

賜復坦乾粉靜脈注射劑

Zefotam Powder for I.V. Injection

綱號：

【成分】

Each vial(1gm) contains：

Cefoperazone sodium 500 mg Subactam sodium 500 mg

【賦形劑】無。

Each vial(2gm) contains：

Cefoperazone sodium 1000 mg Subactam sodium 1000 mg

【賦形劑】無。

Each vial(4gm) contains：

Cefoperazone sodium 2000 mg Subactam sodium 2000 mg

【賦形劑】無。

1【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、骨盆發炎、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。

2【用法用量】限由醫師使用

Cefoperazone/Subactam 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/Subactam 的成人每日總劑量為 1 g/1 g 至 2 g/2 g，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 4 g/4 g，分兩次給藥。小孩每日總劑量為每公升體重 20 mg/20 mg 至 40 mg/40 mg，分 2~4 次給藥。嚴重感染時，每日劑量可增加至每公升體重 80 mg/80 mg，分 2~4 次給藥。

腎功能不全患者

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

肌酸酐廓清率 (Creatinine Clearance, ml/min)	Cefoperazone/Subactam 每日最高劑量
>30	4 g/4 g (每 12 小時 2 g/2 g)
15~30	2 g/2 g (每 12 小時 1 g/1 g)
≤15	1 g/1 g (每 12 小時 500 mg/500 mg)

當只有病人的血清肌酸酐 (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：

1.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。

2.注射前：

i.在注射時因有感染之虞，應消毒病人的皮膚及器具。

ii.天冷時請回溫到與體溫相同後再使用。

3.注射時：只限靜脈注射，不可皮下及肌肉注射。

4.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。

【注意之事項】（依文獻記載）**禁忌：**

曾因 Cefoperazone/Subactam 成分而發生休克者，禁止使用。對於 Cefoperazone/Subactam 的成分或者 cephem 系抗生素有過敏史的病人，禁止使用。

謹慎投與：

1.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。

2.本人或雙親、兄弟等家屬有支氣管哮喘、發疹、蕁麻疹等過敏體質者，因有過敏體質，容易引發過敏症狀，請詳細問診。

3.嚴重肝障礙的病人，因血中濃度半衰期延長，要注意劑量與投藥間隔。

4.嚴重腎障礙的病人，因血中濃度半衰期延長，要注意劑量與投藥間隔。

5.經口攝取不良的病人或無法經口補充營養的病人，及全身狀態不良的病人，因缺乏維他命 K 而有出血症狀，因此須仔細觀察病人狀態【請參考副作用之其他副作用項目】。

6.高齡者，請謹慎使用【請參考高齡者用藥項目】。

重要的基本注意事項：

1.為預防發生休克，請詳細問診。

2.事先做好防範休克發生時的急救準備。另外，為使病人於用藥後保持平靜，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 系藥物) 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，會有顏面潮紅、噁心、心悸亢進、多汗、頭痛等發生，因此使用期間和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 aldehyde dehydrogenase，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、心悸和多汗、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 (Cefoperazone/Subactam)：79 位，cefepime：87 位，其中 58 位 (73%) Cefoperazone/Subactam 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）：

i. 休克、過敏性反應（呼吸困難等）：因有可能會引起休克、無防護現象過敏性反應（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。

ii. 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。

iii. 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。

iv. 間質性肺炎、肺嗜酸粒細胞浸潤性候群 (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。

v. 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。

vi. 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。

vii. 爆性肝炎：可能發生爆性肝炎，要定期做檢查，有異常時，應停藥，做適當處理。

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 ^(*)	0.1~1%	不滿0.1%
過敏症 ⁽²⁾		發疹（斑狀丘疹性皮炎等）、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、尿管

(*)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，觀察病人的狀態，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.尿酸測試 (Benedict's test, Fehling's test 及 Clinitest) 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】（依文獻記載）

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】（依文獻記載）**藥效藥理：****1.抗菌作用：**

i.對於葡萄球菌等的 Gram (+) 菌、大腸菌、Citrobacter 屬、Klebsiella 屬、Enterobacter 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。

ii.藉由 subactam 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：

Subactam 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：**

成人病人 5 例投與 1 g，健康成人 4 例投與 2 g，測量點滴靜脈注射 1 小時後 cefoperazone、subactam 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 1 g 約 62 μg/ml，2 g 約 105 μg/ml；subactam 的濃度，1 g 約 20 μg/ml，2 g 約 55 μg/ml，6 小時後幾乎都消失了。健康成人 5 例，5 分鐘靜脈注射 2 g 的最高血中濃度，cefoperazone 約 250 μg/ml，subactam 約 100 μg/ml，30~40 分鐘減半，8 小時後幾乎全消失。一天分 2 次注射 2 g，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：

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

3.組織內轉移：

i.腦汁中濃度：成人病人 6 例，靜脈注射 1 g 後，從 25 分鐘到 2 小時內總腦汁濃度，subactam 2.5~20.8 μg/ml，cefoperazone 170.8~2087.5 μg/ml。

ii.其它對咯痰、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：

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

臨床效果：

1.於台灣執行的隨機、多中心、以 Cefoperazone/Subactam (4 g, q12 h) 治療醫療照護相關肺炎 (Healthcare-associated pneumonia)，對照 cefepime (2 g, q12 h) 進行療效性與安全性比較之第三期臨床試驗 (TTYCS0501) 共納入 Cefoperazone/Subactam 組 79 位與 Cefepime 組 87 位。Evaluable population 包括 147 位受試者 (Cefoperazone/Subactam：66 位，Cefepime：81 位)。在 test-of-cure 返診時，接受 Cefoperazone/Subactam 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，Cefoperazone/Subactam 組有 7 位病人死亡，而 cefepime 組有 2 位病人死亡。

2.而根據日本文獻，臨床效果（含臨床試驗 1,837 例的有效性。成人 1 天 1~2 g 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、肺炎膿症等）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 Cefoperazone/Subactam 藥瓶配製溶液，每瓶加入適量稀釋液 (1g 及 2g 玻璃瓶，約 6~10 mL；4g 玻璃瓶，約 10~15 mL)，充分振搖至溶解為止。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**Cefoperazone/Subactam 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。**【儲存】**請儲存於 25°C 以下。**【包裝】**1g、2g、4g 玻璃小瓶裝、100 支以下盒裝。**中國化學製藥股份有限公司**

CHINA CHEMICAL PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200

台南三廠：台南市官田區二鎮里工業西路 46 號之 8 (A)