OAI5-004
衛署藥製字第048567號

抗生素製劑

適汎平®

乾粉注射劑500毫克

Cefim®

Powder for Injection
500mg

【成分】每小瓶含：
Cefepime hydrochloride equivalent to Cefepime base 500 mg (potency)
(with excipient L-Arginine)

【適應症】
對Cefepime具感受性之細菌性感染症。

說明：依文獻刊載

成人
Cefepime適用於治療成人因感受性細菌引起之感染，如下列：
下呼吸道感染，包括肺炎及支氣管炎。
泌尿道感染，有或無其他併發症，包括腎盂腎炎。
皮膚及皮膚結構之感染。
腹腔內感染，包括腹膜炎及膽道感染。
婦科感染。
敗血症。
合併發燒之嗜中性白血球減少症之經驗治療。

小兒科
肺炎。
泌尿道感染，有或無其他併發症，包括腎盂腎炎。
皮膚及皮膚結構之感染。
腹腔內感染，包括腹膜炎及膽道感染。
敗血症。
合併發燒之嗜中性白血球減少症之經驗治療。
細菌性腦膜炎。
可能的話，應進行培養及感受性測試，以決定病原體對Cefepime之感受性。在感受性試驗之結果尚未確定之前，可先用Cefepime進行經驗療法。然而，一旦報告出來，應依其感受性之結果調整抗生素療法。
因爲其殺菌範圍之廣效性，能有效對抗革蘭氏－陽性及革蘭氏－陰性細菌，在病原體鑑定出來之前，可先用Cefepime進行單一療法。在病人處於需氧及厭氧性混合感染之危險下，尤其是細菌對Cefepime之感受性不佳時，在病原體鑑定出來之前，建議與抗厭氧性藥物同時啓用。一旦報告出來，Cefepime與其他抗生素併用療法，是否應繼續，應依其感受性之結果調整抗生素療法。

【劑量及給藥】依文獻刊載
本藥限由醫師使用。
Cefepime可用靜脈或肌肉注射給藥。其劑量及給藥途徑，依病原體之感受性、感染之嚴重程度、腎功能及病人之總體狀況而定。

成年及小兒科患者體重>40公斤
成年及小兒科患者體重>40公斤，腎功能正常者，Cefepime劑量之調節依指導原則（表1）而定。
表1：成年及小兒科患者體重>40公斤，腎功能正常者之給藥建議表*

感染之嚴重度	劑量及給藥途徑	給藥間隔
輕至中度泌尿道感染(UTI)	0.5-1公克，IV或IM	每12小時1次
輕至中度非泌尿道感染	1公克，IV或IM	每12小時1次
嚴重感染	2公克，IV	每12小時1次
非常嚴重或有生命威脅之感染	2公克，IV	每8小時1次

*治療期間通常爲7-10天；更嚴重之感染或許要治療更久。合併發燒之嗜中性白血球減少症，其經驗療法爲7天，或直至嗜中性白血球減少症緩解。

小兒科患者且腎功能正常者（1個月至12歲）
通常建議劑量：
肺炎、泌尿道感染及皮膚結構之感染：
病人年齡大於2個月且體重小（等）於40公斤；50mg/kg，每12小時1次，給藥10天。對嚴重感染者，給藥間隔可縮短爲每8小時1次。
敗血症、細菌性腦膜炎及合併發燒之嗜中性白血球減少症之經驗療法：
病人年齡大於2個月且體重小（等）於40公斤；50mg/kg，每8小時1次，給藥7-10天。
年齡小於2個月之病人，使用Cefepime之經驗相當有限。不過以年齡大於2個月患者之劑量(50mg/kg)，所得之藥物動力學資料微模型，推算出30mg/kg，每12小時1次或每8小時1次，可考慮用於1-2個月大之患者。無論年齡大於2個月患者之劑量(50mg/kg)或年齡1-2個月病人之劑量(30mg/kg)，均與成人使用之劑量(2gm)可相比較。這些患者使用Cefepime時，應特別謹慎地監視。
對體重大於40公斤之小兒科患者，建議採用成人劑量（參閱表1）。小兒科患者之劑量，不可超過成人建議之最大劑量(2gm, q8h)。小兒科患者使用肌肉注射之經驗相當有限。

腎功能不全之患者
對腎功能不全者，Cefepime之劑量應調整，以彌補腎臟清除率之降低。輕度至中度腎功能不全者，Cefepime建議之初始劑量，可和腎功能正常者之劑量相同。腎功能不全者，Cefepime建議之成人維持劑量如表2所列。
當只有血清肌酸酐可資利用時，下列公式（Cockcroft及Gault公式）可用來估計肌酸酐廓清率。血清肌酸酐相當於腎功能之穩定狀態：
男性：肌酸酐廓清率(mL/min) ＝ [體重(kg)×(140-年齡)] ／ [72×血清肌酸酐(mg/dL)]
女性：0.85×用公式計算出之男性值
表2：腎功能不全成人患者之維持劑量表

肌酸酐清除率(mL/min)	建議之維持劑量			
	（正常劑量，無須調整）			
	2g, q8h	2g, q12h	1g, q12h	0.5g, q12h
>50				
30-50	2g, q12h	2g, q24h	1g, q24h	0.5g, q24h
11-29	2g, q24h	1g, q24h	0.5g, q24h	0.5g, q24h
≦10	1g, q24h	0.5g, q24h	0.25g, q24h	0.25g, q24h
血液透析	0.5g, q24h	0.5g, q24h	0.5g, q24h	0.5g, q24h

* 藥物動力學模型顯示這類病人降低劑量有其必要。使用Cefepime如同時進行血液透析時，劑量應依下列方式給藥：第一天治療Cefepime之初始劑量1g，其後每天0.5g；在透析當天，在透析完畢後給藥。可能的話，每天給藥之時間宜固定。

透析患者
進行血液透析之患者，在3小時透析期間內，其體內之Cefepime約有68%被移除。進行連續式移動式腹膜透析之患者，其Cefepime需投予之劑量與腎功能正常者相同（如0.5g、1g或2g，依感染之嚴重程度而定），但給藥間隔爲48小時。

腎功能不全之小兒科患者
因爲小兒科患者其排除Cefepime主靠尿路排除（參閱**【藥物特性，藥動學】**），故此族群使用Cefepime時，應考慮調整劑量。如上述表2所示，增加給藥間隔或降低劑量均可考慮採用。當只有血清肌酸酐可資利用時，下列公式可用來估計肌酸酐清除率。
肌酸酐清除率(mL/min/1.73m²)=0.55×身高(cm) ／ 血清肌酸酐(mg/dL)

肝功能不全
肝功能不全之患者，無須調整劑量。

【溶液之製備及給藥】依文獻刊載
本藥需依表3所示稀釋劑體積來調配，所用之稀釋劑列於表3之後。
表3：製備Cefepime溶液

	稀釋劑加入之體積(mL)	小瓶中之大約體積(mL)	Cefepime之大約濃度(mg/mL)
靜脈注射 0.5g小瓶	5	5.6	100
肌肉注射 0.5g小瓶	1.3	1.8	280

靜脈(IV)給藥：
當病人感染嚴重或威脅生命時，靜脈給藥最佳給藥途徑，特別是休克存在時。
靜脈直接注射給藥時，本藥應用無菌注射用水、5%葡萄糖液，或0.9%氯化鈉液，依表3稀釋劑之容積調配。調配好之溶液可直接靜脈注射（3-5分鐘）或當患者正接受相容性之靜脈輸液時，注入輸液管線之中（參閱**相容性及安定性**）。
靜脈輸注給藥時，本藥應用上述靜脈直接注射液之方式調配，其後將調配好之溶液，加入含有相容性輸液（參閱**相容性及安定性**）之容器中。

肌肉注射給藥(IM)：
本藥應採用下列稀釋劑之一：無菌注射用水、5%葡萄糖液、0.9%氯化鈉液，或添加paraben或benzyl alcohol制菌注射用水，依表3所建議之容積調配，其後再注入大塊肌肉之深部（如大臂肌外上四分之一處）。依藥物動力學之研究，劑量1公克以下（容積<3.1mL）者，可在單一位置注射；而最大劑量2g／(6.2mL)則要分二個位置注射。雖然本藥亦可用0.5%或1.0%之Lidocaine鹽酸鹽調配，但因注射給藥僅有一點點疼痛，甚或不痛，故常無此必要。

相容性及安定性：
本藥在濃度1-40mg/mL間時，與下列靜脈輸液相容：0.9%氯化鈉液、5%及10%葡萄糖液、M/6乳酸鈉注射劑、5%葡萄糖液及0.9%氯化鈉液、乳酸林格爾及5%葡萄糖液。這些溶液在室溫下24小時，仍然穩定；在冰箱中可保存7天。
Cefepime溶液與多數β-內醯胺抗生素一樣，因爲物理及化學上之不相容，不可加入metronidazole、vancomycin、gentamicin、tobramycin，或netilmicin sulfate之溶液中。無論如何，如果Cefepime須與上述抗生素併用，仍可用分開給藥之方式來給藥。

肌肉注射：
本藥以下列稀釋劑依表3直接調配，在室溫下24小時，仍然穩定；在冰箱中可保存7天。無菌注射用水、5%葡萄糖液、0.9%氯化鈉液、添加paraben或benzyl alcohol之制菌注射用水，或0.5%或1.0%之Lidocaine鹽酸鹽。
注意：注射用藥物在注射之前，應目視有無微粒物質：若有任何微粒物質，即不可使用。
如同其他頭孢子類抗生素一樣。Cefepime粉末及溶液在儲存時，可能顏色會稍微變深，然對其效價並無影響。

【禁忌症】依文獻刊載
本藥禁止用於先前對此配方之任何組成、頭孢子類抗生素、盤尼西林或其他β-內醯胺類抗生素有過敏反應之病人。

【警語與使用注意事項】依文獻刊載
對腎功能不全之病人，如因腎功能不良（肌酸酐≦50mL/min）或其他會損及腎功能之狀況**Cefepime**之劑量須調整，以補償腎排除率之降低。因腎功能不良或其他會損及腎功能之狀況，使用正常劑量時，會使患者血中抗生素之濃度升高及延長，故**Cefepime**用於此類患者時，應降低其維持劑量。後續之劑量需依腎臟功能不良之程度、感染之嚴重程度，及病原體對其感受性強弱而定（參閱【劑量及給藥，腎功能不全】及【藥物特性，藥動學】）。在上市後監視部分，下列嚴重不良反應曾被報告過：可逆性腦部病變（知覺方面之障礙，包括精神紊亂、幻覺、意識不清及昏迷）、肌陣攣、抽筋發作（包括非痙攣性癲癇），及/或腎衰竭（參閱【不良反應，上市後之經驗】）。大多數案例發生於腎功能不全之患者，且其接受**Cefepime**之劑量超過正常建議劑量。一般來說，神經毒性之症狀在**Cefepime**停用之後，及/或血液透析之後會緩解，但仍有發生致命性結果之案例。

藥物級別之特殊警語與注意事項
Clostridium difficile*所引起的腹瀉 (CDAD)** 在幾乎所有的抗菌劑治療中皆有通報案例，包括**Cefepime**。而嚴重程度可由輕微的腹瀉至致命的結腸炎。服用抗生素後而發生的腹瀉都必須考慮是否為CDAD的可能。詳細的病史紀錄是必要的，因為有報告顯示CDAD可以在服用抗菌劑兩個月後發生。若有疑似CDAD症狀或CDAD被證實，非針對C. difficile***的抗生素可能需要停用。
Cefepime如與腎毒性潛力之藥品併用時（如**aminoglycosides**及強效利尿劑），應小心監測其腎臟功能。

產品特殊警語與注意事項
當病人曾經發生過敏症狀時，尤其是藥物，給予抗生素時應特別小心。就如同所有乙內醯胺類抗生素一樣，曾有嚴重且偶發致命性過敏反應的報告。如果對**Cefepime**發生過敏反應時，應停用本藥並採取適當之治療措施。嚴重之過敏反應可能需用**epinephrine**及其他支持療法。
如同其他抗生素一樣，**Cefepime**可能會使無感受性之細菌過度生長，故治療期間可能發生重複感染(**superinfection**)，此時應採取適當之處置。

生殖力、懷孕及授乳

生殖力
在老鼠身上沒有發現生殖能力受損的情形。並未有使用**Cefepime**對人類生殖力影響的資料。

懷孕
在小鼠、老鼠及兔子進行生殖力研究中，未發現其對胎兒有損害之證據；然而並未對懷孕婦女進行適當且有對照組之研究。因為動物生殖力研究，並無法用來推測人類之反應，因此懷孕期間僅有在確定需要之狀況下，方可使用本藥。

授乳
Cefepime在人類乳汁中僅有極低濃度會排出，但哺乳中之婦女使用**Cefepime**仍需小心。

老年患者使用
在超過6400位之成人參與臨床研究中，有35%以上超過65歲，而超過75歲者有16%。在臨床研究中，老年人族群使用正常成人建議劑量，除非有腎功能不全之狀況，否則臨床有效性及安全性與年輕族群相當。與年輕族群比較時，老人族群之排除半衰期會稍長、腎臟廓清率有稍低。如果腎臟功能受損則建議調整藥量（參閱【劑量及給藥，腎功能不全】）。
已知**Cefepime**絕大部分由腎臟排除，如病人之腎功能不全時，會增加此藥發生毒性反應之危險性。因為老年人之腎功能通常較差，故應小心選擇劑量並監測其腎功能（參閱【警語與使用注意事項】及【藥物特性，腎功能不全】）。嚴重不良反應，包括可逆性腦部病變（知覺方面之障礙，包括精神紊亂、幻覺、意識不清及昏迷）、肌陣攣、抽筋發作（包括非痙攣性癲癇），及/或腎衰竭(發生於腎功能不全使用正常劑量**Cefepime**之老年病患)（參閱【警語與使用注意事項】及【不良反應，上市後之經驗】）。

駕駛/操作機械能力
Cefepime對駕駛/操作機械能力之影響尚未進行研究。然而，可能會有意識狀態改變、頭暈、混亂或是產生幻覺的不良反應，這些不良反應可能會影響駕駛與操作機械的能力（請見【警語與使用注意事項】和【不良反應、上市後之經驗】和【過量】）。

【與其他藥品的交互作用和其他形式的交互作用】依文獻刊載
與抑菌性抗生素併用進行治療時，可能會干擾乙內醯胺類抗生素的作用。
頭孢子類抗生素在銅還原試驗中，尿糖檢驗可能產生偽陽性反應（使用**Benedict**試液或**Fehling**試液或**Clinitest**錠劑），但以酵素為主的尿糖試驗（葡萄糖氧化酶）不會產生偽陽性反應。因此，建議可使用酵素型葡萄糖氧化酶反應來進行尿糖試驗。

【不良反應】依文獻刊載
下列對檢驗數據影響之不良反應，曾在頭孢子類抗生素使用過程中報告過：**Stevens-Johnson**症候群、多形性紅斑、毒性表皮壞死、毒性腎臟病變、再生不良性貧血、溶血性貧血、出血及尿糖偽陽性反應。

臨床經驗
在臨床研究中(**N=5598**)，最常見之不良事件為腸胃症狀及過敏反應，列於表**4**：
表**4**：臨床研究中所通報之不良事件

	<0.05%	**0.05-0.1%**	**>0.1-1%**	**>1%**
過敏	過敏性反應		搔癢、蕁麻疹	皮疹**(1.8%)**
胃腸方面		腹痛、便祕、非特定性念珠菌病	噁心、嘔吐、鵝口瘡、大腸炎（包括偽膜性大腸炎）	腹瀉**(1.2%)**
中樞神經系統	癲癇	頭暈、感覺異常、味覺改變	頭痛	
其他		血管擴張、呼吸困難、生殖器官搔癢、發冷、靜脈注射處發炎**(0.1%)**	發燒、陰道炎、紅斑	靜脈注射部份局部反應**(5.2%)** 包括靜脈炎**(2.9%)**、肌肉注射部位發炎或疼痛[v] **(2.6%)**

Cefepime用於嬰兒和兒童的安全性概況與成人相似。

上市後之經驗
Cefepime除了北美臨床研究所提之不良反應事件外，在世界各地上市後之經驗，亦有一些報告出來。如同同類之其他藥物，腦部病變（知覺方面之障礙，包括精神紊亂、幻覺、意識不清及昏迷）、肌陣攣、抽筋發作（包括非痙攣性癲癇），及/或腎衰竭，亦有報告提出。大多數案例發生於腎功能不全之患者，且其接受**Cefepime**之劑量超過正常建議劑量（參閱【警語與使用注意事項】及【老年患者使用】）。
如同其他頭孢子類抗生素，過敏性反應包括過敏性休克、血管性水腫、暫時性之白血球減少症、嗜中性白血球減少症、顆粒性白血球減少症及血小板減少症，均有報告。

實驗室檢驗
在臨床研究期間，檢驗數值有些會發生暫時性異常。包括發生率**1% - 2%**者（除特別註明項目外）有：丙氨酸轉胺基酵素上升**(3.6%)**、天門冬氨酸轉胺基酵素上升**(2.5%)**、鹼性磷酸脂酵素、總膽紅素、貧血、嗜酸性白血球增多、凝血酵素原時間延長、部分血栓形成質時間延長**(2.8%)** 及無溶血下發生**Coombs**試驗陽性反應**(18.7%)**。有**0.5 - 1%**之患者發生血尿素氮及/或血清肌酸酐暫時上升，暫時性血小板減少症。亦發生暫時性之白血球減少症及嗜中性白血球減少症**(<0.5%)**。

【過量】依文獻刊載
如果發生藥物過量之案例，特別是腎功能不全之患者，血液透析可有效移除體內之**Cefepime**，腹膜透析則無效。腎功能不全之患者，給予大劑量時，曾發生意外之藥物過量案例（參閱【劑量及給藥】及【警語與使用注意事項】）。藥物過量之症狀包括腦部病變（知覺方面之障礙，包括精神紊亂、幻覺、意識不清及昏迷）、肌陣攣及抽筋發作（參閱【不良反應，上市後之經驗】）。

【藥物特性】依文獻刊載

作用機轉

微生物學
Cefepime爲一殺菌劑，其作用爲抑制細菌細胞壁之合成。其廣效性可有效對抗廣大範圍之革蘭氏－陽性及革蘭氏－陰性細菌，包括大多數對胺糖(甘)(aminoglycosides)或第三代頭孢子類抗生素有抗藥性之菌株。Cefepime對大多數β-內醯胺酵素(β-lactamases)之水解，有高度之抵抗能力；對染色體編碼之β-內醯胺酵素的親和力很低；且其對革蘭氏陰性細菌之細胞有迅速穿透之能力。

2153769