

博益欣注射劑

Brosym for Injection

衛部藥製字 第 058156 號

限由醫師使用

版本日期 2024-06-04

1 性狀

1.1 有效成分及含量

(1) Brosym for Injection 1g :

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

(2) Brosym for Injection 2g :

每小瓶含cefoperazone sodium 1000mg及sulbactam sodium 1000mg等量混合物。

(3) Brosym for Injection 4g :

每小瓶含cefoperazone sodium 2000mg及sulbactam sodium 2000mg等量混合物。

1.2 賦形劑

無

1.3 劑型

乾粉注射劑

1.4 藥品外觀

白色或類白色粉末

2 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症。

3 用法及用量

3.1 用法用量

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。

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。

3.2 調製方式

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注稀釋液使用。

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

可配伍之靜脈輸注稀釋液

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。

建議使用21號或更小直徑之斜面針頭或免針設備。

3.3 特殊族群用法用量

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：

$$\left[\frac{\text{體重(kg)} \times (140 - \text{年齡})}{72 \times \text{血清肌酸酐}} \right]$$

女性之肌酸酐廓清率：0.85×男性之肌酸酐廓清率

4 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。

5 警語及注意事項

5.1 警語/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，為使病患於用藥後保持平靜，請仔細觀察。

謹慎投予：

(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。

(3)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。

(4)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。

(5)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8.1 臨床重要副作用/不良反應）。

(6)高齡者，請謹慎使用（請參考6.5 老年人）。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

目前尚無資訊。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

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。

影響臨床檢查結果：

(1)尿糖測試（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。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

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。

6.2 哺乳

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。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無資訊。

6.4 小兒

目前尚無資訊。

6.5 老年人

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。

6.6 肝功能不全

目前尚無資訊。

6.7 腎功能不全

目前尚無資訊。

6.8 其他族群

對早產兒、新生兒的安全性未經確認。

7 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 (furose mide) 等	報告指出與類似化合物 (其他furosemi de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的血中濃度會上昇，會有潮紅、噁心、心悸、多汗、頭痛等現象發生

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

嚴重副作用 (為主動報告，頻率不明)：

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 偽膜性大腸炎：因有可能會呈現偽膜性大腸炎等血便發生嚴重大腸炎 (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。
- (4) 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。
- (5) 嚴重皮膚不良反應：上市後經驗曾有Stevens-Johnson症候群、毒性表皮溶解症 (TEN)、急性廣泛性發疹性膿疱症 (AGEP) 之報告，要仔細觀察。發生異常時，應停藥並進行適當的處理。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 出血：曾有使用Cefoperazone 發生嚴重出血，甚至死亡之案例報導。使用Cefoperazone時，應密切監控出血、血小板減少症及凝血異常之相關徵狀，若持續出血且未找到相關造成出血之原因，應停止使用Cefoperazone。
- (9) 維他命K缺乏症及凝血異常：如同其他抗生素，以Cefoperazone 治療的病人中曾發生維他命K缺乏症導致凝血異常，其機轉可能與抑制腸內細菌的正常合成的維他命K有關。高危險族群包含：營養狀況不佳、吸收不良 (如膽囊纖維變化)、酒精中毒和長期靜脈營養療法 (如透過靜脈或鼻胃管給藥) 的病人。因已經有伴隨出血或未出血的凝血酶原低下症的案例被報導，故這些病人應監測其凝血酶原時間，必要時補充維他命K。

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

8.2 臨床試驗經驗

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。

8.3 上市後經驗

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。

9 過量

當 β -lactam類抗生素在腦脊髓液中的濃度變高時 · 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。

10 藥理特性

10.1 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。

10.2 藥效藥理特性

抗菌作用：

- i. 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屬等厭氣性菌具有廣大範圍的抗菌及殺菌作用。
- ii. 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。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

(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 $\mu\text{g/mL}$ · 2g約105 $\mu\text{g/mL}$; sulbactam的濃度 · 1g約20 $\mu\text{g/mL}$ · 2g約55 $\mu\text{g/mL}$ · 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 $\mu\text{g/mL}$ · sulbactam約100 $\mu\text{g/mL}$ · 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 $\mu\text{g/mL}$ · cefoperazone 559.7 $\mu\text{g/mL}$ · 之後遞減。12小時後尿中回收率 · sulbactam 72% · cefoperazone 25.3%。

(3) 組織內轉移：

i. 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 2.5~20.8 µg/mL，cefoperazone 170.8~2087.5 µg/mL。

ii. 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。

12 臨床試驗資料

(1)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。

(2)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)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

1g、2g、4g玻璃小瓶裝，100支以下盒裝。

13.2 效期

請見藥品外包裝及瓶身標示。

13.3 儲存條件

25°C以下儲存。

13.4 儲存注意事項

目前尚無資訊。

14 病人使用須知

目前尚無資訊。

15 其他

使用上的注意事項：

(1)靜脈輸液時需溶於可配伍之靜脈輸注稀釋液見【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，應消毒病患的皮膚及器具。

1. 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。

安全性結果 參考文獻

Int J Antimicrob Agents. 2022 Jan;59(1):106491. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106491.

本文修訂日期

2024 年 4 月 ㉖

製造廠

瑞士藥廠股份有限公司新市廠	台南市新市區中山路182號
中國化學製藥股份有限公司台南三廠	台南市官田區二鎮里工業西路46號之8

藥商

臺灣東洋藥品工業股份有限公司	台北市南港區園區街3之1號3樓
----------------	-----------------