

# 賜復坦乾粉靜脈注射劑

## Zefotam Powder for I.V. Injection

編號：K96、K98、K100

【成分】			
Each vial(1gm) contains :			
Cefoperazone sodium	500 mg	Sulbactam sodium	500 mg
【賦形劑】無。			
Each vial(2gm) contains :			
Cefoperazone sodium	1000 mg	Sulbactam sodium	1000 mg
【賦形劑】無。			
Each vial(4gm) contains :			
Cefoperazone sodium	2000 mg	Sulbactam 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症。

### 2【用法用量】限由醫師使用

Cefoperazone/Sulbactam 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 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/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	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/Sulbactam 成分而發生休克者，禁止使用。對於 Cefoperazone/Sulbactam 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 而有出血傾向，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。

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/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。

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 (SJS)、毒性表皮溶解症 (TEN)、急性廣泛發疹膿疱症 (AGEP)、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (DRESS) 之報告，給藥後要仔細觀察。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. 猛爆性肝炎症：可能發生猛爆性肝炎症，要定期檢查，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之原因，應停止使用 Cefoperazone。

viii. 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 <sup>(*)</sup>	0.1~1%	不滿0.1%
過敏症 <sup>(*)</sup>		發疹 (斑丘疹性皮疹等)、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 <sup>(*)</sup>		
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) <sup>(*)</sup> 、缺乏維他命 B 群症狀 (舌頭炎、口腔炎、食欲不振、神經炎等) <sup>(*)</sup> 、低血壓 <sup>(*)</sup> 、血管炎 <sup>(*)</sup> 、注射部位靜脈炎 <sup>(*)</sup> 、注射部位疼痛 <sup>(*)</sup>	發熱 <sup>(*)</sup>	頭痛、血尿

<sup>(\*)</sup> 因為主動報告，所以頻率不明。

<sup>(\*)</sup> 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. 可能因為缺乏維他命 K 發生出血現象。

孕婦、產婦、哺乳用藥：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. 尿酸測試 (Benedict' s test, Fehling' s test 及 Clinitest) 可能會呈現陽性反應，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。若投予過量的藥劑對腎功能障礙患者時，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 influenzae、Acinetobacter 屬等的 Gram (-) 菌以及 Bacteroides 屬等厭氧性菌具有廣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。

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、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 1 g 約 62 μg/ml，2 g 約 105 μg/ml；sulbactam 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，sulbactam 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，sulbactam 1,704.5 μg/ml，cefoperazone 559.7 μg/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：成人病人 6 例，靜脈注射 1 g 後，從 25 分鐘到 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. 其它對嗜痰、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：

1. 於台灣執行的隨機、多中心、以 Cefoperazone/Sulbactam (4 g, q12 h) 治療醫療相關肺炎 (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/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。

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 1~2 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 (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/Sulbactam 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/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。

【儲存】請儲存在 25℃ 以下。

【包裝】1 g、2 g、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. 台南三廠

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 ©