

核准日期：2006年11月26日

修改日期：2007年03月13日

2007年11月09日

2009年11月16日

2011年09月01日

注射用头孢曲松钠说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示：本品不能加入哈特曼氏以及林格氏等含有钙的溶液中使用。
本品与含钙剂或含钙产品合并用药有可能导致致死性结局的不良事件。

【药品名称】

通用名称：注射用头孢曲松钠

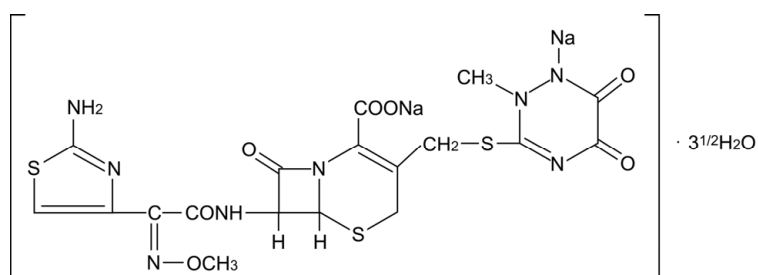
商品名称：罗氏芬®

英文名称：Ceftriaxone Sodium for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Toubaoqusongna

【成份】

化学名称：(6*R*,7*R*)-7-[[[(2-氨基-4-噻唑基)(甲氧亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-3-[[[(1,2,5,6-四氢-2-甲基-5,6-二氧化-1,2,4-三嗪-3-基)硫代]甲基]-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸二钠盐三倍半水合物。



化学结构式：

分子式： $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3^{1/2}H_2O$

分子量：661.59

辅料名称：本品不含其他辅料

【性状】

本品为白色或类白色结晶性粉末；无臭。

【适应症】

对罗氏芬[®]敏感的致病菌引起的感染，如：脓毒血症，脑膜炎，播散性莱姆病（早、晚期），腹部感染（腹膜炎、胆道及胃肠道感染），骨、关节、软组织、皮肤及伤口感染，免疫机制低下病人之感染，肾脏及泌尿道感染，呼吸道感染，尤其是肺炎、耳鼻喉感染，生殖系统感染，包括淋病，术前预防感染。

【规格】

按 $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ 计算

1.0 g

0.5 g

0.25 g

【用法用量】

标准剂量

成人及 12 岁以上儿童：罗氏芬[®] 的通常剂量是 1~2 克，每日一次（每 24 小时）。

危重病例或由中度敏感菌引起之感染，剂量可增至 4 克，每日一次。

新生儿、婴儿及 12 岁以下儿童

建议按以下剂量每日使用一次。

新生儿（14 天以下）每日剂量为按体重 20~50 毫克/千克，不超过 50 毫克/千克，无需区分早产儿及足月婴儿。

婴儿及儿童（15 天至 12 岁）每日剂量按体重 20~80 毫克/千克。

体重 50 千克或以上的儿童，应使用通常成人剂量。

静脉用量按体重 50 毫克/千克以上时，输注时间至少要 30 分钟以上。

老年病人

按成人推荐剂量用药，无须变更。

疗程

疗程取决于病程。与一般抗菌素治疗方案一样，在发热消退或得到细菌被清除的证据以后，应继续使用罗氏芬[®] 至少 48 至 72 小时。

联合用药

在试验条件下，罗氏芬[®]与氨基糖甙类抗菌素对许多革兰氏阴性杆菌的协同作用已被证实。虽然不总能预测出这种联合用药的增强作用，但对于象绿脓杆菌等所致的严重的危及生命的感染，应当考虑联合用药。由于这两种药物具有物理不相容性，故在使用推荐剂量时应分开用药。

特殊用药指导

脑膜炎：婴儿及儿童细菌性脑膜炎，开始治疗剂量每千克体重 100 毫克（不超过 4 克），每日一次，一旦确认了致病菌及药敏试验结果，则可酌情减量，以下疗程已被证实是有效的：

脑膜炎奈瑟氏菌	4 天
流感嗜血杆菌	6 天
肺炎链球菌	7 天

莱姆病：儿童及成人按体重 50 毫克/千克，最大剂量 2 克，每日一次，共 14 天。

淋病：治疗淋病（产青霉素酶及不产青霉素酶菌株）罗氏芬[®]的推荐剂量为肌肉注射 250 毫克单剂。

术前预防性用药：预防污染或非污染手术之术后感染，根据感染的危险程度，推荐在术前 30~90 分钟，注射罗氏芬[®] 1~2 克单剂。对结直肠手术者以罗氏芬[®]单独使用或与 5-硝基咪唑（如甲硝唑）联合用药（但分开使用）已被证实是有效的。

肝、肾功能不全：肾功能不全病人，如其肝功能无受损则无须减少罗氏芬[®]用量，仅对末期前肾功能衰竭病人（肌肝清除率 < 10 毫升/分钟），每日罗氏芬[®]用量不能超过 2 克。肝功能受损病人，如肾功能完好亦无须减少剂量。严重的肝、肾功能障碍者，应定期检测罗氏芬[®]的血药浓度。

正在接受透析治疗的病人，无须在透析后另加剂量，但由于这类病人的药物清除率可能会降低，故应进行血药浓度监测，以决定是否调整剂量。

用药方法

新配制的溶液能在室温下保持其物理及化学稳定性达 6 小时或在 5℃ 环境下保持 24 小时，但按一般原则，配制后的溶液应立刻使用。依其浓度及保存时间的不同，溶液呈现为淡黄色到琥珀色。但这些有效成份的特性对药效及耐受性方面并无意义。

肌肉注射：罗氏芬[®] 0.25 克或 0.5 克溶于 1% 盐酸利多卡因 2 毫升中，1 克溶于 3.5 毫升中用于肌肉注射，以注射于相对大些的肌肉为好，不主张在一处的肌肉内注射 1 克以上剂量。利多卡因溶液绝对不能用于静脉注射。

静脉注射：罗氏芬[®] 0.25 克或 0.5 克溶于 5 毫升灭菌注射用水中，1 克溶于 10 毫升中用于静脉注射，注射时间不能少于 2~4 分钟。

静脉滴注：静脉滴注时间至少要 30 分钟，罗氏芬[®] 2 克溶于 40 毫升以下其中一种无钙静脉

注射液如：氯化钠溶液，0.45%氯化钠 + 2.5%葡萄糖注射液，5%葡萄糖，10%葡萄糖，5%葡萄糖中加 6%葡聚糖，6~10%羟乙基淀粉静脉注射液，灭菌注射用水等。由于可能会产生药物间的不相容性，故不能将罗氏芬®混合或加入含有其他抗菌药物之溶液中。亦不能将其稀释于以上列出的溶液之外的其他液体中。

【不良反应】

使用罗氏芬®期间，发现一些可自行逆转的或停药后即消失的副作用。

全身性副作用

胃肠道不适（约占病例数的 2%）：稀便或腹泻、恶心、呕吐、胃炎和舌炎。

血液学改变（约 2%）：嗜酸细胞增多，白细胞减少，粒细胞减少，溶血性贫血，血小板减少等。曾经报道过粒细胞缺乏（ $<500/\text{mm}^3$ ）的独立病例，其中多数都发生在治疗 10 天后，且总剂量为 20g 以上。

皮肤反应（约 1%）：皮疹，过敏性皮炎，瘙痒，荨麻疹，水肿，多形性红斑等。曾经报道过严重皮肤反应（多形性红斑，Stevens Johnson 综合症或 Lyell 综合症/中毒性表皮坏死松懈症）的独立病例。

其他罕见副作用

头痛和眩晕，症状性头孢曲松钙盐之胆囊沉积，肝脏转氨酶增高，少尿，血肌酐增加，生殖道霉菌病，发热，寒战以及过敏性或过敏样反应。

与钙的相互作用

两项体外研究对头孢曲松与钙的相互作用进行了评价，其中一项研究使用成年人血浆，另一项研究使用新生儿脐带血浆。头孢曲松的浓度最高为 1 mM（超过头孢曲松 2g 体内输注 30 分钟以上得到的血药浓度），钙浓度最高为 12 mM（48 mg/dL）。成人血浆中钙浓度为 6 mM（24 mg/dL）或更高时头孢曲松的回收率降低，新生儿血浆中钙浓度为 4 mM（16 mg/dL）或更高时头孢曲松的回收率降低。这表明可能有头孢曲松-钙沉淀物产生。

有报道在对少数死亡病例进行尸检时，在使用罗氏芬®和含钙输液的新生儿的肺和肾脏中观察到一种晶体状物质。其中有些病例使用同一根输液管输注罗氏芬®和含钙输液，在一些病例的输液管中看到了沉淀物。在不同时间经不同输液管输注罗氏芬®和含钙输液的新生儿至少有一例死亡的报道；对这名新生儿进行尸检未发现晶体状物质。除了新生儿，在其他病人中未见类似报道（见【注意事项】）。

伪膜性肠炎及凝血障碍是极其罕见的副作用。

极为罕见的肾脏沉积病例，多见于 3 岁以上儿童，他们曾接受每日大剂量（如每天 80mg/kg）治疗，或总剂量超过 10g，并有其他威胁因素（如限制液体、卧床等）。这一事件可以有症状的或无症状的，会导致肾功能不全，但停药后可以逆转。

局部副作用

在极少的情况下，静脉用药后发生静脉炎，可通过减慢静脉注射速度（2-4 分钟）以减少此现象的发生。肌肉注射时，如不加用利多卡因会导致疼痛。

【禁忌】

已知对头孢菌素类抗生素过敏者禁用。对青霉素过敏者也可能对罗氏芬[®]过敏。

头孢曲松不得用于高胆红素血的新生儿和早产儿的治疗。体外研究表明头孢曲松能取代胆红素与血清白蛋白结合，导致这些病人有可能发生胆红素脑病的风险。

如果新生儿（ < 28 天）需要（或预期需要）使用含钙的静脉输液包括静脉输注营养液治疗，则禁止使用罗氏芬[®]，因为有产生头孢曲松-钙沉淀物的风险。

【注意事项】

警惕

与其他头孢类抗生素一样，本品也有过敏反应致死的报道，即使病人不知道是过敏或之前有用药。

在使用头孢类抗生素包括罗氏芬[®]的病人中观察到免疫介导的溶血性贫血。在成年人和儿童治疗中都有严重溶血性贫血包括死亡的病例报道。如果病人在进行头孢曲松治疗时出现贫血，诊断时应考虑是否为头孢曲松性贫血，并停用头孢曲松直到确定病因。

几乎所有抗生素包括罗氏芬[®]在使用时都有艰难梭菌性腹泻（CDAD）的报道，根据病情严重程度可能为轻度腹泻至致命性结肠炎。抗生素治疗改变了结肠的正常菌群，而导致艰难梭菌的过度生长。

艰难梭菌产生毒素 A 和 B，毒素 A 和 B 促进 CDAD 的发生。艰难梭菌毒素高产菌株使发病率和死亡率升高，因为这类感染是抗生素难以治愈的，可能需要进行结肠切除。使用抗生素后出现腹泻的所有病人都必须考虑 CDAD。有必要仔细记录病历，据报道 CDAD 在抗生素治疗后两个月中出现。

如果疑似或确诊为 CDAD，可能需要停止正在使用的对艰难梭菌无作用的抗生素。根据临床情况进行适当的体液和电解质处理、蛋白质补充、针对艰难梭菌进行抗生素治疗和外科手术评价。

包括头孢曲松在内的几乎所有的抗菌素都曾有发生伪膜性肠炎的报道，所以，对使用抗菌素的腹泻病人考虑到这一诊断是非常重要的。与其他抗生素一样，也可能会遇到罗氏芬[®]不敏感的严重感染。通常继发于使用超过所推荐的标准剂量之后，胆囊超声图会误诊为胆囊结石之阴影。这些会随着罗氏芬[®]治疗的结束或中止用药而消失，阴影是由于头孢曲松钙盐沉积所致。极少的情况下以上检查所见会伴有症状，对这些伴有症状的病人，建议进行保守的非手术治疗。对伴有症状的病人，应由临床医师判定是否停用罗氏芬[®]。

在已知的科学数据中，同时使用罗氏芬和含钙溶液或产品进行治疗的患者中，除新生儿外尚无血管内沉淀作用的报道。但是，在任何患者中，头孢曲松不得与含钙溶液混合或同时使用，即使通过不同的输液管（见【禁忌】中关于新生儿的信息）。

罗氏芬[®]对新生儿、婴儿及儿童的安全性和有效性已在用量及使用方法一节中阐明。研究表明，同其他头孢类抗生素一样，头孢曲松也会从血浆白蛋白中置换出胆红素。

罗氏芬[®]不应用于可能发展为脑黄疸的新生儿（尤其是早产儿）。

在长期治疗中应定期进行全血球计数。

使用罗氏芬的病人中极少有胰腺炎病例（可能因胆管阻塞所致）的报道。多数患者有发生胆汁淤积或胆泥的危险因素，例如，之前的大手术，严重疾病和全胃肠外营养。不能排除罗氏芬引起胆汁沉积的触发作用或共同因素作用。

用罗氏芬[®]进行治疗时，可能对诊断性试验有影响，在使用罗氏芬的病人中，库姆斯氏试验极少会呈假阳性表现。如同其他抗菌素一样，罗氏芬[®]也可能使血半乳糖试验出现假阳性结果；同样地，无酶法测定尿糖也可能出现假阳性结果。因此，在使用罗氏芬[®]期间，应以酶法测定尿糖。

不相容性

勿用含钙的稀释液如林格氏液或哈特曼氏液复溶罗氏芬[®]或对复溶液进一步稀释后进行静脉给药，因为这样可能产生沉淀物。罗氏芬[®]在同一根输液管中与含钙溶液混和时也可能产生头孢曲松-钙沉淀物。罗氏芬[®]不应与含钙的静脉输液包括通过 Y 形接口连续输注的含钙营养液同时给药。但是，除了新生儿，其他病人可进行罗氏芬[®]和含钙输液的序贯给药，在两次输液之间必须用相容液体充分冲洗输液管。使用成年人血浆和新生儿脐带血浆进行的体外研究证明，新生儿产生头孢曲松-钙沉淀物的风险更高（见【用法用量】和【禁忌】）。

未见头孢曲松与口服含钙产品或肌注头孢曲松与含钙产品（静脉注射或口服）之间相互作用的报道。

据文献报道，罗氏芬[®]与氨苯喋啶、万古霉素、氟康唑以及氨基糖甙类抗生素具有不相容性。

稳定性

配制后的罗氏芬[®]溶液，其理化稳定性可在室温下保持 6 小时，或在 2~8 条件下保持 24 小时。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇和哺乳期妇女应用头孢菌素类虽尚未见发生问题的报告，其应用仍须权衡利弊。

【儿童用药】

新生儿、婴儿及儿童的安全性和药效已在用量及使用方法中阐明。头孢曲松慎用于治疗患有高胆红素血症的新生儿。不应用于可能发展为脑黄疸的新生儿（尤其是早产儿）。

【老年用药】

除非老年患者虚弱、营养不良或有重度肾功能损害时，老年人应用头孢曲松一般不需调整剂量。

【药物相互作用】

目前为止尚未发现以大剂量罗氏芬[®] 和利尿剂（如呋喃苯胺酸）同时使用所导致的肾功能不全。

尚未发现罗氏芬[®] 增加氨基糖甙类抗生素的肾脏毒性作用。

尚未发现酒后使用罗氏芬[®] 者发生类戒酒硫样副作用。头孢曲松不含有可能不耐乙醇和某些头孢类抗生素的出血性症状有关的 N - 甲硫四唑成份。

罗氏芬[®] 的清除不受丙磺舒的影响。体外试验发现氯霉素与头孢曲松合用会产生拮抗作用。

罗氏芬不能加入哈特曼氏以及林格氏等含有钙的溶液中使用。据文献报道，罗氏芬与氨苯喋啶、万古霉素、氟康唑以及氨基糖甙类抗生素具有不相容性。

【药物过量】

一旦发生药物过量，血液透析或腹膜透析方法不会降低血药浓度，亦无特殊解毒剂，应给予对症治疗。

【药理毒理】

头孢曲松通过抑制细胞壁的合成而产生杀菌活性。头孢曲松在体外对许多革兰氏阴性菌及革兰氏阳性菌发挥杀菌作用，并对革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌的大多数β - 内酰胺酶(青霉素酶及头孢菌素酶)具有很高的稳定性，头孢曲松在体外试验及临床感染(见适应症)中通常对以下致病菌发挥抗菌作用。

革兰氏阳性需氧菌

金黄色葡萄球菌 (甲氧西林敏感)	无乳链球菌 (β-溶血性, B族)
凝固酶阴性葡萄球菌	β-溶血性链球菌 (非A、非B族)
化脓性链球菌 (β-溶血性, A族)	草绿色链球菌
	肺炎链球菌

注：耐甲氧西林葡萄球菌，对包括头孢曲松在内的头孢菌素耐药，一般来说，粪链球菌、屎肠球菌、单核细胞增多性李斯德杆菌也对头孢曲松耐药。

革兰氏阴性需氧菌

鲁氏不动杆菌	莫拉氏菌属（其他）*
硝酸盐阴性不动杆菌（多为鲍曼氏菌）*	摩根杆菌
嗜水气单胞菌	淋球菌
粪产碱杆菌	脑膜炎奈瑟氏菌
粪产碱黄杆菌	多杀巴氏杆菌
类产碱杆菌	志贺氏邻单胞菌
伯氏包柔体	奇异变形杆菌
二氧化碳嗜纤维菌属	彭氏变形杆菌*
迪沃斯枸橼酸杆菌	普通变形杆菌
弗劳地枸橼酸杆菌*	洋葱假单胞菌*
大肠杆菌	萤光假单胞菌*
产气肠杆菌*	假单胞菌属（其他）*
阴沟肠杆菌*	雷极氏普鲁菲登斯氏菌
杆菌属（其他）*	普鲁菲登斯氏菌属（其他）
杜克嗜血杆菌	伤寒沙门杆菌
流感嗜血杆菌	沙门杆菌属（非伤寒）
副流感嗜血杆菌	粘质沙雷氏菌
海马槽哈夫尼亚菌	沙雷氏菌属（其他）
催产克雷白氏菌	志贺氏菌属
肺炎克雷白氏菌**	孤菌属
卡他摩拉克氏菌（卡他布兰汉氏菌）	结肠炎耶尔森杆菌
奥斯陆摩克拉氏菌	耶尔森杆菌属（其他）

*这些种类中的一些分离菌对头孢曲松耐药，主要是由于产生染色体编码的 β -内酰胺酶所致。

** 这些种类中的一些分离菌的耐药，是由于产生广谱的、质粒传递的 β -内酰胺酶所致。

注：以上细菌的许多菌株对其他多种抗生素耐药，如氨基-和酰脲-青霉素，老一代的头孢菌素和氨基糖甙抗菌素等，但对头孢曲松敏感。

梅毒螺旋体在体外和动物试验中对头孢曲松敏感，临床调查显示，一期和二期梅毒对头孢曲松反应良好，绿脓假单胞菌除一小部分外，对头孢曲松耐药。

厌氧菌

类杆菌属（胆汁敏感）*

梭状芽胞杆菌属（不包括产气荚膜梭状芽胞杆菌群）

核梭杆菌
梭杆菌属（其他）
厌氧加夫基氏球菌（消化球菌）
消化链球菌属

*这些种类中的一些分离菌由于产生β-内酰胺酶而对头孢曲松耐药。

注：产β-内酰胺酶的一类杆菌属的某些菌种（值得注意的是：脆弱类杆菌）对头孢曲松耐药，难辨梭状芽胞杆菌对头孢曲松耐药。

细菌对头孢曲松的敏感性可根据国家临床实验室标准委员会（NCCLS）所推荐的敏感试验的标准化技术，通过纸片扩散试验或者通过琼脂或肉汤稀释试验进行测定。国家临床实验室标准委员会对头孢曲松作出以下鉴定。

	敏 感	中度敏感	耐 药
稀释试验			
抑制浓度			
毫克/升	8	16 - 32	64
扩散试验			
（30微克头孢曲松纸片）			
抑制区域直径（mm）	21	20 - 14	13

由于在体外试验中表明头孢曲松对某些在纸片试验耐头孢菌素类的菌株具有活性，故应以头孢曲松纸片进行药敏试验。

如国家临床实验室标准委员会所推荐的标准不是常规使用，DIN、ICS 和其他组织发布的十分标准化的药物敏感判定标准也可取而代之。

【药代动力学】

吸收

以 1 克单剂量头孢曲松肌肉注射后 2~3 小时达最高血药浓度，大约为 81 毫克/升。肌肉注射后的血药浓度 - 时间曲线下面积与同剂量的静脉注射后相等，提示肌肉注射头孢曲松的生物利用度可达 100%。

头孢曲松的分布容积为 7~12 升。一次使用头孢曲松 1~2 克后显示出很好的组织与体液的穿透性。在肺脏、心脏、胆道、肝脏、扁桃体、中耳及鼻粘膜、骨骼、脑脊液、胸膜液、前列腺液及滑膜液等 60 多种组织和体液中药物浓度保持高于感染致病菌的最低抑菌浓度达 24 小时以上。静脉使用头孢曲松后能迅速弥散至间质液中，并保持对敏感细菌的杀菌浓度达 24 小时。

蛋白结合性

头孢曲松能可逆性地与白蛋白结合，其结合率随药物浓度的增高而降低。例如从<100 毫克/升的血药浓度时 95%的结合率降至 300 毫克/升的血药浓度时 85%的结合率，由于间质液中较少白蛋白，所以游离头孢曲松比例相应高于血浆。

代谢

头孢曲松在体内不被分解代谢，仅被肠道内菌株转变为无活性的代谢产物。

穿透于特殊组织，头孢曲松能透过新生儿、婴儿及儿童感染的脑膜。新生儿与婴儿每公斤体重分别静脉注射罗氏芬® 50~100 毫克，24 小时后脑脊液中头孢曲松的浓度大于 1.4 毫克/升，静脉注射 4 小时后脑脊液浓度达峰值，平均 18 毫克/升，细菌性脑膜炎时脑脊液平均弥散度占血浓度的 17%而无菌性脑膜炎时仅占 4%。

成年脑膜炎病人每公斤体重使用头孢曲松 50 毫克，于 2~24 小时内脑脊液中的浓度可高于最常见的脑膜炎致病菌最低抑菌浓度的数倍。

头孢曲松能透过胎盘，在乳汁中也有少量分泌。

清除

血浆总清除率为 10~22 毫升/分钟。肾脏清除率为 5~12 毫升/分钟。

50~60%的头孢曲松以原形分泌于尿液中，而 40~50%以原形分泌于胆汁中。成人的清除半衰期约为 8 小时。

特殊临床情况时的药代动力学 在新生儿、剂量的 70%经尿液清除。8 天以内的婴儿及 75 岁以上的老年人平均清除半衰期通常为年轻人的 2~3 倍。肝或肾功能不全的病人，头孢曲松的药代动力学仅有很少的改变，其半衰期仅有轻度增加。如仅肾功能不全则胆道清除增加，若仅肝功能不全则肾脏清除增加。

【贮藏】

遮光，密闭，在阴凉（不超过 20℃）干燥处保存。

药品应存放于小孩接触不到处。

【包装】

15 毫升管制西林瓶

1 瓶/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

《中国药典》2010 年版二部

【批准文号】

国药准字 H10983036

国药准字 H10983037

国药准字 H10983038

【生产企业】

企业名称：上海罗氏制药有限公司

生产地址：上海市龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电话号码：(021)28922888(总机)，50801159

传真号码：(021)50801800

网 址：www.roche.com.cn

罗氏芬[®]与 Rocephin[®]为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标。