

布洛坦乾粉注射劑

Burotam Powder for Injection

衛部藥製字 第 061039 號

限由醫師使用

版本日期 2023-03-06

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每小瓶含：

Cefoperazone Sodium 500mg, 1gm, 2gm (potency)

(eq. to Cefoperazone 500mg, 1gm, 2gm)

Sulbactam (as Sodium) Sterile 500mg, 1gm, 2gm

(eq. to Sulbactam 500mg, 1gm, 2gm)

1.2 賦形劑

無

1.3 劑型

乾粉注射劑

1.4 藥品外觀

Vial瓶內充白色至微黃色粉末

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、膽管炎及其他腹腔內感染、骨盆發炎、子宮內膜炎及其他生殖道感染、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

本藥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。

腎功能不全病人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/Sulbactam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/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。

3.2 調製方式

靜脈給藥

直接以Cefoperazone/Sulbactam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

Cefoperazone/Sulbactam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。

4 禁忌

(依文獻記載)

曾因本藥成分而發生休克者，禁止使用。

對於本藥的成分或者cephem系抗生素有過敏史的病人，禁止使用。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

- 對penicillin系抗生素有過敏史的病人，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。
- 嚴重肝障礙的病人，因血中濃度半衰期延長，要注意劑量與投藥間隔。

- iv. 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。
 - v. 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8.1. 臨床重要副作用／不良反應之其他副作用項目)。
 - vi. 高齡者，請謹慎使用(請參考6.5. 老年人項目)。
- 重要的基本注意事項：
- i. 為預防發生休克，請詳細問診。
 - ii. 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。

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。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

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。

6.4 小兒

對早產兒、新生兒的安全性未經確認。

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，觀察病人的狀態，謹慎使用。

- i. 高齡者通常會因為生理功能降低而容易產生副作用。
- ii. 可能會因為缺乏維他命K發生出血現象。

7 交互作用

(依文獻記載)

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	因為本藥的側鏈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

(依文獻記載)

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)：

- i. 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。
- 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。
- iv. 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。
- v. 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皰症(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。
- 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. 猛爆性肝炎：可能會發生猛爆性肝炎，要定期做檢查，有異常時，應停藥，做適當處理。
- viii. 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。

ix. 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 ^(*)	0.1 ~ 1%	不滿0.1%
過敏症 ^(*)		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 ^(*)		
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) ^(*) 、缺乏維他命B群症狀(舌頭炎、口腔炎、食欲不振、神經炎等) ^(*) 、低血壓 ^(*) 、血管炎 ^(*) 、注射部位靜脈炎 ^(*) 、注射部位疼痛 ^(*)	發熱 ^(*)	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(healthcareassociated pneumonia, HCAP)的隨機、多中心第三期臨床試驗，共有166位受試者接受研究藥物

(Cefoperazone/Sulbactam：79位，cefepime：87位)，其中58位(73%)

Cefoperazone/Sulbactam受試者發生不良事件，而58位(67%) cefepime受試者發生不良事件。

—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。

—影響臨床檢查結果：

- i. 尿糖測試(Benedict's test, Fehling's test及linitest)可能會呈現偽陽性反應，應小心注意。
- ii. Direct Coombs試驗，可能會呈現陽性反應，應小心注意。

9 過量

(依文獻記載)

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病人時，應可使用血液透析將藥品由體內移除。

10 藥理特性

(依文獻記載)

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

- 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

(依文獻記載)

—血中濃度：

成人病人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62ug/mL，2g約105ug/mL；Sulbactam的濃度，1g約20ug/mL，2g約55ug/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250ug/mL，Sulbactam約100ug/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。

—尿中排泄：

成人病人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 1,704.5ug/mL，Cefoperazone 559.7ug/mL，之後遞減。12小時後尿中回收率，Sulbactam 72%，Cefoperazone 25.3%。

—組織內轉移：

- i. 膽汁中濃度：成人病人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 170.8~2087.5ug/mL。
 - ii. 其他對喀痰、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。
- 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

- i. 於台灣執行的隨機、多中心、以Cefoperazone/Sulbactam (4g, q12h)治療醫療照護相關肺炎 (Healthcare-associated pneumonia)，對照cefepime (2g, q12h)進行療效性與安全性比較之第三期臨床試驗共納入Cefoperazone/Sulbactam組79位與cefepime組87位。Evaluable population包括147位受試者(Cefoperazone/Sulbactam：66位，cefepime：81位)。在test-of-cure返診時，接受Cefoperazone/Sulbactam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/Sulbactam組有7位病人死亡，而cefepime組有2位病人死亡。
- ii. 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

1克、2克、4克玻璃(20毫升)玻離小瓶裝、100支以下紙盒裝。

13.2 效期

如外包裝標示。

13.3 儲存條件

於25°C以下儲存。

13.4 儲存注意事項

本藥應置於小兒伸手不及處。
請在有效期限內使用。

14 病人使用須知

- 靜脈輸液時需溶於可配伍之靜脈輸注稀釋液見3.2. 調製方式，因溶液的等張力不同，請勿使用注射用水。
- 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。
- 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

製造廠

永信藥品工業股份有限公司台中幼
獅三廠

台中市大甲區工六路 2 6 號・工十路 1 2 之 1 號

藥商

永信藥品工業股份有限公司

台中市大甲區頂店里中山路一段1191號