

核准日期：2019年05月21日

修改日期：2020年08月17日

注射用头孢他啶阿维巴坦钠说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用头孢他啶阿维巴坦钠

商品名称：思福妥®/Zavicefta®

英文名称：Ceftazidime and Avibactam Sodium for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Toubaotading Aweibatanna

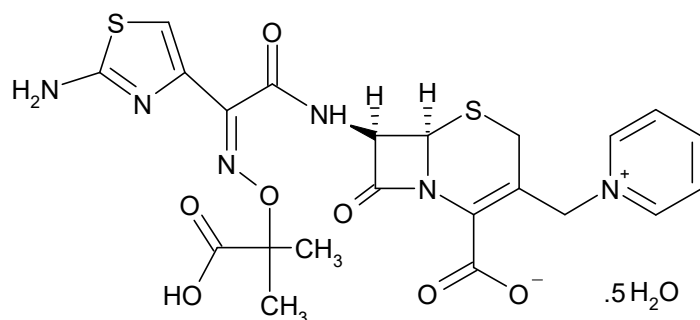
【成份】

本品为复方制剂，其组分为头孢他啶五水合物（相当于头孢他啶 $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ 2.0g）和阿维巴坦钠（相当于阿维巴坦 $C_7H_{11}N_3O_6S$ 0.5g）。

头孢他啶五水合物

化学名称：(6R,7R)-7-[[[2-氨基-4-噻唑基]-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基]氨基]-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-甲基吡啶鎓内盐五水合物

化学结构式：



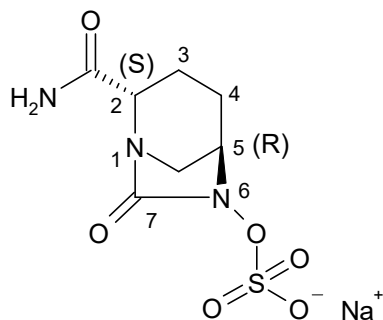
分子式： $C_{22}H_{32}N_6O_{12}S_2$

分子量：636.7

阿维巴坦钠

化学名称：[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]-辛烷-6-基]硫酸钠

化学结构式：



分子式：C₇H₁₀N₃O₆SNa

分子量：287.23

辅料：无水碳酸钠。

【性状】

本品为白色至淡黄色粉末。

【适应症】

1、复杂性腹腔内感染（cIAI）

本品适用于联合甲硝唑治疗 18 岁及以上患者中由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的复杂性腹腔内感染：大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌、产酸克雷伯菌、弗氏柠檬酸杆菌复合体和铜绿假单胞菌。

2、医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎（HAP/VAP）

本品适用于治疗 18 岁及以上患者中由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎：肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、粘质沙雷菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌。

3、在治疗方案选择有限的成人患者中治疗由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的感染：肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌。

本适应症是基于头孢他啶单独用药的经验以及对头孢他啶/阿维巴坦的药代动力学-药效学关系的分析。具有丰富治疗感染性疾病经验的医生方可使用本品用于本适应症的治疗。

为了减少耐药细菌的出现并维持本品及其他抗菌药物的有效性，本品仅适用于治疗确诊或高度怀疑由敏感细菌所致的感染。应当依据新的培养和药敏结果选择或调整药物。在缺乏此类数据的情况下，当地流行病学和耐药性分析可能有助于经验性选择治疗。

【规格】

2.5g (C₂₂H₂₂N₆O₇S₂ 2.0g 与 C₇H₁₁N₃O₆S 0.5g)。

【用法用量】

剂量

表 1 中显示了估计肌酐清除率 (eCrCL) ≥51 mL/min 患者中推荐的静脉给药剂量¹ (见【注意事项】和【药代动力学】)。

表 1 按适应症总结的本品给药剂量

感染	剂量	给药频率	输注时间 (小时)	疗程
复杂性腹腔内感染 ^{2,3} [与甲硝唑联用]	2.5g(2 g/0.5 g)	每 8 小时 1 次	2	5~14 天
医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎 ³	2.5g(2 g/0.5 g)	每 8 小时 1 次	2	7~14 天
治疗方案选择有限的成人患者中需氧型革兰阴性菌引起的感染 ^{2,3}	2.5g(2 g/0.5 g)	每 8 小时 1 次	2	取决于感染的严重程度、病原菌、患者的临床情况和细菌学进展 ⁴

¹使用 Cockcroft-Gault 公式估算 CrCL。

²如果已知或疑似厌氧菌也与感染过程有关，应与甲硝唑联用。

³如果已知或疑似革兰阳性菌也与感染过程有关，应与对革兰阳性菌有活性的抗菌药物联用。

⁴使用本品超过 14 天的用药经验有限。

特殊人群

老年人

老年人无需调整剂量 (见【药代动力学】)。

肾功能损伤患者

轻度肾功能损伤患者无需调整剂量（ $51 \text{ mL/min} \leq \text{eCrCL} \leq 80 \text{ mL/min}$ ）（见【药代动力学】）。

表 2 中显示了 $\text{eCrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$ 患者的推荐剂量调整，对于肾功能处于变化中的患者，应至少每天监测 CrCL，并相应地调整本品剂量（见【注意事项】和【药代动力学】）。

表 2 $\text{eCrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$ 患者中静脉输注的推荐剂量¹

eCrCL (mL/min)	剂量 ²	给药频率	输注时间 (小时)
31~50	1.25 g (1g/0.25 g)	每 8 小时 1 次	2
16~30	0.94 g (0.75g/0.19 g)	每 12 小时 1 次	2
6~15	0.94 g (0.75g/0.19 g)	每 24 小时 1 次	2
$\leq 5^3$	0.94 g (0.75g/0.19 g)	每 48 小时 1 次	2

¹使用 Cockcroft-Gault 公式估算 CrCL。

²剂量推荐基于药代动力学模型。

³头孢他啶和阿维巴坦可通过血液透析清除（见【药物过量】和【药代动力学】）。血液透析当天应在血液透析结束后进行本品给药。

肝功能损伤患者

肝功能损伤患者无需调整剂量（见【药代动力学】）。

儿童群体

尚未确立在 18 岁以下儿童及青少年中的有效性和安全性。

给药方式

静脉输注 120 分钟，输液体积为 100 ml。

给药前复溶和稀释的说明如下：

特殊处置和其他操作注意事项

本品必须用注射用水复溶，复溶后的浓缩液应立即稀释使用。复溶溶液为淡黄色，且无颗粒。

应使用标准的无菌技术配制溶液和给药。

1、将注射器针头插入小瓶，并注射 10 ml 无菌注射用水。

2、抽出针头，并摇晃小瓶直至溶液澄清。

3、在药品溶解前不要插入针头放气。溶解后再将针头插入小瓶以释放内部压力。

4、立即将所配溶液（约12.0 ml）全部转移至输液袋中。根据头孢他啶和阿维巴坦的含量分别为167.3 mg/ml和41.8 mg/ml，将适当体积的溶液转移至输液袋中可获得减低的剂量。6.0 ml或4.5 ml溶液可分别获得1.25 g（1 g/0.25 g）或0.94 g（0.75 g/0.19 g）的剂量。

注：为了保持药物的无菌性，药物溶解前不要将放气针插进瓶内。

装有头孢他啶/阿维巴坦粉末的小瓶应用10 ml无菌注射用水复溶，然后摇晃直至内容物溶解。输液袋可能含有下列成分：注射用氯化钠溶液（9 mg/ml，0.9%）、注射用葡萄糖溶液（50 mg/ml，5%）、注射用葡萄糖氯化钠溶液（葡萄糖25 mg/ml，2.5%和氯化钠4.5 mg/ml，0.45%）或乳酸林格氏液。根据患者的体积要求，可使用100 ml的输液袋准备输液。开始复溶至静脉输液的配制完成之间的总时间间隔不应超过30分钟。

不得将本品与上所述药物之外的药物混合。

每瓶仅供单次使用。

任何未用完的药品或废料应根据当地的要求进行处置。

复溶后

复溶后应立即使用。

稀释后

使用中稳定性数据已证实在2~8℃中24小时，及后续在25℃以下12小时内的化学和物理稳定性。

从微生物学角度考虑，本品应立即使用。如不立即使用，使用者需保证使用之前的保存时间和条件；除非是在受控且经验证的无菌环境下复溶/稀释，否则通常在2~8℃下保存时间不应超过24小时。

【不良反应】

以下不良反应的详细讨论见注意事项一节：

- 超敏反应（见【注意事项】）。

- 艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）（见【注意事项】）。
- 中枢神经系统反应（见【注意事项】）。

临床研究经验

在 7 项 II 期和 III 期临床试验中，2024 例成人患者接受了本品治疗。接受本品治疗后发生率 $\geq 5\%$ 的最常见的不良反应为直接 Coombs 试验阳性、恶心和腹泻。恶心和腹泻的程度通常为轻度至中度。

不良反应列表

表 3 报告了头孢他啶在单用和/或本品在 II 期和 III 期临床试验中所发现的不良反应。按发生率和系统器官分类对不良反应进行了分类。发生率分类来自不良反应和/或潜在有临床意义的实验室异常值，并且按照下列惯例进行定义：

很常见 ($\geq 1/10$)

常见 ($\geq 1/100$ 且 $< 1/10$)

不常见 ($\geq 1/1,000$ 且 $< 1/100$)

罕见 ($\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1,000$)

非常罕见 ($< 1/10,000$)

未知（无法根据现有数据估算）

表 3 各系统器官分类的不良反应发生率

系统器官分类	很常见	常见	不常见	非常罕见	未知
感染和侵染		念珠菌病（包括外阴阴道念珠菌病和口腔念珠菌病）	难辨梭菌结肠炎、假膜性结肠炎		
血液和淋巴系统异常	直接 Coombs 试验阳性	嗜酸粒细胞增多症、血小板增多症、血小板减少症	中性粒细胞减少症、白细胞减少症、淋巴细胞增多症		粒细胞缺乏症、溶血性贫血
免疫系统异常					速发过敏反应
神经和精神系		头痛、头晕	感觉异常		

系统器官分类	很常见	常见	不常见	非常罕见	未知
统异常					
胃肠道异常		腹泻、腹痛、恶心、呕吐	味觉障碍		
肝胆系统异常		丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血碱性磷酸酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、血乳酸脱氢酶升高			黄疸
皮肤和皮下组织异常		斑丘疹、荨麻疹、瘙痒			中毒性表皮坏死溶解、Stevens-Johnson 综合征、多形性红斑、血管性水肿、伴有嗜酸细胞增多及全身性症状的药物性反应
肾脏和泌尿系统异常			血液肌酐水平升高、血尿素升高、急性肾损伤	小管间质性肾炎	
全身性疾病和给药部位异常		输液部位血栓形成、注射部位静脉炎、发热			

在本品的 III 期临床试验中，治疗组中观察到了发生率<1%的焦虑、低钾血症、肾结石不良事件，但无证据表明与应用本品有明显因果关系。

【禁忌】

对活性物质或【成份】项中列出的任何辅料过敏者。

对头孢菌素类抗菌药物过敏者。

对其他类型 β -内酰胺类抗菌药物（如青霉素、单酰胺菌素或碳青霉烯类）的严重超敏者（例如速发过敏反应、严重的皮肤反应）。

【注意事项】

超敏反应

在接受 β -内酰胺类抗菌药物治疗的患者中，曾报告发生严重或偶尔致命的超敏反应（速发过敏反应）或严重的皮肤反应。在开始本品治疗前，仔细询问之前对头孢菌素类、青霉素类或碳青霉烯类药物的超敏反应史。已明确 β -内酰胺类抗菌药物之间存在交叉过敏，故对青霉素或其他 β -内酰胺类抗生素过敏的患者应谨慎用药。如果在使用本品时出现过敏，应停止用药。

艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）

几乎所有全身用抗菌药（包括本品）均报告过 CDAD，其严重程度可表现为轻度腹泻至致命性肠炎。抗菌药物治疗可引起结肠正常菌群的改变，导致艰难梭菌的过度生长。

艰难梭菌产生的毒素 A 和 B 促使 CDAD 的病情恶化。产生剧毒的艰难梭菌株会引起发病率和死亡率升高，因为对这些感染抗菌药物治疗可能无效，并有可能需要结肠切除。对于在本品给药期间或之后出现腹泻的患者应考虑此诊断（见【不良反应】）。由于曾经有给予抗菌药物治疗之后超过 2 个月发生 CDAD 的报道，因此需仔细询问病史。应考虑停用本品治疗，且进行特定的艰难梭菌治疗。不能使用抑制消化道蠕动的药品。酌情控制体液和电解质水平，补充蛋白质摄入，监控艰难梭菌的抗菌治疗，并在有临床指征时进行外科评估。

中枢神经系统反应

接受头孢他啶治疗的患者，特别是有肾功能损伤的患者，曾报告了癫痫发作、非惊厥性癫痫持续状态（NCSE）、脑病、昏迷、扑翼样震颤、神经肌肉的兴奋性和肌阵挛。按照肌酐清除率调整剂量（见【用法用量】）。

头孢他啶/阿维巴坦的抗菌谱

头孢他啶对大部分革兰氏阳性菌和厌氧菌的活性低或无活性。如果已知或疑似这些病原菌也与感染过程有关，应与其他抗菌药物联用。

阿维巴坦的抑菌谱中含有抑制许多使头孢他啶失活的酶，包括 Ambler A 类 β -内酰胺酶和 C 类 β -内酰胺酶。阿维巴坦不会抑制 B 类酶（金属 β -内酰胺酶），并且不能抑制多种 D 类酶。

非敏感菌

延长给药时间可能导致非敏感菌（如肠球菌、真菌）的过度生长，可能需要中断治疗或其他适当的措施。

耐药菌的产生

在未确诊或并非高度怀疑细菌感染的情况下，使用本品可能对患者无益，还会增加产生耐药菌的风险（见【适应症】）。

肾功能损伤

头孢他啶和阿维巴坦通过肾脏清除，因此，需按照肾功能损伤的程度降低剂量（见【用法用量】）。偶有报告肾功能损伤患者，因未降低头孢他啶的使用剂量，而出现神经系统后遗症，包括震颤、肌阵挛、非惊厥性癫痫持续状态、惊厥、脑病和昏迷。

在肾功能损伤患者中，建议密切监测 eCrCL。在某些患者中，根据血清肌酐估计的肌酐清除率变化很快，尤其是在治疗感染的早期。

基线 $30 \text{ mL/min} < \text{CrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$ 的 cIAI 患者中在治疗剂量不足时曾有临床疗效降低

一项 III 期 cIAI 临床试验中，与 $\text{CrCL} > 50 \text{ mL/min}$ 的患者相比，基线 $30 \text{ mL/min} < \text{CrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$ 的患者临床治愈率较低（表 4）。与接受美罗培南治疗的患者相比，接受本品联合甲硝唑治疗的患者临床治愈率降低更显著。该亚组中，本品治疗患者的日剂量比针对 $30 \text{ mL/min} < \text{CrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$ 患者的当前推荐剂量低 33%。

III 期 cUTI 临床试验或 III 期 HAP/VAP 临床试验中，在基线中度肾功能损伤（ $30 \text{ mL/min} < \text{CrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$ ）患者中未观察到临床疗效降低。

对于肾功能处于变化中的患者，应至少每天监测 CrCL，并相应地调整本品剂量（见【用法用量】和【不良反应】）。

表 4 III 期 cIAI 临床试验中按基线肾功能总结的治愈检查时临床治愈率-mMITT 人群¹

	本品+甲硝唑 % (n/N)	美罗培南 % (n/N)
肾功能正常/轻度损害 (CrCL> 50 mL/min)	85% (322/379)	86% (321/373)
中度损害 (30mL/min<CrCL≤50 mL/min)	45% (14/31)	74% (26/35)

¹ 微生物学改良意向性治疗 (mMITT) 人群包括在基线至少有一个细菌病原菌且接受了至少一次研究药物给药的患者。

肾毒性

联用高剂量的头孢菌素类药物和肾毒性药物，如氨基糖苷类或强效利尿剂（如呋塞米），可能会对肾功能产生不良影响。

对实验室检查的干扰

头孢他啶可干扰检测尿糖的铜还原法（Benedict's、Fehling's、Clinitest），导致假阳性结果。头孢他啶不会干扰尿糖的酶检测法。

直接抗球蛋白试验(DAGT 或 Coombs 试验)血清转换及溶血性贫血的潜在风险。使用头孢他啶/阿维巴坦可能导致直接抗球蛋白试验（DAGT 或 Coombs 试验）结果阳性,这可能会干扰交叉配血和/或可能引起药源性免疫溶血性贫血(见【不良反应】)。尽管在临床试验中接受本品的患者中 DAGT 血清转换很常见（在 III 期研究中，基线 Coombs 试验阴性和至少一次后续试验结果为阴性的患者的血清转换估计范围为 3.2%~20.8%），治疗期间 DAGT 结果转为阳性的患者中没有证据显示存在溶血。然而，不能排除溶血性贫血的出现与本品治疗有关的可能性。应在本品治疗过程中或治疗后出现贫血的患者中研究这种可能性。

控制钠饮食

每支总共含有 6.44 mmol 钠（约 148 mg），相当于 WHO 建议的每日钠最大摄入量的 7.4%。本品的最大日剂量相当于 WHO 建议的每日钠最大摄入量的 22.2%。对接受控制钠饮食的患者使用本品时需考虑这一点。

对驾驶和操作机器能力的影响

服用本品可能出现不良反应（如头晕），这可能影响驾驶和使用机器的能力（见【不良反应】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

风险总结

尚未在孕妇中进行具有充分且良好对照的本品、头孢他啶或阿维巴坦研究。大鼠中头孢他啶和阿维巴坦给药剂量为人用临床推荐剂量的 40 和 9 倍时未引起致畸性。兔中本品暴露量为人用临床剂量所引起暴露量的 2 倍时未影响胚胎-胎仔发育。

尚不清楚在目标人群中的重大出生缺陷和流产的背景风险。在普通人群中重大出生缺陷的背景风险为 2~4%，临床认可的妊娠流产背景风险为 15~20%。由于动物生殖研究的结果并非总能准确预测人类的反应，所以本品只有在明确需要的时候才能在妊娠期使用。

数据

动物数据 见【药理毒理】

哺乳期妇女

风险总结

头孢他啶可少量进入人乳汁中。尽管研究表明阿维巴坦可分泌到大鼠乳汁中，但尚不清楚其是否也进入人乳汁中。尚无信息表明头孢他啶和阿维巴坦影响母乳哺育婴儿或母乳产量。

母乳喂养的发育和健康获益须结合产妇对本品的临床需求及本品或产妇基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在副作用综合考虑。

数据

一项出生前和出生后研究中，大鼠接受高达 825 mg/kg/天阿维巴坦（11 倍人体暴露量[AUC]）IV 给药后观察到，仔鼠中的阿维巴坦暴露量相比母鼠较微小。在出生后第 7 天（PND7），从仔鼠和乳汁中均检出阿维巴坦。

生育力

尚未研究头孢他啶/阿维巴坦对人生育力的影响。尚无头孢他啶动物试验的数据。动物试验显示，阿维巴坦对生育力无有害作用。

【儿童用药】

尚未确立在 18 岁以下儿童及青少年中的有效性和安全性。

【老年用药】

在 II 和 III 期临床试验中（2024 例），本品治疗组 ≥ 65 岁患者占 32.7%（661/2024 例），其中 ≥ 75 岁占 15.5%（314/2024 例）。

在 II 和 III 期 cIAI 临床试验整合分析中，本品治疗组 ≥ 65 岁患者占 19.6%（168/857 例），其中 ≥ 75 岁占 7.1%（61/857 例）。2 个治疗组的不良事件发生率相似且在年龄较大患者（ ≥ 65 岁）中较高。在一项名为 RECLAIM 的全球 cIAI 试验中，改良意向性治疗（MITT）人群中本品联合甲硝唑治疗组和美罗培南组的 ≥ 65 岁患者临床治愈率分别为 74.8%（89/119 例）和 76.4%（94/123 例），临床可评价（CE）人群中本品联合甲硝唑治疗组和美罗培南组的 ≥ 65 岁患者临床治愈率分别为 89.9%（80/89 例）和 87.2%（75/86 例）。在一项名为 RECLAIM 3 的亚太地区 cIAI 试验中，本品联合甲硝唑治疗组和美罗培南组的 ≥ 65 岁患者在治愈访视（TOC）时，CE 人群临床治愈率分别为 93.8%（30/32 例）和 92.9%（39/42 例）。

III 期 cUTI 临床试验中，本品治疗组 ≥ 65 岁患者占 30.7%（157/511 例），其中 ≥ 75 岁占 15.3%（78/511 例）。2 个治疗组的不良反应发生率相似且在年龄较大患者（ ≥ 65 岁）中较低。在 III 期 cUTI 临床试验的 ≥ 65 岁患者中，本品治疗组和多利培南组的第 5 天症状消退率分别为 66.1%（82/124 例）和 56.6%（77/136 例）。在治愈

检查（TOC）访视时，2组中 ≥ 65 岁患者的合并有效率（微生物学治愈率和症状缓解率）分别为58.1%（72/124例）和58.8%（80/136例）。

III期HAP/VAP临床试验中，本品治疗组 ≥ 65 岁患者占54.1%（236/436例），其中 ≥ 75 岁占29.6%（129/436例）。 ≥ 65 岁患者的不良反应发生率与 < 65 岁患者相似。2个治疗组 ≥ 65 岁患者的28天全因死亡率相似（本品组和美罗培南组分别为12.7% [29/229例]和11.3% [26/230例]）。

头孢他啶和阿维巴坦主要通过肾脏排泄，故肾功能减退患者的不良反应风险可能更高。由于老年患者的肾功能减退可能性较大，故在剂量选择时应谨慎且应密切监测肾功能。相对于年轻健康受试者，单次给予老年健康受试者相同剂量阿维巴坦时的暴露量高17%，这可能与老年受试者的肾功能减退有关。应根据肾功能调整老年患者的剂量（见【用法用量】和【药代动力学】）。

【药物相互作用】

在体外，阿维巴坦对细胞色素P450酶无明显的抑制作用。临床相关浓度的阿维巴坦和头孢他啶在体外对细胞色素P450无诱导作用。在临床相关的暴露范围内，阿维巴坦和头孢他啶不会抑制主要的肾脏或肝脏转运蛋白，因此认为可能通过这些机制引起的相互作用很小。

在体外，人肝微粒体中临床相关浓度的阿维巴坦不会抑制细胞色素P450同工酶CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4/5。在体外人肝细胞中阿维巴坦无诱导CYP1A2/2B6/2C9和3A4的能力。超过临床相关暴露量的极高浓度阿维巴坦对CYP2E1有轻微的诱导能力。在人肝细胞中单独评估了头孢他啶，结果显示头孢他啶对CYP1A1/2、CYP2B6和CYP3A4/5的活性或mRNA的表达无诱导能力。

临床相关浓度的头孢他啶或阿维巴坦均不是下列肝脏或肾脏转运蛋白的抑制剂：MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP4、OCT1和OCT2。根据表达这些转运蛋白的人胚胎肾细胞中的结果，阿维巴坦不是MDR1、BCRP、MRP4或OCT2的底物，而是人OAT1和OAT3肾脏转运蛋白的底物。在体外，丙磺舒可通过抑制OAT1和OAT3抑制56-70%阿维巴坦的摄取。头孢他啶不会抑制OAT1和

OAT3 介导的阿维巴坦转运。尚不清楚强效 OAT 抑制剂对阿维巴坦药代动力学的临床影响。不建议同时使用本品和丙磺舒。

人体临床试验证实头孢他啶和阿维巴坦之间无相互作用，头孢他啶/阿维巴坦和甲硝唑也无相互作用。

头孢他啶给药可能导致某些检查方法的尿中葡萄糖呈现假阳性反应。建议采用葡萄糖氧化酶介导的酶促反应检测葡萄糖。

其他形式的相互作用

联用高剂量的头孢菌素类药物和肾毒性药物，如氨基糖苷类或强效利尿剂（如呋塞米），可能会对肾功能产生不良影响（见【注意事项】）。

在体外，氯霉素对头孢他啶和其他头孢菌素类药物有拮抗作用。此结果的临床相关性未知，但由于在体内可能存在拮抗作用，因而应避免联合使用。

【药物过量】

由于本品含头孢他啶成分，头孢他啶/阿维巴坦过量可导致神经系统后遗症，包括脑病、抽搐和昏迷。

如果出现用药过量，停用本品，并进行一般支持治疗。

可以通过血液透析清除头孢他啶和阿维巴坦。在接受了 1 g 头孢他啶给药的终末期肾病（ESRD）患者中，4 小时血液透析后透析液中的平均总体回收率为给药剂量的 55%。在接受 100 mg 阿维巴坦给药的 ESRD 患者中，4 小时血液透析后透析液中的平均总体回收率为给药剂量的 55%。

无有关使用血液透析处理本品用药过量的临床信息。

【临床试验】

复杂性腹腔内感染

全球 RECLAIM 研究:

在 2 项相同的随机、多中心、多国、双盲研究中（RECLAIM 1 和 RECLAIM 2，合称 RECLAIM），共 1058 例复杂性腹腔内感染成人患者（定义为需要手术干预，

且从空腔脏器延伸到腹膜间隙的感染) 随机入组并接受治疗, 比较头孢他啶/阿维巴坦 (2000 mg 头孢他啶和 500 mg 阿维巴坦) 联合甲硝唑 (500 mg) 每 8 小时一次 120 分钟静脉输注给药, 与美罗培南 (1000 mg) 每 8 小时一次 30 分钟静脉输注给药。治疗持续时间为 5~14 天。MITT 人群包括符合 cIAI 疾病定义并接受至少 1 次研究药物给药的所有患者。CE 人群包括有适当 cIAI 诊断的患者, 排除菌种预期一般对两种研究药物无反应的患者 (如鲍曼不动杆菌或窄食单胞菌属) 和/或发生影响疗效评估的重要方案违背的患者。

主要疗效终点是治愈检查 (TOC) 访视时的临床疗效, 以 CE 和 MITT 患者作为协同主要分析人群, 见下表 5。

表 5 TOC 时临床治愈率 (RECLAIM 研究, MITT 和 CE 分析集)

分析集 疗效	患者人数 (%)		
	CAZ-AVI + MTZ	美罗培南	差异 ^a (95% CI) ^b
MITT	(N=520)	(N=523)	
临床治愈	429 (82.5)	444 (84.9)	-2.4 (-6.90, 2.10)
临床治疗失败	47 (9.0)	39 (7.5)	
不确定	44 (8.5)	40 (7.6)	
CE	(N=410)	(N=416)	
临床治愈	376 (91.7)	385 (92.5)	-0.8 (-4.61, 2.89)
临床治疗失败	34 (8.3)	31 (7.5)	

^a差异 = 临床治愈率的差异 (CAZ-AVI 治疗组减去美罗培南治疗组)。

^b采用非分层 Miettinen 和 Nurminen 法计算了组间差异的置信区间 (CI)。

下表 6 针对需氧型革兰阴性菌, 按病原菌总结了微生物学改良意向性治疗 (mMITT) 人群在 TOC 时的临床治愈率。

表 6 按常见 (两组总频数 ≥10) 基线革兰阴性菌分析 TOC 时临床治愈率 (RECLAIM 研究, mMITT 分析集)

病原菌	患者人数					
	CAZ-AVI + MTZ (N=413)			美罗培南 (N=410)		
	治愈率 (%)	临床治愈的患者数量	n	治愈率 (%)	临床治愈的患者数量	n
肠杆菌科细菌	81.4	272	334	86.4	305	353
弗氏柠檬酸杆	77.8	14	18	75.0	9	12

病原菌	患者人数					
	CAZ-AVI + MTZ (N=413)			美罗培南 (N=410)		
	治愈率 (%)	临床治愈的患者数量	n	治愈率 (%)	临床治愈的患者数量	n
菌复合体						
产气肠杆菌	80.0	4	5	100	5	5
阴沟肠杆菌	84.6	11	13	84.2	16	19
大肠埃希菌	80.4	218	271	87.0	248	285
产酸克雷伯菌	77.8	14	18	80.0	12	15
肺炎克雷伯菌	78.4	40	51	75.5	37	49
奇异变形杆菌	62.5	5	8	77.8	7	9
铜绿假单胞菌	85.7	30	35	94.4	34	36

亚太地区 RECLAIM3 研究：

在 3 个亚洲国家（中国、韩国和越南）进行了一项多国、多中心、双盲的 III 期临床研究（RECLAIM3）以评价头孢他啶-阿维巴坦（CAZ-AVI）加甲硝唑对照美罗培南治疗住院成人患者的复杂性内腹腔感染（cIAI）的疗效、安全性和耐受性。共 432 例成人 cIAI 住院患者在研究中接受随机分组并接受治疗。患者人群和研究设计的关键方面与 RECLAIM 相同，只是其主要疗效终点，仅指在 CE 人群中 TOC 访视时的临床疗效（见下表 7）。

表 7 总体人群 TOC 时的临床疗效(RECLAIM3, TOC 时 CE 分析集)

疗效	患者数(%)		
	CAZ-AVI+ 甲硝唑 (N=177)	美罗培南 (N=184)	差异 ^a (95% CI) ^b
临床治愈	166(93.8)	173(94.0)	-0.2(-5.53, 4.97)
临床治疗失败	11(6.2)	11(6.0)	

^a 差异=临床治愈率差异（CAZ-AVI+甲硝唑治疗组减去美罗培南治疗组）。

^b 采用非分层 Miettinen 和 Nurminen 方法计算了差异的置信区间（CI）。

下表 8 显示微生物学改良意向性治疗（mMITT）人群中，针对需氧型革兰阴性菌按病原菌总结的 TOC 时临床治愈率。

表 8 按常见（两组总频数 ≥7）基线革兰阴性菌分析 TOC 时临床治愈率（RECLAIM3 研究， mMITT 分析集）

病原菌	患者人数					
	CAZ-AVI + MTZ (N=143)			美罗培南 (N=152)		
	治愈率 (%)	临床治愈的患者数量	n	治愈率 (%)	临床治愈的患者数量	n
肠杆菌科细菌	80.9	93	115	92.7	115	124
弗氏柠檬酸杆菌复合体	62.5	5	8		0	0
阴沟肠杆菌	100	5	5	66.7	2	3
大肠埃希菌	83.3	70	84	94.4	84	89
产酸克雷伯菌	100	5	5	100	5	5
肺炎克雷伯菌	82.1	23	28	88.6	31	35
奇异变形杆菌	66.7	2	3	100	5	5
铜绿假单胞菌	82.4	14	17	85.0	17	20

RECLAIM3 研究中国数据：

共 270 例患者在中国入组。中国亚集主要疗效结果与主研究人群的结果一致，在 TOC 时 CE 分析集的中国亚集中，TOC 时 CAZ-AVI 联合甲硝唑组和美罗培南组的临床治愈率分别为 98.0%和 96.6%（差异 1.5%；95% CI：-3.88 至 6.84）（见下表 9）。

表 9 中国亚集 TOC 时的临床疗效(RECLAIM3 研究，TOC 时 CE 分析集)

疗效	患者数(%)		差异 ^a (95% CI) ^b
	CAZ-AVI + 甲硝唑 (N=101)	美罗培南 (N=116)	
临床治愈	99(98.0)	112(96.6)	1.5(-3.88, 6.84)
临床治疗失败	2(2.0)	4(3.4)	

^a 差异=临床治愈率差异（CAZ-AVI + 甲硝唑治疗组减去美罗培南治疗组）。

^b 采用非分层 Miettinen 和 Nurminen 方法计算差异的置信区间（CI）。

医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎

全球 REPROVE 研究：

在 1 项 III 期双盲对照研究中（REPROVE），共 808 例医院内获得性肺炎成人患者（35%为 VAP）随机分组并接受了治疗，研究将头孢他啶-阿维巴坦（2000 mg/500 mg）每 8 小时一次静脉给药 120 分钟与美罗培南 1 g 每 8 小时一次静脉给药 30 分钟进行了比较。治疗持续时间为 7~14 天。临床改良意向性治疗（cMITT）人群包括符合最低疾病标准，至少接受一次研究治疗给药，以及正确获得的基线呼吸道或血液培养证实革兰阴性病原菌的患者，排除菌种预期对两种研究药物无反应的革兰阴性单一

微生物感染患者（例如不动杆菌属或窄食单胞菌属）。cMITT 还包括基线时没有从呼吸道或血培养物中发现致病病原菌的患者。TOC 时的 CE 分析集是 cMITT 分析集中的临床可评价子集。

主要疗效终点是 cMITT 和 TOC 时的 CE 两个协同主要分析人群中，TOC 访视时的临床治愈率，见表 10。

表 10 TOC 时临床治愈率（REPROVE 研究， cMITT 和 TOC 时 CE 分析集）

分析集	疗效	患者人数 (%)		差异 ^a (%) 95% CI ^b
		CAZ-AVI	美罗培南	
cMITT		(N=356)	(N=370)	
	临床治愈	245 (68.8)	270 (73.0)	-4.2 (-10.76, 2.46)
	临床治疗失败	79(22.2)	70(18.9)	
	不确定	32(9.0)	30(8.1)	
TOC 时 CE		(N=257)	(N=270)	
	临床治愈	199 (77.4)	211 (78.1)	-0.7 (-7.86, 6.39)
	临床治疗失败	58(22.6)	59(21.9)	

^a差异 = 临床治愈率的差异（CAZ-AVI 治疗组减去美罗培南治疗组）。

^b采用非分层 Miettinen 和 Nurminen 法计算了组间差异的置信区间（CI）。

此外，头孢他啶/阿维巴坦和美罗培南治疗组的第 28 天全因死亡率(cMITT 人群) 分别是 8.4% (30/356) 和 7.3% (27/370)。

表 11 和 12 针对需氧型革兰阴性菌，按病原菌总结了 mMITT 人群在 TOC 时的临床治愈率和微生物学有效率。

表 11 按常见（两组总频数 ≥10）基线革兰阴性菌分析 TOC 时临床治愈率（REPROVE 研究， mMITT 分析集）

病原菌	患者人数			患者人数		
	治愈率 (%)	临床治愈数量	n	治愈率 (%)	临床治愈数量	n
肠杆菌科细菌	73.6	89	121	75.4	104	138
产气肠杆菌	62.5	5	8	50.0	4	8
阴沟肠杆菌	92.3	24	26	54.5	12	22
大肠杆菌	64.7	11	17	75.0	15	20
肺炎克雷伯菌	72.9	43	59	77.5	55	71

病原菌	患者人数			患者人数		
	CAZ-AVI (N=171)			美罗培南 (N=184)		
	治愈率 (%)	临床治愈数量	n	治愈率 (%)	临床治愈数量	n
奇异变形杆菌	85.7	12	14	75.0	9	12
粘质沙雷菌	73.3	11	15	92.3	12	13
铜绿假单胞菌	60.3	35	58	74.5	35	47
流感嗜血杆菌	81.3	13	16	80.0	20	25

表 12 按常见 (两组总频数 ≥ 10) 基线革兰阴性菌分析 TOC 时按病原菌分析的微生物学有效率 (REPROVE 研究, mMITT 分析集)

病原菌	患者人数			患者人数		
	CAZ-AVI (N=171)			美罗培南 (N=184)		
	有效率 (%)	有效的数量	n	有效率 (%)	有效的数量	n
肠杆菌科细菌						
产气肠杆菌	62.5	5	8	62.5	5	8
阴沟肠杆菌	80.8	21	26	59.1	13	22
大肠杆菌	76.5	13	17	80.0	16	20
肺炎克雷伯菌	62.7	37	59	74.6	53	71
奇异变形杆菌	78.6	11	14	66.7	8	12
粘质沙雷菌	66.7	10	15	61.5	8	13
铜绿假单胞菌	37.9	22	58	38.3	18	47
流感嗜血杆菌	87.5	14	16	92.0	23	25

REPROVE 研究中国数据

表 13 和表 14 分别总结了在中国亚集 TOC 访视时 CE 人群和 cMITT 人群的临床治愈率。本研究没有为中国子集设计正式的统计显著性比较,对于 cMITT 和 CE 分析集,尽管中国子集中观察到的差异略微更大,结果与全球结果一致,置信区间 (CI) 大部分重叠。

表 13 TOC 时临床疗效 (REPROVE 研究, CE 分析集) -中国

反应	患者人数 (%)		组间比较
	CAZ-AVI	美罗培南	差异 ^a %
			(% 差异的 95% CI ^b)
中国, N	103	107	

反应	患者人数 (%)		组间比较
	CAZ-AVI	美罗培南	差异 ^a % (% 差异的 95% CI ^b)
临床治愈	68 (66.0)	80 (74.8)	-8.7 (-20.98, 3.63)
临床治疗失败	35 (34.0)	27 (25.2)	

^a 差异=临床治愈率的差异 (CAZ-AVI 治疗组减去美罗培南治疗组)。

^b 采用非分层 Miettinen 和 Nurminen 法计算组间差异的置信区间 (CI)。

表 14 TOC 时临床疗效 (REPROVE 研究, cMITT 分析集) -中国

反应	患者人数 (%)		组间比较
	CAZ-AVI	美罗培南	差异 ^a (95% CI) ^b
中国, N	124	130	
临床治愈	73 (58.9)	91 (70.0)	-11.1 (-22.68, 0.66)
临床治疗失败	41 (33.1)	31 (23.8)	
不确定	10 (8.1)	8 (6.2)	

^a 差异 = 临床治愈率的差异 (CAZ-AVI 治疗组减去美罗培南治疗组)。

^b 使用非分层 Miettinen 和 Nurminen 法计算了组间差异的置信区间 (CI)。

【药理毒理】

药理作用

1) 作用机制

头孢他啶与青霉素结合蛋白 (PBPs) 结合后可抑制细菌细胞壁肽聚糖合成, 导致细菌细胞裂解和死亡。阿维巴坦是一种非 β -内酰胺类 β -内酰胺酶抑制剂, 与酶形成不易水解的共价加合物后起作用。阿维巴坦可抑制 Ambler A 类和 C 类 β -内酰胺酶和某些 D 类 β -内酰胺酶, 包括超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs)、KPC 和 OXA-48 碳青霉烯酶, 以及 AmpC 酶。阿维巴坦不会抑制 B 类酶 (金属 β -内酰胺酶), 并且不能抑制多种 D 类酶。

2) 耐药性

可能影响头孢他啶/阿维巴坦的细菌耐药机制包括突变性或获得性青霉素结合蛋白、外膜通透性降低、主动外排机制以及 β -内酰胺酶对阿维巴坦的抑制作用耐受而导致头孢他啶水解。

交叉耐药性

未见本品与其他类别抗菌药物的交叉耐药性。某些对其他头孢菌素类药物（包括头孢他啶）和碳青霉烯类药物耐药的分离株可能对本品敏感。

3) 与其它抗菌药物联用的抗菌活性

体外联合用药研究显示头孢他啶/阿维巴坦与甲硝唑、妥布霉素、左氧氟沙星、万古霉素、利奈唑胺、多黏菌素和替加环素无协同或拮抗作用。

4) 抗菌谱

在体外和临床感染中，本品已被证实对下列细菌的大多数分离株有抗菌活性：

复杂性腹腔内感染

需氧菌

革兰阴性菌

- 弗氏柠檬酸杆菌复合体
- 阴沟肠杆菌
- 大肠埃希菌
- 产酸克雷伯菌
- 肺炎克雷伯菌
- 奇异变形杆菌
- 铜绿假单胞菌

复杂性尿路感染，包括肾盂肾炎

需氧菌

革兰阴性菌

- 弗氏柠檬酸杆菌复合体
- 阴沟肠杆菌
- 大肠埃希菌
- 肺炎克雷伯菌
- 奇异变形杆菌

- *铜绿假单胞菌*

医院获得性肺炎，包括呼吸机相关性肺炎

需氧菌

革兰阴性菌

- *阴沟肠杆菌*
- *大肠埃希菌*
- *流感嗜血杆菌*
- *肺炎克雷伯菌*
- *奇异变形杆菌*
- *铜绿假单胞菌*
- *粘质沙雷菌*

已有体外试验数据显示本品对下列细菌的 90%以上相似属或微生物组分离株体外最小抑菌浓度（MIC）为 $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ ，但其临床意义不明，尚未在具有充分且良好对照的临床试验中证实本品治疗此类细菌所致临床感染的疗效。

革兰阴性菌

- *克氏柠檬酸杆菌*
- *产气肠杆菌*
- *摩氏摩根菌*
- *雷氏普罗威登斯菌*
- *斯氏普罗威登斯菌*
- *普通变形杆菌*

5) 药代动力学/药效关系

研究表明头孢他啶对特定病原菌的抗菌活性与头孢他啶/阿维巴坦的 PK-PD 参数 $\%fT >MIC$ （即游离药物浓度保持高于最低抑菌浓度的时间占给药间期百分比）的相关性最高。对于阿维巴坦，相关的 PK-PD 指数是 $\%fT >C_T$ （即游离药物浓度保持高于阈浓度的时间占给药间期百分比）。

6) 药敏试验方法

适用时，临床微生物学实验室应提供当地医院和诊所所用抗菌药物体外药敏试验结果的定期累积报告，其中应描述医院和社区获得性病原体的药敏概况。这些报告应有助于医生选择用于治疗抗菌药物。

稀释法

通常采用定量方法测定抗菌药物的 MIC 值。MIC 值可用于估计细菌对于抗菌药物的敏感性。应采用标准化试验方法（肉汤或琼脂）确定 MIC 值。头孢他啶联合固定浓度 4 µg/mL 阿维巴坦给药的 MIC 值应通过系列稀释确定。MIC 值应该根据表 15 中的标准进行判读。

扩散法

也可采用测量抑菌圈直径的定量法重复估算细菌对抗菌药物的敏感性。通过抑菌圈直径可估算细菌对抗菌药物的敏感性。采用标准化方法测定抑菌圈直径。此程序使用含有 30 µg 头孢他啶和 20 µg 阿维巴坦的纸片测定细菌对本品的敏感性。纸片法判读标准见表 15。

表 15 头孢他啶/阿维巴坦敏感性判读标准

病原体	MIC (mg/L)		纸片扩散抑菌圈直径 (mm)	
	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
肠杆菌科	≤8/4	≥16/4	≥21	≤20
铜绿假单胞菌	≤8/4	≥16/4	≥21	≤20

报告结果为“敏感 (*S*)”时，表示如果抗菌药物在感染部位达到通常浓度时，可能会抑制病原体的生长。报告结果为“耐药 (*R*)”时，表示即使抗菌药物在感染部位达到通常浓度，也可能无法抑制病原体生长，应选择其他疗法。

质量控制

标准化药敏试验程序需要采用实验室质控措施，以监测并确保本试验所用材料和试剂的准确度和精密度及试验执行人员的操作方法正确。标准的本品粉末应能得出表 16 列出的 MIC 值范围。使用 30 µg 头孢他啶/20 µg 阿维巴坦纸片扩散法应能达到表 16 所列的标准。

表 16 药敏试验的可接受质控范围

质控微生物	MIC (mg/L) ^a	纸盘扩散抑菌圈直径 (mm)
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	4~16	-
金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	-	16~22
大肠埃希菌 ATCC 25922	0.06~0.5	27~35
大肠埃希菌 ATCC 35218	0.03~0.12	28~35
铜绿假单胞菌 ATCC 27853	0.5~4	25~31
肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 ^b	0.25~2	-
流感嗜血杆菌 ATCC 49247	0.06~0.5	28~34
流感嗜血杆菌 ATCC 49766	0.015~0.06	-
肺炎链球菌 ATCC 49619	0.25~2	-

^a 联合固定浓度 4 mg/L 阿维巴坦给药的头孢他啶 MIC。

^b 应检测肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 对头孢他啶/阿维巴坦和头孢他啶单药的敏感性，确定联合给药中的阿维巴坦活性，确保该菌株中未丢失编码 β-内酰胺酶的质粒。可接受的头孢他啶单药范围>16 mg/L。

毒理研究

遗传毒性：

在多项体外和体内试验中分别评估了头孢他啶和阿维巴坦的致突变性。头孢他啶在 Ames 试验、小鼠微核试验中结果均为阴性。阿维巴坦在 Ames 试验、程序外 DNA 合成试验、染色体畸变试验、大鼠微核试验中结果均为阴性。

生殖毒性：

头孢他啶

小鼠和大鼠给药剂量高达人用剂量40倍的生殖研究中，未见头孢他啶对胎仔的毒性。

阿维巴坦

大鼠给予阿维巴坦 1000 mg/kg/天（按体表面积计算约为人临床推荐使用剂量 20 倍），结果未见影响大鼠生育力。雌性大鼠在交配前两周静脉给予阿维巴坦 500mg/kg 及更高剂量，结果可见剂量依赖性的早期妊娠影响，如着床前和着床后丢失轻度增加以及产仔数量下降。

阿维巴坦在大鼠或兔未见致畸作用。大鼠受孕6~17天静脉给予阿维巴坦0、250、500和1000 mg/kg/天，结果显示剂量高达1000 mg/kg/天（以AUC计相当于人用剂量的9倍左右）时未见胚胎-胎仔毒性。在大鼠围产期毒性研究中，静脉输注阿维巴坦高达825 mg/kg/天（以AUC计为人体暴露量的11倍）对仔鼠的生长和存活率未见影响。在雌性离乳仔鼠中观察到肾盂和输尿管扩张发生率呈剂量相关性升高，但与肾实质或肾功能病理性改变无关，且肾盂扩张持续至雌性离乳仔鼠成为成年大鼠后。

兔妊娠第6~19天静脉给予阿维巴坦0、100、300和1000 mg/kg/天，结果显示100 mg/kg/天剂量（以AUC计为人体暴露量的2倍）对胚胎-胎仔发育未见影响。更高剂量可导致着床后丢失增加、平均胎仔体重降低多骨骨化延迟以及其他异常。

【药代动力学】

在肾功能正常的健康成人男性受试者中，单次或多次静脉输注本品2小时（每8小时1次）后的头孢他啶和阿维巴坦药代动力学参数平均值总结见表17。

本品单次与多次给药后的头孢他啶和阿维巴坦药代动力学参数值相似，且与头孢他啶或阿维巴坦单独给药结果也相似。

表 17 在健康男性受试者中给予本品后头孢他啶和阿维巴坦药代动力学参数（几何平均值[%变异系数]）

参数	头孢他啶		阿维巴坦	
	单次输注本品 “2 小时 (n=16)	连续 11 天多次输注 本品 ^a （每 8 小时 1 次、每次 2 小时） (n=16)	单次输注本品 ^a 2 小时 (n=16)	连续 11 天多次输注 本品 ^a （每 8 小时 1 次、每次 2 小时） (n=16)
C _{max} (mg/L)	88.1 (14)	90.4 (16)	15.2 (14)	14.6 (17)
AUC (mg·h/L) ^b	289 (15) ^c	291 (15)	42.1 (16) ^d	38.2 (19)
T _{1/2} (h)	3.27 (33) ^c	2.76 (7)	2.22 (31) ^d	2.71 (25)
CL (L/h)	6.93 (15) ^c	6.86 (15)	11.9 (16) ^d	13.1 (19)
V _{ss} (L)	18.1 (20) ^c	17 (16)	23.2 (23) ^d	22.2 (18)

CL=血浆清除率；C_{max}=峰浓度；T_{1/2}=终末消除半衰期；V_{ss} (L)=稳态分布容积

^a 2g 头孢他啶+0.5g 阿维巴坦。

^b 单次给药的 AUC_{0-inf}（从 0 时刻到无穷大时刻的药-时曲线下面积）；多次给药的 AUC_{0-tau}（给药间隔期内药-时曲线下面积）。

^c n=15

^d n=13

头孢他啶的 C_{max} 和 AUC 呈剂量比例性。在研究的剂量范围 (50~2000 mg) 内，单次 IV 给药后阿维巴坦药代动力学特征呈近似线性。在肾功能正常的健康成人中，连续 11 天多次静脉输注本品 (每 8 小时 1 次) 后未观察到头孢他啶或阿维巴坦有明显蓄积。

分布

头孢他啶与血浆蛋白结合率 <10%。蛋白结合的程度不依赖于浓度。阿维巴坦的人血浆蛋白结合率很低 (5.7~8.2%)，且与在浓度范围 0.5~50 mg/L 内体外测定的结果相似。

在健康成人中，连续 11 天多次静脉输注本品 (每 8 小时 1 次) 后，头孢他啶和阿维巴坦的稳态分布容积分别为 17 和 22.2 L。

健康男性受试者连续 3 天多次输注本品 (每 8 小时 1 次，每次输注 2 小时) 后，支气管上皮内衬液与血浆中阿维巴坦 C_{max} 和 AUC_{0-tau} 的平均比值为 35%。支气管上皮内衬液与血浆中头孢他啶 C_{max} 和 AUC_{0-tau} 的平均比值分别为 26% 和 31%。

头孢他啶很少透过完整的血脑屏障。如果出现脑膜炎症，脑脊液 (CSF) 中头孢他啶的浓度可达 4~20 mg/L 或更高。临床上尚未研究阿维巴坦的血脑屏障透过情况。然而，在有脑膜炎症的兔中，头孢他啶和阿维巴坦的 CSF 暴露量分别为血浆中 AUC 的 43% 和 38%。头孢他啶易进入胎盘，并且可进入乳汁。

代谢

头孢他啶大部分 (80~90% 剂量) 以原型形式清除。在人肝脏制备物 (微粒体和肝细胞) 中没有观察到阿维巴坦的代谢。单次静脉输注 0.5 g ¹⁴C-标记的阿维巴坦后，在人血浆和尿液中阿维巴坦原形药是主要的药物相关性成分。

排泄

头孢他啶和阿维巴坦均主要通过肾脏排泄。

静脉输注头孢他啶后，在 24 小时内约 80~90% 剂量以原型形式通过肾脏排泄。单次静脉输注 0.5 或 1 g 后，前 2 小时内约 50% 剂量可在尿液中回收。此外，20% 剂

量在给药后 2~4 小时内排泄，还有约 12% 剂量在 4~8 小时后在尿液中排出。头孢他啶通过肾脏的清除导致尿液中浓度较高。头孢他啶的平均肾清除率约为 100 mL/min。计算的血浆清除率约为 115 mL/min，这表明头孢他啶几乎完全通过肾脏清除。

单次静脉输注 0.5 g 放射标记的阿维巴坦后，在尿液中回收了平均 97% 的放射活性，且在给药后 12 小时内回收了超过 95% 的放射活性。给药后 96 小时内在粪便中回收了平均 0.20% 的总放射活性。给药后 96 小时内在尿液中回收了平均 85% 的阿维巴坦原形药，且在开始输注后 2 小时内回收了 50%。肾清除率为 158 mL/min，高于肾小球滤过率，这表明除了肾小球滤过以外肾小管主动分泌也促进阿维巴坦的排泄。

特殊人群

肾功能损伤患者

头孢他啶几乎仅通过肾脏清除，因而肾功能损伤患者血浆中头孢他啶的半衰期显著延长。

与肾功能正常 ($\text{CrCL} > 80 \text{ mL/min}$, $n=6$) 的健康受试者相比，单次静脉输注 100 mg 阿维巴坦后，轻度 ($50 < \text{CrCL} \leq 80 \text{ mL/min}$, $n=6$)、中度 ($30 < \text{CrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$, $n=6$) 和重度 ($\text{CrCL} \leq 30 \text{ mL/min}$ 但无需血液透析, $n=6$) 肾功能损伤受试者中阿维巴坦的清除显著降低。与肾功能正常的受试者相比，在轻度、中度和重度肾功能损伤的受试者中，阿维巴坦的清除减慢导致全身暴露量 (AUC) 分别增加 2.6、3.8 和 7 倍。

在血液透析前后 1 小时给予 ESRD 受试者 ($n=6$) 单次输注 100 mg 阿维巴坦。透析后输注阿维巴坦的 AUC 是肾功能正常健康受试者 AUC 的 19.5 倍。血液透析可广泛清除阿维巴坦，其提取系数为 0.77，平均血液透析清除率为 9.0 L/h。约 55% 的阿维巴坦剂量在 4 小时的血液透析期间被清除。

建议对中度或重度肾功能损伤和 ESRD 患者调整本品剂量。使用头孢他啶和阿维巴坦的群体 PK 模型对肾功能损伤患者进行模拟。结果显示，头孢他啶和阿维巴坦在中度或重度肾功能损伤和 ESRD 患者中使用调整后的推荐剂量产生的暴露量与肾功能正常或轻度肾功能损伤患者相当。由于头孢他啶和阿维巴坦的暴露量均高度依赖于肾功能，故对于肾功能处于变化中的患者应至少每天监测 CrCL 并相应地调整本品剂量 (见【用法用量】)。

肝功能损伤患者

在连续 5 天接受每 8 小时静脉输注 1 次、每次 2 g 的患者中，肝功能异常对头孢他啶的药代动力学无影响。

尚未在肝功能损伤患者中确立阿维巴坦的药代动力学。由于阿维巴坦无显著的肝脏代谢，故预计阿维巴坦的全身清除不受肝功能损伤的影响。

目前认为在肝功能损伤患者中无需调整本品的剂量。

老年患者

单次静脉输注 30 分钟 0.5 g 阿维巴坦后，健康老年受试者（≥65 岁，n=16）中阿维巴坦的平均 AUC 比健康年轻受试者（18~45 岁，n=17）高 17%。阿维巴坦的 C_{max} 无显著的年龄效应。

无需根据年龄调整剂量。应根据肾功能调整老年患者的本品剂量(见【用法用量】)。

性别

单次输注 30 分钟 0.5 g 阿维巴坦后，健康男性受试者（n=17）中阿维巴坦 C_{max} 值比健康女性受试者（n=16）低 18%。阿维巴坦的 AUC 参数无性别效应。

无需根据性别调整剂量。

中国受试者药代动力学数据

在中国健康男性受试者中评估了 CAZ-AVI 单剂量和多剂量静脉给药的药代动力学（PK）特征。共 12 例受试者在研究第 1 天接受单剂量 2 g 头孢他啶+ 0.5 g 阿维巴坦静脉输注 2 小时，之后以相同剂量每 8 小时一次（q8h）静脉输注 2 小时，持续 7 天（第 2 天~第 8 天），并在第 9 天接受单剂量 CAZ-AVI。测定单剂量给药（第 1 天）及稳态时（第 9 天）中国男性受试者中头孢他啶和阿维巴坦的的药代动力学特征。药代动力学参数平均值总结见表 18。

头孢他啶和阿维巴坦的药代动力学呈非时间依赖性特征：在单剂量或多剂量（q8h）给药后其暴露量相似，且未观察到药物蓄积。

表 18. 在健康中国男性受试者中给予本品后头孢他啶和阿维巴坦药代动力学参数
(几何平均值[%变异系数])

参数	头孢他啶		阿维巴坦	
	单次输注本品 ^a 2 小时 (n = 12)	连续 7 天多次输注本品 ^a (每 8 小时 1 次、每次 2 小时) (n = 12)	单次输注本品 ^a 2 小时 (n = 12)	连续 7 天多次输注本品 ^a (每 8 小时 1 次、每次 2 小时) (n = 12)
C _{max} (mg/L)	101 (15)	111 (15)	18.2 (16)	17.6 (18)
AUC (mg-h/L) ^b	306 (14)	322 (15)	47.6 (18)	43.6 (19)
T _{1/2} (h)	2.14 (13)	2.51 (13)	2.09 (17)	2.80 (31)
CL (L/h)	6.53 (14)	6.22 (15)	10.5 (18)	11.5 (19)
V _{ss} (L)	15.8 (13)	14.0 (16)	20.4 (20)	19.1 (20)

CL=血浆清除率；C_{max}=峰浓度；T_{1/2}=终末消除半衰期；V_{ss} (L) =稳态分布容积

^a 2 g 头孢他啶+0.5g 阿维巴坦。

^b 单次给药的 AUC_{0-inf} (从 0 时刻到无穷大时刻的药-时曲线下面积)；多次给药的 AUC_{0-tau} (给药间隔期内药-时曲线下面积)。

CAZ-AVI 单剂量和多剂量静脉给药后，头孢他啶和阿维巴坦的 PK 结果在中国健康男性受试者与其他地区肾功能正常男性受试者（表 17）相近。

另外，在 CAZ-AVI 的群体 PK 分析中评估了“种族”对头孢他啶和阿维巴坦 PK 的潜在影响。III 期数据库纳入来自多个地理区域不同人种的患者，共 1764 例，包括 1209 例非亚洲（主要是高加索）患者，262 例中国（包括中国台湾）患者，45 例日本患者和 248 例亚洲非中国/非日本患者。最终群体 PK 模型中未发现人种这一协变量对清除率的影响有临床意义。总体来看，估算的暴露量在不同人种间大致相似。

无需根据人种调整剂量。

【贮藏】

避光，密闭，不超过 30℃ 保存。

【包装】

本品采用 20mL I 型玻璃瓶、卤化丁基橡胶塞和铝盖包装。

1 瓶/盒、10 瓶/盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20180249

【进口药品注册证号】

H20190038

【药品上市许可持有人】

名 称：Pfizer Ireland Pharmaceuticals

注册地址：Operations Support Group, Ringaskiddy, County Cork, Ireland

【生产企业】

企业名称：ACS Dobfar S.p.A.

生产地址：Via A. Fleming, 2, 37135 Verona, Italy

国内联系单位：

辉瑞投资有限公司

地 址：北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层

邮政编码：100010

电话号码：010-85167000

产品咨询热线：400 910 0055

Document Approval Record

Document Name:

LLD avibactam sodium ceftazidime pentahydrate - Zavicefta - CHN - S
implified (CHN)

Document Title:

LLD avibactam sodium ceftazidime pentahydrate - Zavicefta - CHN - S
implified (CHN)

Signed By:

Date(GMT)

Signing Capacity

Du, Yu Qian

08-Sep-2020 04:30:48

Regulatory Affairs Approval

Song, Yang_songy61

10-Sep-2020 06:52:23

Regulatory Affairs Approval