捷復寧注射劑 600 毫克

Zinforo 600 mg powder for concentrate for solution for infusion

衛部藥輸字第 026611 號
本藥限由醫師使用

1. 性狀
1.1 有效成分及含量
每瓶含 ceftaroline fosamil 600毫克，相當於 ceftaroline 530毫克。

1.2 賦形劑
L-精胺酸

1.3 劑型
乾粉注射劑

1.4 藥品外觀
淺黃白色至淡黃色粉末

2. 適應症

適用於治療新生兒、嬰兒、兒童、青少年及成人對ceftaroline fosamil具感受性菌種的社區性肺炎(CAP)及複雜性皮膚與軟組織感染(cSSTI) (參見第 5.1及10 節)。

3. 用法及用量
3.1 用法用量
成人和兒童病人的劑量
Zinforo用於成人的一般建議劑量為600毫克每12小時靜脈輸注5至60分鐘（標準劑量），兒童病人適當減少劑量（參見表1）。治療持續的時間應依治療之感染類型、嚴重程度和病人的臨床反應而定(參見表1)。新生兒、嬰兒、兒童及青少年的建議劑量請參見表1。

對於已證實或懷疑由金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*，*S. aureus*) (對ceftaroline的最低抑菌濃度 (MIC) < 2 毫克/升) 引起之cSSTI治療，Zinforo的劑量為600毫克每12小時靜脈輸注5至60分鐘（標準劑量），兒童病人依年齡與體重給予適當劑量（參見表1）。

用於治療已證實或懷疑由*S. aureus* (對ceftaroline的MIC = 2毫克/升或4毫克/升)引起的cSSTI病人，Zinforo的劑量為600毫克每8小時靜脈輸注120分鐘（高劑量），兒童病人適當減少劑量（參見表1）。

表 1 病人的使用劑量（肌酸酐清除率 (CrCL) > 50 毫升/分鐘）*

適應症 / 建議治療期間（天數）	年齡組	用量	輸注時間（分鐘）/ 頻率
<u>標準劑量</u> cSSTI[a] / 5 – 14 CAP[b] / 5 – 7	成人及≥12 歲至 < 18 歲，體重 ≥ 33 公斤的青少年	600 毫克	5 – 60[c] / 每 12 小時
	≥12 歲至 < 18 歲，體重 < 33 公斤的青少年，**以及** ≥2 歲至 < 12 歲的兒童	12 毫克/公斤至最多 400 毫克	5 – 60[c] / 每 8 小時
	≥ 2 個月至< 2 歲	8 毫克/公斤	5 – 60[c] / 每 8 小時
	出生至 < 2 個月[c, d]	6 毫克/公斤	60 / 每 8 小時
<u>高劑量</u> 確認或懷疑由金黃色葡萄球菌引起的 cSSTI[a] (對 ceftaroline 的 MIC = 2 毫克/升或 4 毫克/升)/ 5 – 14	成人	600 毫克	120 / 每 8 小時[c]
	≥ 2 歲至 < 18 歲的青少年和兒童	12 毫克/公斤至最多 600 毫克	120 / 每 8 小時[c]
	≥ 2 個月至 < 2 歲	10 毫克/公斤	120 / 每 8 小時[c]

[a] 複雜性皮膚與軟組織感染 (cSSTI)。

[b] 社區性肺炎 (CAP)。

[c] 輸注時間少於 60 分鐘、新生兒和高劑量的建議劑量是根據藥物動力學和藥效動力學分析。參見第 5.1 及 10 節。

[d] 尚無本品使用於出生時妊娠週數小於 34 週及出生天數小於 12 天新生兒之相關研究。

*使用 Cockcroft-Gault 公式計算成人，以及使用 Schwartz 公式（單位：毫升/分鐘/1.73 平方公尺）計算兒童病人的劑量。

3.2 調製方式

粉末必須以注射用水配製，配製溶液必須立即稀釋以供使用。配製完成的注射液為不含顆粒的淺黃色溶液。

製備及施用注射液時，應使用標準無菌技術。

Zinforo 粉末應使用 20 毫升無菌注射用水配製。配製完成的注射液應先搖晃，再置於含下列任一稀釋劑的輸注袋或輸注瓶：

- 氯化鈉 9 毫克/毫升 (0.9 %) 注射液
- 右旋葡萄糖 (dextrose) 50 毫克/毫升 (5 %) 注射液
- 氯化鈉 4.5 毫克/毫升 及右旋葡萄糖 25 毫克/毫升 注射液 (0.45% 氯化鈉及 2.5% 右旋葡萄糖)
- 乳酸林格氏液 (Lactated Ringer's solution)

可使用 250 毫升、100 毫升或 50 毫升輸注袋準備輸注。從開始配製到完成靜脈輸注準備，時間不應超過 30 分鐘。

一毫升的配製完成注射液，含 30 毫克 ceftaroline fosamil。

兒童病人的輸注體積會依照兒童的體重變動。在準備及給予輸注溶液時，ceftaroline fosamil濃度不要超過12毫克/毫升。

藥品配製及稀釋後的儲存條件，請見第 13.3 節。

本藥物不得與上述以外的其他藥物混合。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全病人

當肌酸酐清除率(CrCL) ≤ 50毫升/分鐘時應調整劑量 (參見第 5.1 及 11 節)，請見表 2。兒童及青少年的建議劑量是根據藥物動力學模式建立。

12歲以上且體重大於或等於33公斤的青少年及成人末期腎病(ESRD)病人請依照表 2 進行給藥。但以下年齡族群的末期腎病(ESRD)病人，沒有足夠的資訊建議如何調整劑量：

1. 年滿12歲至未滿18歲且體重小於33公斤的青少年、
2. 未滿12歲的兒童。

未滿2歲患有中度或嚴重腎功能不全的兒童病人沒有足夠的資訊建議如何調整劑量。

表 2 腎功能不全病人的使用劑量（肌酸酐清除率 (CrCL) ≤ 50 毫升/分鐘）

適應症 / 建議治療期間（天數）	年齡組	肌酸酐清除率 (毫升/分鐘) [a]	用量	輸注時間（分鐘） / 頻率
<u>標準劑量</u> cSSTI[b] / 5 – 14	成人及≥12 歲至< 18 歲，體重 ≥ 33 公斤的青少年	> 30 至 ≤ 50	400 毫克	5 – 60[d] / 每 12 小時
		≥ 15 至 ≤ 30	300 毫克	
		ESRD，包括血液透析 [e]	200 毫克	
CAP[c] / 5 – 7	≥12 歲至 < 18 歲，體重 < 33 公斤的青少	> 30 至 ≤ 50	8 毫克/公斤至最多 300 毫克	5 – 60[d] / 每 8 小時

	年，以及 ≥ 2 歲至< 12 歲的兒童	≥ 15 至 ≤ 30	6 毫克/公斤至最多 200 毫克	
<u>高劑量</u> 確認或懷疑由*金黃色葡萄球菌*引起的 cSSTI[b] (對 ceftaroline 的 MIC = 2 毫克/升或 4 毫克/升)/ 5 – 14	成人	> 30 至 ≤ 50	400 毫克	120 / 每 8 小時 [d]
		≥ 15 至 ≤ 30	300 毫克	
		ESRD，包括血液透析 [e]	200 毫克	
	≥2 歲至 < 18 歲的青少年和兒童	> 30 至≤ 50	10 毫克/公斤至最多 400 毫克	120 / 每 8 小時 [d]
		≥ 15 至 ≤ 30	8 毫克/公斤至最多 300 毫克	

[a] 使用 Cockcroft-Gault 公式計算成人，以及使用 Schwartz 公式計算兒童病人的劑量（單位：毫升/分鐘/1.73 平方公尺）。劑量為根據 CrCL。應密切監測 CrCL，並根據腎臟功能變化調整劑量。

[b] 複雜性皮膚與軟組織感染 (cSSTI)。

[c] 社區性肺炎 (CAP)。

[d] 輸注時間少於60分鐘和高劑量的建議劑量是根據藥物動力學和藥效動力學分析。參見第 5.1 及 10 節。

[e] Ceftaroline 為可血液透析的；因此應於血液透析日當天血液透析後才給予 Zinforo。

肝功能不全病人

肝功能不全病人無需調整劑量 (參見第 11 節)。

老年病人

老年病人應依據其腎功能作劑量調整。

肌酸酐清除率 > 50 mL/min 的老年病人無需調整劑量 (參見第 11 節)。

建議用法

兒童病人的輸注體積會依照兒童的體重變動。在準備及給予輸注溶液時，ceftaroline fosamil濃度不要超過12毫克/毫升。

4. 禁忌

對其中有效成分或任何賦形劑過敏(參見第 1.2 節)。

對頭孢子菌素類(cephalosporins)抗菌劑過敏。

對其他類型 β 內醯胺(β-lactam)抗菌劑 (盤尼西林類[penicillins]或碳青黴烯類[carbapenems]) 產生立即嚴重過敏。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

過敏反應

可能發生嚴重甚至致命的過敏反應 (參見第 4 及 8 節)。

過去曾有服用 β-內醯胺類抗生素 (包括 ceftaroline fosamil) 的病人發生嚴重皮膚不良反應 (SCAR)，例如史帝文生-強生症候群（Stevens-Johnson syndrome，SJS）、毒性表皮溶解症（toxic epidermal necrolysis，TEN）、嗜酸性球增多症合併全身症狀的藥物反應（drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms，DRESS），以及急性廣泛發疹性膿皰症（acute generalized exanthematous pustulosis，AGEP）的報告。

曾對頭孢子菌素類、盤尼西林類或其他 β 內醯胺抗菌劑過敏的病人，也可能對 ceftaroline fosamil 過敏。開始 Zinforo 治療前，應仔細詢問過去是否曾有 β 內醯胺抗菌劑的過敏反應。如果病人曾對任何類型的 β 內醯胺抗菌劑產生立即嚴重的過敏 (例如急性過敏反應)，亦不應使用 ceftaroline fosamil (參見第 4 節)。如果病人曾對任何其他類型的β 內醯胺抗菌劑產生非立即且非嚴重性過敏，則應評估風險利益後決定是否使用Zinforo。

如果發生嚴重過敏反應或SCAR，應停藥並採取適當措施。

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 相關的腹瀉

幾乎所有抗菌劑 (包括Zinforo) 均曾被通報發生抗菌劑相關的結腸炎及偽膜性結腸炎，症狀可能介於輕度到有生命危險。因此，病人在 Zinforo輸注期間或輸注後如果發生腹瀉，必須考量這項診斷 (參見第 8 節)。這類情況應考慮停用 Zinforo 治療，並使用支持措施及合併給予困難梭狀桿菌治療。

曾有癲癇發作的病人

如同其他頭孢子菌素類，在 ceftaroline 毒理學試驗中，發現於人類 C_{max} 濃度 7-25 倍下，曾出現癲癇發作 (參見第 10.3 節)。Ceftaroline 用於曾有癲癇發作之病人的臨床試驗有限；因此，Zinforo 用於此病人族群時應特別謹慎。

直接抗球蛋白試驗 (庫姆氏試驗 [Coombs test]) 血清轉換

使用頭孢子菌素類抗菌劑治療期間，直接抗球蛋白檢驗 (DAGT) 可能出現陽性結果。在五項第三期試驗合併資料中，於每12小時接受ceftaroline fosamil治療的病人（600毫克每12小時輸注60分鐘）以及另一試驗於每8小時接受ceftaroline fosamil治療的病人(600毫克每8小時輸注120分鐘)，其DAGT血清轉換發生率分別為11.2%和32.3%。接受ceftaroline fosamil後出現陽性 DAGT 的病人，並無發生溶血的證據。然而，仍無法排除頭孢子菌素類抗菌劑(含Zinforo)與溶血性貧血之可能關連性。病人若在Zinforo治療期間或治療後發生貧血，應調查其可能關連性。

不具感受性致病原

接受Zinforo治療期間或之後可能發生重複感染。

由*S. aureus* (對ceftaroline的MIC >1 毫克/升)引起的cSSTI

Ceftaroline在治療成人cSSTI(由對ceftaroline的MIC> 1毫克/升的*S. aureus*所引起)之臨床資料有限；無對ceftaroline MIC = 2毫克/升或4毫克/升的*S. aureus*治療之臨床資料。因此，Zinforo治療由*S. aureus* (對ceftaroline的MIC> 1毫克/升)引起之cSSTI的建議劑量乃基於藥物動力學/藥效學的模型與模擬（參見 3 節）。

不建議Ceftaroline治療由*S. aureus*(對ceftaroline的MIC>4毫克/升)引起之cSSTI。

年齡 ＜2 個月大的兒童病人
年齡小於 2 個月大之兒童病人的臨床資料有限。因此，對於年齡 ＜2 個月大的兒童病人，表 1 中所示的Zinforo建議劑量乃基於藥物動力學-藥效學的模型與模擬（參見第 3 節）。

臨床試驗資料之限制
Zinforo缺乏用於治療以下社區性肺炎病人族群的經驗：免疫不全、嚴重敗血症或敗血性休克、嚴重肺病、肺炎分級(PORT Risk Class)第五級、需要呼吸器輔助治療、致病菌為抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA)、需要重症加護照顧者。治療這些病人族群時應特別謹慎。

5.3 操作機械能力
對於駕駛及操作機器的影響，並未進行過試驗。有可能發生暈眩的不良反應而影響機器駕駛及操作的能力（參見第 8 節）。

6. 特殊族群注意事項
6.1 懷孕
並無懷孕婦女使用 ceftaroline的資料。動物試驗並未顯示ceftaroline fosamil具有生殖力、懷孕、分娩或產後發育方面的有害作用。然而，在大鼠胚胎器官形成期投予ceftaroline fosamil，可觀察到胚胎的體重有輕微變化，以及頂間骨的骨化延遲 (參見第 10.3 節)。
懷孕期間應避免使用 Zinforo，除非其臨床狀況確實需要，且潛在效益高於可能風險時，才能使用。

6.2 哺乳
目前尚不清楚 ceftaroline 是否會分泌至人類乳汁，但由於許多 β 內醯胺抗菌劑會分泌至乳汁中，因此哺乳女性需在有明確臨床治療效益時，才可接受 Zinforo 治療。建議暫停哺乳。

7. 交互作用
Ceftaroline 並未進行過藥物交互作用的臨床試驗。

預期 ceftaroline 與由 CYP450 酵素代謝的藥物之間，發生交互作用的可能性低，因為 ceftaroline 在體外對於 CYP450 酵素並無抑制作用 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)或誘導作用 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5)。Ceftaroline 在體外並非由 P450 酵素代謝，因此併用CYP450 誘導劑或抑制劑，影響ceftaroline 藥物動力學的可能性不高。

在體外，ceftaroline 不會由運輸蛋白 P-gp 或 BCRP 運送，不會抑制 P-gp，因此預期不會與 digoxin 等受質產生藥物交互作用。Ceftaroline 對 BCRP 有微弱抑制作用，但作用較弱，不具臨床意義。體外試驗證實，ceftaroline 並非腎臟再吸收運輸蛋白OCT2、OAT1、OAT3 的受質，也不會抑制這些蛋白；因此，與抑制主動腎臟分泌 (如probenecid) 或為這些運輸蛋白受質的藥物預期不會產生藥物交互作用。

8. 副作用/不良反應
8.1 臨床重要副作用/不良反應
特有/常見不良反應描述

皮疹
皮疹於第 III 期cSSTI試驗合併資料中每12小時接受ceftaroline fosamil治療(600毫克每12小時輸注60分鐘)以及另一項cSSTI試驗（COVERS）每8小時接受Zinforo治療(600毫克每8小時輸注120分鐘)中發生頻率顯示為常見。然而，於亞洲病人次族群中每8小時接受ceftaroline fosamil治療（COVERS）的皮疹發生頻率為極常見(18.5%)。

Kounis症候群 (Kounis syndrome)
有其他 β-lactam 類抗生素導致與過敏反應相關的急性冠狀動脈症候群 (Kounis症候群) 的報告。

8.2 臨床試驗/上市後經驗
第III期試驗合併資料
四項第三期臨床試驗 (兩項用於治療複雜皮膚及軟組織感染 [cSSTI]，另兩項用於治療社區型肺炎 [CAP]) 總計有 1305 位成人病人接受ceftaroline fosamil治療 (600毫克每12小時輸注60分鐘)。

第3期cSSTI和CAP試驗合併資料顯示ceftaroline組和comparator組因治療引發之不良事件的發生率相似（分別為 45.7% 相較於 46.7%）。接受Zinforo的病人中，發生率 ≥ 3% 的最常見不良反應為腹瀉、頭痛、噁心、搔癢，程度通常為輕度或中度。

其他第III期試驗
一項在亞洲的臨床試驗（Asia CAP）收錄 381 名 CAP 成人病人接受 ceftaroline fosamil 治療 (600毫克每12小時輸注60分鐘)，結果顯示 ceftaroline 於病人的安全性與第三期 cSSTI 及 CAP 試驗合併資料觀察到的結果類似。

一項試驗（COVERS）收錄506名cSSTI成人病人接受ceftaroline fosamil治療(600毫克每8小時輸注120分鐘)，接受ceftaroline fosamil的病人中，發生率≥ 3%的最常見不良反應為噁心、頭痛及皮疹。此試驗中ceftaroline的安全性與先前的第三期試驗合併資料觀察到的結果類似，除了在亞洲病人中出現較高的皮疹發生率(如下)以及較高的DAGT血清轉換發生率(參見第 5.1 節)。

兒童病人安全評估是根據從兩項試驗收集227位2個月至17歲患有cSSTI或是CAP接受ceftaroline fosamil治療的病人安全資料。整體而言，這 227 位病人的安全性與成人族群觀察到的結果類似。

此外，新生兒和嬰兒（年齡從出生到小於2個月）的安全性評估來自於兩項針對罹患晚發性敗血症，並接受 ceftaroline fosamil 治療之安全性試驗資料，其中 11 位病人每 8 小時（q8h）輸注 ceftaroline fosamil 4 或 6 mg/kg（60 分鐘）以及 23 位疑似或確診的細菌感染病人僅接受一次單劑量輸注ceftaroline fosamil 8 mg/kg（60分鐘）。整體而言，這些試驗通報的不良事件與已知的 ceftaroline fosamil 安全資料一致。

以下為ceftaroline fosamil臨床試驗期間和上市後經驗中出現的不良反應，依頻率及系統器官類別彙整。頻率定義如下：極常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100至 ＜1/10)、少見 (≥ 1/1000至 ＜1/100)、罕見 (≥ 1/10000至 ＜1/1000) 、極罕見 (＜1/10000)及頻率未知 (無法從現有資料推估)。

表 3 臨床試驗期間和上市後經驗中的不良反應

不良藥物反應表		
系統器官分類	**頻率**	**不良藥物反應**
感染和寄生蟲侵染	少見	*困難梭狀桿菌 (Clostridium difficile)* 結腸炎 (參見第 5.1 節)
血液及淋巴系統疾病	少見	貧血、白血球減少症、血小板減少症
	罕見	嗜酸性白血球過多症*
	頻率未知	顆粒性白血球缺乏症*、嗜中性白血球減少症*
免疫系統疾病	少見	過敏/過敏性反應(參見第 4 及 5.1 節)
神經系統疾病	常見	暈眩、頭痛
	少見	腦病變*
血管疾病	常見	靜脈炎
呼吸、胸部及縱隔疾病	頻率未知	嗜酸性白血球性肺炎*
胃腸疾病	常見	腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐
肝膽疾病	常見	轉胺酶增加
皮膚及皮下組織疾病	常見	皮疹、搔癢症
	少見	蕁麻疹
	頻率未知	史帝文生-強生症候群 (SJS)*、毒性表皮溶解症 (TEN)*、嗜酸性球增多症合併全身症狀的藥物反應 (DRESS)*、急性廣泛發疹性膿皰症 (AGEP)* (參見第 5.1 節)
腎臟及泌尿疾病	少見	血中肌酸酐增加
全身性異常與投藥部位異常	常見	輸注部位反應 (紅斑、靜脈炎、疼痛)、發熱
檢查	極常見	庫姆氏直接試驗陽性 (參見第 5.1 節)
	少見	國際標準化比值增加、凝血酶原時間延長

*上市後發現的藥物不良反應（ADR）。

9. 過量

病人接受高於ceftaroline fosamil建議劑量的資料有限，現有資料顯示其不良反應與使用建議劑量所觀察到的不良反應類似。治療此種情況，應遵循標準醫療實務治療。

腎功能不全病人

中度至重度腎功能不全病人可能出現相對藥物過量。已注意到對腎功能不全的病人使用β-內醯胺類抗生素（包括cephalosporins）未減少劑量時，出現神經性後遺症，包括腦病變（參見第 3 節）。

Ceftaroline 可經由血液透析排除，在 4 小時透析療程中，約74%的ceftaroline給藥劑量可於透析液中回收。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Ceftaroline 屬於頭孢子菌素類藥物，對格蘭氏陽性及格蘭氏陰性細菌具有活性。體外試驗已證實ceftaroline可透過結合至盤尼西林結合蛋白 (PBP) 而抑制細菌細胞壁合成，故具有殺菌能力。Ceftaroline 也與在二甲苯青黴素抗藥性的金黃色葡萄球菌 (methicillin-

resistant Staphylococcus aureus，MRSA)或對盤尼西林不具感受性的肺炎鏈球菌(penicillin non-susceptible Streptococcus pneumoniae，PNSP)中所發現的經改變之PBPs 具有高度親和力。Ceftaroline針對這些菌株的最低抑菌濃度(MIC)皆落於感受性的範圍之內，故可有效對抗這些微生物。

10.2 藥效藥理特性

如同其他 β 內醯胺抗菌藥物，已證實給藥期間高於感染細菌的最低抑制濃度 (MIC) 時間百分比 (%T > MIC)與 ceftaroline 之抗菌活性具最佳相關性。

抗藥性機轉

對於能夠產生 TEM、SHV、CTX-M 族系之廣效性 β 內醯胺酶 (ESBL)、絲胺酸碳青黴烯酶 (例如 KPC)、 B 類或 C 類金屬 β 內醯胺酶 (AmpC 頭孢子菌素酶) 的腸桿菌 (*Enterobacterales*)，ceftaroline 不具活性。也可能透過無法穿透細菌或藥物輸出幫浦的機轉，而產生抗藥性。同一種細菌中，可能同時存在上述一種或多種機轉。

交叉抗藥性

ceftaroline 與其他頭孢子菌素不同，對於大多數 MRSA、PNSP 皆具有活性，能夠結合這些細菌中改變的 PBP 而維持作用，其他 β 內醯胺藥物則多半會失去感受性。

與其他抗菌藥物的交互作用

體外試驗顯示，ceftaroline 與其他常用抗菌藥物併用時，並未產生拮抗作用 (例如 amikacin、azithromycin、aztreonam、daptomycin、levofloxacin、linezolid、meropenem、tigecycline、vancomycin)。

對抗特定病原菌的臨床療效

特定物種的後天抗藥性盛行率可能隨地理區域及時間而有不同，建議應取得當地資訊，尤其是治療重度感染時。若當地抗藥性盛行率顯示本藥物的效用存疑時，應視需要諮詢專家建議。

特定臨床分離株對 ceftaroline 之感受性，應採用標準方法檢測，判讀檢測結果時，應遵循當地感染疾病及臨床微生物學準則。

此清單乃基於來自臨床試驗的臨床療效和藥物動力學/藥效學資料提供。臨床試驗中顯示，下列在體外對 ceftaroline 有感受性的病原菌，本藥物具有療效

感受性
<u>複雜性皮膚與軟組織感染</u> 格蘭氏陽性菌 • 金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*，包括 methicillin-resistant 菌株) • 化膿性鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*) • 無乳鏈球菌 (*Streptococcus agalactiae*) • 咽峽炎鏈球菌 (*Streptococcus anginosus*，包括 *S. anginosus*、*S. intermedius* 及 *S. constellatus*) • 異乳鏈球菌 (*Streptococcus dysgalactiae*)

格蘭氏陰性菌

- 大腸桿菌 (*Escherichia coli*)
- 克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)
- 產酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)
- 摩根氏桿菌 (*Morganella morganii*)

社區型肺炎

臨床試驗不包含致病菌為 MRSA 之社區性肺炎，亦未確立對抗 PNSP 的臨床療效。

格蘭氏陽性菌

- 肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (包括併發菌血症的病例)
- 金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (僅二甲苯青黴素感受性菌株 [MSSA])

格蘭氏陰性菌

- 大腸桿菌 (*Escherichia coli*)
- 流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)
- 副流感嗜血桿菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)
- 克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)

對抗其他相關病原菌的抗菌活性

尚未確立對抗下列病原菌的臨床療效。但體外試驗顯示，在不具後天抗藥性機轉時，其對 ceftaroline 具感受性：

對抗其他相關病原菌的抗菌活性

厭氧性格蘭氏陽性菌

- 消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus*) 屬

厭氧性格蘭氏陰性菌

- 梭菌 (*Fusobacterium*) 屬

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

針對 ceftaroline 感受性測試的最低抑菌濃度 (MIC，minimum inhibitory concentration) 判讀標準已由歐洲抗微生物藥敏試驗委員會 (EUCAST) 確立，並列於下列網址：
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

10.3 臨床前安全性資料

猴子及大鼠的主要毒性標靶器官是腎臟，組織病理學之發現包括色素沉積及腎小管上皮發炎。腎臟改變不可逆，但經過 4 週復原期後，嚴重度可減輕。

在大鼠及猴子的單劑和多劑試驗中，在相對較高的暴露量下(≥ 7 倍每日兩次600 毫克的估計 C_{max} 濃度) 曾觀察到抽搐的現象。

大鼠及猴子中，其他值得注意的重要毒理學發現尚包括膀胱及脾臟的組織學變化。

基因毒理學

體外染色體畸變檢測發現Ceftaroline fosamil 及 ceftaroline會導致染色體斷裂，然而在Ames、鼷鼠淋巴瘤及非程序 DNA 合成分析中並未顯示致突變性之證據。此外，大鼠及鼷鼠的體內微核測試結果皆為陰性。未針對ceftaroline fosamil或ceftaroline進行致癌性研究。

生殖毒理學

總結來說，在高達5倍臨床暴露量下，並未觀察到大鼠的生育能力或產後發育有任何不良影響。在大鼠胚胎器官形成期間，投予低於臨床暴露量的ceftaroline fosamil可觀察到胚胎的體重有輕微變化，以及頂間骨的骨化延遲。然而，在大鼠整個孕期和哺乳期投予ceftaroline fosamil，並未影響幼鼠體重或生長。在接近臨床暴露量下，投予懷孕兔子ceftaroline會導致其胚胎的角形舌骨翼 (angulated hyoid alae) 發生率增加，此為兔子胚胎常見的骨骼變異。

幼體毒性

出生後7天至20天的哺乳大鼠以靜脈注射方式給予ceftaroline fosamil的耐受性良好，其血漿暴露量約是兒童病人的2倍。在出生後50天，所有組別包括對照組均觀察到腎皮質囊腫。囊腫包含在腎臟的一小部分且不會造成腎功能或是泌尿系統參數的顯著改變。因此，這些結果不屬於不良反應的一種。

11. 藥物動力學特性

Ceftaroline 在單劑量50 至 1000 毫克範圍內，C_{max} 及 AUC 約略隨劑量成比例增加。腎功能正常的健康成人或是輕度腎功能不全成人(CrCL>50mL/min)，每 8 或 12 小時以靜脈輸注方式多次給予 600 毫克劑量後，ceftaroline 並未明顯累積。

給與健康成年受試者連續5天每8小時5分鐘或60分鐘輸注體積50毫升600毫克ceftaroline fosamil，ceftaroline之全身暴露量(AUC)、$T_{1/2}$及清除率皆相似，在兩種輸注時間下，ceftaroline之T_{max}發生於ceftaroline fosamil輸注完畢後5分鐘。Ceftaroline之平均 (SD) C_{max}在5分鐘輸注時間為32.5 (4.82) mg/L(n=11)而在60分鐘輸注時間為17.4 (3.87) mg/L(n=12)。

分佈

Ceftaroline 的血漿蛋白結合率低 (約20%)，且不會分佈進入紅血球。健康成年男性靜脈輸注單劑 600 毫克放射標記的 ceftaroline fosamil 後，穩定態分佈體積中位數為 20.3 公升，與細胞外液體的體積相近。

代謝

Ceftaroline fosamil (前驅藥物) 會在血漿中，由磷酸酶(phosphatase)酵素轉為活性ceftaroline，而血漿中前驅藥物濃度主要可在靜脈輸注期間測得。Ceftaroline 的 β 內醯胺環水解後，會形成不具抗菌活性、開環代謝物 ceftaroline M-1。健康受試者單次靜脈輸注 600 毫克 ceftaroline fosamil 後，平均血漿 ceftaroline M-1 相較於 ceftaroline 的 AUC 比例約為 20-30%。

在合併的人類肝臟微粒體體外試驗中，ceftaroline 的代謝轉換率低，顯示 ceftaroline 並非由肝臟 CYP450 酵素代謝。

排除

Ceftaroline 主要由腎臟排除。Ceftaroline 的腎臟清除率，與腎臟的腎絲球過濾率相近或略低，而 體外運輸蛋白研究顯示，ceftaroline 的腎臟排除並未涉及主動分泌。

Ceftaroline 在健康成人的平均終端排除半衰期約為 2.5 小時。

健康成年男性單次靜脈輸注 600 毫克放射標記的 ceftaroline fosamil 後，約 88% 的放射性出現在尿液中，6% 出現在糞便中。

特殊族群

腎功能不全病人

成年、青少年以及兒童病人（CrCL ≤ 50 mL/min）需要調整劑量 (參見第 3 節)。

沒有足夠的資訊建議患有末期腎病(ESRD) 12歲至18歲(未滿)體重小於33公斤的青少年以及2歲至12歲(未滿)的兒童如何調整劑量。沒有足夠的資訊建議患有中度或嚴重腎功能不全或者是末期腎病未滿2歲的兒童病人如何調整劑量。

肝功能不全病人

尚未確立 ceftaroline 用於肝功能不全病人的藥物動力學。由於 ceftaroline 似乎不會進行大量肝臟代謝，因此肝功能不全應不至顯著影響 ceftaroline 的全身清除率。因此建議肝功能不全病人不需調整劑量。

老年病人

靜脈輸注給予單劑 600 毫克 ceftaroline fosamil 後，健康老年受試者 (≥65 歲) 與健康年輕受試者 (18-45 歲) 之間的 ceftaroline 藥物動力學類似。老年病人的 $AUC_{0-\infty}$ 略微增加 33%，主要是因為老年相關的腎功能變化。肌酸酐清除率高於 50 mL/min 的老年病人，無需調整 ceftaroline 劑量。

兒童病人

體重小於33公斤之新生兒、嬰兒、兒童和青少年的使用劑量需要調整(參見第 3 節)。

性別

男性及女性的 ceftaroline 藥物動力學類似。無需依性別而調整劑量。

種族

在臨床試驗資料的族群藥物動力學分析中，已將種族視為共變數進行評估，結果在白人、西語裔、黑人、亞洲人或其他受試者之間，ceftaroline 的藥物動力學並無顯著差異。不建議根據種族調整劑量。

12. 臨床試驗資料

臨床試驗療效

社區型肺炎

兩項隨機分配、多機構合作、多國合作、雙盲、非劣性試驗 (FOCUS 1 及 FOCUS 2)，總計收錄 1240 名診斷患有 CAP 的成人病人，比較 ceftaroline fosamil (600毫克每12小時靜脈輸注60分鐘) 與 ceftriaxone (1克每24小時靜脈輸注30分鐘)。兩項試驗的設計相同，唯一的差別是 FOCUS 1 試驗中，兩個治療組都從第 1 天開始接受 2 劑口服

clarithromycin (每 12 小時 500 毫克) 做為輔助治療；FOCUS 2 則未使用巨環內酯類抗生素進行輔助治療。試驗收錄的病人為胸腔放射影像檢查顯示新發生肺浸潤或肺浸潤惡化，且具有 CAP的表徵及症狀，需要住院及靜脈輸注治療。治療期間為 5 天至 7 天。修改後意圖治療療效族群 (MITTE)，包括依隨機分配治療組接受任何劑量試驗藥物，且 PORT 風險第 III 或 IV 級的所有病人。臨床可評估族群 (CE)，包括 MITTE 族群中適當遵循試驗計畫書的病人。

主要療效指標為下表中 CE 及 MITTE 的共同主要族群在治癒檢測 (Test of Cure, TOC) 回診時的臨床反應。

表 4 兩項第三期 CAP 試驗中，治療 5 天至 7 天後在 TOC 回診的臨床治癒率

	Ceftaroline n/N (%)	**Ceftriaxone n/N (%)**	**治療差異 (雙側 95% CI)**
FOCUS 1			
CE	194/224 (86.6)	183/234 (78.2)	8.4 (1.4, 15.4)
MITTE	244/291 (83.8)	233/300 (77.7)	6.2 (-0.2, 12.6)
FOCUS 2			
CE	193/235 (82.1)	166/215 (77.2)	4.9 (-2.5, 12.5)
MITTE	235/289 (81.3)	206/273 (75.5)	5.9 (-1.0, 12.7)

下表說明於兩項第三期CAP試驗的整合資料中，微生物可評估族群依病原菌區分，在 TOC 回診的臨床治癒率。

表 5 CAP病人微生物可評估族群中依感染病原菌區分的臨床治癒率 (兩項第三期CAP試驗的整合資料)

細菌	**Ceftaroline n/N (%)**	**Ceftriaxone n/N (%)**
格蘭氏陽性菌		
肺炎鏈球菌 *(Streptococcus pneumoniae)*	54/63 (85.7)	41/59 (69.5)
金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (僅限於MSSA)	18/25 (72.0)	14/25 (56.0)
格蘭氏陰性菌		
流感嗜血桿菌 *(Haemophilus influenzae)*	15/18 (83.3)	17/20 (85.0)
副流感嗜血桿菌 *(Haemophilus parainfluenzae)*	16/16 (100.0)	15/17 (88.2)
大腸桿菌 *(Escherichia coli)*	10/12 (83.3)	9/12 (75.0)
克雷伯氏肺炎桿菌 *(Klebsiella pneumoniae)*	13/13 (100.0)	10/12 (83.3)

亞洲 CAP 試驗

亞洲一項隨機分配、多機構合作、雙盲非劣性試驗，總計收錄 771 名診斷患有 CAP 的成人病人，比較 ceftaroline fosamil (600毫克每12小時靜脈輸注60分鐘) 與 ceftriaxone (2克每24小時靜脈輸注30分鐘)。治療期間為 5 天至 7 天。主要療效評估指標為成年CAP住院病人之CE 族群在 TOC 回診時，ceftaroline的臨床治癒率不劣於 ceftriaxone (即治療反應率之差異[ceftaroline – ceftriaxone] 95% 信賴區間下限大於-10%)。

在 CE 及 MITT 族群皆證實Zinforo 600毫克相較於 ceftriaxone 2克之非劣性 (表6和7)。此外，依據預先定義的條件 (治療反應率差異 95% 信賴區間下限大於 0%)，證實 Zinforo 600毫克用於 PORT 風險等級第 III/IV 級的 CAP 亞洲病人，療效優於 ceftriaxone 2克。

表 **6 TOC** 的臨床反應 **-** 不劣性（**CE** 族群）

臨床反應	病人人數 (%) Ceftaroline (N=247)	Ceftriaxone (N=231)	差異	差異之95% CI
臨床治癒	208 (84.2)	170 (73.6)	10.6	(3.3, 18.0)
臨床治療失敗	39 (15.8)	61 (26.4)		

表 **7 TOC**的臨床反應（**MITT** 族群）

族群	臨床反應	Ceftaroline n (%)	Ceftriaxone n (%)	差異	95% CI 差異
MITT	n	366	366		
	臨床治癒	293 (80.1)	244 (66.7)	13.4	(7.0, 19.7)
	臨床治療失敗	50 (13.7)	89 (24.3)		
	未定	23 (6.3)	33 (9.0)		

表 **8 CAP**病人微生物可評估族群，依感染病原菌區分的臨床治癒率 **(**亞洲 **CAP** 試驗資料**)**

細菌	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)
格蘭氏陽性菌		
肺炎鏈球菌 *(Streptococcus pneumoniae)*	19/22 (86.4)	13/15 (86.7)
金黃色葡萄球菌 *(Staphylococcus aureus)* (僅限於MSSA)	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)
格蘭氏陰性菌		
流感嗜血桿菌 *(Haemophilus influenzae)*	9/10 (90.0)	6/7 (85.7)
副流感嗜血桿菌 *(Haemophilus parainfluenzae)*	0/0	4/6 (66.7)
大腸桿菌 *(Escherichia coli)*	3/3 (100.0)	5/6 (83.3)
克雷伯氏肺炎桿菌 *(Klebsiella pneumoniae)*	11/14 (78.6)	12/16 (75.0)

複雜性皮膚與軟組織感染

兩項相同的隨機分配、多中心、多國合作的雙盲試驗 (CANVAS 1和CANVAS 2)，總計納入1396名記錄有複雜性皮膚與軟組織感染的成人，相較於ceftaroline fosamil (600毫克每12小時靜脈輸注60分鐘) 與vancomycin加aztreonam (1克vancomycin靜脈輸注60分鐘後再給予1克aztreonam靜脈輸注60分鐘，每12小時一次)。患有深部/廣泛蜂窩性組織炎、主要膿腫、傷口感染（手術或創傷）、感染性叮咬、灼傷或潰瘍，或已患有糖尿病或周圍血管疾病之任何下肢感染的病人符合試驗資格。治療時間為5至21天。修改後意圖治療(MITT)族群包括根據他們隨機分配治療組接受任何劑量之研究藥物的所有病人。臨床可評估（CE）族群包括MITT族群中適當遵循計畫書的病人。

主要療效指標為下表CE及MITT病人的共同主要族群中於回診時在治癒檢測（TOC）的臨床反應。

表 **9** 兩項在**cSSTI**的三期試驗中，治療**5**至**21**天後在 **TOC**的臨床治癒率

	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)	治療差異 (雙側 95% CI)
CANVAS 1			

	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)	治療差異 (雙側 95% CI)
CE	288/316 (91.1)	280/300 (93.3)	-2.2 (-6.6,2.1)
MITT	304/351 (86.6)	297/347 (85.6)	1.0 (-4.2,6.2)
CANVAS 2			
CE	271/294 (92.2)	269/292 (92.1)	0.1 (-4.4,4.5)
MITT	291/342 (85.1)	289/338 (85.5)	-0.4 (-5.8,5.0)

下表列出微生物學上評估病人根據病原菌在TOC中的臨床治癒率。

表 10 根據感染病原菌，從微生物學上評估cSSTI病人的臨床治癒率(資料來自兩項整合後的三期試驗)

細菌	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)
格蘭氏陽性菌		
金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
MSSA (methicillin-susceptible 菌株)	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
MRSA (methicillin-resistant 菌株)	142/152 (93.4)	115/122 (94.3)
化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes)	56/56 (100.0)	56/58 (96.6)
無乳鏈球菌(Streptococcus agalactiae)	21/22 (95.5)	18/18 (100.0)
異乳鏈球菌(Streptococcus dysgalactiae)	13/13 (100.0)	15/16 (93.8)
咽峽炎鏈球菌群(Streptococcus anginosus[a] group)	12/13 (92.3)	15/16 (93.8)
格蘭氏陰性菌		
大腸桿菌(Escherichia coli)	20/21 (95.2)	19/21 (90.5)
克雷伯氏肺炎桿菌(Klebsiella pneumoniae)	17/18 (94.4)	13/14 (92.9)
摩根氏桿菌(Morganella morganii)	11/12 (91.7)	5/6 (83.3)
產酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)	10/12 (83.3)	6/6 (100.0)

[a]包括*S. anginosus*、*S. intermedius*及*S. constellatus*。

伴隨全身發炎性反應的複雜性皮膚與軟組織感染或潛在共病症(Complicated skin and soft tissue infections with systemic inflammatory response or underlying comorbidities，COVERS)

一項隨機分配、多中心的雙盲試驗 (COVERS)，總計納入772名已有全身性發炎和/或潛在共病症的cSSTI成人，比較ceftaroline fosamil (600毫克每8小時靜脈輸注120分鐘) 與vancomycin加aztreonam。修改後意圖治療(MITT)族群包括根據他們隨機分配治療組接受任何劑量之研究藥物的所有病人；病人的平均損傷面積為400 cm^2，40%有SIRS及61%有

CRP升高(>50 毫克/升)。治療時間為5至14天。臨床可評估（CE）族群包括MITT族群中適當遵循計畫書的病人。主要療效指標為CE及MITT兩組病人於回診時在TOC的臨床治癒率。

表 11 在COVERS試驗中，治療5至14天後在 TOC的臨床治癒率

	Ceftaroline n/N (%)	**Vancomycin/ Aztreonam n/N (%)**	**治療差異 (雙側 95% CI)**
CE	342/395 (86.6)	180/211 (85.3)	1.3 (-4.3, 7.5)
MITT	396/506 (78.3)	202/255 (79.2)	-1.0 (-6.9, 5.4)

以下列出微生物學上評估病人根據病原菌在TOC中的臨床治癒率。

表 12 根據感染病原菌，從微生物學上評估cSSTI病人的臨床治癒率(資料來自COVERS)

細菌	**Ceftaroline n/N (%)**	**Vancomycin/Aztreonam n/N (%)**
格蘭氏陽性菌		
金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)	109/119 (91.6)	61/71 (85.9)
MSSA (methicillin-susceptible 菌株)	88/94 (93.6)	49/57 (86.0)
MRSA (methicillin-resistant 菌株)	21/25 (84.0)	12/15 (80.0)
化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes)	14/15 (93.3)	7/7 (100)
咽峽炎鏈球菌群(Streptococcus anginosus[a] group)	16/18 (88.9)	4/4 (100)
格蘭氏陰性菌		
大腸桿菌(Escherichia coli)	11/12 (91.7)	9/10 (90.0)
克雷伯氏肺炎桿菌(Klebsiella pneumoniae)	5/7 (71.4)	3/4 (75.0)

[a]包括*S. anginosus*、*S. intermedius*及*S. constellatus*。

兒童病人

cSSTI兒童試驗是一項在兩個月至 ＜18歲的兒童病人所進行的一項隨機、平行、活性藥物對照試驗。

共有163名年齡介於兩個月至 ＜18歲、有 cSSTI 臨床紀錄的兒童納入一項隨機、多國多中心，平行，活性藥物對照試驗，比較ceftaroline fosamil及vancomycin或cefazolin (選擇性併用aztreonam)。治療期間為 5 到 14 天。試驗第 3 天後可允許轉換至口服cephalexin、clindamycin或linezolid療法其中之一。MITT 族群包含所有確診為 cSSTI 且曾接受任何試驗藥物劑量的病人。

試驗的主要目的為評估 ceftaroline fosamil 的安全性及耐受性。本試驗的檢定力不足以進行比較性推論療效分析，亦未將療效試驗指標列為主要評估指標。

MITT族群在治癒檢測 (療法結束後8到15天) 的臨床治癒率為 ceftaroline fosamil組

94.4% (101/107) 而對照組86.5% (45/52)，兩者治療差異為7.9 (95% CI –1.2, 20.2)。

社區型肺炎(CAP)兒童試驗是一項在兩個月至18歲(未滿)的兒童病人所進行的隨機分配、平行分組、活性藥物對照的試驗。總共收納161名診斷為社區型肺炎的兒童，為隨機分配、多國多中心活性藥物對照試驗，比較ceftaroline fosamil及ceftriaxone。本試驗收納的病人為胸部X光攝影檢查中有新發現或進行性的肺部浸潤，並且具備與 CAP 一致之症狀與徵象，包括咳嗽、呼吸急促、咳痰、呼嚕聲(grunting)、胸痛、發紺等症狀的急性發作或惡化，或呼吸作功(work of breathing)增加且需住院、接受靜脈注射治療。治療療程為 5至 14 天。試驗第三天後可轉換至口服給與 amoxicillin clavulanate。MITT族群包含所有確診為 CAP 且曾接受任何劑量之試驗藥物的隨機分配病人。

試驗的主要目的為評估ceftaroline fosamil的安全性及耐受性。本試驗的檢定力不足以進行比較性推論療效分析(comparative inferential efficacy analysis)，亦未將療效試驗指標(efficacy endpoint)列為主要評估指標。

MITT族群在治癒檢測 (試驗藥物的最終劑量後8到15天) 的臨床治癒率為ceftaroline fosamil組 87.9% (94/107) 而對照組88.9% (32/36)，兩者治療差異為-1.0 (95% CI –11.5, 14.1)。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

20 毫升玻璃藥瓶 (第 1 型)，使用鹵化丁基橡膠塞及鋁膜密封，附有掀開式蓋子。
100支以下盒裝。

13.2 效期

保存期限請參見外盒。

13.3 儲存條件

請存放於 30°C 以下。

配製後：
藥物配製後應立即使用。

稀釋後：
使用第 3.2 節所列的稀釋劑製備為靜脈輸注液後，應在 6 小時內使用。已證實在 2-8°C 下，使用中的化學及物理穩定性可維持 12 小時。稀釋藥品自冷藏取出至室溫後，必須在 6 小時內使用。

就微生物學觀點而言，除非在經過驗證的無菌條件下配製及稀釋，否則藥品經配製及稀釋後應立即使用。若未立即使用，使用者應自行負責使用前的存放時間及條件。

13.4 儲存注意事項

請以原始包裝儲存，避免光線照射。
藥品配製及稀釋後的儲存條件，請見第 13.3 節。

15. 其他

棄置說明

每一藥瓶僅供單次使用。
未使用的藥品或廢棄物，應遵循當地規範棄置。

版本：CDS 20250912-2

製　造　廠：ACS Dobfar S.p.A.
廠　　址：Viale Addetta, 2a/12-3/5 20067 Tribiano, Milan, Italy
包　裝　廠：ACS Dobfar S.p.A.
廠　　址：Via A. Fleming 2, 37135 Verona, 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