报道。

其它不良反应：小于 1%的患者中出现头痛、发热、注射处疼痛、寒战等不良反应。应用本品期间饮酒或接受酒精药物者可出现双硫仑样反应（disulfirm）。

实验室检查异常现象：在所报导的病例中 6.3~10%的病例谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶或血胆红素有一过性的升高，尿素氮及肌酐增高，菌群失调等。

局部反应：肌内注射时，本品耐受性良好，偶有注射部位一过性的疼痛。与其它头孢菌素菌类和青霉素一样，用静脉插管输注时，有些患者会在输注部位发生静脉炎。

2. 有报道，本品上市后还发生了下列不良反应：

- 1) 一般不良反应：过敏反应（包括休克）等。
- 2) 心血管系统：低血压等。
- 3) 胃肠道：伪膜性肠炎等。
- 4) 造血系统：淋巴细胞减少症等。
- 5) 皮肤/附件：瘙痒，Stevens-Johnson 综合症等。
- 6) 泌尿系统：血尿等。
- 7) 血管系统：血管炎。

【禁忌】

对青霉素类、舒巴坦、头孢哌酮及其它头孢菌素类抗生素药物过敏者禁用。

【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及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源有过敏史的患者中。一旦发生过敏反应,应立即停药并给予适当的治疗。

严重过敏反应者,须给予肾上腺素急救以及保持呼吸道通畅、给氧、静脉给予糖皮质激素、抗组胺药等紧急处理。

2. 肝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。即使患者有严重肝功能障碍时,头孢哌酮在胆汁中仍能达到治疗浓度并且其半衰期仅延长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,需要调整用药剂量。

同时合并有肝功能障碍和肾功能损害的患者,应监测头孢哌酮的血清浓度,根据需要调整用药剂量。对这些患者如不能密切监测血清浓度,头孢哌酮的每日剂量不应超过2克。血液透析时,头孢哌酮血清半衰期可略缩短,因此血液透析时,给药时间应另行安排。

3. 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,这种现象可能与合成维生素K的肠道菌群受到抑制有关,可能存在上述危险患者包括营养不良、吸收不良(如肺囊性纤维化患者)和长期静脉输注高营养制剂的患者。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。

与其他抗生素一样,长期使用头孢哌酮/舒巴坦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、肝脏和血液系统。这一点对新生儿,尤其是早产儿特别重要。

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,本品与患者驾驶和操作机器能力的损害无明确相关。

5. 配伍禁忌：本品可与灭菌注射用水、5%葡萄糖注射液、注射用生理盐水、含0.225%氯化钠的5%葡萄糖和含0.9%氯化钠的5%葡萄糖溶液配伍。

应避免直接使用乳酸林格氏溶液或2%盐酸利多卡因溶液配制本品，因混合后可引起配伍禁忌。但可采用二步稀释法，即先用注射用水溶解，然后再用乳酸林格氏溶液稀释，可制备成最终舒巴坦浓度为5mg/ml的注射液。本品也可先用注射用水溶解，再用2%盐酸利多卡因进一步稀释至0.5%盐酸利多卡因注射液，但含利多卡因的溶液不能做静脉注射用。

本品注射液不可与氨基糖苷类注射液直接混合，因存在物理性配伍禁忌。如必须用本品和氨基糖苷类联合治疗时，可采用序贯间歇静脉输注法，本品和氨基糖苷类的白天用药间隔时间应尽可能延长。各剂量输注间应采用足量的适宜稀释液灌洗静脉输注管，也可采用另一根单独的静脉输注管。

【孕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，也未见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充分的良好对照的试验。由于动物生殖研究的结果通常不能预测人体的情况，因此，只有在必须的情况下孕妇才能使用本品。

哺乳期用药 尽管只有少量的舒巴坦和头孢哌酮能分泌到人体的母乳中，哺乳期妇女仍应特别小心使用本品。

【儿童用药】

1. 头孢哌酮/舒巴坦儿童每日推荐剂量如下：

比例	头孢哌酮/舒巴坦 (毫克/公斤体重/天)	头孢哌酮 (毫克/公斤体重/天)	舒巴坦 (毫克/公斤体重/天)
1 : 1	40-80	20-40	20-40

上述剂量分成等量，每6至12小时注射一次。在严重感染或难治性感染时，上述剂量可按1:1的比例增加到160毫克/公斤体重/天(头孢哌酮80毫克/公斤体重/天)，分等量，每日给药2-4次。

2. 新生儿用药：

出生头一周的新生儿应每 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 80 毫克/公斤体重/天(参见儿童用药婴儿用药部分)。

3. 婴儿用药：

头孢哌酮/舒巴坦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，因此头孢哌酮/舒巴坦用于早产儿和新生儿前，医生应充分权衡利弊。

头孢哌酮不能将胆红素从血浆蛋白结合部位中置换出来。

【老年患者用药】

在伴有肾功能不全和肝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均显示出半衰期延长，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高度相关，而头孢哌酮的药物动力学参数则与肝功能的损害程度关系密切。

【药物相互作用】

1. 饮酒或静脉注射含乙醇药物将抑制乙醛去氧酶的活性，使血中乙醛积聚出现双硫仑样反应。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反应。因此患者使用本品时，忌用含酒精类药物及饮酒以避免发生双硫仑样反应。对于需要鼻饲或胃肠外营养患者，流汁或输注营养液中应避免给予含有酒精成分。

2. 氨基糖苷类抗生素

由于头孢哌酮/舒巴坦与氨基糖苷类抗生素之间有物理性配伍禁忌，直接混合抗菌活性下降，故不能在同一容器中使用。如确需头孢哌酮/舒巴坦与氨基糖苷类抗生素合用时，可采用序贯间歇静脉输注给药，但必须使用不同的静脉输液管，或在输注间歇用一种适宜的稀释液充分冲洗先前使用过的静脉输液管。另外，建议在全天用药过程中头孢哌酮/舒巴坦与氨基糖苷类抗生素两者给药的间隔时间尽可能长一点。

3. 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。在两步稀释法中，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药液。

4. 本品与引起出血倾向的药物如抗凝药、溶栓药、非甾体类抗炎药等合用时要考虑到对人体凝血功能和出血危险的累加或多重影响。

5. 本品与阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素 B、多西环素、氯酯醒、阿马灵、苯海拉明、门冬酸钾镁不能混合以免发生沉淀。本品与安太乐、普鲁卡因胺、氨茶碱、丙氯拉嗪、细胞色素 C、镇痛新、抑肽酶混合后 6 小时发生外观变化。本品与酸制剂、含胺、胺碱制剂配合发生沉淀，与碱性制剂配合使效价降低。

6. 药物实验室试验相互作用，用本尼迪特或费林溶液检查尿中葡萄糖，可能呈假性反应。直接抗球蛋白试验呈阳性反应。产妇临产前应用本品，新生儿此试验亦可为阳性。偶有碱性磷酸酶、血清丙氨酸氨基转移酶、血清门冬氨酸氨基转移酶、血清肌酐和血尿素氮增高。

【药物过量】

有关人体发生头孢哌酮钠和舒巴坦钠急性中毒的资料很少。预期本品药物过量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血循环中被清除，因此如肾功能损害的患者发生药物过量，血液透析治疗可增加本品从体内的排出。

【药理毒理】

药理作用

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。除奈瑟菌科和不动杆菌外，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，因而可保护 β -内酰胺类抗生素免受耐药菌 β -内酰胺酶的水解破坏。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结合蛋白相结合，因此敏感菌株通常对本复方

制剂的敏感性较单用头孢哌酮时更强。

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。

革兰氏阳性需氧菌：

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、坚韧链球菌）。

革兰氏阴性需氧菌：

大肠杆菌、克雷伯菌属（包括肺炎克雷伯菌杆菌）、肠杆菌属、枸橼酸菌属、流感嗜血杆菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、摩根氏菌、雷氏普罗维登斯菌属、沙雷菌属（包括粘质沙雷菌）、沙门菌属和志贺菌属、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。

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前期大鼠的睾丸均产生不良反应。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 100-1000 mg/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后的生殖功能进行评价。尚未确定上述发现与人体的关系。

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

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，但哺乳期妇女仍应慎用。

致癌性：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。但是无充分和严格的孕妇研究资料，动物与人的相关性尚不清。

致癌性：尚未见研究报道。

【药代动力学】

静脉注射 2.0g 头孢哌酮/舒巴坦（1g 头孢哌酮和 1g 舒巴坦）5 分钟后，头孢哌酮和舒巴坦的平均血清峰浓度值分别为 236.8 微克/毫升和 130.2 微克/毫升，蛋白结合率分别为 70%-90%和 38%，提示舒巴坦分布容积（18.0-27.6L）大于头孢哌酮的分布容积（10.2-11.3L）。

肌肉注射 1.5 克头孢哌酮/舒巴坦（1 克头孢哌酮、0.5 克舒巴坦）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

均血清峰浓度分别为 64.2 微克/毫升和 19.0 微克/毫升。

头孢哌酮和舒巴坦均能较好地分布到各组织和体液中，包括胆汁、胆囊、皮肤、阑尾、输卵管、卵巢、子宫和其他组织及体液中。对血脑屏障渗透性较差。

本品在体内几乎不被代谢，以原形排出体外。注射头孢哌酮/舒巴坦后，其中约 84%的舒巴坦和 25%头孢哌酮经肾脏排泄，其余的头孢哌酮大部分经胆汁排泄。舒巴坦的平均半衰期约为 1 小时，头孢哌酮平均半衰期约为 1.7 小时。血药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。

有报道，头孢哌酮/舒巴坦多剂给药后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。

尚无证据表明注射头孢哌酮/舒巴坦复方剂后两种组分之间存在药物动力学相互作用。

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：

不同程度肾功能障碍患者注射头孢哌酮/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，舒巴坦的半衰期明显延长（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肝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均显示出半衰期延长，药物清除率降低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高度相关，而头孢哌酮的药物动力学参数则与肝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为 0.91 至 1.42 小

时，头孢哌酮为 1.44 至 1.88 小时。

【贮藏】

密闭，在凉暗（避光并不超过 20℃）干燥处保存。

【包装】

钠钙玻璃模制注射剂瓶、注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞包装，

包装规格：（1）每盒 1 瓶；（2）每盒 2 瓶；（3）每盒 10 瓶；（4）每盒 12 瓶，配预灌封注射器组合件（带注射针）。

【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 H20059092

【生产企业】

企业名称：四川制药制剂有限公司

生产地址：四川省成都市高新西区百叶路 18 号

邮政编码：611731

电话号码：028-62808555

传真号码：028-62808550