

核准日期：2008年11月04日
 修改日期：2010年11月02日
 修改日期：2022年03月28日

注射用比阿培南说明书

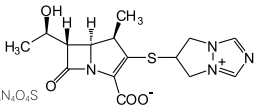
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用比阿培南
 商品名称：天册
 英文名称：Biapenem for Injection
 汉语拼音：Zhusheyong Bi'apeinan

【成份】

本品主要成份为比阿培南。
 化学名称：(-)-6-[[[4R,5S,6S]-2-羧基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-3-基]硫基]-6,7-二氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,2,4]三唑-4-羧内盐。
 化学结构式：



分子式：C₁₅H₁₈N₄O₄S
 分子量：350.39

【性状】

本品为白色至微黄色结晶性粉末。

【适应症】

对本品敏感的菌属（种）有：葡萄球菌属、链球菌属（包括肺炎球菌）、肠球菌属（屎肠球菌除外）、莫拉菌属、大肠埃希菌、克雷白菌属、柠檬酸杆菌属、杆菌属、沙雷菌属、变形杆菌属、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、放线菌属、消化链球菌属、拟杆菌属、普氏菌属、梭菌属等。

本品适用于治疗由敏感细菌所引起的败血症、肺炎、肺部脓肿、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、难治性膀胱炎、肾盂肾炎、腹膜炎和盆腔炎。

【规格】

0.3g

【用法用量】

1、剂量与给药方法

通常，成人每日0.6g，分2次静脉滴注，每次滴注30~60分钟。可根据患者年龄、病情程度适当增减给药剂量，但每日最大剂量不得超过1.2g。

2、配制方法及用药时注意

使用时，每0.3g比阿培南溶解于100ml生理盐水或葡萄糖注射液或静脉滴注。注射用水溶液必须是等张溶液。

本品仅供静脉滴注给药。

本品用生理盐水溶解后应尽快使用。室温条件下，本品溶解后应在6小时内静脉滴注完毕。冷藏条件（8℃），本品应在24小时内静脉滴注完毕。

另外，与含有L-半胱氨酸及L-胱氨酸的氨基酸制剂配合时，比阿培南的滴定度会降低，所以不宜配合。

在使用本制剂时，为减少耐药菌的产生，保证比阿培南及其他抗菌药物的有效性，比阿培南只用于治疗已证明或高度怀疑由敏感细菌引起的感染，并且选用最必要的治疗持续时间。在选择或修改抗菌药物治疗方案时，应考虑细菌培养和药敏试验的结果。如果没有这些试验的数据做参考，则应根据当地流行病学和病原菌敏感性进行经验性治疗。

在治疗前应进行细菌培养和药敏试验以分离并鉴定感染病原菌，确定其对比阿培南的敏感性。在获得以上检验结果之前可以先使用比阿培南进行治疗，得到检验结果之后再选择适当的治疗方法。

重度肾功能障碍患者，在减少给药剂量与延长给药间隔的同时，尚应在用药期间密切观察患者状态。

血液透析患者最好每日1次给药。

【不良反应】

1、本品临床试验时观察到的不良反应和增加药效时的不良反应概况

在报告的本制剂2348例不良反应中，64例（2.7%）的不良反应用到确认。其主要表现为皮疹（1.0%）、痢疾（包含软便）（0.7%）等。另外，临床检验结果异常的2287例中，304例（13.3%）中522件得到确认，其主要表现为丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高144例、天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高93例、嗜酸性粒细胞增多77例等。

2、本品上市后截止2011年12月的不良反应概况

在上市后使用结果调查1700例中，发现208例（12.2%）发生了不良反应（包括临床检查值异常），其主要表现为肝功能损伤77件（4.5%）、ALT升高45件（2.6%）、AST升高40件（2.4%）、碱性磷酸酶（ALP）升高13件（0.8%）、乳酸脱氢酶（LDH）升高12件（0.7%）等。

3、本品严重不良反应

1) 休克（不足0.1%）、过敏症状（频率不详）

由于会出现休克、过敏症状等，在给药时需仔细观察。如出现不适感、口内异常感、喘息、眩晕、便秘、耳鸣、发汗等，应中止给药，采取适当的处置。

2) 间质性肺炎（0.1~5%以下）

由于会出现间质性肺炎，在给药时需仔细观察。如出现发热、咳嗽、工作时气喘或呼吸困难等，应尽快进行胸部X光检查。当怀疑为间质性肺炎时，应中止给药，采取给予肾上腺皮质激素等应急措施。

另外，有碳青霉烯类引起PIE症候群出现的报告。

3) 伴有痢疾、血便的伪膜性大肠炎等重度大肠炎（频率不详）

由于会出现伴有痢疾、血便等重度大肠炎（伪膜性大肠炎等），给药时应仔细观察。出现异常时应立即中止给药，采取相应的措施。

4) 痉挛、意识障碍（频率不详）

由于会出现痉挛、意识障碍等中枢神经症状，给药时应仔细观察。出现异常时应立即中止给药，采取相应的措施。特别是容易出现肾功能障碍和中枢神经障碍的患者，给药时应特别注意。

5) 伴有AST、ALT、γ-谷氨酰转肽酶（γ-GTP）、ALP显著升高的肝功能障碍、黄疸（0.1~5%以下）

由于有伴随AST、ALT、γ-GTP、ALP显著升高的肝功能障碍、黄疸的出现，需定期进行检查和观察。出现异常时应立即中止给药，采取相应的措施。

6) 急性肾衰竭等严重肾功能障碍（0.1%以下）

由于有急性肾衰竭等严重肾功能障碍的出现，需定期进行检查和观察。出现异常时应立即中止给药，采取相应的措施。

7) 粒细胞缺乏症、全血细胞减少症、白血球减少、血小板减少（全部频率不详）

由于有粒细胞缺乏症、全血细胞减少症、白血球减少、血小板减少的出现，需定期进行观察。出现异常时应立即中止给药，采取相应的措施。

4、同类药物的严重不良反应

1) 皮肤粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮坏死症（Lyell症候群）

其它的碳青霉烯类抗生素有可能导致皮肤粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮坏死症（Lyell症候群），给药时需仔细观察。如出现发热、红斑、瘙痒、眼充血、口内炎等异常时应立即中止给药，采取相应的措施。

2) 溶血性贫血

其它的碳青霉烯类抗生素有可能导致溶血性贫血，给药时需仔细观察。如出现异常时应立即中止给药，采取相应的措施。

3) 血栓性静脉炎

其它的碳青霉烯类抗生素有可能导致血栓性静脉炎，给药时需仔细观察。如出现异常时应立即中止给药，采取相应的措施。

4) PIE综合征

其它的碳青霉烯类抗生素会引起PIE综合征，因此需充分进行观察。如发生异常时停止给药，施以适当的处置措施。

5) 暴发性肝功能衰竭

其它的碳青霉烯类抗生素会引起暴发性肝功能衰竭，因此需充分进行观察。如发生异常时停止给药，施以适当的处置措施。

5、本品其他不良反应

本品尚可见下述不良反应，需要根据症状和体征采取相应的措施。

发生部位	不良反应发生频率		
	0.1%~5%	<0.1%	频度不清
过敏症 ¹⁾	皮疹、瘙痒	荨麻疹	
血液 ²⁾	嗜酸性粒细胞增多、嗜中性粒细胞增多、血小板增多、红细胞减少、红细胞容积减少、嗜中性粒细胞增多、血色素降低、淋巴细胞增多、单核细胞增多	凝血酶原时间延长	
肝脏 ¹⁾²⁾	ALT、AST、γ-GTP、ALP、LAP、LDH、胆红素升高		
肾脏 ¹⁾²⁾	BUN上升、血清肌酐升高	NAG上升、尿β2-微球蛋白上升、蛋白尿	
消化器官	血清淀粉酶升高、腹泻、呕气	腹痛、呕吐、食欲不振	
呼吸器官		喘息发作	
精神神经系统		麻木	
菌群失调			口腔炎、念珠菌病
维生素缺乏症			维生素K缺乏症状（低凝血酶原血症、出血倾向等）、维生素B缺乏症（舌炎、口腔炎、食欲不振、神经炎等）
其他	高钙血症、发热	头痛、胸痛、精神不振	

注1：如出现症状，应停止给药，并采取适当的措施。

注2：应密切观察，如出现症状，应停止给药，并采取适当的措施。

【禁忌】

1、对本品成份既往有休克史者禁用；

2、正在服用丙戊酸、丙戊酸钠类药物的患者禁用（有可能导致癫痫的再次发作）。

3、对本品成份既往有过敏史者禁用。

【注意事项】

1、以下患者慎重给药

1) 对碳青霉烯类、青霉素类及头孢菌素类抗生素药物有过敏史的患者;

2) 本人或直系亲属有易发支气管哮喘、皮疹、荨麻疹等过敏体质的患者;

3) 严重肾功能不全的患者(容易引起痉挛、意识障碍等中枢神经系统障碍);

4) 老年患者;

5) 进食困难或正接受非口服营养剂的患者、全身状态恶化的患者(可能引起维生素K缺乏症状);

6) 有癫痫病史或中枢神经系统障碍患者慎用(容易引起痉挛、意识障碍等中枢神经系统障碍);

7) 心脏、循环系统障碍的患者(存在引起循环血量增多,增加心脏负担,使症状加重的隐患);

8) 肾功能障碍的患者(水分、氯化钠的过量可能会引起症状恶化)。

2、重点注意事项

对于本品导致的休克、过敏反应等没有可预见的方法,所以使用前应首先执行以下措施:

1) 使用前应充分了解患者既往史,务必确认是否有抗生素药物过敏史;

2) 在药物使用时,必须有对于产生休克等症处理的急救措施;

3) 药物开始使用至结束,要让患者保持安静状态,密切观察,特别是开始使用阶段。

3、对于临床检查结果的说明

1) 除尿潜血反应外,应注意在应用班氏试剂、斐林试剂以及试纸法检测尿糖时可能出现假阳性结果。

2) 应注意直接库姆斯试验有时呈现阳性结果。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1、本品妊娠期间给药的安全性尚未确定。对于妊娠或有妊娠可能性的妇女,应该在判定治疗的获益大于危险的情况下,才可以使用本品。

2、不推荐哺乳期妇女使用本品。如必须使用本品,则应停止哺乳。动物实验(大鼠)结果表明,本品可进入乳汁中。

【儿童用药】

本品对于低出生体重儿、新生儿、婴儿、幼儿或儿童的安全性尚未确定。

【老年用药】

1、应在密切观察下慎重给药,关注剂量和用药间隔,并应注意观察患者的状态。

2、老年患者多数生理功能低下,易出现不良反应。

3、老年患者易出现由维生素K缺乏引起的出血倾向。

【药物相互作用】

本品与丙戊酸、丙戊酸钠等合用时,可降低丙戊酸血药浓度,可能导致癫痫发作。因此本品禁与丙戊酸、丙戊酸钠类药物合用。

【药物过量】

未见有关本品人体过量使用的报道。如发现患者过量使用本品,可采用常规的监护及对症治疗。

【药理毒理】

药理作用

比阿培南为碳青霉烯类抗生素,通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥抗菌作用,对革兰阳性、革兰阴性的需氧和厌氧菌有广谱抗菌活性。比阿培南对人肾脱氢肽酶-I(DHP-I)稳定,可单独给药而不需与DHP-I抑制剂合用。

毒理研究

遗传毒性

比阿培南的Ames试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠妊娠前和妊娠初期静脉注射比阿培南300mg/kg/天,出现摄食量减少、体重下降等毒性反应,但对其生育力未见影响。妊娠大鼠器官发生期静脉注射比阿培南300mg/kg/天,导致F1代胎仔体重降低,但对胎仔未见致死效应和致畸作用。围产期毒性试验中,100 mg/kg/天及以上剂量组的F1代雌鼠在6周龄检查时见阴道张开延迟;但在10周龄时,未见生殖功能有异常变化。比阿培南对F2代胎仔和仔鼠均无明显影响。

其他毒性

大鼠和犬连续3个月静脉注射比阿培南,主要毒性反应为粪便异常,出现稀便、水样便、粘液便等。大鼠静脉注射比阿培南600mg/kg/天,肾小管上皮细胞出现轻度水肿;脾脏和盲肠肿大,但未见病理学改变。

【药代动力学】

文献报道的本品药代动力学情况如下:

1、血药浓度

图1所示为健康成人(5例)在单次静脉滴注比阿培南,滴注时间为60分钟,剂量分别为150mg、300mg及600mg时血浆中的药物浓度,呈剂量依赖性。重复滴注给药时体内动态与单剂量静滴给药大致相同,未发现有蓄积性。

多次静脉滴注时,药代学与单次基本相同,没有发现蓄积性。
($\mu\text{g}/\text{mL}$)

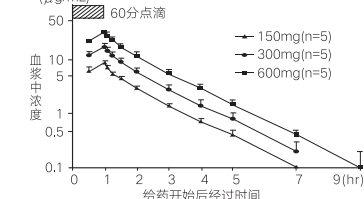


图1 健康成人单次静脉滴注后的血药浓度

表1 健康成人单次静脉注射比阿培南的药代动力学参数 (Mean±SD, n=5)

剂量	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
150mg	8.8±0.9	0.97±0.06	14.7±0.8
300mg	17.3±2.1	1.03±0.10	29.2±4.8
600mg	32.4±2.3	1.04±0.07	55.4±6.0

2、体内分布

健康成人30分钟或60分钟单次静脉滴注比阿培南300mg,盆腔液中药物最高浓度为9.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。用药6小时后痰液中浓度为0.1~2.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。

3、代谢

健康成人(5例)在单次静脉滴注150mg、300mg及600mg比阿培南,或300mg、600mg多次静脉滴注后,血浆中均未检出代谢物。在尿液中有9.7~23.4%作为代谢物被排出,且代谢物无抑菌活性。

4、排泄

健康成人(5例)在60分钟单次静脉滴注150mg、300mg及600mg比阿培南后,0~2小时平均尿中药物浓度分别为325.5、584.8及1105.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$,给药8~12小时后尿中药物浓度分别为2.4、4.7及21.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,且0~12小时比阿培南累积尿中排泄率分别为62.1%、63.4%及64.0%。

5、肾功能损伤患者给药后的血药浓度

1) 肾功能损伤患者(3例)60分钟单次静脉滴注300mg比阿培南时,随着肾功能的下降,比阿培南半衰期延长。(表2及图2)

表2 肾功能损伤患者药代动力学参数

剂量	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
Ccr 23.1mL/min	25.6	2.28	68.0
Ccr 40.6mL/min	24.0	1.82	61.1
Ccr 49.4mL/min	12.8	1.95	46.6

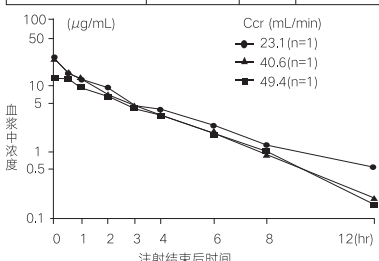


图2 肾功能损伤患者单次静脉滴注后的血药浓度

2) 肌酐清除率约为50mL/min的中度肾功能损伤患者(3例)1日2次,连续7日共14次静脉滴注比阿培南,滴注时间30分钟,在血浆及尿液中没有发现药物蓄积。

3) 必须进行血液透析的肾功能损伤患者(5例),在非透析时,经60分钟静脉滴注300mg比阿培南,结果表明本品半衰期延长。

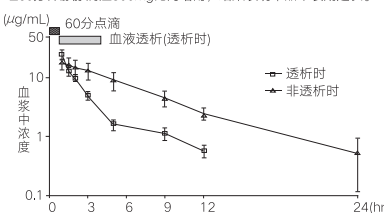


图3 血液透析患者单次静脉滴注后的血药浓度

表3 血液透析患者的药代动力学参数 (Mean±SD, n=5)

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
透析时	24.8±4.7	1.0±0.0	3.33±0.91	52.7±8.7
非透析时	19.0±4.7	1.2±0.4	3.92±1.09	120±29

【贮藏】避光,密闭,不超过25℃保存。

【包装】

中性硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用无菌粉末用氯化丁基橡胶塞(氯化)和抗生素用铝塑组合盖。

1瓶/盒,2瓶/盒,4瓶/盒,5瓶/盒,10瓶/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH01932022

【批准文号】国药准字H20080743

【药品上市许可持有人】

名称:正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址:江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码:222062

电话:0518-85804002

【生产企业】

企业名称:正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址:连云港市新浦区巨龙北路8号

邮政编码:222006

电话:0518-85804002

传真:0518-85806524

网址: <http://www.cttg.com>