

台灣東洋藥品工業股份有限公司 函

地 址：台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

聯絡人：林延珊

電 話：(02)2652-5999 分機：2280

傳 真：(02)2652-5981

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人天主教聖馬爾定醫院

發文日期：中華民國一一零年十一月十二日

發文字號：110(重醫)字第 110002 號

速別：速件

附件：

- 一、 Brosym 許可證
- 二、 衛授食字第 1106021105 號公文
- 三、 Brosym[®] for Injection 新版仿單
- 四、 Brosym[®] for Injection 舊版仿單
- 五、 新舊仿單對照表

主旨：台灣東洋藥品「博益欣 Brosym for Injection」，以下簡稱 Brosym，仿單內容變更，詳如說明段，請 查照。

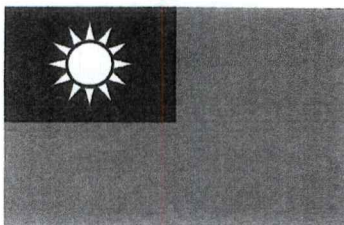
說明：

- 一、 承蒙 貴院採用台灣東洋藥品「博益欣 Brosym for Injection」(許可證如附件一)，十分感謝。
- 二、 Brosym 於 110 年 11 月 01 日經 衛福部核准仿單內容變更，核准公文影本如附件二，變更前後仿單內容如附件三、四、五。仿單變更核准日後所生產的 Brosym 已全面採用新版仿單，Brosym 2g 自批號 BBMB37 起將檢附新版仿單，並供貨至貴院。
- 三、 相關資料詳如附件，提供給貴院參酌。造成不便之處 尚祈海涵見諒。希望 貴院能繼續支持使用本產品以嘉惠病人。

台灣東洋藥品工業股份有限公司

負責人：林全





衛生福利部藥品許可證

GMP G-12171

衛部藥製字第 058156 號

簽審文件號碼：DHY05105815605

中文名稱：博益欣注射劑

英文名稱：Brosym for Injection

類別：限由醫師使用

藥商名稱：台灣東洋藥品工業股份有限公司

劑型：乾粉注射劑

製造廠名稱：信東生技股份有限公司觀音廠

包裝種類：1g 玻璃小瓶裝，100 支
以下盒裝

製造廠地址：桃園縣觀音鄉樹林村國建一路 1 號

處方：

Each vial contains:

Cefoperazone sodium.....500MG

Sulbactam sodium.....500MG

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。

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部

部長邱文達

發證日期 103 年 2 月 19 日

有效日期 108 年 2 月 19 日

核准展延至	113 年 02 月 19 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號	1076037208			

變更事項核准文號核准日期				變更事項核准文號核准日期			
其	包裝變更為： 1g、2g、4g 玻璃小瓶裝、100 支以下盒裝。						
	申請更正全處方，更正為： Each vial contains (1g): CEFOPERAZONE SODIUM..... 500 MG SULBACTAM(AS SODIUM)STERILE..... 500 MG Each vial contains (2g): CEFOPERAZONE SODIUM..... 1000 MG SULBACTAM(AS SODIUM)STERILE..... 1000 MG Each vial contains (4g): CEFOPERAZONE SODIUM..... 2000 MG SULBACTAM(AS SODIUM)STERILE..... 2000 MG						
	新增第二家製造廠變更： 廠名：瑞士藥廠股份有限公司新市廠 廠址：台南市新市區中山路 182 號						
他	新增二級包裝廠 廠名：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠 廠址：桃園市中壢區中華路一段 838 號						

說明使用

正本

檔 號：

保存年限：

110. 11. 03

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：(02)2653-2071

聯絡人及電話：錢韋伶(02)2787-7465

電子郵件信箱：weilin@fda.gov.tw

11503

台北市南港區園區街3-1號3樓

受文者：台灣東洋藥品工業股份有限公司

發文日期：中華民國110年11月1日

發文字號：衛授食字第1106021105號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：標仿單核定本1份、許可證正本1張。

主旨：貴公司申請許可證「博益欣注射劑(衛部藥製字第058156號)」成品檢驗規格方法、委託製造廠(二級包裝廠)、仿單、標籤、外盒變更一案(案號1106021105)，准予變更，復請查照。

說明：

- 一、復貴公司110年9月23日110(法規)字第090011號函。
- 二、申請變更項目：委託製造廠變更；變更為：
主製造廠：瑞士藥廠股份有限公司新市廠
廠址：台南市新市區中山路182號
主製造廠：信東生技股份有限公司觀音廠
廠址：桃園市觀音區樹林村國建一路1號
二級包裝廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠
廠址：桃園市中壢區中華路一段838號。
- 三、旨揭該藥市售品及庫存品應依藥事法第80條相關規定，自核准變更之日起6個月內辦理驗章後，始得販賣。

正本：台灣東洋藥品工業股份有限公司

副本：瑞士藥廠股份有限公司新市廠、信東生技股份有限公司觀音廠、台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

部長陳時中

博益欣®注射劑**Brosym® for Injection**

(Cefoperazone sodium • sulbactam sodium)

【組 成】

Brosym for Injection 1g：

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

賦形劑：無。

Brosym for Injection 2g：

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

賦形劑：無。

Brosym for Injection 4g：

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

賦形劑：無。

【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。

【用 法】

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。

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：

$$\text{【體重(kg)} \times (140 - \text{年齡}) \text{】} / \text{【} 72 \times \text{血清肌酸酐】}$$

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。
 - 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。

【注意事項】**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。

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，為使病患於用藥後保持平靜，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。

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、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胞症（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。
- 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。

1. 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

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。

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。

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：

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。

【作 用】

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。

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 ug/mL，2g 約 105 ug/mL；sulbactam 的濃度，1g 約 20 ug/mL，2g 約 55 ug/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 ug/mL，sulbactam 約 100 ug/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 ug/mL，cefoperazone 559.7 ug/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 ug/mL，cefoperazone 170.8~2087.5 ug/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。

臨床效果：

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)。

3. 【靜脈給藥之調配與稀釋】

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。

【包裝】 1g、2g、4g 玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝。

【儲存】 25°C 以下。

【有效期限】 請見藥品外包裝及瓶身標示。

【委託者】 **TTY TAIWAN** 台灣東洋藥品工業股份有限公司

地址：台北市南港區區街 3-1 號 3 樓

服務電話：0800-086288

【製造廠】

信東生技股份有限公司觀音廠

廠址：桃園市觀音區樹林里國建一路 1 號

瑞士藥廠股份有限公司新市廠

廠址：台南市新市區中山路 182 號

【二級包裝廠】

台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

廠址：桃園市中壢區中華路 1 段 838 號

博益欣®注射劑**Brosym® for Injection**

(Cefoperazone sodium + sulbactam sodium)

【組 成】

Brosym for Injection 1g：

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

賦形劑：無。

Brosym for Injection 2g：

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

賦形劑：無。

Brosym for Injection 4g：

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

賦形劑：無。

【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。

【用 法】

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。

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：

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

女性之肌酸酐廓清率：0.85 × 男性之肌酸酐廓清率

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。
 - 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。

【注意事項】**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。

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，為使病患於用藥後保持平靜，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。

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、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. 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. 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。

1. 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

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。

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。

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：

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。

【作 用】

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。

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 ug/mL，2g 約 105 ug/mL；sulbactam 的濃度，1g 約 20 ug/mL，2g 約 55 ug/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 ug/mL，sulbactam 約 100 ug/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 ug/mL，cefoperazone 559.7 ug/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 ug/mL，cefoperazone 170.8~2087.5 ug/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。

臨床效果：

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)。

3. 【靜脈給藥之調配與稀釋】

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。

【包裝】 1g、2g、4g 玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝。

【儲存】 25℃ 以下。

【有效期限】 請見藥品外包裝及瓶身標示。

【委託者】 **TIY** 台灣東洋藥品工業股份有限公司

地址：台北市南港區區街 3-1 號 3 樓

服務電話：0800-086288

【製造廠】

信東生技股份有限公司觀音廠

廠址：桃園市觀音區樹林里國建一路 1 號

瑞士藥廠股份有限公司新市廠

廠址：台南市新市區中山路 182 號

【二級包裝廠】(1g、2g 玻璃小瓶裝)

台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

廠址：桃園市中壢區中華路 1 段 838 號

仿單變更對照圖 (Page 2)

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。

Brosym 舊版仿單

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，為使病患於用藥後保持平靜，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 的血中濃度會上升，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。

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、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. 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. 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。

1. 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

仿單變更對照圖 (Page 2)

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。

Brosym 新版仿單 新增資訊如紅色框內

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，為使病患於用藥後保持平靜，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。

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、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。

- 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. 爆发性肝炎症：可能會發生爆发性肝炎症，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。

1. 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

子形成的作用。

藥物過量：

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