

核准日期： 2007年04月06日

修改日期： 2007年11月14日； 2008年05月15日； 2008年07月28日； 2008年08月04日；
2008年12月09日； 2009年04月07日； 2010年03月04日； 2010年07月13日；
2011年3月23日； 2011年12月02日

注射用哌拉西林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： 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠
商品名称： 特治星[®]（Tazocin）
英文名称： Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for Injection
汉语拼音： Zhusheyong Pailaxilinna /Tazuobatanna

[成份]

本品为复方制剂，其组份为哌拉西林钠和他唑巴坦钠（以哌拉西林和他唑巴坦计，标示量之比为8：1）；辅料为：乙二胺四醋酸二钠（EDTA）、枸橼酸、碳酸氢钠和注射用水。

[性状]

本品为白色或类白色疏松块状物或（和）粉末。

[适应症]

特治星[®]适用于治疗下列由已检出或疑为敏感细菌所致的全身和/或局部细菌感染。

1. 下呼吸道感染。
2. 泌尿道感染（混合感染或单一细菌感染）
3. 腹腔内感染。
4. 皮肤及软组织感染。
5. 细菌性败血症。
6. 妇科感染。
7. 与氨基糖苷类药物联合用于患中性粒细胞减少症的病人的细菌感染。
8. 骨与关节感染。
9. 多种细菌混合感染；特治星[®]适用于治疗多种细菌混合感染，包括怀疑感染部位（腹腔内、皮肤和软组织、上下呼吸道、妇科）存在需氧菌和厌氧菌的感染。

尽管特治星[®]仅适用于上述情况，但由于特治星药物中有哌拉西林成份，所以对于治疗由哌拉西林敏感细菌所致的感染仍是经得起检验的。因此，治疗由对哌拉西林敏感细菌以及对特治星[®]敏感的产 β -内酰胺酶细菌所致的混合感染没有必要增加使用另一种抗生素。

在治疗前应进行适当的细菌培养以及做药敏试验，以便确认引起感染的微生物，并且确定致病菌对特治星的敏感程度。基于特治星[®]对如下文所罗列的革兰阳性和阴性、需氧和厌氧细菌具有广谱的抗菌活性，因此，将其用于治疗混合感染以及在药敏试验结果尚未报出时进行经验性治疗均十分见效。然而，虽然在药敏试验结果报出之前，可以使用特治星[®]进行治疗，但一旦获得药敏结果或治疗无临床反应时，仍需要修正治疗方案。

严重感染时，可在药敏试验结果报出之前开始使用特治星[®]作经验性治疗。

特治星[®]与氨基糖苷类抗生素联合治疗绿脓杆菌某些菌株的感染有协同作用。特别是在病人宿主防御系统受损的情况下，联合用药的治疗是成功的。两种药物均应使用全治疗剂量。一旦细菌培养和药敏试验结果报出，应调整抗生素的治疗。

在治疗中性粒细胞减少症的病人时，应使用全剂量的特治星[®]以及某一种氨基糖苷类抗生素，对于钾储备低下的病人要警惕可能出现低钾血症，在这类病人应定期测定电解质水平。

[规格]

4.5g（哌拉西林 4.0g 与他唑巴坦 0.5g）

[用法用量]

1. 剂量

特治星[®]必须缓慢静脉滴注给药（例如，给药时间 20-30 分钟以上）。

成人与 12 岁及 12 岁以上的青少年

肾功能正常的成人和青少年的常用剂量为每 8 小时给予 4.5g 特治星[®]。

每日的用药总剂量根据感染的严重程度和部位增减，剂量范围可每 6 小时，8 小时或 12 小时一次，从一次 2.25g 特治星[®]至 4.5g 特治星[®]。

当特治星[®]与另一种抗生素（如：氨基糖苷类药物）合用时，必须分别给药。 β -内酰胺类在体外可导致氨基糖苷类药物的大量失活。特治星[®]与氨基糖苷联合用药时应分别配制、稀释，分别给药。（见[药物相互作用]）

2. 肾功能不全

肾功能不全患者（肌酐清除率 ≤ 40 mL/分钟）或者血液透析患者，应当根据实际的肾功能损害程度调整本品（特治星[®]）静脉用药的剂量和间隔时间。合用氨基糖苷类治疗的医院获得性肺炎患者，应当根据生产商的建议调整氨基糖苷类的剂量。肾功能不全患者使用本品的每日推荐剂量如下：

成人肾功能受损时静脉用剂量表

内生肌酐清除率（ml/min）	特治星 [®] 的推荐使用剂量
>40	无须调整
20-40	13.5g/日分次用药，4.5g/次，q.8.H
<20	9g/日分次用药，4.5g/次，q.12.H

血液透析的患者，除医院获得性肺炎外，其他所有适应症的最大剂量为 2.25 g q12h。医院获得性肺炎的最大剂量为 2.25g q8h。因为血液透析可以清除给药剂量的 30%到 40%，所以血液透析当天，每次透析操作以后，需要另外加用本品 0.75 g。连续非卧床腹膜透析（CAPD）患者不需要另外加用本品。

3. 疗程

本品的常规疗程为 7~10 天，但是治疗医院获得性肺炎的推荐疗程为 7-14 天。任何情况下，都应当根据感染的严重程度和患者的临床病情及细菌学进展情况，决定治疗的疗程。

4. 儿童患者

对于 9 月龄以上、体重不超过 40 千克、肾功能正常的患阑尾炎和/或腹膜炎的儿童，特治星[®]推荐剂量为哌拉西林 100mg /他唑巴坦 12.5mg/每公斤体重，每 8 小时一次。对于在 2-9 个月的儿童患者，基于药代动力学模型，特治星[®]的推荐剂量为哌拉西林 80mg /他唑巴坦 10mg/每公斤体重，

每 8 小时一次。(见[儿童用药]和[药代动力学])。体重超过 40 千克肾功能正常的儿童患者应该接受成人剂量。对肾功能损害的儿童患者，特治星®尚无推荐剂量。

5. 复溶和稀释使用说明

静脉用药

对于普通包装制剂，取适量下文中所列的任何一种相容的复溶稀释液来复溶特治星®，稀释液用量标准为：每克哌拉西林用 5ml 稀释液。2.25g 和 4.5g 特治星®可分别用 10ml 和 20ml 相容的复溶稀释液来复溶。打旋直至溶解。

复溶后的药物应当立即使用，没有使用的部分在室温下（20°C-25°C）放置 24 小时后应当丢弃，或在冷藏保存（2°C-8°C）48 小时后丢弃。

相容的复溶稀释液

- 0.9%氯化钠注射液
- 灭菌注射用水‡
- 5%葡萄糖注射液
- 抑菌盐水/对羟基苯甲酸酯
- 抑菌水/对羟基苯甲酸酯
- 抑菌盐水/苯甲醇
- 抑菌水/苯甲醇

复溶好的本品应当采用下列相容的静脉用药的稀释液进一步稀释（推荐每次给药的体积为 50 mL-150mL）。静脉滴注给药时间至少为 30 分钟以上，滴注期间最好停止原来的静脉输液。

相容的静脉用药稀释液

- 0.9%氯化钠注射液
- 灭菌注射用水‡
- 5%葡萄糖注射液
- 6%右旋糖酐氯化钠注射液
- 乳酸林格氏注射液
- 哈特曼氏液
- 醋酸林格氏液
- 醋酸/苹果酸林格氏液

‡ 推荐每次用药的灭菌注射用水最大体积为 50mL

ADD-Vantage®系统混合液

- 5%葡萄糖注射液（50 或 100 mL）
- 0.9%氯化钠注射液（50 或 100 mL）

ADD-Vantage®瓶装产品的溶解操作说明参见其包装盒中的使用说明。

特治星®不能加到血制品或白蛋白水解产物中。

由于相容性尚未得到确证，特治星®不应在注射器或灌注瓶中与其它药物混合。

由于化学的不稳定性，特治星®不应与只含碳酸氢钠的溶液同时使用。

本品可以用携带式静脉输液泵给药。

6. 本品复溶后的稳定性

本品经相容性稀释液稀释后在玻璃或塑料容器（塑料注射器，静脉输液袋和输液管）中保持稳定。

复溶后的药物应当立即使用，没有使用的部分在室温下（20°C-25°C）放置 24 小时后应当丢弃，或在冷藏保存（2°C-8°C）48 小时后丢弃。复溶后的药物不能冷冻。

药物配制在静脉输液袋后稳定性研究表明，室温条件下 24 小时内是稳定的（复溶后药物的效价、溶液的 pH 值和溶液的澄清度），冷藏条件下在 1 周内保持稳定。本品不含防腐剂，操作时应采用适当的无菌技术。

室温条件下，便携式静脉输液泵中的本品在 12 小时内保持稳定。每剂药物均需溶解稀释到 37.5 mL 或 25 mL，每天的给药溶液量可通过无菌操作转移到药物储存器（静脉输液袋或药液筒）中。按照药物储存器生产厂的说明将储存器连接到预先设定好程序的便携式静脉输液泵上，使用便携式静脉输液泵给药时本品的稳定性不受影响。

本品与 ADD-Vantage® 系统混合的稳定性研究表明，室温下药物的化学稳定性（效价、pH 和澄清度）可以保持 24 小时（注：本品在 ADD-Vantage® 系统中复溶后不能冷藏或冷冻）。只要是溶液和容器的条件允许，注射药品用药前均应目检，以确定是否存在颗粒物质和变色现象。

[不良反应]

不良反应按 CIOMS 频率分类列于表中：

很常见：	≥ 10%
常见：	≥ 1%
少见：	≥ 0.1% 和 < 1%
罕见：	≥ 0.01% 和 < 0.1%
非常罕见：	< 0.01%
未知：	无法根据临床研究精确评估发生率

以下可疑不良反应表是根据临床研究和/或上市后自发报告率得到的：

身体系统	不良反应
感染和侵袭	
少见：	念珠菌二重感染
血液和淋巴系统异常	
少见：	白细胞减少，中性粒细胞减少，血小板减少
罕见：	贫血，出血表现（包括紫癜，鼻衄，出血时间延长），嗜酸性粒细胞增多，溶血性贫血
非常罕见：	粒细胞缺乏症，Coombs 直接试验阳性，全血细胞减少症，部分促凝血酶原激酶时间延长，凝血酶原时间延长，血小板增多症
免疫系统疾病异常	
少见：	过敏反应
罕见：	过敏性/类过敏性反应（包括休克）
代谢和营养异常	

非常罕见:	血白蛋白减少, 血糖降低, 血总蛋白减少, 低钾血症
神经系统异常 少见:	头痛, 失眠
血管系统异常 少见: 罕见:	低血压, 静脉炎, 血栓性静脉炎 潮红
胃肠系统异常 常见: 少见: 罕见:	腹泻, 恶心, 呕吐 便秘, 消化不良, 黄疸, 口腔炎 腹痛, 伪膜性结肠炎
肝胆系统异常 少见: 罕见:	谷丙转氨酶水平升高, 谷草转氨酶水平升高 胆红素水平升高, 血碱性磷酸酶水平升高, γ -谷氨酰 转移酶 水平升高, 肝炎
皮肤和皮下组织异常 常见: 少见: 罕见: 非常罕见:	皮疹 瘙痒, 荨麻疹 大疱性皮炎, 多形性红斑 Stevens-Johnson综合征, 中毒性表皮坏死松解症
肌肉骨骼、结缔组织和骨骼系统异常 罕见: 未知:	关节痛 肌痛
肾脏和泌尿系统异常 少见: 罕见: 非常罕见:	血肌酐水平升高 间质性肾炎, 肾功能衰竭 血尿素氮水平升高
全身疾病和给药部位异常 少见: 罕见:	发热, 注射部位反应 寒战

哌拉西林治疗与囊性纤维化患者发热和皮疹的发病率增加有关。

[禁忌]

禁用于对任何 β -内酰胺类抗生素（包括青霉素类和头孢菌素类）或 β -内酰胺酶抑制剂过敏的患者。

[注意事项]

A. 特别警告

在开始特治星[®]治疗之前, 应该仔细询问既往对青霉素、头孢菌素和其他过敏原引起的过敏反

应史。已有报道称，接受青霉素类（包括特治星）治疗者可发生严重、偶可致死的过敏（过敏性/类过敏反应[包括休克]）反应。这些反应更可能发生于既往对多种过敏原过敏的患者。严重过敏反应需要中止抗生素治疗，并可能需要应用肾上腺素及采取其他紧急措施，如：给予吸氧、静脉用皮质类固醇激素、气道处理（包括气管插管）等治疗。

几乎所有抗菌药物，包括特治星[®]，都有发生伪膜性结肠炎的报告。任何抗生素诱导的伪膜性结肠炎可能表现为轻度至危及生命的严重、持续性腹泻。伪膜性结肠炎症状可在抗菌治疗期间或抗菌治疗之后出现。因此，使用抗菌药物后发生腹泻的患者应当注意考虑这一诊断。

抗菌药物治疗改变了结肠的正常菌群，可能使梭菌属过度生长。研究表明艰难梭菌产生的一种毒素是引起“抗生素相关结肠炎”的主要原因之一。

伪膜性结肠炎被确诊后，应当开始采取治疗措施。轻度患者只需停用抗生素即可，中重度患者需要考虑保持体液和电解质平衡，补充蛋白质，使用临床上对艰难梭菌结肠炎有效的抗菌药物治疗。

B. 注意事项

使用 β -内酰胺类抗生素（包括哌拉西林）治疗的部分患者可有出血表现。这些反应常与凝血试验(如凝血时间、血小板聚集和凝血酶原时间)异常有关，并多见于肾功能衰竭患者。如果有出血的表现，应当停用抗生素治疗（特治星[®]），并采取相应的治疗措施。

应留意在治疗过程中出现耐药菌株引起二重感染的可能性。如果出现这种情况，应当采取相应的措施。

和其他青霉素类一样，如果给予高剂量的本品时，患者可能会出现惊厥形式的神经系统并发症，特别是有肾功能损害的患者。

与其他抗生素制剂一样，使用本品可能会导致非敏感微生物过度生长，包括真菌。治疗期间应当对患者进行密切检测。一旦发生二重感染，应采取适当措施。

本品每克哌拉西林总共包含 64 mg (2.79mEq) 的钠，可引起患者钠总摄入量的增加。当需要限制盐摄入量的患者使用本品治疗时应考虑到这一点。钾储备低者或合并应用可降低血钾水平的药物（用细胞毒药物或利尿剂治疗）的患者可发生低钾血症，因此，建议此类患者定期测定水电解质水平。

和其他半合成青霉素类一样，哌拉西林的使用可使囊性纤维化患者发热和皮疹发生率升高。

肌酐清除率 ≤ 40 mL/min 的患者和透析患者（血液透析和连续非卧床腹膜透析[CAPD]），应当根据肾功能损害的程度调整静脉给药剂量。（见[用法用量]）。

在缺乏确诊或高度可疑细菌感染的证据或缺乏预防用药的指征下，处方给予哌拉西林和他唑巴坦可能不会使患者受益却增加耐药菌发生的风险。

本品治疗过程中可出现白细胞减少和中性粒细胞减少，尤其是疗程延长者。因此应该定期检查造血功能。

肾功能损害患者用药

肾功能损害或血液透析患者中，静脉内给药的剂量应根据肾功能受损的程度进行调整。

C. 患者须知

患者应该被告知包括本品在内的抗菌药物只能用来治疗细菌感染，而不能治疗病毒感染（如：感冒）当处方本品用于治疗细菌感染时，患者应该被告知虽然在治疗过程初期会感觉好转，但仍应按照说明用药。遗漏用药或没有完成整个疗程会导致：（1）减弱快速治疗的效力。（2）可能会增加细菌耐药性，使得将来本品或其他抗菌药物无法治疗。

D. 实验室检查

应当定期检查造血功能，特别是长期治疗（即 ≥ 21 天）的患者（见[不良反应]）。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

1. 妊娠

致畸作用—妊娠分类 B

哌拉西林/他唑巴坦

大鼠中进行的生殖研究在哌拉西林/他唑巴坦给药剂量达到按体表面积计算相当于人用每日最大推荐剂量(mg/m^2)时，未发现生育力损害的证据。动物研究显示，哌拉西林他唑巴坦复方制剂静脉给药未见致畸形，但在大鼠母体中毒剂量静脉或腹腔给药条件下显示生殖毒性。

小鼠和大鼠中进行的致畸胎作用研究在哌拉西林/他唑巴坦的给药剂量达到按体表面积计算相当于人用哌拉西林/他唑巴坦每日最大推荐剂量 (mg/m^2) 的 1-2 倍（小鼠）和 2-3 倍（大鼠）时，未发现对胎鼠有害的证据。

哌拉西林和他唑巴坦可以通过人的胎盘。妊娠妇女只有在预期获益超过对妊娠妇女和胎儿的可能危险时才考虑使用。

哌拉西林

小鼠和大鼠中进行的生殖研究和致畸胎作用研究在哌拉西林给药剂量达到按体表面积计算相当于人用每日最大推荐剂量 (mg/m^2) 的一半（小鼠）或相似水平（大鼠）时，没有发现生育力损害或对胎鼠有害的证据。

他唑巴坦

大鼠中进行的生殖研究在他唑巴坦给药剂量达到按体表面积计算相当于人用他唑巴坦每日最大推荐剂量 (mg/m^2) 的 3 倍时，没有发现生育力损害的证据。

小鼠和大鼠中进行的致畸胎作用研究在他唑巴坦给药剂量达到按体表面积计算相当于人用每日最大推荐剂量 (mg/m^2) 的 6 倍（小鼠）和 14 倍（大鼠）时，没有发现对胎鼠有害的证据。他唑巴坦可以通过大鼠胎盘。胎鼠中他唑巴坦浓度小于或等于母鼠血浆浓度的 10%。

但是孕妇中尚未进行过充分的、有良好对照的哌拉西林/他唑巴坦、哌拉西林或他唑巴坦单用的研究。因为动物生殖研究并不能完全预测人类的反应，所以本品只有在明确需要的时候才能在妊娠期使用。

2. 哺乳期母亲

哌拉西林在人乳中低浓度分泌，人乳中的他唑巴坦浓度尚未进行研究。特治星[®]应当慎用于哺乳期母亲。哺乳妇女只有在预期获益超过哺乳妇女及其婴儿可能受到的风险时才考虑使用。

[儿童用药]

已经有在成人及儿童患者中进行的药代动力学和对照临床研究的证据支持特治星[®]用于 2 个月或以上的患有阑尾炎和/或腹膜炎的儿童患者。其中包括一项前瞻性的、随机、对比、开放的临床

研究, 有 542 名 2~12 岁患有复杂性腹腔内感染的儿童患者, 其中 273 名患者接受了特治星[®]。在 2 个月以下的儿童患者中的安全性及疗效尚未确立 (见[药代动力学]和[用法用量])。

对肾功能损害的儿童患者, 特治星[®]尚无推荐剂量。

[老年用药]

65 岁以上的患者不会单纯因为年龄的原因而使发生不良反应的危险性升高。但肾功能不全情况下, 应当调整给药剂量。(见[用法用量])。

总体上, 老年患者的剂量选择应当慎重, 往往需要从给药剂量范围的低限开始, 这是由于老年人的肝脏、肾脏和心脏功能降低的比例较高, 存在合并症和合用其他药物的情况较多见。

本品合剂中每克哌拉西林含 64 mg (2.79 mEq) 钠。按常规推荐剂量给药, 患者每天摄入的钠为 768~1024mg/d (33.5~44.6 mEq)。对于钠负荷过多的老年人群, 其利钠反应可能比较迟钝, 这对于充血性心衰等疾病具有重要的临床意义。

本品大部分经肾脏排泄, 肾功能损害患者使用本品发生中毒反应的危险性较高。因为老年人肾功能减退的可能性较大, 选择剂量时需要慎重, 监测肾功能有助于选择合理的剂量。

[药物相互作用]

1. 氨基糖苷类

β -内酰胺类药物体外与氨基糖苷类混合可引起氨基糖苷类的大幅度失活。然而, 在适当的稀释液和特定的浓度条件下, 瓶装的含 EDTA 的特治星可通过 Y 型管与阿米卡星或庆大霉素同时滴注。但含 EDTA 的特治星不能与妥布霉素通过 Y 型管同时给药。

已经认识到青霉素类药物对氨基糖苷类有灭活作用。据推测形成了青霉素-氨基糖苷类复合物, 这些复合物对细菌没有抗菌活性, 毒性不明。肾功能正常和轻至中度肾功能损害患者本品与妥布霉素相继应用表明适当地降低了妥布霉素的血清浓度, 但并不显著影响妥布霉素的药代动力学。当需要进行血液透析的终末期肾病患者, 联合应用氨基糖苷类与哌拉西林时, 氨基糖苷类药物 (尤其是妥布霉素) 的浓度可能显著改变而应该进行监测。由于氨基糖苷类药物对被哌拉西林灭活的易感性不一致, 因此在那些联合应用哌拉西林和氨基糖苷类药物的患者中, 应仔细考虑氨基糖苷类药物的选择。

2. 丙磺舒

与其他青霉素类相似, 特治星[®]与丙磺舒合并应用可使哌拉西林和他唑巴坦的半衰期延长 (哌拉西林的半衰期延长 21%, 他唑巴坦的半衰期延长 71%)、肾脏清除率降低。然而两药的血浆峰浓度均未受影响。

3. 万古霉素

未发现特治星[®]和万古霉素存在药代动力学相互作用。

4. 口服抗凝药物

本品与肝素、口服抗凝药物或其他可能会影响凝血系统包括血小板功能的药物合用期间, 应当更频繁地进行适当的凝血检验并定期监测。

5. 非去极化肌松药

哌拉西林与维库溴铵合用可延长维库溴铵对神经肌肉的阻滞作用。特治星[®]与维库溴铵合用也会出现同样的现象。由于作用机制相似, 任何非去极化肌松药产生的神经肌肉阻滞作用在合用哌拉西林时都可能被延长。(见维库溴铵的说明书)。

6. 甲氨蝶呤

有限的资料提示甲氨蝶呤与哌拉西林同时给药时，由于竞争肾脏分泌，哌拉西林可降低甲氨蝶呤的排泄。他唑巴坦对甲氨蝶呤消除的影响尚未进行评价。如果需要两者合用，应当监测甲氨蝶呤的血清浓度，以避免药物中毒，注意经常监测是否有甲氨蝶呤中毒的症状和体征。

7. 实验室和其他诊断检查的相互作用

和其他青霉素类一样，特治星[®]用药后可能会导致铜还原法（CLINITEST[®]）尿糖试验结果假阳性，所以建议应用酶促葡萄糖氧化反应（如 DIASTIX[®] 或 TES-TAPE[®]）测定尿糖。

有研究发现，特治星[®]注射剂治疗的患者经伯乐实验室（Bio-Rad Laboratory）的 Platelia 曲菌 EIA 试验检测出现阳性结果，但后来发现患者并非曲菌感染。有报道伯乐实验室的 Platelia 曲菌 EIA 试验检测法与非曲菌多糖和聚呋喃糖之间有交叉反应。

因此，特治星[®]治疗的患者如果出现阳性检测结果时应当慎重解释，并采用其他诊断方法加以证实。

[药物过量]

症状

已经有上市后特治星[®]用药过量的报告。过量后大多数的事件包括恶心、呕吐和腹泻，常规推荐剂量用药的情况下也会发生这些事件。如果静脉给药剂量超过推荐的常用剂量（特别是有肾功能衰竭患者），患者可能出现神经肌肉兴奋性升高或惊厥。

治疗

应当根据患者的临床表现采取支持治疗和对症治疗。

尚无特异性解毒剂。哌拉西林或他唑巴坦血清浓度过高时可通过血液透析降低血药浓度。特治星[®]单剂 3.375 g 给药后，血液透析清除的哌拉西林和他唑巴坦分别约相当于给药剂量中哌拉西林和他唑巴坦成份的 31% 和 39%（见[用法用量]）。

[药理毒理]

1. 药理

哌拉西林是一种广谱半合成青霉素，对于许多革兰阳性和革兰阴性的需氧菌及厌氧菌具有抗菌活性，它通过抑制细菌的隔膜和细胞壁的合成发挥杀菌作用。他唑巴坦又名三氮甲基青霉素，它是多种 β -内酰胺酶的强效抑制剂。 β -内酰胺酶包括质粒和染色体介导的一些酶，常可引起细菌对青霉素类以及包括第三代头孢菌素在内的头孢菌素类药物的耐药。在特治星配方中由于他唑巴坦的存在，增强并扩展了哌拉西林的抗菌谱，使之对许多原先对哌拉西林以及其它 β -内酰胺抗生素耐药的产 β -内酰胺酶细菌有效。这样，特治星复方制剂就具备了广谱抗生素以及 β -内酰胺酶抑制剂的双重特征。

微生物学

哌拉西林/他唑巴坦对哌拉西林敏感的微生物以及对哌拉西林耐药的产 β -内酰胺酶的微生物均有高度抗菌活性。

革兰阴性菌，包括产 β -内酰胺酶和不产 β -内酰胺酶的菌株，如大肠杆菌、柠檬酸杆菌属（包括法氏柠檬酸杆菌，布氏柠檬酸杆菌）、克雷伯杆菌属（包括产酸克雷伯杆菌、肺炎克雷伯杆菌）、肠杆菌属（包括阴沟肠杆菌、产气肠杆菌）、普通变形杆菌、奇异变形杆菌、雷氏普罗维登斯菌、斯氏普罗维登斯菌、类志贺邻单孢菌、摩氏摩根菌、沙雷菌属（包括粘质沙雷菌、液化沙雷菌）、沙门菌属、志贺菌属、绿脓杆菌和其他假单孢菌属（包括洋葱假单孢菌、荧光假单孢菌）、嗜麦芽

黄单孢菌、淋病奈瑟球菌、脑膜炎奈瑟氏球菌、莫拉菌属（包括卡他布兰汉菌）、不动杆菌属、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、多杀巴斯德氏菌、耶尔森菌属、弯曲杆菌属、阴道加德纳菌。

体外研究表明，哌拉西林/他唑巴坦与氨基糖苷类抗生素对具有多重耐药性的绿脓杆菌有协同活性。

革兰阳性细菌：包括产 β -内酰胺酶和不产 β -内酰胺酶的细菌，如链球菌属（肺炎链球菌、酿脓性链球菌、牛链球菌、无乳链球菌、C 型、G 型草绿色链球菌）、肠球菌（粪肠球菌、屎肠球菌）、金黄色葡萄球菌（对甲氧西林不耐药的金黄色葡萄球菌）、腐生葡萄球菌、表皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）、棒状杆菌属、单核细胞增生性李斯特菌、奴卡菌属。

厌氧菌：包括产 β -内酰胺酶和不产 β -内酰胺酶的厌氧菌，如：拟杆菌属（包括双路拟杆菌、解糖胺杆菌、多毛拟杆菌、产黑色素拟杆菌、口腔拟杆菌）。拟杆菌属脆弱拟杆菌族（包括脆弱拟杆菌、脆弱拟杆菌普通种、脆弱拟杆菌吉氏种、脆弱拟杆菌卵形种、脆弱拟杆菌多形种、脆弱拟杆菌单形种、脆弱拟杆菌不解糖种）。还有，消化链球菌属、梭杆菌属、真杆菌族、梭状芽胞杆菌属（包括难辨梭状芽胞杆菌、产气荚膜梭状杆菌），费氏（韦荣）球菌属以及放线菌属。

药敏试验方法

和所有其他抗菌药物的推荐意见一样，应当定期向医生提供体外药敏试验结果的报告，介绍院内和社区获得性病原菌的药敏概况。这些报告有助于医生选择最有效的抗菌药物。

稀释法：

采用定量方法测定抗菌药物的最低抑菌浓度（MICs），根据这些 MICs 可以估计细菌对抗菌药物的敏感性。MICs 的测定应当采用标准化操作，标准化的方法要采用稀释法（肉汤稀释法或琼脂稀释法）或者类似的方法，标准化的接种菌量和标准化的哌拉西林和他唑巴坦粉剂浓度，MIC 值应当用连续稀释的哌拉西林浓度和固定浓度 4 μ g/mL 的他唑巴坦联合来测定。得到的 MIC 值应当根据表 1 中的标准来判读。

扩散法：

通过测量抑菌圈直径的定量方法也可以获得可重复的细菌对抗菌药物的药敏结果。此类标准化方法之一，需要使用标准的接种菌液浓度，这种方法使用浸有 100 μ g 哌拉西林和 10 μ g 他唑巴坦的纸片来测定细菌对哌拉西林/他唑巴坦的敏感性。纸片扩散法的判断标准见表 1。

厌氧菌药敏试验方法：

对于厌氧菌，可以用参考的琼脂稀释法测定细菌对哌拉西林/他唑巴坦的敏感性。

表 1. 哌拉西林/他唑巴坦药敏试验标准

病原菌	药敏试验结果判断标准					
	最低抑菌浓度 (MIC, μ g/mL)			纸片扩散法 (抑菌圈直径, mm)		
	S	I	R	S	I	R
肠杆菌科细菌和鲍曼不动杆菌	≤ 16	32-64	≥ 128	≥ 21	18-20	≤ 17
流感嗜血杆菌 ^a	≤ 1	-	≥ 2	-	-	-
铜绿假单胞菌	≤ 64	-	≥ 128	≥ 18	-	≤ 17
金黄色葡萄球菌	≤ 8	-	≥ 16	≥ 20	-	≤ 19
脆弱拟杆菌组	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

^a:流感嗜血杆菌的解释标准仅适用于采用嗜血杆菌药敏试验培养基，直接菌落悬液接种，在 35 $^{\circ}$ C 自然空气环境中培养 20-24 小时所得结果的判读。

报告为 S (“敏感”)表示病原菌能被血液中常规给药所达浓度的抗菌药物所抑制。报告为 I (“中介”)提示结果可疑, 如果细菌对其他临床备选的药物也不是完全敏感, 则需要重复试验。这一分类意味着, 在药物生理性浓集部位感染或可高剂量给药情况下, 可适用于临床治疗。这一分类也提供了一个缓冲范围, 以防止细微的、未得到控制的技术因素引起结果判定上大的误差。报告 R (“耐药”)表示病原菌不能被血液中常规给药所达浓度的抗菌药物所抑制, 应该考虑选用其他药物治疗。

质量控制

标准化的药敏试验方法需要采用质量控制菌株, 以控制试验操作技术方面的问题。标准的哌拉西林/他唑巴坦粉剂应当达到表 2 所注的数值范围。质控菌是特异菌株, 具有与耐药机制及其基因表达有关的内在生物学特性。这些用于微生物学质量控制的特殊菌株没有临床意义。

表 2. 验证药敏试验结果时可接受的哌拉西林/他唑巴坦质控范围

质控菌株	可接受的质控范围	
	最低抑菌浓度范围 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	纸片扩散法抑菌圈直径范围 (mm)
大肠埃希菌 ATCC 25922	1 - 4	24 - 30
大肠埃希菌 ATCC 35218	0.5 - 2	24 - 30
铜绿假单胞菌 ATCC 27853	1 - 8	25 - 33
流感嗜血杆菌 ^a ATCC 49247	0.06 - 0.5	-
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	0.25 - 2	-
金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	-	27 - 36
脆弱拟杆菌 ATCC 25285	0.12 - 0.5	-
多形拟杆菌 ATCC 29741	4 - 16	-

^a: 流感嗜血杆菌的质量控制范围仅适用于采用嗜血杆菌药敏试验培养基, 直接菌落悬液接种, 在 35°C 自然空气环境中培养 20-24 小时所得结果的判读。

2. 毒理

致癌、致突变和对生殖能力的影响

哌拉西林/他唑巴坦、哌拉西林或他唑巴坦尚未在动物中进行长期的致癌作用研究。

哌拉西林/他唑巴坦

哌拉西林/他唑巴坦在微生物致突变试验中浓度高达 14.84/1.86 μg /平板时结果为阴性。哌拉西林/他唑巴坦在非程序 DNA 合成试验(UDS)中浓度高达 5689/711 $\mu\text{g/mL}$ 时结果为阴性。哌拉西林/他唑巴坦在哺乳动物点突变 (中国仓鼠卵巢细胞 HPRT) 实验中浓度高达 8000/1000 $\mu\text{g/mL}$ 时结果为阴性。哌拉西林/他唑巴坦在哺乳动物细胞 (BALB/c-3T3) 转化实验中浓度高达 8/1 $\mu\text{g/mL}$ 时结果为阴性。体内实验中, 哌拉西林/他唑巴坦静脉给药剂量达到 1500/187.5 mg/kg 时不诱导大鼠的染色体畸变, 该剂量相当于以体表面积计算的人用每日最大推荐剂量 (mg/m^2)。

哌拉西林

哌拉西林在微生物致突变实验中, 浓度高达 50 μg /平板时结果为阴性。在浓度达到 200 μg /纸片的哌拉西林作用下, 未发现细菌的 DNA 损伤 (Rec 实验)。哌拉西林在 UDS 实验中, 浓度达到 10,000 $\mu\text{g/mL}$ 时结果为阴性。哺乳动物点突变实验 (小鼠淋巴瘤细胞) 中, 哌拉西林浓度 ≥ 2500 $\mu\text{g/mL}$ 时结果为阳性。哌拉西林在细胞 (BALB/c-3T3) 转化实验中, 浓度达到 3000 $\mu\text{g/mL}$ 时结果为阴性。体内实验中, 哌拉西林静脉给药剂量达到 2000 mg/kg/d 时不诱导小鼠的染色体畸变, 剂量达到 1500 mg/kg/d 时不诱导大鼠的染色体畸变。小鼠的剂量按体表面积计算相当于人用每日最大

推荐剂量(mg/m²)的一半,大鼠的剂量按体表面积计算与人用每日最大推荐剂量(mg/m²)相似。另外一项体内实验中,大鼠静脉用哌拉西林剂量达到 2000 mg/kg/d 时没有显性致死作用,该给药剂量按体表面积计算与人用每日最大推荐剂量(mg/m²)相似。小鼠静脉用哌拉西林剂量达到 2000 mg/kg/d (该给药剂量按体表面积计算相当于人用每日最大推荐剂量[mg/m²]的一半)时,这些实验动物的尿液在微生物致突变试验中没有致突变作用。往哌拉西林静脉给药剂量达到 2000 mg/kg/d 的小鼠腹腔内注入细菌,未发现细菌的突变率升高。

他唑巴坦

他唑巴坦在微生物致突变实验中浓度高达 333 µg/平板时结果为阴性。他唑巴坦在 UDS 实验中浓度高达 2000 µg/mL 时结果为阴性。他唑巴坦在哺乳动物点突变实验(中国仓鼠卵巢细胞 HPRT)中浓度高达 5000 µg/mL 时结果为阴性。另一项哺乳动物点突变实验(小鼠淋巴瘤细胞)中,他唑巴坦浓度 ≥ 3000 µg/mL 时结果为阳性。他唑巴坦在细胞(BALB/c-3T3)转化实验中浓度高达 900µg/mL 时结果为阴性。另一项体外细胞遗传学实验(中国仓鼠肺细胞)中,他唑巴坦浓度高达 3000 µg/mL 时结果为阴性。体内实验中,他唑巴坦静脉给药剂量达到 5000 mg/kg 时不诱导大鼠的染色体畸变,该剂量相当于按体表面积计算人用每日最大推荐剂量(mg/m²)的 23 倍。

生殖毒性

在胚胎-胎儿发育研究中,未发现他唑巴坦或哌拉西林/他唑巴坦复方制剂静脉给药存在致畸形,但在大鼠母体中毒剂量条件下胎鼠体重轻微降低。

在母体中毒剂量水平,哌拉西林/他唑巴坦腹腔给药与窝仔数轻微减少和轻微骨骼异常发生率升高(骨化延迟)有关。在有母体毒性的同时,还伴发围产期和产后发育受损(幼仔体重下降,死胎增加,幼仔死亡率升高)。

对生殖能力的影响

在对小鼠的生殖研究中,未发现他唑巴坦或哌拉西林/他唑巴坦复方制剂在腹腔给药时存在生殖能力损害。

[药代动力学]

成人

本品静脉滴注结束后哌拉西林和他唑巴坦迅速达血浆峰浓度。本品滴注结束后 30 分钟哌拉西林达血浆峰浓度,与单独使用相同剂量的哌拉西林的血浆峰浓度相似,本品(哌拉西林/他唑巴坦) 2.25 g 和 4.5g 用药后的哌拉西林平均血浆峰浓度分别约为 134 和 298 µg/mL。他唑巴坦相应的平均血浆峰浓度分别为 15 和 34 µg/mL。

本品 2.25g 或 4.5g 每 6 小时 1 次,每次 30 分钟静脉滴注后的哌拉西林和他唑巴坦稳态血浆浓度与首剂用药后的浓度没有差别。本品每 6 小时 1 次,每次 30 分钟静脉滴注后的稳态血浆浓度数据见表 3。

健康受试者单剂或多剂使用特治星后,哌拉西林和他唑巴坦的血浆半衰期范围为 0.7-1.2 小时,不受剂量和静脉滴注时间的影响。

哌拉西林被代谢为有微弱微生物学活性的去乙酰代谢产物,他唑巴坦则被代谢为一种没有药理学活性和抗菌活性的代谢产物。哌拉西林和他唑巴坦均通过肾小球滤过和肾小管分泌,经肾脏排泄。哌拉西林给药剂量的 68%以原形药通过尿液快速排出。他唑巴坦及其代谢产物主要经肾脏清除,其中给药剂量的 80%以原形药物排出,其余部分为单一的代谢产物。哌拉西林、他唑巴坦和去乙酰哌拉西林亦从胆汁排泄。

哌拉西林和他唑巴坦约 30%与血浆蛋白结合,哌拉西林和他唑巴坦的蛋白结合率均不受其他化合物的影响,他唑巴坦代谢产物的蛋白结合率可以忽略不计。

特治星®在肠粘膜、胆囊、肺、女性生殖器官（子宫、卵巢和输卵管）、组织间液和胆汁等组织和体液中的分布广泛，平均组织浓度一般为血浆浓度的 50%~100%。哌拉西林和他唑巴坦与其他青霉素类一样，在脑膜无炎症者的脑脊液中分布较少。

肾功能损害的患者单剂使用哌拉西林/他唑巴坦后，哌拉西林和他唑巴坦的半衰期随肌酐清除率的降低而延长。肌酐清除率低于 20 mL/min 的患者与肾功能正常者相比，哌拉西林的半衰期延长 2 倍，他唑巴坦的半衰期延长 4 倍。按常规推荐剂量使用本品（哌拉西林和他唑巴坦）治疗的患者在肌酐清除率低于 40 mL/min 时，建议调整本品的剂量（见治疗肾功能不全患者的特殊建议中的[用法用量]）。

血液透析可以清除哌拉西林/他唑巴坦给药剂量的 30%-40%，另有 5%的他唑巴坦以其代谢产物的形式被清除。腹膜透析分别可清除哌拉西林给药剂量的约 6%和他唑巴坦给药剂量的约 21%，最多可有 16%的他唑巴坦以其代谢产物的形式被清除。对于血液透析患者给药剂量的推荐意见详见[用法用量]。

肝硬化患者与健康受试者相比，哌拉西林和他唑巴坦的半衰期分别延长约 25%和 18%，但是肝硬化患者并不需要因此调整本品的剂量。

表 3. 成年人哌拉西林/他唑巴坦每 6 小时 1 次，每次 30 分钟静脉滴注后的平均稳态血浆浓度
哌拉西林

		血浆浓度**(µg/mL)						AUC** (µg·h/mL)
哌拉西林/他唑巴坦剂量 ^a	可评价例数	30 分钟	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	6 小时	AUC ₀₋₆
2.25 g	8	134(14)	57 (14)	17.1(23)	5.2 (32)	2.5 (35)	0.9(14) ^b	131 (14)
4.5 g	8	298(14)	141(19)	46.6(28)	16.4(29)	6.9 (29)	1.4 (30)	322 (16)

他唑巴坦

		血浆浓度**(µg/mL)						AUC** (µg·h/mL)
哌拉西林/他唑巴坦剂量 ^a	可评价例数	30 分钟	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	6 小时	AUC ₀₋₆
2.25 g	8	14.8(14)	7.2 (22)	2.6(30)	1.1(35)	0.7 (6) ^c	<0.5	16.0(21)
4.5 g	8	33.8(15)	17.3(16)	6.8(24)	2.8(25)	1.3 (30)	<0.5	39.8(15)

** 括号中的数字为变异系数 (CV%)。

^a: 哌拉西林和他唑巴坦合剂。

^b: N = 4

^c: N = 3

儿童

在 2 个月和以上的儿童患者中，对哌拉西林和他唑巴坦的药代动力学进行了研究。与较大儿童和成人相比，两个化合物在较小儿童的清除较慢。

在一项人群药代动力学分析中，预计 9 个月到 12 岁患者的清除率与成人相当，人群均值（标

准误)为 5.64 (0.34) mL/min/kg。2-9 个月的儿童患者的哌拉西林清除率预计为这一均值的 80%。在 2 个月以下的患者中,与年长的儿童相比,哌拉西林清除得较慢;然而,数据不足以进行剂量推荐。哌拉西林分布体积的均值(标准误)为 0.243 (0.011) L/kg,与年龄无关。

[贮藏]

遮光、密闭,在凉暗避光并不超过 20℃干燥处保存

[包装]

玻璃瓶装,1 支/盒

[有效期]

36 个月

[执行标准]

进口药品注册标准: JX20100198

[批准文号]

进口药品大包装注册证号: H20110100

进口药品小包装注册证号: H20100809

分包装批准文号: 国药准字 J20110021

[生产企业]

企业名称: Wyeth Lederle SPA

生产地址: Via Franco Gorgone, Industrial Area, 95100—Catania, Italy

分包装企业: 惠氏制药有限公司

分包装地址: 江苏省苏州市宝带西路 4 号

邮政编码: 215218

电话号码: 0512-66055666

传真号码: 0512-65258877

网址: www.wyeth.com.cn

CDS 18.0