



1.17g / 1.75g  
哌能® 新抗®

申报类型：2019年1月1日至2024年6月30日经国家药监部门批准上市的新通用名药品

## 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 (II)

- ✓ 1.5类新药，中国药科大学研发，国家“重大新药创制”科技重大专项支持
- ✓ 对产超广谱β-内酰胺酶的耐药菌抑酶活性更强，增加临床有效选择，延缓细菌耐药
- ✓ 按照新的注册法规，**唯一通过II、III期临床验证**的头孢哌酮钠/他唑巴坦钠的全新配比6:1



# 目录

## 01 基本信息

- 产超广谱β-内酰胺酶的细菌**耐药率高**
- **铜绿假单胞菌耐药**问题尤为严重

## 03 有效性

- 相比于参照药，**抗铜绿假单胞菌活性强**
- III期临床显示本品治疗呼吸系统感染**细菌清除率高达97.89%**
- 头孢哌酮、他唑巴坦协同强效杀菌

## 05 公平性

- 抗击耐药菌感染，**增加临床有效选择**
- 减少病情恶化，**提高基金有效使用率**
- 适应症明确，不易滥用

## 02 安全性

- 不良反应发生率罕见，均为轻度反应
- 质量标准要求高于药典

## 04 创新性

- **1.5类新药**，中国药科大学研发，两次“重大新药创制”专项，国际发明专利已受理
- 头孢哌酮钠/他唑巴坦钠的**全新配比6:1**
- 严重肾功能不全患者**无需调整剂量**

# 基本信息(1)-

按照新的注册法规，**唯一通过II、III期临床验证的头孢哌酮钠/他唑巴坦钠的全新配比6:1**

通用名	注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 (II)		
注册规格	1.17g (1.0g/0.17g)-主规格 1.75g (1.5g/0.25g)		
中国时间	2021年4月	中国大陆同通用名药品上市情况	无
全球首个上市国家/地区及时间	中国/2021年4月	是否为OTC药品	否

## 说明书适应症

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。

包括下呼吸道感染、泌尿生殖系统感染、腹腔、盆腔感染及其他感染。

## 用法用量

静脉滴注。疗程一般为7~10天（重症感染可以适当延长）

成人用量：3.0g（以头孢哌酮计）/次，每12小时静脉滴注1次。严重肾功能不全的患者（肌酐清除<30ml/min），每12小时他唑巴坦的剂量应不超过0.5g。

参照药品建议：**注射用头孢噻肟钠他唑巴坦钠**

参照药选择理由：

- 2023年谈判纳入医保目录，价格有参考意义
- 均为6:1配比的3代头孢+β-内酰胺酶抑制剂
- 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 (II) 抗铜绿假单胞菌活性更强

注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 (II) vs 建议参照药  
对临床分离的铜绿假单胞菌MIC（最小抑菌浓度）结果

抗菌药物	碳青霉烯类敏感铜绿假单胞菌 (N=203)		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围
头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (II)	4	32	0.25-256
头孢噻肟钠/他唑巴坦钠 (6:1)	16	128	1->256

## 基本信息(2)-

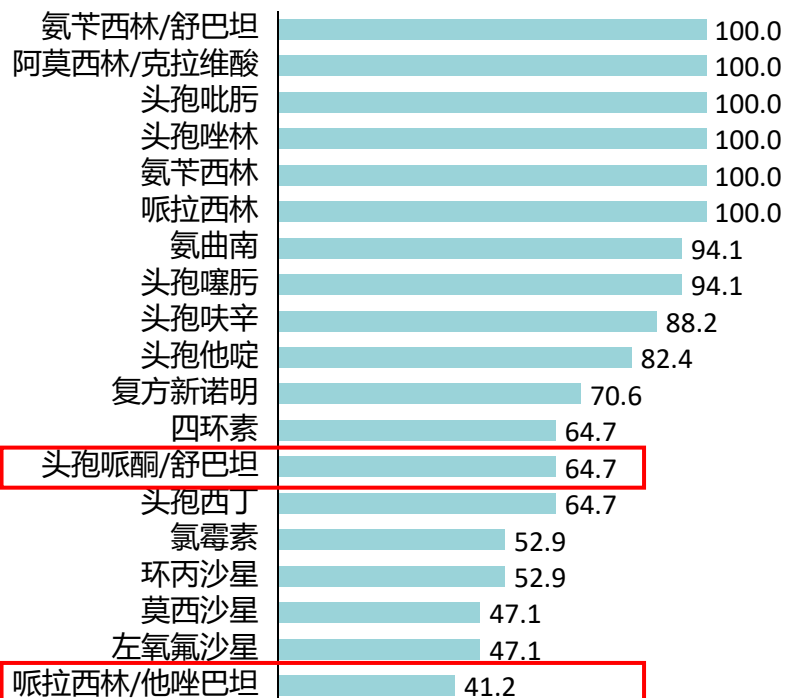
细菌耐药形势严峻，注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 (II) 作为全新配比的复方制剂，可增加临床有效选择，延缓细菌耐药

目前临床应用最广泛的多个β-内酰胺/酶抑制剂类抗菌药物，已出现明显的耐药问题，其中铜绿假单胞菌的耐药问题尤为严重

### 产超广谱β-内酰胺酶 (ESBLs) 细菌 对临床大多数药物均呈现高耐药性

- 产ESBLs肺炎克雷伯菌对头孢哌酮钠/舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠耐药率分别高达64.7%、41.2%<sup>[1]</sup>

产ESBL肺炎克雷伯菌耐药率/%



### 铜绿假单胞菌 (PA) 临床检出率高， 耐药问题严重，可选药物有限

- PA排革兰氏阴性菌检出率第3位<sup>[2]</sup>
- 呼吸道标本分离菌的第3位 (12.3%)<sup>[3]</sup>
- HAP/VAP中更常见，排第2位<sup>[4]</sup>
- 临床常用抗PA药物耐药率均超过10%<sup>[3]</sup> (喹诺酮类、碳青霉烯类、青霉素类)

临床分离菌株：革兰氏阴性菌Top3



呼吸道标本：菌种Top3

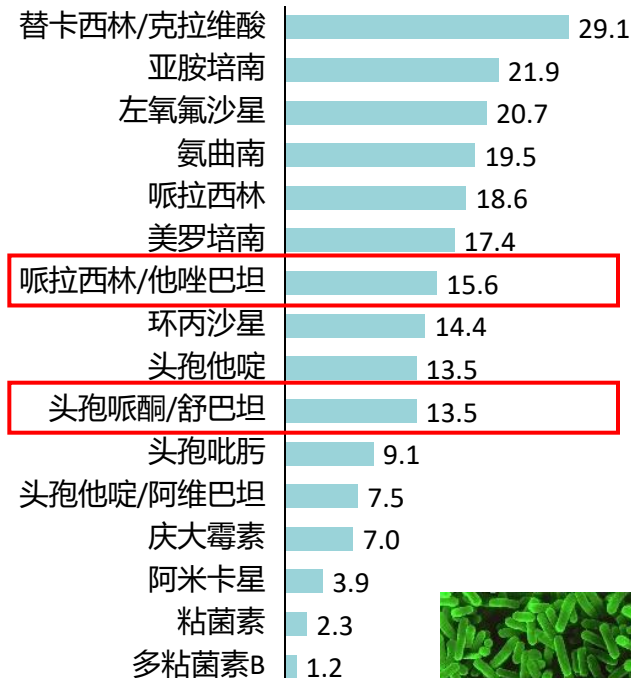


HAP/VAP病原谱：菌种Top2

排名	菌种
1	鲍曼不动杆菌
2	铜绿假单胞菌

HAP：医院获得性肺炎；VAP：呼吸机相关性肺炎

铜绿假单胞菌耐药率/%



来源：[1]王洋,张琼元,李代昆,等.产超广谱β-内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的临床特点及感染的危险因素分析[J].检验医学与临床,2021,18(13):1857-1861+1865.; [2] 2022年全国细菌耐药监测报告; [3] <https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>; [4]施毅.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J].中华结核和呼吸杂志, 2018(4)

## 安全性-

# 多中心临床研究显示注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 (II) 安全性良好；组合成分在临床上已广泛应用，安全性得到充分验证

### 同治疗领域药品安全性比较

- 与同类药品安全性相当
- 高于药典的质量标准要求：更严格控制杂质（聚合物）的种类、限度，进一步降低了不良反应发生率
- 严重肾功能不全患者无需调整剂量：头孢哌酮主要由肝胆代谢，肾负担小

### 上市后监测数据

- 药品上市后，未发布安全性警告、黑框警告及撤市信息
- 药品上市后，仅监测到1例次不良反应，为轻度皮肤过敏反应，为说明书已知不良反应

### 说明书安全性信息

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

- 胃肠道：与使用其他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
- 皮肤反应：过敏反应
- 血液：可见于个别病例。出血现象罕见，可用维生素K预防和控制
- 实验室异常现象
- 其他不良反应

# 有效性(1)-

## 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 (II) **全新配比、强强联合**，强效抗击多种耐药菌尤其是铜绿假单胞菌

### 全新配比

按照新的注册法规，唯一通过II、III期临床验证的头孢哌酮钠/他唑巴坦钠的全新配比6:1

### 强强联合

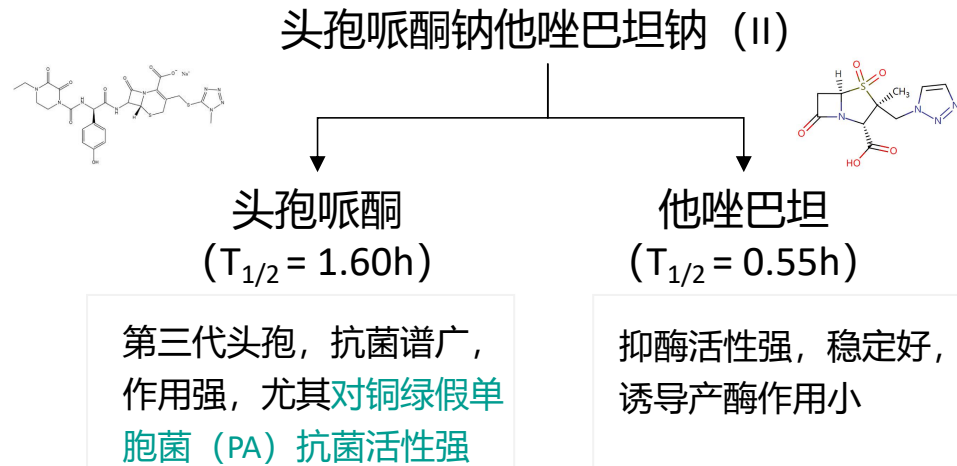
协同杀菌：他唑巴坦抑酶活性强；头孢哌酮抗PA活性强

### 广谱抗菌

可覆盖临床常见G+菌、G-菌及厌氧菌

### 强效杀菌

对产超广谱β-内酰胺酶 (ESBLs) 的细菌及**铜绿假单胞菌 (PA) 抗菌活性强**



## 抗菌活性强

### 对产ESBLs的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌

- **抗菌活性强于头孢哌酮钠/舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠<sup>[1]</sup>**

抗菌药物	产ESBLs大肠埃希菌 (N=205)			产ESBLs肺炎克雷伯菌 (N=201)			抗菌药物	碳青霉烯类敏感铜绿假单胞菌 (N=203)		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围
头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (II)	4	16	0.25-64	16	128	0.12->256	头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (II)	4	32	0.25-256
头孢哌酮钠/舒巴坦钠 (2:1)	16	32	0.25-128	32	256	0.12->256	头孢噻肟钠/他唑巴坦钠 (6:1)	16	128	1->256
哌拉西林钠/他唑巴坦钠 (8:1)	8	32	1-128	16	256	2->256	头孢哌酮钠/舒巴坦钠 (2:1)	8	32	0.5-128
							哌拉西林钠/他唑巴坦钠 (8:1)	8	32	0.5-256

### 对铜绿假单胞菌

- **相比于参照药，抗菌活性更强<sup>[1]</sup>**

## 有效性(2)-

他唑巴坦**抑酶活性强**于舒巴坦；头孢哌酮、他唑巴坦的组合具有良好的**协同杀菌**效果

### 头孢哌酮对铜绿假单胞菌 (PA) 抗菌活性强

头孢哌酮:

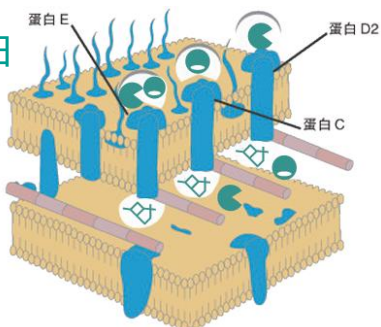
- 对PA抗菌活性强, 可快速通过3种外膜通道蛋白 (蛋白C、D2、E)

哌拉西林、头孢他啶:

- 主要通过铜绿假单胞菌外膜通道蛋白C

亚胺培南、美罗培南:

- 主要通过铜绿假单胞菌外膜通道蛋白D2



### 他唑巴坦**抑酶活性强**, 稳定好, 诱导产酶作用小

3种酶抑制剂的特性比较

酶抑制剂	抑酶谱	抑酶强度	稳定性	诱导酶产生
他唑巴坦	+++	++++	++++	+
克拉维酸	++	+++	++	++++
舒巴坦	+++	++	+++	++

I期临床研究显示: 头孢哌酮和他唑巴坦半衰期 ( $T_{1/2}$ ) 接近, 血药浓度有很好的**同步性**

#### 头孢哌酮药动学参数

参数	剂量		
	2g	3g	4g
Ke (1/h)	0.44±0.04	0.44±0.07	0.42±0.08
$T_{1/2}$ (h)	1.6±0.1	1.6±0.3	1.7±0.3
V (L)	9.4±1.5	10.3±1.7	11.7±1.6
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	433±82	594±114	727±94
CL (L/h)	4.2±0.7	4.5±0.9	4.8±0.6
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	185.08±27.07	243.50±29.86	268.60±34.54
Tmax (h)	0.5	0.5	0.5

#### 他唑巴坦药动学参数

参数	剂量		
	2g	3g	4g
Ke (1/h)	1.8±0.3	1.3±0.3	1.1±0.2
$T_{1/2}$ (h)	0.54±0.14	0.55±0.11	0.65±0.11
V(L)	13.7±3.6	15.2±3.4	13.5±1.8
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	12.3±2.4	22.2±2.6	38.7±5.3
CL (L/h)	22.8±3.6	19.1±2.2	14.7±2.2
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	11.95±2.29	20.59±3.60	33.90±4.39
Tmax (h)	0.5	0.5	0.5

# 有效性(3)- 本品注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 (II) 相比于头孢哌酮钠/舒巴坦钠抗菌活性更强

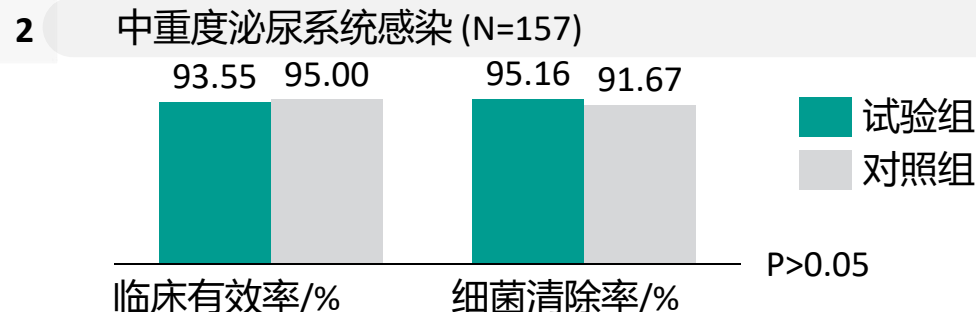
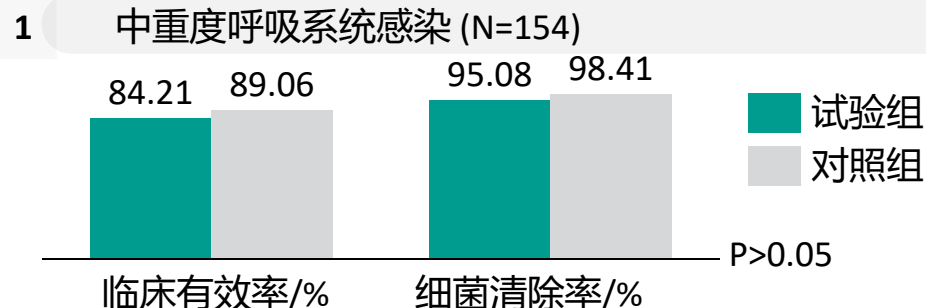
- 体外MIC研究<sup>[1]</sup>结果显示：相比于头孢哌酮钠/舒巴坦钠，本品对产ESBLs的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌抗菌活性更强。
- PK/PD (仿真模型)<sup>[1]</sup>结果显示，相比于头孢哌酮钠/舒巴坦钠，本品对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌表现出更好的抗菌治疗效果；对于铜绿假单胞菌，二者的疗效相当。

体外 MIC	抗菌药物	产ESBLs大肠埃希菌 (N=205)			产ESBLs肺炎克雷伯菌 (N=201)			碳青霉烯类敏感铜绿假单胞菌 (N=203)		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围
	头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (II)	4	16	0.25-64	16	128	0.12->256	4	32	0.25-256
	头孢哌酮钠/舒巴坦钠 (2:1)	16	32	0.25-128	32	256	0.12->256	8	32	0.5-128

群体 药动 学仿 真模 型	药物名称	给药方案	输注时间
	注射用头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (II) /试验药	2.34g (头孢哌酮2.0+他唑巴坦0.34g) /次×Q8h 3.51g (头孢哌酮3.0+他唑巴坦0.51g) /次×Q12h (说明书)	1h 1h
	注射用头孢哌酮钠 舒巴坦钠 (2:1) /对照药	3.0g (头孢哌酮2.0+舒巴坦1g) /次×Q8h 4.5g (头孢哌酮3.0+舒巴坦1.5g) /次×Q12h (说明书)	1h 1h

- II期临床研究结果<sup>[2]</sup>显示，相比于头孢哌酮钠/舒巴坦钠 (1:1)，疗效相当；呼吸系统、泌尿系统感染细菌清除率高达95%以上

多中心、随机、盲法、阳性药平行对照；12家中心：上海长海医院、浙大附二院、湘雅医院、天津医科大学附二院、第三军医大学附二院等



- 药品用量：(1)本品说明书与头孢哌酮钠/舒巴坦钠一致，均为“每12小时给药一次”；(2)重症感染患者可酌情增加用药频率



## 有效性(4)-

# 体外研究显示，注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠（II）（6:1复方制剂）抗菌活性**优于8:1**

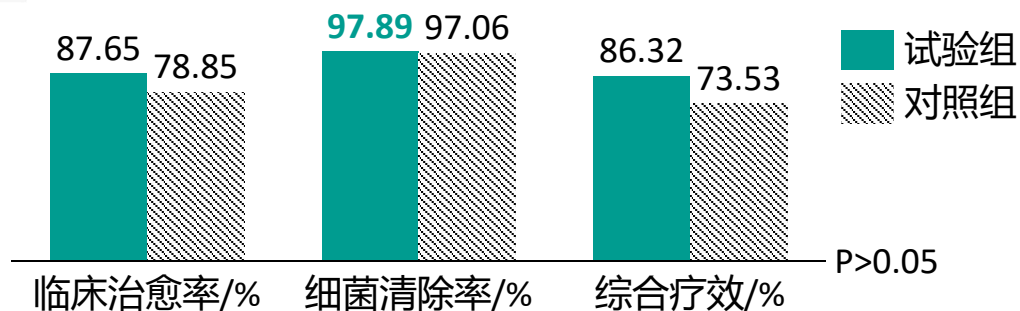
➤ 体外MIC研究<sup>[1]</sup>结果显示，6:1复方制剂抗菌活性优于头孢哌酮，优于8:1

抗菌药物	ESBLs阳性大肠埃希菌 (N=25)			ESBLs阳性肺炎克雷伯菌 (N=21)			ESBLs阳性肠杆菌属 (N=10)		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围
头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (II)	8	16	<0.125~32	8	16	0.125~32	4	32	2~256
头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (8:1)	16	32	<0.125~32	16	32	0.125~32	8	64	2~256
头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (4:1)	8	16	<0.125~32	8	16	0.125~32	4	32	2~256
头孢哌酮	32	128	16~128	32	128	16~128	32	128	32~128
他唑巴坦	>256	>256	128~>256	>256	>256	128~>256	>256	>256	256~>256

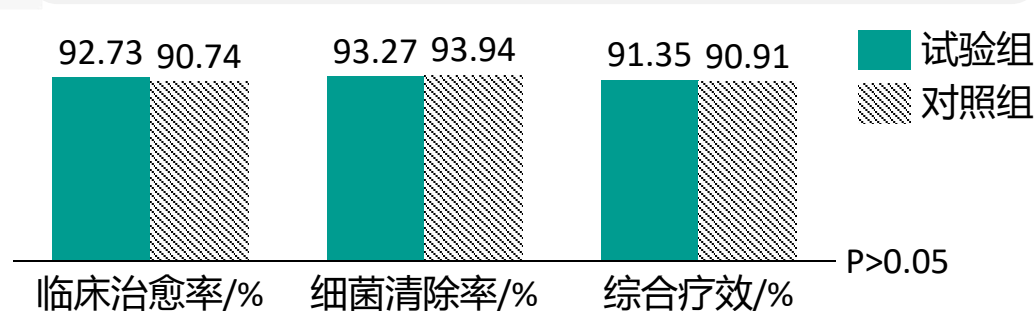
➤ III期临床研究<sup>[1,2]</sup>结果显示，相比于对照药头孢哌酮钠/他唑巴坦钠 (4:1)，疗效相当；呼吸系统感染细菌清除率达97.89%

多中心、随机、单盲、阳性药平行对照；11家中心：浙大附一院、广西医大附一院、中南医院、吉林大学附一院、四川省医院等

1 中重度呼吸系统感染 (N=237)



2 中重度泌尿系统感染 (N=240)



## 有效性(5)-

# 众多指南共识：针对产酶耐药菌感染**首要推荐**β-内酰胺复方制剂

### 指南共识推荐

《中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识-2022》

- 经验性药物治疗时，抗菌药通常使用酶抑制剂复合制剂、头孢菌素类和碳青霉素类

《急性胆道系统感染的诊断和治疗指南-2021》

- 轻度和中度急性胆道感染，可使用β-内酰胺酶抑制剂复合制剂；重度急性胆道感染，可直接使用β-内酰胺酶抑制剂复合制剂

《β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识-2020》

- β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂是临床治疗产β-内酰胺酶细菌感染的重要选择

《产超广谱β内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识-2020》

- ESBL-E呼吸道感染和血流感染、腹腔和泌尿系统感染可以应用β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂

《急诊成人细菌性感染诊疗专家共识-2020》

- β-内酰胺酶复方制剂对多种革兰阳性菌、阴性菌有良好的抗菌作用；已成为临床治疗多种耐药细菌感染的重要选择

《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南-2018》

- HAP (医院获得性肺炎)/VAP (呼吸机相关性肺炎) 患者的产ESBLs肠杆菌科细菌的中重度感染推荐使用β-内酰胺酶抑制剂合剂

《抗菌药物临床应用指导原则-2015》

- 肠杆菌（包括铜绿假单胞菌）引起的支扩/肺炎、前列腺炎、血流感染、腹腔感染、骨/关节感染等均可选择β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂

### 《上市技术审评报告》Ⅲ期临床试验证明了注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠（II）的有效性

- Ⅲ期临床试验采用随机、盲法、阳性药平行对照、多中心非劣效试验设计，以注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(4:1)为对照，评价注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠（II）治疗中、重度呼吸和泌尿系统急性细菌感染的有效性和安全性。
- 结果显示，CPZ/TAZ (II)和CPZ/TAZ 4:1的综合疗效痊愈率，呼吸系统感染分别为86.32%和73.53%；泌尿系统感染分别为91.35%和90.91%。

# 创新性-

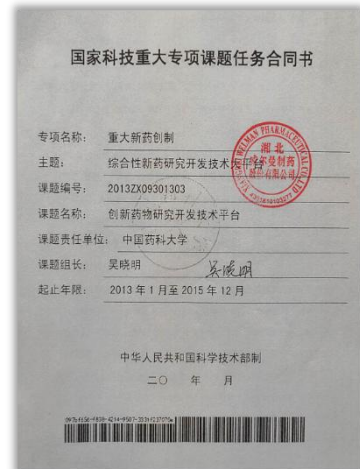
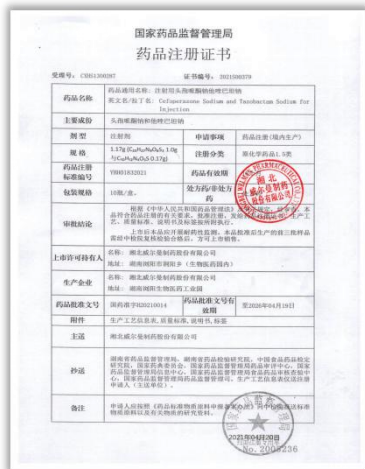
# 1.5类新药，头孢哌酮钠/他唑巴坦钠全新配比6:1，相比于参照药抗铜绿假单胞菌效应强

## 全新配比增加临床有效选择

- 按照新的注册法规，**唯一通过II、III期临床验证**的头孢哌酮钠/他唑巴坦钠的**全新配比6:1**
- 1.5类新药**，新型酶抑制剂复方制剂
- 获两次国家“重大新药创制”科技重大专项支持
- 独家专利品种：药物组合物及应用专利
- 质量标准创新**：严格控制杂质种类、杂质限度、聚合物限度

## 应用创新提升临床适用性

- 铜绿假单胞菌感染人群**：相比于参照药，抗菌效应强
- 更适合特殊人群**：严重肾功能不全患者无需调整剂量
- 降低贮藏条件**：不超过25°C密闭保存，可降低药品管理、贮存和转运成本，提升医护人员操作便利性（注射用头孢哌酮钠需密闭，冷处保存）



# 公平性（不含经济性/价格费用） - 抗击耐药菌感染，增加临床有效选择，延缓细菌耐药，减少病情恶化，提高医保基金有效使用率

## 提升公共健康获益

- 临床广泛应用的β-内酰胺/酶抑制剂类抗菌药耐药率高，铜绿假单胞菌耐药问题尤为严重，临床亟需新的抗菌药
- 作为按照新的注册法规，唯一通过II、III期临床验证的头孢哌酮钠/他唑巴坦钠的全新配比6:1，本品可增加临床有效选择，延缓细菌耐药的发生

## 弥补目录短板

- 可强效抗击多种耐药菌，尤其对铜绿假单胞菌抗菌效应强
- 目录内临床广泛应用的β-内酰胺复方制剂耐药率高、治疗效果不佳，及时使用本品可减少患者病情恶化和并发症的发生、减少医疗资源的浪费

## 符合“保基本”原则

- 存量替代，本品纳入医保后可减少同类药品的医保基金支出，提高基金有效使用率
- 用于严重肾功能不全患者无需调整剂量

## 临床/医保管理难度低

- 适应症明确，不容易滥用：仅用于对单药耐药，对本品敏感的患者
- 抗菌药物实行分级管理，滥用或超说明书用药可能性较小