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. 性狀

1.1 有效成分及含量

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 3.2 節）。

1.2 賦形劑

碳酸鈉（無水）

已知作用的賦形劑：
每小瓶含鈉約 146 mg。

1.3 劑型

注射劑（濃縮粉末）。

1.4 藥品外觀

白色至黃色粉末。

2. 適應症

適用於治療自出生起之兒童病人及成人病人對 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)

治療與上列任何感染相關，或疑似與上列任何感染相關之菌血症成人病人。

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。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

用法

靜脈輸注。

Zavicefta的給藥方式為以120分鐘將適當的輸注量以靜脈輸注完畢（參閱第3.2節）。

針對給藥前調配和稀釋藥品的方法指示，參閱第3.2節。

劑量

肌酸酐清除率 (CrCL) > 50 mL/min 之成人劑量

表 1 為肌酸酐清除率估計值(CrCL) > 50 mL/min 成人的建議靜脈輸注劑量（參閱第 5.1 和 10.2 節）。

表 1. CrCL 估計值 [1] > 50 mL/min 成人的建議劑量

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 [2,3]	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 [3]	2 g/0.5 g	每 8 小時一次	2 小時	5-14 天 [4]
院內感染型肺炎，包括呼吸器相關肺炎 [3]	2 g/0.5 g	每 8 小時一次	2 小時	7-14 天
與以上任何感染相關，或疑似與以上任何感染相關之菌血症	2 g/0.5 g	每 8 小時一次	2 小時	治療持續時間應取決於感染部位

[1] 使用 Cockcroft-Gault 公式估計的 CrCL
[2] 當已知或疑似因厭氧性病原體造成感染過程時，應與 metronidazole 併用
[3] 當已知或疑似因革蘭氏陽性病原體造成感染過程時，應與有效抗革蘭氏陽性病原體之抗生素製劑併用
[4] 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。

肌酸酐清除率 (CrCL) > 50 mL/min/1.73 m^2 之兒童病人劑量

表 2 為肌酸酐清除率估計值(CrCL) > 50 mL/min/1.73 m^2 兒童病人的建議靜脈輸注劑量（參閱第 5.1 和 10.2 節）。

表 2. CrCL 估計值 [1] > 50 mL/min/1.73 m^2 之 3 個月以上兒童病人建議劑量

感染類型	年齡族群 [7]	Ceftazidime/avibactam 的劑量 [6]	頻率	輸注時間	治療持續時間
複雜性腹腔內感染 [2,3] 或 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎 [3] 或 院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎 [3]	6 個月至 < 18 歲	50 mg/kg/12.5 mg/kg **至最高達** 2 g/0.5 g	每 8 小時一次	2 小時	複雜性腹腔內感染：5 – 14 天 複雜性泌尿道感染 [4]：5 – 14 天 院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎：7 – 14 天
			每 8 小時一次	2 小時	
	3 個月至 < 6 個月 [5]	40 mg/kg/10 mg/kg	每 8 小時一次	2 小時	

[1] 使用 Schwartz 臨床公式估計 CrCL
[2] 當已知或疑似因厭氧性病原體造成感染過程時，應與 metronidazole 併用
[3] 當已知或疑似因革蘭氏陽性病原體造成感染過程時，應與有效抗革蘭氏陽性病原體之抗生素製劑併用
[4] 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
[5] 使用 Zavicefta 於 3 個月至<6 個月之兒童病人的經驗相當有限（參閱第 11 節）。
[6] Ceftazidime/avibactam 是固定比率 4:1 的複方藥品，建議劑量僅根據 ceftazidime 成分含量而定(參閱第 3.2 節)。
[7] 3 至 12 個月的兒童病人為足月（妊娠週數 ≥ 37 週）。

表 3. 未滿 3 個月之兒童病人的建議劑量[8]

<table>
<tr><th>感染類型</th><th colspan="2">年齡族群</th><th>Ceftazidime/avibactam 的劑量[4]</th><th>頻率</th><th>輸注時間</th><th>持續治療時間</th></tr>
<tr><td rowspan="5">複雜性腹腔內感染[1,2]
或
複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎[2]
或
院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎[2]</td><td rowspan="2">足月新生兒和嬰兒</td><td>> 28 天至 < 3 個月</td><td>30 mg/kg/7.5 mg/kg</td><td rowspan="2">每 8 小時一次</td><td rowspan="2">2 小時</td><td rowspan="5">複雜性腹腔內感染：5 – 14 天
複雜性泌尿道感染[3]：5 – 14 天
院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎：7 – 14 天</td></tr>
<tr><td>出生至 ≤ 28 天</td><td>20 mg/kg/5 mg/kg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">早產新生兒和嬰兒[5]</td><td>> 44 週至 < 53 週 PMA[6]</td><td>30 mg/kg/7.5 mg/kg</td><td rowspan="2">每 8 小時一次</td><td rowspan="2">2 小時</td></tr>
<tr><td>31 至 ≤ 44 週 PMA[6]</td><td>20 mg/kg/5 mg/kg</td></tr>
<tr><td>26 至 < 31 週 PMA[6,7]</td><td>20 mg/kg/5 mg/kg</td><td>每 12 小時一次</td><td>2 小時</td></tr>
</table>

[1] 當已知或疑似因厭氧性病原體造成感染過程時，應與 metronidazole 併用。
[2] 當已知或疑似因革蘭氏陽性病原體造成感染過程時，應與有效抗革蘭氏陽性病原體之抗生素製劑併用。
[3] 表中顯示的總治療持續時間可能包括靜脈輸注 Zavicefta 加上隨後的適當口服治療。
[4] Ceftazidime/avibactam 是固定比率 4:1 的複方藥品，建議劑量僅根據 ceftazidime 成分含量而定（參閱第 3.2 節）。
[5] 早產定義為妊娠週數 < 37 週。
[6] 受孕週數。
[7] 26 至 < 31 週 PMA 病人的劑量建議僅根據藥物動力學模型而定（參閱第 11 節）。
[8] 血清肌酸酐濃度在同齡正常值以下的病人。

3.2 調製方式

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

Zavicefta (ceftazidime/avibactam)是複方藥品；每小瓶含 2 g 的 ceftazidime 和 0.5 g 的 avibactam，比率固定為 4:1。建議劑量僅根據 ceftazidime 成分含量而定。

製備及給予溶液時應採用標準無菌操作。可以在適當大小的輸液袋或輸液注射針筒中製備劑量。

注射用藥品應在使用前目視觀察是否有顆粒。

每支小瓶為單次使用。

從開始調配到完成製備靜脈輸注之間所經過的時間總長度不應超過 30 分鐘。

輸注袋或輸液注射針筒之成人和兒童劑量的製備說明：

註：以下程序說明製備最終濃度為 8-40 mg/mL 的 ceftazidime 輸注液的步驟。在開始這些步驟之前，應完成所有計算。

- **對於 3 個月到 12 個月的兒童病人**，製備 **20 mg/mL 濃度**（對於大多數情況已經足夠）的詳細步驟提供於下。
- **對於出生（包括早產）到 < 3 個月的兒童病人**，製備 **10 mg/mL 濃度**（對於大多數情況已經足夠）的詳細步驟提供於下。

1. 製備**還原液 (167.3 mg/mL** 的 ceftazidime)：
   a) 以注射器針頭刺穿小瓶封口並注入 10 mL 注射用無菌水。
   b) 抽出針頭並搖晃小瓶以得到澄清溶液。
   c) 待藥品溶解**後**，以氣體釋放針插入小瓶封口以釋放內部壓力（這對於保持藥品的無菌性很重要）。
2. 製備輸注用**最終溶液**（ceftazidime 的最終濃度必須為 **8-40 mg/mL**）：
   a) 輸注袋：將經適當計算容量的還原液轉移到裝有含有以下任何一種內容物的輸注袋中，以便進一步稀釋還原液：9 mg/mL (0.9%) 的氯化鈉注射液、50 mg/mL (5%) 的葡萄糖注射液或乳酸林格氏注射液。
   b) 輸液注射針筒：經適當計算容量的還原液合併足夠容量稀釋液（9 mg/mL (0.9%) 的氯化鈉注射液或 50 mg/mL (5%) 的葡萄糖注射液）後，將此進一步稀釋的還原液轉移至輸液注射針筒中。

請參閱下面的表 4。

表 4. 在輸注袋或輸液注射針筒中製備成人和兒童劑量的 Zavicefta

Zavicefta 劑量 (ceftazidime)[1]	**還原小瓶的抽取量**	**稀釋後的輸注袋內容物的最終容量 [2]**	**輸液注射針筒內容物的最終容量 [3]**
2 g	全部內容物（約 12 mL）	50 mL 至 250 mL	50 mL
1g	6 mL	25 mL 至 125 mL	25 mL 至 50 mL
0.75 g	4.5 mL	19 mL 至 93 mL	19 mL 至 50 mL
所有其他劑量	根據所需劑量的計算容量 (mL)： **劑量 (mg ceftazidime) ÷ 167.3 mg/mL ceftazidime**	容量 (mL) 將根據實際取用的輸注袋大小和優先最終濃度而有所不同（必須為 8-40 mg/mL 的 ceftazidime）	容量 (mL) 將根據實際取用的輸液注射針筒大小和優先最終濃度而有所不同（必須為 8-40 mg/mL 的 ceftazidime）

[1] 僅根據 ceftazidime 成分含量。
[2] 稀釋至 ceftazidime 最終濃度為 8 mg/mL (即 2 g ceftazidime 稀釋於 250 mL、1 g ceftazidime 稀釋於 125 mL、0.75 g ceftazidime 稀釋於 93 mL 等)，具有在 2 - 8°C 下保存最長 12 小時、且隨後在不超過 25°C 下保存最長 4 小時的使用中穩定性。所有其他 ceftazidime 濃度 (>8 mg/mL 至 40 mg/mL) 具有在不超過 25°C 下保存最長 4 小時的使用中穩定性。
[3] 稀釋至 ceftazidime 最終濃度為 ≥ 8 mg/mL 至 40 mg/mL，在不超過 25°C 下可保持最長 6 小時的使用中穩定性。

3 至 12 個月兒童病人：

註：以下程序說明製備最終濃度為 20 mg/mL 的 ceftazidime（足以應付大多數情況）輸注液的步驟。可準備替代濃度，但 ceftazidim 的最終濃度必須介於 8-40 mg/mL。

1. 製備**還原液**（**167.3 mg/mL** 的 ceftazidime）：
   a) 以注射器針頭刺穿小瓶封口並注入 10 mL 注射用無菌水。
   b) 抽出針頭並搖晃小瓶以得到澄清溶液。
   c) 待藥品溶解**後**，以氣體釋放針插入小瓶封口以釋放內部壓力（這對於保持藥品的無菌性很重要）。
2. 製備輸注用**最終溶液**至 **20 mg/mL** 的 ceftazidime 最終濃度
   a) 經適當計算容量的還原液合併足夠容量稀釋液 （9 mg/mL (0.9%) 的氯化鈉注射或 50 mg/mL (5%) 的葡萄糖注射液）後，將此進一步稀釋的還原液轉移至輸液注射針筒中。
   b) 請參閱下面的表 5、6 或 7，以確認計算方式。顯示的數值為近似值，因為可能需要四捨五入至適合大小注射器的最近刻度線。請注意，這些表並未包括所有可能的計算劑量，但可用於估計近似容量以驗證計算結果。

表 5. 製備供 3 至 12 個月且肌酸酐清除率 (CrCL) > 50 mL/min/1.73 m^2 之兒童病人使用的 Zavicefta（最終濃度為 20 mg/mL 的 ceftazidime）

年齡和 Zavicefta 劑量 (mg/kg)[1]	體重 (kg)	劑量 (mg ceftazidime)	自小瓶抽取的還原液容量 (mL)	加入混合用稀釋液的容量 (mL)
6 個月至 12 個月 50 mg/kg 的 ceftazidime	5	250	1.5	11
	6	300	1.8	13
	7	350	2.1	15
	8	400	2.4	18
	9	450	2.7	20
	10	500	3	22
	11	550	3.3	24
	12	600	3.6	27
3 個月至 < 6 個月 40 mg/kg 的 ceftazidime	4	160	1	7.4
	5	200	1.2	8.8
	6	240	1.4	10
	7	280	1.7	13
	8	320	1.9	14
	9	360	2.2	16
	10	400	2.4	18

[1] 僅根據 ceftazidime 成分含量。

表 6. 製備供 3 至 12 個月且 CrCL 為 31 至 50 mL/min/1.73 m^2 之兒童病人的 Zavicefta（最終濃度為 20 mg/mL 的 ceftazidime）

年齡和 Zavicefta 劑量 (mg/kg)[1]	體重 (kg)	劑量 (mg ceftazidime)	自小瓶抽取的還原液容量 (mL)	混合用稀釋液的容量 (mL)
6 個月至 12 個月 25 mg/kg 的 ceftazidime	5	125	0.75	5.5
	6	150	0.9	6.6
	7	175	1	7.4
	8	200	1.2	8.8
	9	225	1.3	9.6
	10	250	1.5	11
	11	275	1.6	12
	12	300	1.8	13
3 個月至 < 6 個月 20 mg/kg 的 ceftazidime	4	80	0.48	3.5
	5	100	0.6	4.4
	6	120	0.72	5.3
	7	140	0.84	6.2
	8	160	1	7.4
	9	180	1.1	8.1
	10	200	1.2	8.8

[1] 僅根據 ceftazidime 成分含量。

表 7. 製備供 3 至 12 個月且 CrCL 為 16 至 30 mL/min/1.73 m^2 之兒童病人的 Zavicefta（最終濃度為 20 mg/mL 的 ceftazidime）

年齡和 Zavicefta 劑量 (mg/kg)[1]	體重 (kg)	劑量 (mg ceftazidime)	自小瓶抽取的還原液容量 (mL)	混合用稀釋液的容量 (mL)
6 個月至 12 個月 18.75 mg/kg 的 ceftazidime	5	93.75	0.56	4.1
	6	112.5	0.67	4.9
	7	131.25	0.78	5.7
	8	150	0.9	6.6
	9	168.75	1	7.4
	10	187.5	1.1	8.1
	11	206.25	1.2	8.8
	12	225	1.3	9.6
3 個月至 < 6 個月 15 mg/kg 的 ceftazidime	4	60	0.36	2.7
	5	75	0.45	3.3
	6	90	0.54	4
	7	105	0.63	4.6
	8	120	0.72	5.3

年齡和 Zavicefta 劑量 (mg/kg)[1]	體重 (kg)	劑量 (mg ceftazidime)	自小瓶抽取的還原液容量 (mL)	混合用稀釋液的容量 (mL)
	9	135	0.81	6
	10	150	0.9	6.6

[1] 僅根據 ceftazidime 成分含量。

出生（包括早產）到 < 3 個月的兒童病人：

註：以下程序說明製備最終濃度為 10 mg/mL 之 ceftazidime 輸注原液的步驟，適合用於對出生（包括早產）到 < 3 個月的兒童病人施予低於 250 mg 的藥物劑量。可準備替代濃度，但 ceftazidime 的最終濃度必須介於 8-40 mg/mL。

1. 製備**還原液**（**167.3 mg/mL** 的 ceftazidime）：
   a) 以注射器針頭刺穿小瓶封口並注入 10 mL 注射用無菌水。
   b) 抽出針頭並搖晃小瓶以得到澄清溶液。
   c) 待藥品溶解**後**，以氣體釋放針插入小瓶封口以釋放內部壓力（這對於保持藥品的無菌性很重要）。
2. 製備輸注用**最終溶液**至最終濃度為 **10 mg/mL** 的 ceftazidime：
   a) 將 3 mL 的還原液轉移至含有 47 mL 稀釋劑（9 mg/mL (0.9%) 的氯化鈉注射液或 50 mg/mL (5%) 的葡萄糖注射液）的輸注袋或輸液注射針筒中，進一步稀釋還原液，以配製出最終 50 mL 的溶液。
   b) 充分混合（例如輕輕倒置輸注袋或使用針筒轉接頭，在 2 個注射針筒間輕輕地讓溶液反覆通過至少 5 次）。

將適當容積的 **10 mg/mL** ceftazidime 最終溶液轉移至輸注注射針筒中。參閱下方表 8 中須轉移至輸注注射針筒中以進行施用之最終溶液容積。顯示的數字為大約值，因可能必須四捨五入至適當尺寸注射針筒上最接近的刻度標記值。
請注意本表並未涵蓋所有可能的計算劑量，但可用於估算大約容量，以核對計算結果。

表 8. 出生（包括早產）到 < 3 個月之兒童病人的 Zavicefta 劑量，以自小瓶中抽出之 3 mL 還原液加上 47 mL 稀釋劑所製備的 50 mL Zavicefta 最終溶液（最終濃度為 10 mg/mL 的 ceftazidime）給藥

年齡和 Zavicefta 劑量 (mg/kg)[1]	體重 (kg)	劑量 (mg ceftazidime)	將施用的 10 mg/mL (ceftazidime) 最終溶液容量 (mL)
足月嬰兒（妊娠週數 ≥ 37 週）自 > 28 天至 < 3 個月 或 早產嬰兒自 > 44 週至 < 53 週 PMA **30 mg/kg 的 ceftazidime**	3	90	9
	3.5	105	10.5
	4	120	12
	4.5	135	13.5
	5	150	15
	5.5	165	16.5
	6	180	18
	6.5	195	19.5
	7	210	21
	7.5	225	22.5
	8	240	24
	0.8	16	1.6

足月新生兒（妊娠週數 ≥ 37 週）自出生至 ≤ 28 天 或 早產新生兒和嬰兒自 26 至 ≤ 44 週 PMA **20 mg/kg 的 ceftazidime**	1	20	2
	1.2	24	2.4
	1.4	28	2.8
	1.6	32	3.2
	1.8	36	3.6
	2	40	4
	2.2	44	4.4
	2.4	48	4.8
	2.6	52	5.2
	2.8	56	5.6
	3	60	6
	3.5	70	7
	4	80	8
	4.5	90	9
	5	100	10
	5.5	110	11
	6	120	12

[1] 僅根據 ceftazidime 成分含量。

不相容性

尚未確立 Zavicefta 與其他藥物間的相容性。Zavicefta 不應混合或添加於含其他藥品的溶液中。

本藥品絕對不能與其他藥品混合，但不包括本節所述者。

3.3 特殊族群用法用量

老年人
老年病人無須調整劑量（參閱第 11 節）。

腎功能不全
表 9 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 5.1 和 11 節）。

CrCL ≤ 50 mL/min 之成人和 2 歲至 < 18 歲兒童病人劑量

表 9. CrCL 估計值 [1] ≤ 50 mL/min 病人的建議劑量

年齡族群	CrCL 估計值 (mL/min)	Ceftazidime/avibactam 劑量 [2, 4]	頻率	輸注時間
成人	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		每 24 小時一次	

	末期腎臟疾病 (ESRD)，包括血液透析時 [3]		每 48 小時一次	
年齡 2 歲至 < 18 歲的兒童病人	31-50	25 mg/kg/6.25 mg/kg **最高達** 1 g/0.25 g	每 8 小時一次	2 小時
	16-30	18.75 mg/kg/4.7 mg/kg **最高達** 0.75 g/0.1875 g	每 12 小時一次	2 小時
	6-15		每 24 小時一次	
	末期腎臟疾病，包括血液透析時 [3]		每 48 小時一次	

[1] CrCL 估計值於成人使用 Cockcroft-Gault 公式、於兒童病人使用 Schwartz 臨床公式 (mL/min/1.73 m^2)

[2] 依據藥物動力學模型的建議劑量（參閱第 11 節）

[3] Ceftazidime和avibactam會經由血液透析排除（參閱第9和11節）。進行血液透析當天應在完成血液透析後給與Zavicefta。

[4] Ceftazidime/avibactam 是固定比率 4:1 的複方藥品，建議劑量僅根據 ceftazidime 成分含量而定(參閱第 3.2 節)。

肌酸酐清除率 (CrCL) ≤ 50 mL/min/1.73 m^2 且年齡介於 3 個月至 < 2 歲之兒童病人劑量

表 10. CrCL 估計值 [1] ≤ 50 mL/min/1.73 m^2 之 3 個月至 < 2 歲兒童病人的建議劑量

年齡族群 [4]	CrCL 估計值 (mL/min/1.73 m^2)	Ceftazidime/avibactam 劑量 [2, 3]	頻率	輸注時間
3 個月至 < 6 個月	31-50	20 mg/kg/5 mg/kg	每 8 小時一次	2 小時
6 個月至 < 2 歲		25 mg/kg/6.25 mg/kg	每 8 小時一次	
3 個月至 < 6 個月	16 to 30	15 mg/kg/3.75 mg/kg	每 12 小時一次	
6 個月至 < 2 歲		18.75 mg/kg/4.7 mg/kg	每 12 小時一次	

[1] 使用 Schwartz 臨床公式估計

[2] 依據藥物動力學模型的建議劑量（參閱第 11 節）。

[3] Ceftazidime/avibactam 是固定比率 4:1 的複方藥品，建議劑量僅根據 ceftazidime 成分含量而定(參閱第 3.2 節)。

[4] 3 至 12 個月的兒童病人為足月（妊娠週數 ≥ 37 週）。

目前對於出生至 3 個月、有腎功能不全徵象的兒童病人尚無足夠資訊可提出建議劑量。

目前對於 3 個月至 < 2 歲且 CrCL ≤16 mL/min/1.73 m^2 的兒童病人尚無足夠資訊可提出建議劑量。

肝功能不全

肝功能不全病人無須調整劑量（參閱第 11 節）。

4. 禁忌

對活性成分或任何列於第 1.2 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）。

5. 警語及注意事項
5.1 警語/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 和 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。

曾有報告指出過敏反應發展為 Kounis 症候群（急性過敏性冠狀動脈痙攣可導致心肌梗塞，參閱第 8 節）。

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（*Clostridioides difficile*）相關腹瀉

曾有使用 ceftazidime/avibactam 發生困難梭狀芽孢桿菌（*Clostridioides 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 8 節）。應考慮停止 Zavicefta 給藥，且為困難梭狀芽孢桿菌（*Clostridioides 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 3.3 節）。腎功能不全病人接受未降低劑量之 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)、非抽搐性癲癇重積狀態(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 8 節）。儘管在臨床試驗中接受 Zavicefta 的病人很常發生 DAGT 血清抗體轉換（第 3 期

試驗基準期時檢查呈現陰性的 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。

成人複雜性腹腔內感染(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%在基準期時患有菌血症。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 CrCL 30 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。在試驗中此次群組所接受的 Zavicefta 劑量低於仿單上對於 CrCL 介於 30 至 50 mL/min 族群建議的劑量。

成人複雜性泌尿道感染(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%）在基準期時患有菌血症。

成人院內感染型肺炎(HAP)，包括呼吸器相關肺炎(VAP)
在一項有關院內感染型肺炎成人病人的試驗中，基準期時有 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 3.1 和 10.2 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 10.2 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。

限鈉飲食

本藥品每支小瓶共含有鈉約 146 mg，相當於 WHO 建議成人每日最高鈉攝取量 2 g 的 7.3%。

本藥品的每日最大劑量相當於 WHO 建議每日最高鈉攝取量 22%。Zavicefta 為高鈉含量。

將 Zavicefta 使用於採取限鈉飲食的病人時，應考慮此點。

Zavicefta 可能會用含鈉溶液稀釋 (請參閱第 3.2 節)，應考慮將要施用於病人的所有來源之總鈉含量。

兒童族群

可能存在用藥過量的風險，尤其是對於出生至 12 個月以下的兒童病人。在計算給藥量時應小心謹慎 (請參閱第 9 和 3.2 節)。

5.3 操作機械能力

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 8 節）。

5.4 實驗室檢測

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。

6. 特殊族群注意事項
6.1 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 10.3 節）。

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

6.2 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。

6.3 有生育能力的女性與男性
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10.3節）。

7.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 5.1 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。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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。依據頻率及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/或可能具臨床上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 11. 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
		頭痛			

神經系統異常		頭暈	感覺異常		
心臟異常					Kounis 症候群 [a, *]
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 麩胺轉酸酶(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 (Tubulointerstitial 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			

*上市後通報的不良反應。
[a] 與過敏反應相關的急性冠狀動脈症候群。

<u>兒童族群</u>
出生到未滿 3 個月
新生兒與未滿 3 個月之嬰兒的安全性評估是根據一項共 46 名病人（年齡介於出生到未滿 3 個月）接受 Zavicefta 的臨床試驗安全性資料。整體而言，這 46 名兒童病人曾通報的不良反應與 Zavicefta 在較年長族群（即 3 個月以上的兒童病人與成人）中所知的安全性資訊一致。

3 個月(含)以上
3 個月(含)以上的兒童病人的安全性評估依據是來自兩個試驗的安全性資料，其中 61 名複雜性腹腔內感染兒童病人(年齡從 3 歲以上至未滿 18 歲)以及 67 名複雜性泌尿道感染兒童病人(年齡從 3 個月以上至未滿 18 歲)接受 Zavicefta。整體而言，這 128 名兒童病人的安全性資料與在複雜性腹腔內感染和複雜性泌尿道感染的成人族群所觀察到的結果相仿。

<u>疑似不良反應的通報</u>
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聯絡電話：02-23960100。

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。

10. 藥理特性
10.1 作用機轉

藥物分類：全身性使用之抗生素，其他 beta-lactam 抗生素，第三代 cephalosporins，ATC 碼：J01DD52

Ceftazidime 在與 penicillin 結合蛋白（penicillin binding proteins，PBPs）結合後，可抑制細菌肽聚醣細胞壁的合成，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。

10.2 藥效藥理特性

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建立的最低抑制濃度 （minimum inhibitory concentration, MIC）臨界點如下列網址：

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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%*f*T >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 (% *f*T >C_T)。

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)*

尚未建立對於下列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)*
- *普通變型桿菌 (Proteus vulgaris)*
- *雷氏普羅威登斯菌 (Providencia rettgeri)*

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

- 金黃色葡萄球菌 (*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.)

<u>兒童族群</u>
出生到未滿 3 個月
Zavicefta 已在一項對象為疑似或確定由革蘭氏陰性病原菌造成感染之出生到未滿 3 個月之兒童病人的第 2a 期、2 部分（A 和 B 部分）、開放性、非隨機分配臨床試驗中進行評估。A 部分使用單劑以評估 ceftazidime/avibactam 的藥物動力學 (PK)資料（主要目標）和評估安全性與耐受性（次要目標）。B 部分使用多重劑量以評估安全性及耐受性（主要目標），而 PK 資料以及療效為次要目標。療效僅為敘述性指標。B 部分的治癒檢測 (TOC) 臨床治癒或臨床改善率為 81.0% (17/21)（意圖治療群體 (ITT)）和 75.0% (12/16)（改良式意圖治療群體 (modified-ITT)）。TOC 的微生物根除或假定根除率（微生物意圖治療群體 (micro-ITT)）為 80% (8/10)。

3 個月(含)以上

Zavicefta 已在兩項第 2 期單盲、隨機分配、比較性臨床試驗中於 3 個月到 < 18 歲的兒童病人進行評估，其中一項試驗的對象為 cIAI 病人，另一項為 cUTI 病人。兩項試驗的主要目標為評估 ceftazidime/avibactam (+/- metronidazole) 的安全性與耐受性。次要目標包含評估藥物動力學和療效；在兩項試驗中，療效均為敘述性指標。在患有 cIAI 的兒童病人中，Zavicefta 的 TOC 臨床治癒率為 91.8%，對比 meropenem 為 95.5% (21/22) (ITT)。在患有 cUTI 的兒童病人中，Zavicefta 的 TOC 微生物根除率為 79.6% (43/54)，對比 cefepime 為 60.9% (14/23) (micro-ITT)。

10.3 臨床前安全性資料

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。

11. 藥物動力學特性

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 2 g/0.5 g 靜脈輸注完畢、每 8 小時一次、輸注多劑後，ceftazidime 和 avibactam 的穩定態分布體積分別為 17L 和 22L。Ceftazidime 及 avibactam 滲透至人體支氣管上皮內襯液體(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。腦膜發炎時，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 滲透進入血腦屏障的臨床試驗；然而，在腦膜發炎的兔子試驗中，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 [^{14}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 ($t_{½}$) 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（0.05 g 至 2 g），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 2 g/0.5 g、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 3.3 節。

肝功能不全
腎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 2g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。

兒童族群
Ceftazidime 和 avibactam 的藥物動力學已在年齡 3 個月以上至 <18 歲、疑似或確診感染的兒童病人身上，透過給予體重< 40 kg 的兒童病人單劑 ceftazidime 50 mg/kg 和 avibactam 12.5 mg/kg，或給予體重≥ 40 kg 的兒童病人 Zavicefta 2 g/0.5 g (ceftazidime 2 g 和 avibactam 0.5 g)來進行評估。Ceftazidime 和 avibactam 的血漿濃度在試驗的四個年齡組(3 個月至 < 2 歲、2 歲至 < 6 歲、6 歲至 < 12 歲，以及 12 歲至 < 18 歲)中皆相仿。Ceftazidime 和 avibactam 在兩個採樣藥物動力學檢體較為廣泛的年長組(介於 6 歲至 < 18 歲的兒童病人)之 AUC_{0-t} 及 C_{max} 值與在腎功能正常、接受 Zavicefta 2 g/0.5 g 之健康成人受試者身上觀察所得結果相仿。整合此試驗和其他兩項第 2 期兒童 cIAI 與 cUTI 試驗的資料與來自成人的 PK 資料(第 1 到第 3 期)更新族群 PK 模型，以進行模擬來評估 PK/PD 的達標情形。這些模擬結果確立對 cIAI、cUTI 及 HAP/VAP 兒童病人的建議劑量，包括針對腎功能不全兒童病人的劑量調整，能達到與成人每 8 小時一次、每次輸注超過 2 小時施用 Zavicefta 核准劑量 2 g/0.5 g 相仿的全身性暴露及 PK/PD 達標情況。

Ceftazidime 和 avibactam 使用於 3 個月至<6 個月的兒童病人族群經驗有限。建議依據最終族群藥物動力學模型來推估使用劑量療程。模擬結果顯示此建議使用劑量療程可以使其它年齡組別之 PK/PD 達標率>90%。根據已完成的兒童臨床試驗數據，在建議使用劑量療程下，沒有證據顯示 3 個月至<6 個月的受試者有藥物過度暴露或不足。

此外，3 個月至<2 歲有腎功能不全(CrCL ≤ 50 mL/min/1.73m^2)之兒童病人的資料非常有限，已完成的兒童臨床試驗中並無嚴重腎功能不全的資料。Ceftazidime 和 avibactam 族群藥物動力學模型被用來進行腎功能不全的病人的模擬。

Ceftazidime 與 avibactam 的藥物動力學已在 45 名從出生到未滿 3 個月、疑似或確認感染的兒童病人身上，在使用單劑或多劑藥物後進行評估，年齡介於出生到 28 天（包括早產新生兒）的兒童病人使用劑量為 ceftazidime 20 mg/kg 和 avibactam 5 mg/kg，年齡滿一個月到未滿 3 個月的兒童病人接受劑量為 ceftazidime 30 mg/kg 和 avibactam 7.5 mg/kg。Ceftazidime 與 avibactam 的血漿濃度在所有年齡族群中都很近似。這項試驗的資料被用於更新之前的 PK 模型和進行模擬，以評估 PK/PD 的達標率。這些模擬結果顯示，對於足月新生兒（妊娠週數 [gestational age，GA] ≥ 37 週）、早產兒（GA 26 週至 < 31 週和 GA 31 至 < 37 週）和年齡介於 28 天至 < 3 個月嬰兒，建議的用法用量可產生與成人在核准的 Zavicefta 用法用量（每 8 小時以 2 g/0.5 g，經 2 小時輸注）下相仿的全身性暴露與 PK/PD 達標率。現有的兒童臨床試驗中並沒有未滿 GA 31 週早產嬰兒的資料，此年齡族群中的建議劑量僅根據藥物動力學模型而定。

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

12. 臨床試驗資料
臨床療效與安全性

<u>複雜性腹腔內感染(cIAI)</u>
兩項試驗設計相似的第三期、多中心、隨機、雙盲試驗 (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 到 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體。

在試驗 RECLAIM 中，試驗於美國的主要療效指標為 mMITT 分析群體隨機分配後 28 天(即治癒檢測 TOC 時間點)的臨床治癒率。mMITT 分析群體包括 823 位病人，基準期的人口及疾病特徵資料顯示中位數年齡為 51 歲(範圍：18 至 88 歲)，517 位(62.8%)為

男性，662 位(80.4%)為白人，102 位(12.4%)為亞洲人，最常見的初步診斷為 368 位(44.7%)具有闌尾穿孔或是闌尾周圍膿瘍，在基準期(baseline)有 35 位(4.3%)有菌血症。在 TOC 的微生物可評估(ME)分析群體包含 552 位病人。兩個分析群體之 TOC 臨床治癒率呈現於表 12。

試驗結果顯示於 TOC 時，在 mMITT 和 ME 分析群體中，CAZ-AVI 併用 metronidazole 組的不劣於 meropenem 組(表 12)。

表 12. 試驗 RECLAIM 的 TOC 回診臨床治癒率

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)**
mMITT	337/413 (81.6)	349/410 (85.1)	-3.5 (-8.64, 1.58)
ME	244/265 (92.1)	272/287 (94.8)	-2.7 (-7.13, 1.47)

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 13。

表 13. 試驗 RECLAIM 中依基準期病原(總分離菌株>10)計算之臨床治癒率 (mMITT 分析群體)

病原	**CAZ-AVI + MTZ** 治癒率 (%)	臨床治癒數	**N**	**Meropenem** 治癒率 (%)	臨床治癒數	**N**
腸內細菌科 (Enterobacteriales)	81.4	272	334	86.4	305	353
弗氏檸檬酸桿菌群 (Citrobacter freundii complex)	77.8	14	18	75.0	9	12
陰溝腸桿菌 (Enterobacter cloacae)	84.6	11	13	84.2	16	19
大腸桿菌 (Escherichia coli)	80.4	218	271	87.0	248	285
產酸克雷伯氏菌 (Klebsiella oxytoca)	77.8	14	18	80.0	12	15
克雷伯氏肺炎菌 (Klebsiella pneumoniae)	78.4	40	51	75.5	37	49
奇異變形桿菌 (Proteus mirabilis)	62.5	5	8	77.8	7	9
綠膿桿菌 (Pseudomonas aeruginosa)	85.7	30	35	94.4	34	36

在試驗 RECLAIM3(在亞州國家包括中國、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 14)。

表 14. 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 15。

表 15. 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** 治癒率 (%)	臨床治癒數	N	**Meropenem** 治癒率 (%)	臨床治癒數	N
腸內細菌科 (Enterobacteriales)	80.9	93	115	92.7	115	124
弗氏檸檬酸桿菌群 (Citrobacter freundii complex)	62.5	5	8		0	0
陰溝腸桿菌 (Enterobacter cloacae)	100	5	5	66.7	2	3
大腸桿菌 (Escherichia coli)	83.3	70	84	94.4	84	89
產酸克雷伯氏菌 (Klebsiella oxytoca)	100	5	5	100	5	5
克雷伯氏肺炎菌 (Klebsiella pneumoniae)	82.1	23	28	88.6	31	35
奇異變形桿菌 (Proteus mirabilis)	66.7	2	3	100	5	5
綠膿桿菌 (Pseudomonas aeruginosa)	82.4	14	17	85.0	17	20

在被納入任一第 3 期複雜性腹腔內感染試驗 (RECLAIM、RECLAIM3 或 REPRISE)、基準期有菌血症的病人中，因革蘭氏陰性病原體導致菌血症的病人子族群(subset)內，接受 CAZ-AVI + MTZ 治療者有 9/11 (81.8%)人在 TOC 時觀察到臨床反應，接受對照藥

物(meropenem 或最佳可用療法)治療的病人則為 9/10 人(90.0%)。從血液中分離出的最常見基準期革蘭氏陰性病原體為 *E. coli* 和 *P. aeruginosa*。*E. coli* 菌血症的病人接受 CAZ-AVI 治療者有 9/11 人(81.8%)在 TOC 依病原體計算微生物反應為良好，接受對照藥物治療者則為 6/6 人(100.0%)；而 *P. aeruginosa* 菌血症的病人接受 CAZ-AVI 者為 3/4 人(75.0%)，接受對照藥物治療者則為 2/2 人(100.0%)。

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/500mg 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 10^5 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 10^4 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 16)。

表 16. 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 17。

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

試驗 REPRISE 為一項第 3 期、多中心、開放標籤、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 18)。次要療效指標有評估微生物反應率(尿液中<10^4 CFU/mL 病原體)，在 CAZ-AVI 組的微生物反應率高於 BAT 組(表 18)。

表 18. 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)

表 18. 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)

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 19。

表 19. 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)

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

在被納入任一第 3 期複雜性泌尿道感染試驗(RECAPTURE 或 REPRISE)、基準期有菌血症的病人中，因革蘭氏陰性病原體導致菌血症的病人子族群(subset)內，接受 CAZ-AVI 治療者有 28/28 人(100.0%)在 TOC 時觀察到臨床治癒率，接受對照藥物(doripenem 或最佳可用療法) 治療的病人則為 25/29 人(86.2%)。針對在 TOC 依病人微生物反應計算的指標，接受 CAZ-AVI 治療者有 26/28 人(92.9%)在 TOC 回報良好反應，接受對照藥物治療者則為 20/29 人(69.0%)。最常被分離出的病原菌為 *E. coli.*。在 CAZ-AVI 組有 21/23 位病人 (91.3%) 對最常見的病原體 *E. coli* 的依病原體計算微生物反應為良好，而在對照藥物組有 19/23 (82.6%) 位病人為良好。

<u>院內感染型肺炎(Hospital-acquired pneumonia)</u>

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/500mg 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 20)。

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 20)。

表 20. 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 21。

表 21. 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 治癒率 (%)	CAZ-AVI 臨床治癒數	CAZ-AVI N	Meropenem 治癒率 (%)	Meropenem 臨床治癒數	Meropenem n
腸內細菌科 (Enterobacteriales)	73.6	89	121	75.4	104	138
陰溝腸桿菌 (Enterobacter cloacae)	92.3	24	26	54.5	12	22
大腸桿菌 (Escherichia coli)	64.7	11	17	75.0	15	20
克雷伯氏肺炎菌 (Klebsiella pneumoniae)	72.9	43	59	77.5	55	71
奇異變形桿菌 (Proteus mirabilis)	85.7	12	14	75.0	9	12
黏質沙雷菌 (Serratia marcescens)	73.3	11	15	92.3	12	13
綠膿桿菌 (Pseudomonas aeruginosa)	60.3	35	58	74.5	35	47
流感嗜血桿菌 (Haemophilus influenzae)	81.3	13	16	80.0	20	25

對於納入之 HAP/VAP、有基準期菌血症的病人，因嗜氧性革蘭氏陰性病原體致菌血症的病人子族群(subset)內，CAZ-AVI 組在 TOC 的臨床治癒率為 10/15 (66.7%)，

meropenem 組為 5/8 (62.5%)。即使任一病原的病人數都很少，此次族群依病原體計算之微生物良好反應率仍大致上與整體族群相仿。

在納入第 3 期臨床試驗計畫合併所有適應症(cIAI、cUTI 或 HAP/VAP)其基準期有菌血症的病人中，因嗜氧性革蘭氏陰性病原體導致菌血症的病人子族群(subset)內，接受 CAZ-AVI ± MTZ 治療者在 TOC 的臨床治癒率為 47/54 (87.0%)，接受對照藥物治療者則為 39/47 (83.0%)。對於此次族群中最常出現的兩種病原菌，*E. coli* 菌血症的病人接受 CAZ-AVI ± MTZ 治療者有 32/37 人(86.5%)在 TOC 依病原體計算之微生物反應良好，接受對照藥物治療者則為 29/33 人(87.9%)；而 *P. aeruginosa* 菌血症的病人接受 CAZ-AVI ± MTZ 治療者為 6/11 人(54.5%)，接受對照藥物治療者則為 3/6 人(50.0%)。

兒童族群

複雜性腹腔內感染(cIAI)
兒童族群的 cIAI (年齡大於 3 個月至 <18 歲)已在一項隨機分配、單盲、多中心、具活性對照組的臨床試驗中被評估，兒童病人被隨機分配 (3:1) 接受 ceftazidime-avibactam (劑量呈現於表 2) 加上 metronidazole (建議劑量：每 8 小時一次 10 mg/kg，靜脈輸注給藥超過 20 至 30 分鐘) (n=61)治療，或 meropenem (n=22)治療，劑量為每 8 小時靜脈輸注 20 mg/kg。如試驗計畫書定義，在最少 72 小時的靜脈輸注治療後，可選擇讓有臨床改善的病人改成口服治療。抗生素治療總持續時間 (靜脈輸注加上口服) 介於 7 至 15 天之間。TOC 評估則在最後一劑試驗藥物 (靜脈輸注或口服) 後 8 至 15 天時進行。

83 名受試者 (ITT 族群) 之基準期人口及疾病特徵資料顯示，年齡中位數為 11 歲 (範圍：3 歲至 17 歲)，64%為男性，在 ceftazidime-avibactam 加上 metronidazole 治療組中 12 歲至<18 歲 (n=22)，6 歲至<12 歲 (n=33)，3 歲至<6 歲 (n=6)，未有小於 2 歲之受試者。多數病人 (87%) 是穿孔性闌尾炎或闌尾周邊膿腫。微生物意圖治療 (micro-ITT) 族群包含 69 名 (50 人在 ceftazidime-avibactam 加上 metronidazole 組、19 人在 meropenem 組) 至少有一種基準期腹腔內病原體的病人。主要的病原體是 *E.coli* (79.7%) 和 *P. aeruginosa* (33.3%)。

本試驗的主要目的是評估 Zavicefta 的安全性和耐受性，因此無法對療效進行具檢定力的統計分析。在最後一劑試驗藥物用藥後 8 到 15 天進行的 TOC 回診中，良好的臨床反應的定義為複雜性腹腔內感染 (cIAI) 的所有急性體徵和症狀的緩解，或改善到無需接受進一步抗微生物製劑治療。表 22 中說明 TOC 的臨床治癒率。

表 22. TOC 良好臨床反應率

	病人數(%)	
分析族群	**CAZ-AVI + MTZ[a]** **n/N (%)**	**Meropenem[b]** **n/N (%)**
ITT micro-ITT	56/61 (91.8) 45/50 (90.0)	21/22 (95.5) 18/19 (94.7)
良好臨床結果 (數值以 n 表示) 定義為臨床治癒、持續性臨床治癒或臨床改善，無須再使用抗生素製劑治療。 ITT = 意圖治療；ITT 分析族群包含所有被隨機分配至治療組的病人 [a] CAZ-AVI 劑量同表 2 + metronidazole 每 8 小時一次靜脈輸注 10 mg/kg [b] 每 8 小時一次靜脈輸注 20 mg/kg		

主要病原體大腸桿菌 (*E coli.*) 和綠膿桿菌 (*P. Aeruginosa*) 的臨床治癒率在接受 Zavicefta 加上 metrodinazole 治療的病人中分別為 90.5%和 85.7%，而在接受

meropenem 的病人中則分別為 92.3%和 88.9%。

複雜性泌尿道感染(cUTI)
兒童族群的 cUTI (年齡大於 3 個月至 <18 歲)已在一項隨機分配、單盲、多中心、具活性對照組的臨床試驗中被評估，兒童病人被隨機分配 (3:1) 接受 ceftazidime-avibactam (n=67) (劑量同表 2)治療，或 cefepime (n=28)治療，依據當地處方資訊給藥(最高劑量 2 g)。如試驗計畫書定義，在最少 72 小時的靜脈輸注治療後，可選擇讓有臨床改善的病人改成口服治療。抗生素治療總持續時間 (靜脈輸注加口服) 介於 7 至 14 天之間。TOC 評估則在最後一劑試驗藥物(靜脈輸注或口服)後 8 至 15 天時進行。

共納入 95 位受試者 (ceftazidime-avibactam 組，n=67，cefepime 組，n=28)，81%為女性，在 ceftazidime-avibactam 組，年齡中位數為 4.2 歲 (範圍：3.5 月至 18 歲)，其中 12 歲至<18 歲 (n=13)，6 歲至<12 歲 (n=17)，2 歲至<6 歲 (n=11)，1 歲至<2 歲 (n=12)，3 個月至<1 歲 (n=14)。多數受試者 (83.2%) 是急性腎盂腎炎。微生物意圖治療 (micro-ITT) 族群包含 77 名，在基準期至少有 1 種已知會造成 cUTI 的革蘭氏陰性病原體 ($\geq 10^5$ CFU/mL)。主要的病原體是 *E. coli* (92.2%)。

本試驗的主要目的是評估 Zavicefta 的安全性和耐受性，因此無法對療效進行具檢定力的統計分析。在最後一劑試驗藥物用藥後 8 到 15 天 進行的 TOC 回診中，良好的臨床反應定義為所有複雜性泌尿道感染(cUTI)急性體徵和症狀的緩解或改善，可達無需進一步抗生素製劑治療的程度。TOC 的良好微生物反應定義為在尿液培養過程中根除基期的泌尿道致病菌。

Micro-ITT 族群在 TOC 的臨床、微生物及合併臨床與微生物良好反應率呈現於表 23。

表 23. 兒童 cUTI 試驗良好臨床和微生物反應率(micro-ITT 族群)

試驗指標	**Ceftazidime-avibactam[a] n/N (%)**	**Cefepime[b] n/N (%)**
合併良好臨床與微生物反應	39/54 (72.2)	14/23 (60.9)
良好臨床反應	48/54 (88.9)	19/23 (82.6)
良好微生物反應	43/54 (79.6)	14/23 (60.9)

[a] Ceftazidime- avibactam 劑量同表 2
[b] 依據當地處方資訊給藥，最高劑量 2 g
良好臨床反應定義為所有 cUTI 的急性徵象和症狀消失，或改善至無需再使用抗生素製劑治療的程度。良好微生物反應定義為根除基準期病原體。

大腸桿菌 (本試驗確定的最常見的泌尿道致病菌) 的微生物反應率在接受 Zavicefta 治療的病人中為 79.6%，而接受 cefepime 治療的病人則為 59.1%。

13. 包裝及儲存
13.1 包裝

20 mL 玻璃小瓶（Type 1），以橡膠瓶塞（halobutyl）及附有上蓋之鋁質封口緊閉瓶口。

100 小瓶以下盒裝。

13.2 效期

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

輸注袋

如果使用第 3.2 節中列出的稀釋液製備靜脈溶液(ceftazidime 濃度為 8 mg/mL)，在 2 - 8°C 下保存最長 12 小時、且隨後在不超過 25°C 下保存最長 4 小時的條件下，證實其化學及物理方面的使用中穩定性(從最初的小瓶穿刺開始)。

如果使用第 3.2 節中列出的稀釋液製備靜脈溶液(ceftazidime 濃度為 > 8 至 40 mg/mL)，在不超過 25°C 下保存最長 4 小時的條件下，證實其化學及物理方面的使用中穩定性(從最初的小瓶穿刺開始)。

就微生物學觀點來看，本藥經調配並稀釋後應立即使用，除非在經控制及驗證的無菌條件下進行配製和稀釋。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，並且不得超過上述規定。

輸液注射針筒(Infusion syringes)

如果使用第 3.2 節中列出的稀釋液製備靜脈溶液（ceftazidime 濃度 ≥ 8 mg/mL 至 40 mg/mL），已確立在不超過 25°C 下，使用中化學和物理安定性可長達 6 小時(從最初的小瓶穿刺開始)。

就微生物學觀點來看，此藥品應立即使用，除非在受控和經過驗證的無菌條件下進行調配和稀釋。若未立即使用，應由使用者負責使用前的保存時間及條件，不應在不超過 25°C 下放置超過 6 小時。

13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下。

13.4 儲存注意事項

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，參閱第 13.2 節。

15. 其他

棄置及其他處理之特殊注意事項

任何未使用的產品或廢棄物應按照當地要求進行處理。

版本：SPC 20241021-2

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