本藥限由醫師使用　　衛署藥製字第 G-10473　049990號

# 適復美靜脈乾粉注射劑
# Cefemax powder for I.V. Injection

## 【產品概述】

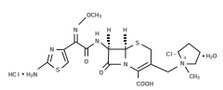
Each vial contains
Cefepime Hydrochloride equivalent to Cefepime … …500mg, 1g, 2g
(賦形劑：L-arginine)

Cefemax（Cefepime鹽酸鹽注射劑）為廣效性頭孢子類抗生素。
Cefemax製劑供靜脈注射用。
Cefemax為Cefepime鹽酸鹽及L-精胺酸之滅菌混合物。調配後溶液之酸鹼度在4.0-6.0之間。

物理化學資訊：（依文獻記載）

學名：Cefepime鹽酸鹽
化學名：1-[[(6R,7R)-7-[2-Amino-4-thiazolyl]glyoxylamido]-2-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl[methyl]-1-methylpyrrolidinium chloride，$7^{2}$-(Z)-(Omethyloxime)，monohydrochloride，monohydrate

結構式：



分子式：$C_{19}H_{25}ClN_6O_5S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$　　分子量：571.5

## 【適應症】對 Cefepime 具感受性之細菌性感染症。

〈說 明〉:（依文獻記載）

### 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。
細菌腦膜炎。
可能的話，應進行培養及感受性測試，以決定病源體對 Cefepime 之感受性。在感受性試驗之結果尚未確定之前，可先用 Cefemax 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。
因為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，在病源體鑑定出來之前，可先用Cefemax進行單一療法。在病人處於需氣及厭氣性混合感染之危險下，尤其是細菌對 Cefepime 之感受性不佳時，在病源體鑑定出來之前，建議與抗厭氣性藥物同時啓用。一旦報告出來，Cefemax 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。

## 【用法用量】：（依文獻記載）

Cefemax 可用靜脈注射給藥。其劑量及給藥途徑，依病源體之感受性、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 | 每12小時1次 |
| 輕至中度非泌尿道感染 | 1公克，IV | 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 |

*治療期間通常為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，其經驗療法為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，給藥間隔可縮短為每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)。

### 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。腎功能者不全者，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） | | | |
| >50 | 2gq8h | 2gq12h | 1gq12h | 0.5gq12h |
| 30-50 | 2gq12h | 2gq24h | 1gq24h | 0.5gq24h |
| 11-29 | 2gq24h | 1gq24h | 0.5gq24h | 0.5gq24h |
| ≦10 | 1gq24h | 0.5gq24h | 0.25gq24h | 0.25gq24h |
| 血液透析 | 0.5gq24h | 0.5gq24h | 0.5gq24h | 0.5gq24h |

*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，在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)，但給藥間隔為48小時。

### 腎功能不全之小兒科患者

因為小兒科患者其排除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/1.73$m^2$)=0.55×身高(cm)／血清肌酸酐(mg/dL)
或肌酸酐清除率(mL/min/1.73$m^2$)=[(0.52×身高(cm)-3.6)／血清肌酸酐(mg/dL)

### 肝功能不全者

肝功能不全之患者，無須調整劑量。

## 【禁忌症】（依文獻資料）

Cefepime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】（依文獻資料）

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，Cefemax之劑量應調整，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，及病源體對其感受性強弱而定（參閱【用法用量，腎功能不全】及【藥物特種，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。

### 1. 藥物級別之特殊警語與注意事項（依文獻資料）

Clostridium diffcile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aminoglycoside及強效利尿劑），應小心監測其腎臟功能。

### 2. 產品特殊警語與注意事項（依文獻資料）

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。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。

### 3. 懷孕及授乳（依文獻資料）

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。
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。

### 4. 老年患者使用（依文獻資料）

在超過6400位之成人參予臨床研究中，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。如其腎臟功能受損則建議調整藥量（參閱【用法用量，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【警告與使用注意事項】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】）。

### 5. 駕駛／操作機械能力（依文獻資料）

Cefepime對駕駛／操作機械能力之影響尚未進行研究。

## 【不良反應】（依文獻資料）

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。

### 1. 臨床經驗（依文獻資料）

患者對Cefepime之耐受性良好。在臨床研究中（n=5598），最常見不良反應事件為腸胃症及過敏反應。對Cefepime之不良反應，包括確定有及可能有因果關係者，列之如下：

不良反應發生率＞0.1%－1%者（除特別註明項目外）有：
過敏　：皮疹（1.8%）、皮膚癢、蕁麻疹。
胃腸道：噁心、嘔吐、口腔念珠菌病、腹瀉（1.2%）、結腸炎（包括偽膜性結腸炎）。
中樞神經系統：頭痛。
其他：發燒、陰道炎、紅斑。
不良反應發生率0.05%－0.1%者有：腹痛、便秘、血管舒張、呼吸困難、眩暈、感覺異常、外陰癢、味覺異常、寒顫及未註明之念珠菌病。
臨床上有意義之不良反應發生率＜0.05%者有：過敏性反應及抽筋發作。
靜脈輸注部位發生局部反應者有5.2%，包括靜脈炎（2.9%）及發炎（0.1%）。病患對 Cefepime 肌肉注射之耐受性良好，只有2.6%之患者在注射部位有疼痛或發炎。
Cefepime 對嬰兒及兒童之安全性，與其對成人之安全性相似。在臨床研究中與Cefepime較有關且最常見不良反應為皮疹。

### 2. 上市後之經驗（依文獻資料）

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。因為自發性報告並無對照組管制，其與 Cefepime 治療間之因果關係，並未確立。
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，暫時性白血球減少症、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。

### 3. 實驗室檢驗（依文獻資料）

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、部份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】（依文獻資料）

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【用法用量】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、抽筋發作（包括非痙攣性癲癇），及神經肌肉之過度興奮（參閱【不良反應，上市後之經驗】）。

## 【藥物特性】（依文獻資料）

### 1. 作用機轉（依文獻資料）

#### (1)微生物學（依文獻資料）

Cefepime 為一殺菌劑，其作用為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(苷)(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。
在使用大腸桿菌(Escherichia coli)及腸產氣桿菌(Enterobacter doacae)之研究中，Cefepime 對盤尼西林結合蛋白3 (penicillin bound protein 3, PBP3)之親合力最高，其後為PBP2，接著為PBP la及1b。其與PBP2之親合力明顯高於其他注射方式給藥之頭孢子類抗生素。此可能加強其抗菌活性。Cefepime 對PBP1a及1b之中度親合力，亦可能對其整體抗菌活性有所貢獻。
Cefepime 由其殺菌時間分析(殺菌曲線)及最低殺菌濃度(MBC)測定，顯示出對大多數之細菌具有殺菌能力。Cefepime　對所有培養之革蘭氏－陽性及革蘭氏－陰性細菌進行測試時，有超過80%之菌種，其最低殺菌濃度／最低抑菌濃度(MBC/MIC)之比值≦2。Cefepime在體外研究中，與aminoglycosides具有協同作用，尤其用於對抗綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)菌種時。
Cefepime 已顯示對下列菌種之大多數菌株能有效：

革蘭氏－陽性需氧菌：
金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(包括產生β-內醯胺酵素菌株)。
表色葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)(包括產生β-內醯胺酵素菌株)。
其他葡萄球菌，包括 S.hominis，S.saprophyticus。
化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)（A族鏈球菌）
*Streptococcus agalactiae* (B族鏈球菌)。
肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)(包括對 penicillin 有中度抗藥性之菌株，penicillin對其之MIC為0.1-1mcg/mL)。
其他β-溶血性鏈球菌(C，G，F族)，牛鏈球菌(S.bovis)(D族)，草綠色鏈球菌(Vridans streptococci)
注意：大多數腸球菌(enterococci)菌株，(如糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)，及對methicillin有抗藥性之葡萄球菌，對大多數頭孢子類抗生素有抗藥性，包括Cefepime。

革蘭氏－陰性需氧菌：
醋酸鈣不動桿菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)(亞種：*anitratus*，*lwoffi*)
親水性產氣單胞菌(*Aeromonas hydrophila*)
Capnocytophaga屬
枸櫞酸桿菌屬(*Citrobacter spp.*)，包括*C. diversus*，*C. freundii*
空腸弧菌(*Campylobacter jejuni*)
腸產氣桿菌屬(*Enterobacter spp.*)，包括*E. cloacae*，*E. aerogens*，*E.* sakazakii
大腸桿菌(*Escherichia coli*)
伽氏陰道桿菌(*Gardnerella vaginalis*)
杜克氏嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)
流行性感冒嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)(包括會產生β-內醯胺酵素之菌株)
副流行性感冒嗜血桿菌(Haemophilus parainfluenzae)
海芬氏菌(Hafnia alvei)
克雷伯氏菌屬(Klebsiella spp)，包括K. pneumoniae，K. oxytoca，K. ozaenae
退伍軍人桿菌(Legionella)，
摩根氏菌(Morganella morganii)
莫拉克菌屬(Moraxella catarrhalis)(Branhamella catarrhalis)(包括會產生β-內醯胺酵素之菌株)