

博益欣[®]注射劑

Brosym[®] for Injection

(Cefoperazone sodium • sulbactam sodium)

【組成】

每小瓶含cefoperazone sodium 500mg及sulbactam sodium 500mg等量混合物。

【適應症】

適用於治療由感受性細菌所引起的下列感染：上、下呼吸道感染、上、下泌尿道感染、腹膜炎、膽囊炎、膽管炎及其它腹腔內感染、骨盤發炎、子宮內膜炎及其它生殖道感染、以及創傷燙傷、手術後之二次感染。

說明

葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌及其他具感受性細菌引起之感染症。

【用法】

本品可使用靜脈注射或靜脈輸液給藥，靜脈注射應緩慢，注射時間應不少於3分鐘。

Cefoperazone/sulbactam的成人每日總劑量為1g/1g至2g/2g，間隔12小時，分兩次投藥。對於嚴重的感染，成人每日劑量可增加至4g/4g，分兩次給藥。

小孩每日總劑量為每公斤體重20mg/20mg至40mg/40mg，分2~4次給藥。嚴重感染時，每日劑量可增加至每公斤體重80mg/80mg，分2~4次給藥。

腎功能不全患者

腎功能不全的病患應視腎功能調整劑量，以彌補腎臟清除率之降低。Brosym建議使用劑量依病患之肌酸酐廓清率(Creatinine Clearance)而定：

肌酸酐廓清率 (Creatinine Clearance, mL/min)	cefoperazone/sulbactam 每日最高劑量
>30	4g/4g(每12小時2g/2g)
15-30	2g/2g(每12小時1g/1g)
≤ 15	1g/1g(每12小時500mg/500mg)

當只有病患的血清肌酸酐(Creatinine)值時，可利用下列公式計算肌酸酐廓清率：

男性之肌酸酐廓清率：

【體重(kg) × (140-年齡)】 / 【72 × 血清肌酸酐】

女性之肌酸酐廓清率：0.85 × 男性之肌酸酐廓清率

用法之相關注意事項：使用時，為了防止細菌抗藥性的產生，原則上要確認感受性，並僅給予最短的必要療程。

使用上的注意事項：

- 靜脈輸液時需溶於可配伍之靜脈輸液稀釋液見【靜脈給藥之調配與稀釋】，因溶液的等張力不同，請勿使用注射用水。
- 注射前：
 - 在注射時因有感染之虞，應消毒病患的皮膚及器具。
 - 天冷時請回溫到與體溫相同後再使用。
- 注射時：只限靜脈注射，不可皮下及肌肉注射。
- 靜脈內大量注射時，為防止有時會引起血管痛，血栓性靜脈炎的發生，應充分注意注射液的調製、注射部位、注射方法，及注射速度儘量緩慢。另外，如發生血管疼痛時，應變更注射部位，或者依情況停止注射。

【注意事項】

禁忌：

曾因本劑成分而發生休克者，禁止使用。

對於本劑的成分或者cephem系抗生素有過敏史的病患，禁止使用。

謹慎投與：

- 對penicillin系抗生素有過敏史的病患，為預防發生休克，請詳細問診。
- 本人或雙親、兄弟等家屬有支氣管喘息、發疹、蕁麻疹等過敏性體質者，因有過敏體質，容易引發過敏症狀，請詳細問診。
- 嚴重肝障礙的病患，因血中濃度半衰期延長，要注意劑量與投藥間隔。
- 嚴重腎障礙的病患，因血中濃度半衰期延長，要注意劑量與投藥間隔。
- 經口攝取不良的患者或無法經口補充營養的病患，及全身狀態不良的病患，因缺乏維他命K而有出血症狀，因此須仔細觀察患者狀態(請參考副作用之其他副作用項目)。
- 高齡者，請謹慎使用(請參高齡者用藥項目)。

重要的基本注意事項：

- 為預防發生休克，請詳細問診。
- 事先做好防範休克發生時的急救準備。另外，為使病患於用藥後保持平靜，請仔細觀察。

交互作用：

併用時注意事項

藥品名稱	臨床症狀、處置方法	機轉、危險因子
利尿劑(furosemide)等	報告指出與類似化合物(其他furosemide系藥劑)併用時會增強腎功能障礙。併用時，請注意腎功能	雖然機轉不明，但可能是因利尿劑造成脫水，腎小管細胞的cephem吸收亢進，而引發腎毒性
酒精	有報告指出飲酒有時因Disulfiram作用，會有顏部潮紅、噁心、心悸亢進、多汗、頭痛等發生，因此使用期間和使用過後至少一週內不能飲酒	因為本劑的側鏈N-MTT基可阻礙aldehydehydrogenase，所以ethanol代謝時所產生的acetaldehyde的血中濃度會上升，會有潮紅、噁心、心悸、多汗、頭痛等現象發生

副作用：

根據日本開發時及認可後6年間的調查(再次審查結束時)，在12,808例中，副作用或臨床檢查值異常有1,023例(7.99%)。主要副作用為腹瀉(0.75%)，發疹(0.45%)，發燒(0.21%)等。主要的臨床檢查值異常為AST(GOT)上升(3.18%)，ALT(GPT)上升(3.41%)，ALP上升(1.05%)等。

臨床試驗中發現的不良事件：

於台灣執行治療醫療照護相關肺炎(healthcare-associated pneumonia, HCAP)的隨機、多中心第三期臨床試驗(TTYCS0501)，共有166位受試者接受研究藥物(Brosym:79位，cefepime:87位)，其中58位(73%) Brosym受試者發生不良事件，而58位(67%) cefepime受試者發生不良事件。

嚴重副作用(為主動報告，頻率不明)：

- 休克、過敏性反應(呼吸困難等)：**因有可能會引起休克、無防衛現象過敏性反應(呼吸困難等)，要仔細觀察，發生異常時應停藥，並進行適當的處理。
 - 急性腎功能不全：**因有可能會呈現急性腎功能不全等的嚴重腎功能障礙，應定期檢查，發生異常時應停藥，並進行適當的處理。
 - 偽膜性大腸炎：**因有可能會呈現偽膜性大腸炎等而使發生嚴重大腸炎(頻率不明)，發生腹痛、腹瀉等現象時應立即停藥做適當的處理。
 - 間質性肺炎、肺嗜酸粒細胞浸潤症候群(PIE)：**因有可能會出現發燒、咳嗽、呼吸困難、胸部X光異常、嗜酸球增多等發生間質性肺炎、PIE症候群(頻率不明)，如果發生類似這種症狀時應停藥，並注射副腎上腺皮質荷爾蒙劑等的適當處理。
 - Stevens-Johnson症候群：**因可能會發生Stevens-Johnson症候群，要仔細觀察。發生異常時，應停藥並做適當的處理。
 - 血液障害：**可能發生溶血性貧血、全血球減少症、顆粒性白血球減少症(含顆粒性白血球缺乏症)、血小板減少症等的嚴重血液障害，故應定期檢查，發生異常時應停藥，並進行適當的處理。
 - 猛爆性肝炎症：**可能會發生猛爆性肝炎症，要定期做檢查，有異常時，應停藥，做適當處理。
- 1.其他副作用：**發生以下副作用時，依症狀減少劑量、停藥做適當的處理

種類\頻率	1%以上或者頻率不明(*1)	0.1 ~ 1%	不滿0.1%
過敏症(*2)		發疹(斑狀丘疹性皮疹等)、搔癢	蕁麻疹、紅斑
血液		血球減少、血小板增多、白血球減少、好酸球增多	貧血
肝臟	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP的上升等肝功能障礙	Bilirubin上升	黃疸
消化器官		腹瀉、軟便、噁心、嘔吐	
中樞神經	痙攣(*1)		
二重感染			口腔炎、念珠菌症
其他	維他命K缺乏症(低prothrombin血症、出血傾向等)(*1)、缺乏維他命B群症狀(舌頭炎、口腔炎、食欲不振、神經炎等)(*1)、低血壓(*1)、血管炎(*1)、注射部位靜脈炎(*1)、注射部位疼痛(*1)	發熱(*2)	頭痛、血尿

(*1)因為主動報告，所以頻率不明

(*2)發現時應停止用藥

高齡者用藥：

高齡者要注意以下幾點，請留意劑量及使用間隔，觀察病患的狀態，謹慎使用。

1.高齡者通常會因為生理功能降低而容易產生副作用。

2.可能會因為缺乏維他命K發生出血現象。

孕婦、產婦、哺乳婦用藥：

因有安全性的考量，對孕婦或者有可能懷孕的婦女，只有在治療上判斷好處優於危險性才可以注射。因有可能會分泌到母乳，因此正在哺乳婦女於注射時請停止哺乳。

嬰兒的用藥：

對早產兒、新生兒的安全性未經確認。

影響臨床檢查結果：

1.尿糖測試(Benedict's test, Fehling's test, 及Clintest)可能會呈現偽陽性反應，應小心注意。

2.Direct Coombs試驗，可能會呈現陽性反應，應小心注意。

其它注意事項：

根據小老鼠皮下注射實驗，發現可能會產生精巢萎縮、抑制精子形成的作用。

藥物過量：

當β-lactam類抗生素在腦脊液中的濃度變高時，可能會發生痙攣等神經系統副作用。若投予過量的藥劑給腎功能障礙患者時，應可使用血液透析將藥品由體內移除。

【作用】

藥效藥理：

1.抗菌作用：

- 對於葡萄球菌等的Gram (+)菌、大腸菌、Citrobactor屬、Klebsiella屬、Enterobactor屬、Serratia、Proteus屬、綠膿菌、Haemophilus influenza、Acinetobacter屬等的Gram (-)菌以及Bacteroides屬等厭氧性菌具有廣大範圍的抗菌及殺菌作用。
- 藉由sulbactam對β-lactamase的抑制作用來提高cefoperazone在體內穩定性，以發揮本來的抗菌力。比起單獨注射cefoperazone，對會產生β-lactamase的細菌所造成的感染，將更具有強力的感染防禦效果。

2.作用機轉：

Sulbactam可抑制β-lactamase的Ic、II、III及IV型，以及稍微讓Ia及V不活化，所以可防止這些酵素加水分解cefoperazone，故對cefoperazone有抗藥性的菌也具抗菌力。Cefoperazone藉由強力阻礙細菌增殖期細胞壁的合成以達到殺菌作用。

藥物動力學：

1.血中濃度：

成人患者5例投與1g，健康成人4例投與2g，測量點滴靜脈注射一小時後cefoperazone、sulbactam的平均血中濃度變化。注射1小時後個別最高血中濃度為：cefoperazone 1g約62 ug/mL，2g約105 ug/mL；sulbactam的濃度，1g約20 ug/mL，2g約55 ug/mL，6小時後幾乎都消失了。健康成人5例，5分鐘靜脈注射2g的最高血中濃度，cefoperazone約250 ug/mL，sulbactam約100 ug/mL，30~40分鐘減半，8小時後幾乎全消失。一天分2次注射2g，連續注射3天血中濃度的變化幾乎一樣，沒有累積的現象。

2.尿中排泄：

成人病患5例靜脈注射1g時的平均尿中濃度，靜脈注射2~3小時後，sulbactam 1,704.5 ug/mL，cefoperazone 559.7 ug/mL，之後遞減。12小時後尿中回收率，sulbactam 72%，cefoperazone 25.3%。

3.組織內轉移：

- 膽汁中濃度：成人病患6例，靜脈注射1g後，從25分到2小時內總膽管膽汁濃度，sulbactam 2.5~20.8ug/mL，cefoperazone 170.8~2087.5 ug/mL。
- 其它對喀痰、腹腔內滲出液，盲腸炎，前列腺、羊水、臍帶血、子宮組織，骨盤死腔液，髓液等分佈狀態良好。

4.代謝：

Sulbactam、cefoperazone幾乎無法代謝，大部份維持原樣，大部份的cefoperazone排到糞便中，sulbactam則排到尿中。

臨床效果：

- 於台灣執行的隨機、多中心、以Brosym (4g, q12h)治療醫療照護相關肺炎(Healthcare-associated pneumonia)，對照cefepime (2 g, q12h)進行療效性與安全性比較之第三期臨床試驗(TTYCS0501)共納入Brosym組79位與Cefepime組87位。Evaluable population包括147位受試者(Brosym:66位，cefepime:81位)。在test-of-cure返診時，接受Brosym 治療的受試者中，54位被評估為治癒或改善；而cefepime 組中，有64位被評估為治癒或改善。意圖治療群體於試驗期間，Brosym組有7位病人死亡，而cefepime組有2位病人死亡。
- 而根據日本文獻，臨床效果(含臨床試驗1,837例的有效率。成人1天1~2g約70%，大部份投藥期間為1~2週)：外傷、手術創傷等表淺性二次感染81.8%(81/99)，呼吸道感染(肺炎、支氣管炎、肺化膿症等)83%(531/640)，尿道感染(腎盂腎炎、膀胱炎)72.8%(614/843)，肝、膽道感染症(肝膿包、膽囊炎)91.9%(34/37)，腹膜炎(含骨盤腹膜炎、Douglas窩膿瘍)91.4%(53/58)，婦科感染(子宮腹膜炎，子宮內感染)95.4%(124/130)。

【靜脈給藥之調配與稀釋】

靜脈給藥

直接以Brosym藥瓶配製溶液，每瓶加入適量稀釋液(1g及2g玻璃瓶，約6~10ml；4g玻璃瓶，約10~15ml)，充分搖搖至溶解為止。若使用靜脈輸液給藥，請於充分溶解後加入可配伍之靜脈輸液稀釋液使用。

可配伍之配製稀釋液

注射用水

5%葡萄糖注射液

0.9%氯化鈉注射液

可配伍之靜脈輸液稀釋液

5%葡萄糖注射液

0.9%氯化鈉注射液

Brosym配製溶液後之安定性

配製後之溶液應立即使用。未使用部分，若置於室溫可保存6小時，存放在冰箱內應在48小時內使用。

【包裝】 1g、2g、4g玻璃小瓶裝、100支以下盒裝。

【儲存】 室溫25℃以下。

【有效期限】 請見藥品外包裝及瓶身標示。

【委託者】 **TTX** 台灣東洋藥品工業股份有限公司

地址：台北市南港區園區街3-1號3樓

服務電話：0800-086288

【製造廠】 信東生技股份有限公司觀音廠

廠址：桃園市觀音區樹林里國建一路1號