

# 贊飛得注射劑2 g/0.5 g

## Zavicefta 2 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion

衛部藥輸字第027705號  
本藥限由醫師使用

### 1. 藥品名稱

贊飛得注射劑2 g/0.5 g

Zavicefta 2 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion

### 2. 定性與定量成分

每小瓶含有相當於2 g ceftazidime的ceftazidime pentahydrate，以及相當於0.5 g avibactam的avibactam sodium。

調配後，每毫升溶液含有ceftazidime 167.3 mg及avibactam 41.8 mg（參閱第6.6節）。已知作用的賦型劑：每小瓶含鈉6.44 mmol（約148 mg）。

有關賦形劑的完整列表，請參閱第6.1節。

### 3. 劑型

注射劑(濃縮粉末)。

白色至黃色粉末。

### 4. 臨床特性

#### 4.1 適應症

Zavicefta適用於治療成人對Zavicefta具感受性的革蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)所引起的下列感染：

- 複雜性腹腔內感染(complicated intra-abdominal infection，cIAI)
- 複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infection，cUTI)，包括腎盂腎炎(pyelonephritis)
- 院內感染型肺炎(Hospital-acquired pneumonia，HAP)，包括呼吸器相關肺炎(ventilator associated pneumonia，VAP)

應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑。

說明：為減少抗藥性細菌以及維持Zavicefta與其他抗生素的療效，Zavicefta僅可用於治療經證實或強烈懷疑對Zavicefta具感受性的細菌所引起的感染。當有細菌培養以及感受性測試結果時，應根據結果選擇或調整所用之抗生素療法。若缺乏上述資料，當地流行病學資料以及感受性測試趨勢可做為經驗療法選擇的依據。

### 4.2 用法用量

#### 劑量

表1為肌酸酐清除率估計值(CrCL)≥51 mL/min病人的建議靜脈輸注劑量(參閱第4.4和5.1節)。

**表1 CrCL估計值 ≥51 mL/min病人的建議靜脈輸注劑量**<sup>1</sup>

感染類型	Ceftazidime/avibactam的劑量	頻率	輸注時間	治療週期
複雜性腹腔內感染 <sup>2</sup>	2 g/0.5 g	每8小時一次	2小時	5-14天
複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎	2 g/0.5 g	每8小時一次	2小時	5-14天 <sup>3</sup>
院內感染型肺炎，包括呼吸器相關肺炎 <sup>3</sup>	2 g/0.5 g	每8小時一次	2小時	7-14天

<sup>1</sup> 使用Cockcroft-Gault公式估計的CrCL

<sup>2</sup> 應與metronidazole併用

<sup>3</sup> 表中顯示的治療週期可能包括靜脈輸注Zavicefta加上隨後的適當口服治療

### 特殊族群

**老年人**

老年病人無須調整劑量(參閱第5.2節)。

**腎功能不全**

輕度腎功能損傷(CrCL估計值≥51 -<80 mL/min)病人無須調整劑量(參閱第5.2節)。

表2為肌酸酐清除率估計值(CrCL)≤50 mL/min病人的建議劑量調整方式(參閱第4.4和5.2節)。

**表2 CrCL估計值≤50 mL/min病人的建議靜脈輸注劑量**<sup>1</sup>

CrCL估計值 (mL/min)	劑量療程 <sup>2</sup>	頻率	輸注時間
31-50	1 g/0.25 g	每8小時一次	2小時
16-30	0.75 g/0.1875 g	每12小時一次	2小時
6-15	0.75 g/0.1875 g	每24小時一次	2小時
ESRD，包括血液透析 <sup>3</sup>	0.75 g/0.1875 g	每48小時一次	2小時

<sup>1</sup> 使用Cockcroft-Gault公式估計的CrCL

<sup>2</sup> 依據藥物動力學模型的建議劑量

<sup>3</sup> Ceftazidime和avibactam曾經由血液透析排除(參閱第4.9和5.2節)。進行血液透析當天應在完成血液透析後給與Zavicefta。

**肝功能不全**

肝功能不全病人無須調整劑量(參閱第5.2節)。

**兒科族群**

尚未建立未滿18歲兒童和青少年的安全性和療效。目前無資料。

**用法**

Zavicefta的給藥方式為以120分鐘將100 mL的容量靜脈輸注完畢。

針對給藥前調配和稀釋藥品的方法指示，參見第6.6節。

### 4.3 禁忌症

對活性成分或任何列於第6.1節之賦形劑過敏。

對任何cephalosporin類抗生素過敏。

對於任何其他類型的β-lactam類抗生素(例如：penicillin類、monobactam類或carbapenem類)發生嚴重過敏(例如：過敏性反應、嚴重皮膚反應)。

### 4.4 特殊警語及使用注意事項

#### 過敏反應

可能發生嚴重且有時導致死亡的過敏反應(參閱第4.3和4.8節)。若發生過敏反應，必須立即停止Zavicefta治療，並且必須採取適當的緊急措施。

開始治療前，應確認病人是否對於ceftazidime、其他cephalosporin類或任何其他β-lactam類抗生素有發生過敏反應的病史。若病人曾對於penicillin類、monobactam類或carbapenem類有發生非嚴重過敏的病史，應謹慎使用ceftazidime/avibactam。

**困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)相關腹瀉**

曾有使用ceftazidime/avibactam發生困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)相關腹瀉的通報案例，其嚴重程度範圍自輕微至危及生命不等。若病人於Zavicefta給藥期間或之後發生腹瀉，應考慮此項診斷(參閱第4.8節)。應考慮停止Zavicefta給藥，且因為困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)給予特定治療。不應給予抑制蠕動的藥物。

**腎功能不全**

Ceftazidime和avibactam透過腎臟排除，因此，應依據腎功能不全程度降低劑量(參閱第4.2節)。腎功能不全病人接受未降低劑量的ceftazidime時，曾有零星報告發生神經方面的後遺症，包括震顫(tremor)、肌陣攣(myoclonus)、非抽搐性癱瘓重積狀態(non-convulsive status epilepticus)、抽搐(convulsion)、腦病變(encephalopathy)和昏迷。使用於腎功能不全病人時，建議密切監測肌酸酐廓清率估計值。在有些病人身上，依據血清肌酸酐估計的肌酸酐清除率會快速變化，特別是感染治療的早期階段。

### 腎毒性

併用高劑量cephalosporin類和腎毒性藥物[例如胺基苷類(aminoglycoside)或強效利尿劑(例如：furosemide)]可能對腎功能造成不良影響。

**直接抗球蛋白試驗(DAGT或Coombs試驗)血清抗體轉換和溶血性貧血的潛在風險**

Ceftazidime/avibactam可能使直接抗球蛋白試驗(DAGT，或Coombs試驗)結果呈陽性，而可能干擾血液交叉配合試驗及/或導致藥物引發的免疫溶血性貧血(參閱第4.8節)。儘管在臨床試驗中接受Zavicefta的病人很少發生DAGT血清抗體轉換(第3期試驗基準時期檢查呈現陰性的Coombs試驗及至少一次追蹤試驗的病人中，估計血清抗體轉換範圍為3.2%至20.8%)，但並無證據顯示治療期間DAGT呈陽性的病人會發生溶血。然而，仍無法排除發生Zavicefta治療有關的溶血性貧血。若病人於Zavicefta治療期間或之後發生貧血，應檢查此項可能性。

### 臨床試驗資料

Zavicefta曾於cIAI、cUTI和HAP(包括VAP)的病人進行臨床療效及安全性試驗。

**複雜性腹腔內感染(cIAI)**

在有關cIAI病人的二項試驗中，最常見診斷(約42%)為闌尾穿孔及闌尾周圍膿瘍。約有87%的病人APACHE II分數為≤10，且4.0%在基準時期患有菌血症。2.1% (18/857)接受Zavicefta和metronidazole的病人及1.4% (12/863)接受meropenem的病人發生死亡。在基準期CrCL30至50 mL/min的次群組中，16.7% (9/54)接受Zavicefta和metronidazole的病人及6.8% (4/59)接受meropenem的病人發生死亡。建議CrCL介於30至50 mL/min此次族群的病人接受較低的Zavicefta劑量。

**複雜性泌尿道感染(cUTI)**

在對於cUTI病人進行的二項試驗中，381/1091 (34.9%)位的納入病人患有cUTI且未伴隨腎盂腎炎，710 (65.1%)位的納入病人患有急性腎盂腎炎(mMITT族群)。共有81位cUTI病人(7.4%)在基準時期患有菌血症。

**院內感染型肺炎(HAP)，包括呼吸器相關肺炎(VAP)**

在一項有關院內感染型肺炎病人的試驗中，基準時期有280/808 (34.7%)位患有VAP，有40/808 (5.0%)位患有菌血症。

**Ceftazidime/avibactam的活性範圍**

Ceftazidime幾乎不會作用於大部分的革蘭氏陽性生物體和厭氧菌(參閱第4.2和5.1節)。當已知或疑似因這些病原體引起感染時，應併用額外的抗生素。

Avibactam的抑制範圍包括可使ceftazidime去活化的許多酵素，包括Ambler A類β-lactamases及C類β-lactamases。Avibactam不會抑制B類酵素(metallo-β-lactamases)，且無法抑制許多D類酵素(參閱第5.1節)。

**非感受性生物體(Non-susceptible organisms)**

長期使用可能會使非感受性生物體(例如：腸球菌、真菌)過度生長，而需要中斷治療或採取其他適當措施。

### 實驗室檢測的干擾

Ceftazidime可能干擾用於偵測糖尿的銅還原法(Benedict’s、Fehling’s、Clinitest)，而產生偽陽性結果。Ceftazidime不會干擾糖尿的酵素檢測。

### 限鈉飲食

每支小瓶共含有鈉6.44 mmol（約148 mg）。將Zavicefta使用於採取限鈉飲食的病人時，應考慮此點。

### 4.5 其他藥品交互作用與其他交互作用

體外試驗顯示，avibactam為OAT1和OAT3運輸蛋白的受質，可能會造成血液腔室主動吸收avibactam，進而影響其排除。在體外試驗中，probenecid（一種強效OAT抑制劑）會抑制此種吸收達56%至70%，因而可能影響了avibactam的排除。由於尚未進行avibactam和probenecid的臨床交互作用試驗，不建議併用avibactam和probenecid。在體外試驗中，avibactam未顯著抑制細胞色素P450酵素。在體外試驗中，avibactam和ceftazidime在臨床相關濃度下未顯示誘導細胞色素P450的表現。Avibactam和ceftazidime在臨床相關暴露範圍內不會抑制主要的腎臟或肝臟運輸蛋白，故透過這些機轉產生的交互作用可能性甚低。

臨床資料顯示，ceftazidime和avibactam之間以及ceftazidime/avibactam和metronidazole之間並無交互作用。

**其他類型的交互作用**

併用高劑量cephalosporin類和腎毒性藥物(例如胺基苷類或強效利尿劑(例如：furosemide))可能對腎功能造成不良影響(參閱第4.4節)。在體外試驗中，chloramphenicol是ceftazidime和其他cephalosporin類抗生素的拮抗劑。此項發現的臨床相關性未知，但基於在體內發生拮抗作用的可能性，應避免採取此項併用方式。

### 4.6 生育力、懷孕與哺乳

#### 懷孕

Ceftazidime的動物實驗並未指出其對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或產後發展會造成直接或間接的傷害。Avibactam的動物試驗顯示具有生殖毒性，但未有致畸作用的證據(參閱第5.3節)。

應儘在可能利益超過可能風險時，才可將ceftazidime/avibactam使用於懷孕期間。

#### 哺乳

Ceftazidime會少量分泌至人類乳汁中。目前尚不清楚avibactam是否會進入人類乳汁。無法排除對新生兒/嬰兒有害的可能性。決定是否停止哺乳或停用/避免ceftazidime/avibactam治療時，應考量哺乳對於嬰兒的效益和療法對於該女性的效益。

### 生育力

尚未研究ceftazidime/avibactam對於人體生育力的影響。目前無ceftazidime的動物研究資料。Avibactam的動物研究未顯示生育力方面的有害作用(參閱第5.3節)。

### 4.7 對駕駛及操作機械能力之影響

給予Zavicefta後可能發生不良反應(例如：頭暈)，而可能影響駕駛及操作機械能力(參閱第4.8節)。

### 4.8 不良反應

#### 安全性概況摘要

在七項第2期和第3期臨床試驗中，曾有2024位成人病人接受Zavicefta。發生於≥5% Zavicefta治療病人的最常見不良反應為Coombs直接抗球蛋白試驗呈陽性、噁心和腹瀉。噁心及腹瀉的嚴重程度一般為輕度或中度。

#### 不良反應列表

以下為報告發生於單用ceftazidime和/或Zavicefta第2期及第3期試驗期間的不良反應。依據頻率和系統器官分類來區分不良反應的類別。頻率類別來自於不良反應及/或可能具臨床顯著性的實驗室異常，且定義如下：

非常常見(≥1/10)

常見(≥1/100且<1/10)

不常見(≥1/1,000且<1/100)

罕見(≥1/10,000且<1/1000)

非常罕見(< 1/10,000)

未知(現有數據無法評估)

表3 依系統器官分類之不良反應頻率

系統器官類別	非常常見	常見	不常見	非常罕見	未知
感染及寄生蟲感染症		念珠菌症(包括外陰陰道念珠菌症和口腔念珠菌症)	困難梭狀芽孢桿菌結腸炎 偽膜性結腸炎		
血液與淋巴系統異常	Coombs直接抗球蛋白試驗呈陽性	嗜酸性球增多症 血小板增多症 血小板減少症	嗜中性白血球減少 白血球減少 淋巴球增多症		顆粒性白血球缺乏症 溶血性貧血
免疫系統異常					過敏反應
神經系統異常		頭痛 頭暈	感覺異常		
胃腸道異常		腹瀉 腹痛 噁心 嘔吐	味覺障礙		
肝膽異常		丙胺酸轉胺酶(Alanine aminotransferase)升高 天門冬胺酸轉胺酶(Aspartate aminotransferase)升高 血中鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)升高 麩胺轉胺酶(Gamma-glutamyltransferase)升高 血中乳酸去氫酶(lactate dehydrogenase)升高			黃疸
皮膚與皮下組織異常		斑丘疹(Rash maculo-papular) 蕁麻疹 搔癢症			毒性表皮溶解症 (Toxic epidermal necrolysis) 史蒂芬-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome) 多形性紅斑 (Erythema multiforme) 血管性水腫 嗜酸性球增多症合併全身症狀的藥物反應 (DRESS)
腎臟和泌尿道異常			血中肌酸酐升高 血中尿素升高 急性腎臟損傷	間質性腎炎 (Tubulointstitial nephritis)	
全身性異常與投藥部位情況		輸注部位血栓 輸注部位靜脈炎 發熱			

### 疑似不良反應的通報

藥品獲得核准後的疑似不良反應報告十分重要。此能讓藥品效益/風險的平衡持續受到監測。全國藥物不良反應通報系統中心的連絡電話：02-23960100。

### 4.9 過量

Ceftazidime/avibactam過量會導致神經方面的後遺症，包括因ceftazidime成分引起的腦病變、抽搐和昏迷。Ceftazidime的血清濃度會因血液透析或腹膜透析而降低。在4小時血液透析期間，會排除55%的avibactam。

## 5. 藥理性質

### 5.1 藥效學性質

藥物分類：全身性使用之抗生素，ceftazidime合併治療，ATC碼：J01DD52

### 作用機轉

Ceftazidime在與penicillin結合蛋白(penicillin binding proteins，PBPs)結合後，可抑制細菌月大聚糖細胞壁的合成，而使細菌細胞分解及死亡。Avibactam是一種non β-lactam之β-lactamase抑制劑，可與水解穩定的酵素形成共價加合物而發揮作用。本品可抑制Ambler A類和C類β-lactamase及一些D類酶，包括廣效性β-lactamase (extended-spectrum β-lactamases，ESBLs)、KPC和OXA-48碳青黴烯酶(carbapenemases)，以及AmpC酶。Avibactam不會抑制B類酶(metallo-β-lactamases)，且無法抑制許多D類酶。

### 抗藥性

可能影響ceftazidime/avibactam的細菌抗藥性機轉包括突變或後天PBPs、對任一化合物的外膜通透性降低、任一化合物的主動排出、和β-lactamase對於avibactam的抑制作用產生抗性且可水解ceftazidime。

### 併用其他抗生素的抗菌活性

在有關ceftazidime/avibactam和metronidazole、tobramycin、levofloxacin、vancomycin、linezolid、colistin及tigecycline的體外藥物併用試驗中，未顯示協同或拮抗作用。

### 感受性測試臨界點(Susceptibility testing breakpoints)

歐洲抗微生物藥敏試驗委員會(EUCAST)為ceftazidime/avibactam建立的最小抑制濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)臨界點如下：

腸內細菌科( <i>Enterobacteriaceae</i> )	感受性	抗藥性
肺炎克雷伯菌( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	≤8 mg/L	>8 mg/L
綠膿桿菌( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	≤8 mg/L	>8 mg/L

### 藥物動力學/藥效學關係

Ceftazidime對於特定病原體的抗菌活性，已顯示與給藥期間ceftazidime/avibactam最低抑制濃度以上的游離藥物濃度之時間百分比最為相關(ceftazidime/avibactam的%fT >MIC)。有關avibactam，PK-PD指數則為給藥期間濃度臨界值以上的游離藥物濃度之時間百分比(% fT >CT)。

### 對於特定病原體的臨床療效

在體外試驗中對於ceftazidime/avibactam具感受性的下列病原體，已於臨床試驗中表現出療效。

### 複雜性腹腔內感染

革蘭氏陰性菌

- 弗氏檸檬酸桿菌群(*Citrobacter freundii* complex)

- 陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)

- 大腸桿菌(*Escherichia coli*)

- 產酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)

- 克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)

- 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)

### 複雜性泌尿道感染

革蘭氏陰性菌

- 大腸桿菌(*Escherichia coli*)

- 克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)

- 奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)

- 陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)

- 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)

### 院內感染型肺炎，包括呼吸器相關肺炎

革蘭氏陰性菌

- 陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)

- 大腸桿菌(*Escherichia coli*)

- 克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)

- 奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)

- 黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)

- 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)

Ceftazidime對於特定病原體有關核准適應症的臨床療效，但體外試驗顯示這些病原體在不存在後天抗藥性機轉的情況下，對ceftazidime/avibactam具感受性。

革蘭氏陰性菌

- 克氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter koseri*)

- 產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)

- 摩根氏桿菌(*Morganella morganii*)

- 普通變形桿菌(*Proteus vulgaris*)

- 雷氏普羅登登斯菌(*Providencia rettgeri*)

體外試驗資料顯示下列菌種對ceftazidime/avibactam不具感受性。

- 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (對methicillin具感受性及對methicillin具抗藥性)
- 厭氧菌
- 腸球菌屬(*Enterococcus* spp.)
- 嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)
- 不動桿菌屬(*Acinetobacter* spp.)

### 臨床療效與安全性

#### 複雜性腹腔內感染(cIAI)

兩項試驗設計相似的第三期、多中心、隨機、盲測試驗(試驗RECLAIM和RECLAIM 3)用於評估Zavicefta (ceftazidime/avibactam)在具有複雜性腹腔內感染住院成人病人之療效與安全性。

在試驗RECLAIM中有1058位受試者和在試驗RECLAIM 3中有432位受試者接受隨機分配與治療，受試者隨機分配接受每8小時給與2000 mg ceftazidime (CAZ)/500 mg avibacam (AVI)靜脈輸注120分鐘合併500 mg metronidazole (MTZ)靜脈輸注60分鐘或是1000 mg meropenem靜脈輸注30分鐘；治療時間為5至14天。

在兩項試驗中，改良式意圖治療(MITT, Modified intent-to-treat)分析群體包含符合疾病定義且接受至少一劑試驗藥物而臨床可評估(CE, Clinically evaluable)分析群體包含MITT分析群體中有可評估臨床反應和未有重大計畫書偏差而影響療效評估者。微生物改良式意圖治療(microbiological modified intent-to-treat, mMITT)分析群體包括符合cIAI疾病定義且在進入試驗時具有至少一種致病病原。微生物可評估(ME, Microbiologically evaluable)分析群體為CE分析群體中具有至少一種對兩個試驗藥物組別具有感受性的嗜氧性革蘭氏陰性病原

產酸克雷伯氏菌 ( <i>Klebsiella oxytoca</i> )	77.8	14	18	80.0	12	15
克雷伯氏肺炎菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	78.4	40	51	75.5	37	49
奇異變形桿菌 ( <i>Proteus mirabilis</i> )	62.5	5	8	77.8	7	9
綠膿桿菌 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	85.7	30	35	94.4	34	36

在試驗RECLAIM3 (在亞洲國家包括中國、韓國和越南執行的試驗)中431位病人於改良式意圖治療(mITT)分析群體之基準期的人口及疾病特徵資料顯示中位數年齡為49歲(範圍：18至82歲)，294位(68.2%)為男性，最常見的初步診斷為162位(37.6%)病人具有闌尾穿孔或是闌尾周圍膿瘍，在基準期有15位(3.5%)具有菌血症。主要療效指標為臨床可評估(CE)分析群體的臨床治癒率。次要療效指標為評估在微生物改良式意圖治療(mMITT)分析群體和微生物可評估(ME)分析群體之隨機分配後28天(即治癒檢測TOC時間點)的臨床治癒率。試驗結果顯示在CE、mMITT和ME分析群體中，CAZ-AVI併用metronidazole組的臨床治癒率與meropenem組相似(表6)。

**表6. 試驗RECLAIM3的臨床治癒率**

分析群體	CAZ-AVI + MTZ n/N (%)	Meropenem n/N (%)	兩組間的治療差異(%) (95%信賴區間)
CE	166/177 (93.8)	173/184 (94.0)	-0.2 (-5.53, 4.97)
mMITT	119/143 (83.2)	135/152 (88.8)	-5.6 (-13.80, 2.36)
ME	92/99 (92.9)	107/113 (94.7)	-1.8 (-9.25, 5.09)

在微生物改良式意圖治療(mMITT)分析群體中依基準期病原計算之臨床治癒率呈現於下方表 7。

**表7. 試驗RECLAIM3中依常見基準期病原計算的臨床治癒率(mMITT分析群體)**

病原	CAZ-AVI + MTZ			Meropenem		
	治癒率 (%)	臨床治癒數	N	治癒率 (%)	臨床治癒數	N
腸內細菌科 ( <i>Enterobacteriaceae</i> )	80.9	93	115	92.7	115	124
弗氏檸檬酸桿菌群 ( <i>Citrobacter freundii</i> complex)	62.5	5	8		0	0
陰溝腸桿菌 ( <i>Enterobacter cloacae</i> )	100	5	5	66.7	2	3
大腸桿菌 ( <i>Escherichia coli</i> )	83.3	70	84	94.4	84	89
產酸克雷伯氏菌 ( <i>Klebsiella oxytoca</i> )	100	5	5	100	5	5
克雷伯氏肺炎菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	82.1	23	28	88.6	31	35
奇異變形桿菌 ( <i>Proteus mirabilis</i> )	66.7	2	3	100	5	5
綠膿桿菌 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	82.4	14	17	85.0	17	20

**複雜性泌尿道感染(cUTI)**

試驗RECAPTURE為一項第3期、多中心、雙盲、隨機試驗，用於評估Zavicefta (ceftazidime/avibactam)於複雜性泌尿道感染(cUTI)住院成人的療效和安全性。試驗中共有1020位受試者接受隨機分配與治療，受試者隨機分配接受每8小時2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam靜脈輸注120分鐘或是500 mg doripenem 靜脈輸注60分鐘。病人在接受最少5天的靜脈輸注治療後若有臨床改善(依試驗計畫書定義)則可選擇轉換成口服藥物治療。抗生素療法期間(靜脈輸注加上口服)總共為10天(如有菌血症可選擇延長至14天)。在微生物改良式意圖治療(microbiological modified intent-to-treat [mMITT])，包括符合cUTI診斷且進入試驗時尿液培養結果具有大於等於10<sup>4</sup> CFU/mL革蘭氏陰性病原體)分析群體中，810位mMITT受試者之基準期人口及疾病特徵資料顯示中位數年齡為55歲(範圍：18至89歲)，565位(69.8%)為女性，672位(83.0%)為白人，63位(7.8%)為亞洲人。最常見的診斷為583位(72.0%)具有急性腎盂腎炎，及71位(8.8%)在基準期具有菌血症。

試驗於美國的主要療效指標為評估mMITT分析群體在第五天的症狀緩解率和在治癒檢測(test-of-cure，定義為隨機分配後21至25天)時良好(favorable)的微生物反應率(定義為尿液培養中基準期的病原體小於10<sup>4</sup> CFU/mL)和症狀緩解率(結合反應)。療效結果顯示CAZ-AVI組不劣於Doripenem組(表8)。

**表8 試驗RECAPTURE良好(favorable)的臨床和微生物反應(mMITT-分析群體)**

評估指標	CAZ-AVI n/N (%)	Doripenem n/N (%)	兩組間的治療差異(%) (95%信賴區間)
第五天的症狀緩解率	276/393 (70.2)	276/417 (66.2)	4.0 (-2.39, 10.42)
結合反應(療效檢測時)	280/393 (71.2)	269/417 (64.5)	6.7 (0.30, 13.12)
良好的微生物反應率	304/393 (77.4)	296/417 (71.0)	6.4 (0.33, 12.36)
症狀緩解率	332/393 (84.5)	360/417 (86.3)	-1.9 (-6.78, 3.02)

在微生物改良式意圖治療分析群體中，療效檢測時依基準期病原計算之良好的微生物反應率(favorable microbiological response rate)結果呈現於下方表9。

**表9 試驗RECAPTURE在療效檢測時依基準期病原菌計算之良好的微生物反應率(mMITT分析群體)**

病原	CAZ-AVI			Doripenem		
	良好的反應率 (%)	良好的反應數	N	良好的反應率 (%)	良好的反應數	N
腸內細菌科 ( <i>Enterobacteriaceae</i> )	78.3	299	382	70.6	281	398
陰溝腸桿菌 ( <i>Enterobacter cloacae</i> )	54.5	6	11	69.2	9	13
大腸桿菌 ( <i>Escherichia coli</i> )	78.4	229	292	71.9	220	306
克雷伯氏肺炎菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	75.0	33	44	62.5	35	56
奇異變形桿菌 ( <i>Proteus mirabilis</i> )	94.1	16	17	69.2	9	13
綠膿桿菌 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	66.7	12	18	75.0	15	20

試驗REPRISE為一項第3期、多中心、開放標識、隨機試驗，用於評估Zavicefta (ceftazidime/avibactam)在患有由ceftazidime抗藥性革蘭氏陰性病原體引發之複雜性腹腔腔內感染(cIAI)或複雜性泌尿道感染(cUTI)住院成人病人之療效與安全性。僅27位患有cIAI之受試者接受隨機分配與治療。試驗中有305位患有cUTI之受試者接受隨機分配與治療每8小時2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam靜脈輸注120分鐘，或由試驗主持人根據其標準照護方式與當地仿單建議而判定之最佳可用治療(Best Available Therapy, BAT)，治療期間為5到21天。

在此試驗中並未執行正式的統計分析比較試驗組別的結果。在微生物改良式意圖治療(microbiological modified intent-to-treat [mMITT])，包括符合cUTI診斷以及細菌培養結果具有ceftazidime抗藥性革蘭氏陰性病原體並接受治療之病人)分析群體中281位受試者之基準期人口及疾病特徵資料顯示中位數年齡在CAZ-AVI和BAT組分別為66歲(範圍：18至88歲)和64歲(範圍：18至90歲)，共有154位男性(54.8%)，兩組大部分的受試者為白人(CAZ-AVI組有94.4%，BAT組有95.6%)，最常見的診斷為複雜性泌尿道感染未併有腎盂腎炎(154位，54.8%)，在基準期具有菌血症的受試者有10位(3.6%)。主要療效指標為評估mMITT中在最後一次治療後7至10天(TOC回診)的臨床治癒率，兩組cUTI病人呈現相似的結果(表10)。次要療效指標有評估微生物反應率(尿液中<10<sup>4</sup> CFU/mL病原體)，在CAZ-AVI組的微生物反應率高於BAT組(表10)。

**表10. 試驗REPRISE cUTI病人在最後一次治療後7至10天的臨床治癒率和良好的微生物反應率(favorable microbiological response rate)(mMITT 分析群體)**

療效指標	CAZ-AVI n/N (%)	BAT n/N (%)
臨床治癒率	132/144 (91.7)	129/137 (94.2)
95%信賴區間	(86.3, 95.4)	(89.3, 97.2)
微生物反應率	118/144 (81.9)	88/137 (64.2)
95%信賴區間	(75.1, 87.6)	(56.0, 71.9)

mMITT分析群體在最後一次治療後7至10天依常見基準期病原計算之良好的微生物反應率(favorable microbiological response rate)結果呈現於下方表11。

**表11. 試驗REPRISE cUTI病人在最後一次治療後7至10天依常見基準期病原計算之良好的微生物反應率(mMITT分析群體)**

病原	CAZ-AVI		BAT	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
腸內細菌科( <i>Enterobacteriaceae</i> )				
大腸桿菌( <i>Escherichia coli</i> )		52/59 (88.1)		38/57 (66.7)
克雷伯氏肺炎菌( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )		46/55 (83.6)		43/65 (66.2)
綠膿桿菌( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )		11/14 (78.6)		3/5 (60.0)

**院內感染型肺炎(Hospital-acquired pneumonia)**

試驗REPROVE為一項第3期、隨機、多中心、雙盲試驗，共有808位患有院內感染型肺炎包括呼吸器相關肺炎的住院成人病人接受隨機分配與治療，試驗比較每8小時2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam靜脈輸注120分鐘或是1000 mg meropenem靜脈輸注30分鐘的療效與安全性。治療期間為7至14天。808位受試者之基準期人口及疾病特徵資料顯示中位數年齡為65歲(範圍：18至90歲)，602位(74.5%)為男性，APACHE II中位數分數為14，280位(34.7%)具有呼吸器相關肺炎，在基準期有40位(5.0%)具有菌血症。

主要療效指標為在臨床改良式意圖治療(clinically modified intent-to-treat [cMITT])，包括符合疾病定義，接受至少一劑試驗藥物，基準期呼吸道或血液培養顯示為革蘭氏陰性病原體者，排除不預期會對試驗藥物產生反應的病人。cMITT亦包括基準期呼吸道或血液培養未能發現病原體的病人)分析群體和臨床可評估(clinically evaluable [CE])，為cMITT子集，排除有治癒或失敗的臨床反應而未有適當治療程者和有重大計畫書偏差而影響療效評估者)分析群體中，受試者顯示在治癒檢測時(test-of-cure，在隨機分配後21至25天)的臨床治癒率。療效結果顯示在CAZ-AVI組不劣於Meropenem組(表12)。

次要療效指標包括評估在微生物改良式意圖治療(microbiologically modified intent-to-treat [mMITT])，包括符合疾病基本定義，接受至少一劑試驗藥物以及基準期呼吸道或血液培養顯示為革蘭氏陰性病原者，排除不預期會對試驗藥物產生反應的病人)分析群體之治癒檢測時(test-of-cure，TOC)的臨床治癒率，兩組間呈現相似的結果(表12)。

**表12 試驗REPROVE臨床治癒率**

分析群體	CAZ-AVI n/N (%)	Meropenem n/N (%)	兩組間的治療差異(%) (95%信賴區間)
cMITT	245/356 (68.8)	270/370 (73.0)	-4.2 (-10.76, 2.46)
CE	199/257 (77.4)	211/270 (78.1)	-0.7 (-7.86, 6.39)
mMITT	120/171 (70.2)	138/184 (75.0)	-4.8 (-14.13, 4.46)

以cMITT分析群體分析接受ceftazidime/avibactam與meropenem治療的病人在第28天之全死因死亡率，結果顯示死亡率分別為8.4%(30/356)和7.3%(27/370)，兩組呈現相似的結果，差異為1.1%(95%信賴區間：-2.84, 5.18)。

mMITT分析群體之治癒檢測時依基準期病原計算之臨床治癒率結果呈現於表13。

**表13 試驗REPROVE依常見基準期病原菌計算之臨床治癒率(mMITT分析群體)**

病原	CAZ-AVI			Meropenem		
	治癒率 (%)	臨床治癒數	N	治癒率 (%)	臨床治癒數	N
腸內細菌科 ( <i>Enterobacteriaceae</i> )	73.6	89	121	75.4	104	138
陰溝腸桿菌 ( <i>Enterobacter cloacae</i> )	92.3	24	26	54.5	12	22
大腸桿菌 ( <i>Escherichia coli</i> )	64.7	11	17	75.0	15	20
克雷伯氏肺炎菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	72.9	43	59	77.5	55	71
奇異變形桿菌 ( <i>Proteus mirabilis</i> )	85.7	12	14	75.0	9	12
粘質沙雷菌 ( <i>Serratia marcescens</i> )	73.3	11	15	92.3	12	13
綠膿桿菌 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	60.3	35	58	74.5	35	47
流感嗜血桿菌 ( <i>Haemophilus influenzae</i> )	81.3	13	16	80.0	20	25

**5.2 藥物動力學性質**

**分佈**

Ceftazidime和avibactam的人體蛋白結合率分別約為10%和8%。健康成人以2小時的時間將ceftazidime/avibactam 2000 mg/500 mg靜脈輸注完畢、每8小時一次、輸注多劑後，ceftazidime和avibactam的穩定態分佈體積分別為17L和22L。Ceftazidime及avibactam滲透至人體支氣管上皮內視液體(epithelial lining fluid，ELF)的程度相同，濃度均為血漿的30%。ELF和血漿的濃度時間曲線圖近似。

Ceftazidime滲透進入完整血腦屏障的程度甚低。腦膜炎發時，腦脊髓液內的ceftazidime濃度可達到4至20 mg/L或更高。尚未進行有關avibactam滲透進入血液屏障的臨床試驗；然而，在腦膜炎發的兔子試驗中，ceftazidime和avibactam的腦脊髓液暴露量分別為血漿AUC的43%和38%。Ceftazidime會快速通過胎盤，且會分泌至乳汁中。

**生物轉化**

Ceftazidime不會被代謝。在人體肝臟組織中(微粒體和肝細胞)，未觀察到avibactam的

代謝。給予[<sup>14</sup>C]-avibactam後，人體血漿和尿液中的大部分藥物相關的成分為未改變的avibactam。

**排除**

Ceftazidime與avibactam在靜脈給與後的終端半衰期(t<sub>1/2</sub>)均為約2小時。Ceftazidime會透過腎絲球過濾以原型排除；約有80-90%的劑量會在24小時內出現於尿液中。Avibactam以原型自尿液排除，腎臟清除率約為158 mL/min，顯示除了腎絲球過濾之外還有主動腎小管分泌作用。約有97%的avibactam劑量可於尿液中回收，其中95%在12小時內回收。不到1%的ceftazidime是透過膽汁排除，不到0.25%的avibactam是自糞便排除。

**線性/非線性**

在受試劑量範圍內(50 mg至2000 mg)，單次靜脈給與ceftazidime和avibactam後均表現出大致線性的藥物動力學。腎功能正常之健康成人每8小時一次、多次靜脈輸注ceftazidime/avibactam 2000 mg/500 mg，直至11天後，未觀察到ceftazidime或avibactam的明顯累積。

**特殊族群**

**腎功能不全**

中度或重度腎功能不全病人的ceftazidime和avibactam排除會降低。中度與重度腎功能不全受試者的avibactam AUC平均增加3.8倍和7倍，參閱第4.2節。

**肝功能不全**

肝功能未受損的狀況下，輕度至中度肝功能不全不影響每8小時靜脈給與2 g、連續5天的ceftazidime藥物動力學。尚未建立ceftazidime使用於重度肝功能不全病人的藥物動力學。尚未研究avibactam使用於任何程度肝功能不全病人的藥物動力學。

由於ceftazidime和avibactam未表現出顯著的肝臟代謝，預期兩種活性物質的全身清除率均不會受到肝功能不全的顯著影響。

**老年病人(≥65歲)**

在老年病人身上觀察到較低的ceftazidime清除率，主要原因為與年齡相關的ceftazidime腎臟清除率降低。80歲以上老年病人每12小時靜脈推注ceftazidime 2 g後的平均排除半衰期的範圍為3.5至4小時。

以30分鐘的時間將單劑avibactam 500 mg靜脈輸注完畢後，老年病人表現出較慢的avibactam終端半衰期，原因可能是與年齡相關的腎臟清除率降低。

**性別和種族**

Ceftazidime/avibactam的藥物動力學未受性別或種族的影響。

**5.3 臨床前安全資料**

**Ceftazidime**

包含安全性藥理學、重覆劑量毒性、生殖毒性或基因毒性的常規試驗研究等非臨床資料之結果顯示對人類無特殊危害。尚未進行ceftazidime之致癌性試驗。

**Avibactam**

包含安全性藥理學、重覆劑量毒性、或基因毒性的傳統試驗研究等非臨床資料之結果顯示對人類無特殊危害。尚未進行avibactam之致癌性試驗。

**生殖毒性**

給予懷孕兔隻300和1000 mg/kg/day的avibactam後，表現出可能與母體毒性相關的劑量相關胎兒平均體重降低及骨化作用延遲。母體及胎兒於NOAEL (100 mg/kg/day)的血漿暴露濃度顯示中至低的安全極限值範圍。

在大鼠試驗中，未觀察到對於胚胎胎兒發育或生育力的不良作用。在大鼠懷孕及哺乳期間給予avibactam後，未觀察到對於胎兒存活、生長或發育的影響，然而，當母體暴露高於或等於1.5倍人體治療劑量時，小於10%的大鼠胎兒表現出腎盂和輸尿管擴張發生率的增加。

**6. 藥劑學特性**

**6.1 賦形劑清單**

無菌碳酸鈉(無水)

**6.2 不相容性**

本藥品絕對不能與其他藥品混合，但不包括第6.6節所述者。

**6.3 架貯期**

**乾粉末**

保存期限請參見外盒。

**配製後溶液**

應立即使用調配小瓶。

**稀釋後**

在2-8°C下保存最長24小時、且隨後在不超过25°C下保存最長12小時的使用中安定性試驗條件下，證實其化學及物理方面的使用中穩定性。

就微生物學觀點來看，本藥經調配並稀釋後應立即使用。若未立即使用，應由使用者負責控制於使用前須遵守使用中保存時間及條件，一般在2-8°C下不得保存超過24小時，除非在經控制及驗證的無菌條件下進行配製/稀釋。

**6.4 儲存特別注意事項**

本藥無任何特殊保存條件。

儲存於原始包裝以避光。

有關調配及稀釋後藥品的保存條件，參見第6.3節。

**6.5 容器材質與容量**

20 mL玻璃小瓶，以橡膠瓶塞及附有上蓋之鋁箔封口緊閉瓶口。

100小瓶以下盒裝。

**6.6 棄置及其他處理之特殊注意事項**

必須以注射用水調配粉末，並在稀釋濃液後立即使用。調配後的溶液為淺黃色溶液，不含顆粒物質。

製備及給予溶液時應採用標準無菌操作。

1. 將注射器針頭插入小瓶密封處，並注入10 mL無菌注射用水。

2. 取出針頭並搖晃小瓶，使之成為澄清溶液。

3. 直到藥品完全溶解前，請勿插入排氣針頭。將排氣針頭插入小瓶密封處，以排除內部壓力。

4. 立即將調配溶液的全部內容物(約12.0 mL)移入輸注袋內。可依據ceftazidime和avibactam分別為167.3 mg/mL和41.8 mg/mL的含量，將適當容量的調配溶液移入輸注袋，以降低劑量。6.0 mL或4.5 mL體積可分別達到1000 mg/250 mg或750 mg/187.5 mg的劑量。

注意：為了維持藥品無菌性，在藥品溶解前，不得將排氣針頭插入小瓶密封處。

Ceftazidime/avibactam粉末的小瓶應以10 mL無菌注射用水調配，隨後搖晃至內容物完全溶解。輸注袋可能包含任何下列成分：氯化鈉9 mg/mL (0.9%)注射液(葡萄糖50 mg/mL (5%)注射液、氯化鈉4.5 mg/mL和葡萄糖25 mg/mL注射液(氯化鈉0.45%及葡萄糖(2.5%)或Lactated Ringer’s注射液。可依據病人的容量要求，使用100 mL輸注袋製備輸注液。自開始調配至完成靜脈輸注準備的全部時間不應超過30分鐘。

每支小瓶僅供單次使用。

任何未用畢的產品或廢棄物，皆應按照當地規定丟棄處理。

版本：SPC 20170719-6

**製造廠：** ACS Dobfar S.p.A.

**地 址：** Via A. Fleming 2-Verona, 37135, Italy

**藥 商：** 輝瑞大藥廠股份有限公司

**地 址：** 台北市信義區松仁路100號42、43樓