



新藥介紹

對抗多重抗藥性菌株新藥

- Zavicefta[®]

李芸瑄 藥師

審稿：黃詠銘、丁鈺龍 藥師

抗生素被廣泛用於細菌感染，抗藥性菌株隨之誕生，例如：含有 extended-spectrum β -lactamase (ESBLs)、Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) 等酵素之細菌，使得感染控制不斷面臨新挑戰，感染未獲有效控制時，將增加敗血症與死亡風險，以下介紹新一代 β -lactamase 抑制劑複方抗生素－Zavicefta[®] (ceftazidime/avibactam) 2 g & 0.5 g/vial。

Ceftazidime (CAZ) 為第三代 cephalosporins，與 penicillin 結合蛋白 (penicillin binding proteins, PBPs) 結合後，抑制細菌細胞壁肽聚醣合成，進而產生殺菌作用。Avibactam (AVI) 是一種非 β -lactam 結構之 β -lactamase 抑制劑，可避免 CAZ 被 Ambler A 類 (如：ESBLs, KPC)、C 類 (如：AmpC) 及部分 D 類 (如：OXA-48) β -lactamase 水解。目前核准適應症為 3 個月以上兒童及成人之複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)、院內感染型肺炎 (包括呼吸器相關肺炎)，需經感染症專科醫師會診確認後使用。

多項臨床試驗中，皆證實 CAZ/AVI 治療效果不劣於 carbapenems，其中 RECLAIM 1 & 2 (n=1066) 與 RECLAIM 3 (n=441) 為兩項評估複雜性腹腔內感染住院成人病人相對療效與安全

性之第三期隨機雙盲試驗，受試者隨機分配接受 CAZ/AVI 合併 metronidazole 或單用 meropenem 治療 5-14 天。RECLAIM 1 & 2 試驗，治癒檢測 (test-of-cure, TOC) 期間內 (隨機分派後 28-35 天)，微生物修正意向治療族群 (microbiologically modified intention-to-treat, mMITT) 臨床治癒比例 CAZ/AVI 合併 metronidazole 不劣於 meropenem (81.6 vs 85.1%；治療差異-3.5%，95% CI -8.64-1.58)；RECLAIM 3 針對亞洲族群試驗，mMITT 族群於 TOC 時臨床治癒比例亦顯示 CAZ/AVI 合併 metronidazole 不劣於 meropenem (83.2 vs 88.8%；治療差異-5.6%，95% CI -13.80-2.36)。

CAZ/AVI 建議劑量為 2 g/0.5 g 每 8 小時 1 次，輸注時間 2 小時，治療週期 5-14 天，需依腎功能調整劑量。CAZ/AVI 可能使直接抗球蛋白試驗 (DAGT，或 Coombs 試驗) 呈陽性，干擾檢驗結果判讀。CAZ/AVI 每支含有 6.35 mEq (約 146 mg) 鈉，限鈉飲食病人需注意。由於 CAZ/AVI 對厭氧菌無敏感性，治療腹腔內感染時須合併使用 metronidazole。

常見不良反應為輸注部位靜脈炎 (小孩 > 3%；成人 < 1%)、皮疹 (小孩 > 3%；成人 < 1%)、搔癢 (2%)、腹瀉 (> 3%)、噁心 (> 3%)、嘔吐 (3%)、便秘 (2%)、上腹部疼痛 (1%)。延長使用時間可能導致真菌或細菌感染，包括困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) 相關偽膜性腸炎 (pseudomembranous colitis, PMC)，停用 CAZ/AVI 超過兩個月後仍可能發生困難梭狀芽孢桿菌引起腹瀉。

CAZ/AVI 對於複雜性腹腔內感染、複雜性泌

尿道感染、院內感染型肺炎治療效果都不比 carbapenem 類藥物差，對某些 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*、

carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* 亦具敏感性，因此可望做為對抗多重抗藥性菌株治療選擇。

表格 1. Ceftazidime/avibactam 與 carbapenems 比較

學名	ceftazidime/ avibactam	imipenem/cilastatin	ertapenem	meropenem	doripenem
商品名	Zavicefta	Culin	Invanz	Mepem	Finibax
含量/劑型	2 g & 0.5 g/vial	500 mg & 500 mg/vial	1 g/vial	250 mg/vial	250 mg/vial
適應症	對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物引起： 1. 複雜性腹腔內感染 2. 複雜性泌尿道感染 3. 院內感染型肺炎	對 imipenem 具感受性格蘭氏陰性菌、陽性菌感染症	對 ertapenem 具感受性微生物所引起的中至重度感染，且適用於下列感染在尚未鑑定出病原菌前按經驗治療處理： 1. 複雜的腹腔內感染 2. 複雜的皮膚和皮膚組織感染 3. 社區感染性肺炎 4. 複雜的尿道感染 5. 急性骨盆感染	對 meropenem 具感受性細菌引起之感染症	對 doripenem 具感受性菌種的複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染
常用劑量	2.5 g Q8H	500 mg Q6H 或 1 g Q8H (以 imipenem 劑量計算)	1 g QD	1-2 g Q8H	500 mg Q8H
肝功能調整			無須調整		
腎功能調整	CrCl 31-50 mL/min: 1.25 g Q8H	CrCl 30-59 mL/min: 500 mg Q8H		CrCl 26-50 mL/min: 1-2 g Q12H	CrCl 30-50 mL/min: 250 mg Q8H
	CrCl 16-30 mL/min: 0.94 g Q12H	CrCl 15-29 mL/min or HD: 500 mg Q12H	CrCl ≤30 mL/min, HD or PD: 0.5 g QD	CrCl 10-25 mL/min: 0.5-1 g Q12H	CrCl 10-29 mL/min: 250 mg Q12H
	CrCl 6-15 mL/min: 0.94 g Q24H	CrCl <15 mL/min: 不建議使用	CRRT: 0.5-1 g QD	CrCl < 10 mL/min, HD or PD: 0.5-1 g Q24H	CrCl < 10 mL/min, HD or PD: 無資料
	CrCl ≤ 5 mL/min or HD: 0.94 g Q48H	PD: 125-250 mg Q12H		CRRT: 1-2 g Q12H	CRRT: 500 mg Q8H
	CVVH: 1.25 gm q8h	CRRT: 500-1000 mg Q12H			
	常見副作用	注射處靜脈炎、皮膚紅癢、腸胃不適	癲癇 (3.50) ^a 、靜脈炎、腸胃不適	癲癇 (1.32) ^a 、靜脈炎、腸胃不適	癲癇 (1.04) ^a 、靜脈炎、腸胃不適

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; CVVH, Continuous venovenous hemofiltration; CRRT, continuous renal replacement therapy

^a 相較於其他抗生素發生癲癇 odds ratio

參考資料

- Zavicefta[®]仿單
- Ceftazidime and avibactam: Drug information. UpToDate, Waltham, MA. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on May 18, 2021).
- Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. Clin Infect Dis, 2016. 62(11): p. 1380-1389.

4. Qin X, Tran BG, Kim MJ, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of CAZ/AVI plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents*, 2017. 49(5): p. 579-588.
5. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases*, 2019. 69(Supplement_7): p. S565-S575.
6. Sanford guide web edition. Antimicrobial Therapy, Inc. <https://webedition.sanfordguide.com/en> (Accessed on Nov 10, 2021)
7. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(8):2043-55.

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

非類固醇消炎藥品可能造成胎兒出現罕見但嚴重的腎臟問題

美國 FDA 發布警訊，孕婦使用非類固醇消炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs , NSAIDs) 可能造成胎兒出現罕見但嚴重腎臟問題，使得胎兒周圍羊水量低下，並可能造成併發症，建議懷孕 20 週左右或以上孕婦避免使用 NSAIDs，包含 aspirin、ibuprofen、naproxen、diclofenac 與 celecoxib 等多種成分。由於羊水可提供胎兒緩衝的環境，並幫助胎兒肺部、消化系統與肌肉發育。當孕婦孕期約 20 週後，胎兒腎臟會製造大部分羊水，因此腎臟出現問題可能導致羊水量低下。美國 FDA 回顧醫學文獻與不良事件通報資料庫發現多數案例中，停用 NSAIDs 後 3 至 6 天羊水量低下情形會恢復正常，然而當再次使用同一成分 NSAIDs 後又會再發生同樣情形。醫學文獻有關新生兒發生腎衰竭案例報告顯示，其胎兒在子宮內暴露於 NSAIDs 時間從 2 至 11 天左右，有 20 名新生兒案例在子宮內暴露於 NSAIDs 情況下於出生第一天即出現腎功能不全，其嚴重程度差異很大，從 3 天內可恢復正常至持續出現無尿到需要透析或輸血。11 件死亡案例中有 8 名新生兒與腎衰竭或由透析導致併發症有直接因果關係。醫療人員應注意若有必要於孕期 20 至 30 週期間使用 NSAIDs，應盡可能限制以最低有效劑量與最短期間治療。若孕婦於使用 NSAIDs 期間發生羊水過少情形，應停用 NSAIDs 並追蹤臨床徵狀。

本院品項：

1. Deflam-K® F.C 25 mg/tab (Diclofenac)
2. Meitifen® SR 75 mg/tab (Diclofenac)
3. Dicloren® 12.5 mg/pill (Diclofenac)
4. Naproxen® 250 mg/tab (Naproxen)
5. Keto® 10 mg/cap (Ketorolac)
6. Laston® 30 mg/1 mL/amp (Ketorolac Tromethamine)
7. Mobic® 7.5 mg/tab (Meloxicam)
8. Mobic® 10 mg/mL; 1.5 mL/amp (Meloxicam)
9. Focus® 10 mg/cap (Piroxicam)
10. Toricam® 10 mg/g, 40 g/tube (Piroxicam)
11. Aceo® Retard 90 mg/cap (Acemetacin)
12. Tonec® 100 mg/tab (Aceclofenac)
13. Idefen® 20 mg/mL; 60 mL/bot (Ibuprofen)
14. Ibuprofen® 400 mg/ 4 mL/amp (Ibuprofen)
15. Lonine® 200 mg/cap (Etodolac)
16. Arcoxia® 60 mg/tab (Etoricoxib)
17. Celebrex® 20 mg/cap (Celecoxib)
18. Dynastat® 40 mg/vial (Parecoxib)

- 19. Methacin® 10 mg/g; 20 g/tube (Indomethacin)
- 20. Tie Shr Shu® PAP 40 mg/10 g/patch (Flurbiprofen)
- 21. Comfflam® 1.5 mg/mL; 30 mL/bot (Benzydamine)
- 22. Difflam® FORTE 3 mg/mL; 15 mL/bot (Benzydamine)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

▶▶ 健保給付規定修正

10.3.5. Ceftaroline fosamil (如 Zinforo) : (108/2/1、108/12/1、110/11/1)

自一百一十年十一月一日生效

1. 限下列條件之一且經感染症專科醫師會診確認需使用者:

(1) 社區性肺炎，經使用第一線社區性肺炎抗生素 (如盤尼西林類抗生素、第三代頭孢子菌素、quinolone 類抗生素) 治療失敗或致病菌對第一線抗生素不具感受性。

(2) 證實或高度懷疑 MRSA 複雜性皮膚和皮膚構造感染，並符合下列條件之一：

I. 有全身性感染徵兆且白血球數異常 (>12,000 或 <4,000 cells /mCL)。

II. 免疫功能不全。

2. 申報費用時須檢附會診紀錄及相關之病歷資料。

本院品項：Zinforo® 600 mg/vial (Ceftaroline)

9.94. Darolutamide (如 Nubeqa) : (110/11/1)

自一百一十年十一月一日生效

1. 與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性 (ECOG 分數須 ≤ 1)。高風險需符合下列三項條件中至少兩項：

(109/5/1、110/2/1)

(1) 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 ；

(2) 骨骼掃描出現四個 (含) 以上病灶且至少其中一處以上為非中軸骨及骨盆腔轉移；

(3) 出現內臟轉移。

2. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：

(106/9/1)

(1) 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌

(CRPC)，且葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 abiraterone。
(106/9/1)

(2)申請時需另檢附：

I.用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。

II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。(106/9/1)

3.與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2)且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。

4.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1)申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。(106/9/1)

(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，則需停藥。(109/10/1)

(3)下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 PSA ≥ 2 ng/mL，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。(106/9/1、109/10/1)

(4)用於治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性，總療程以 24 個月為上限。(109/5/1、110/2/1)

(5)去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。(106/9/1)

(6)使用 abiraterone 治療之新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 病患，若病情惡化為轉移性去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，不得再申請使用 abiraterone。(109/5/1、110/2/1)

5.本品用於治療 mCSPC 時，與 apalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(110/3/1)

6.去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若先前使用過 apalutamide 或 darolutamide 治療，後續不得申請使用 abiraterone。(110/11/1)

7.本品與 enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(105/9/1、106/9/1)

8.本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

本院品項：Zytiga® 250 mg/tab (Abiraterone Acetate)

9.54.Enzalutamide (如 Xtandi):(105/9/1、106/9/1、108/3/1、109/10/1、110/3/1、110/11/1)

自一百一十年十一月一日生效

1.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：(106/9/1)

(1)若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌

(CRPC)，且葛里森分數(Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。
(106/9/1)

(2)申請時需另檢附：(106/9/1)

I.用藥紀錄 (證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。

II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。

2.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2)且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。

3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1)申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。(106/9/1)

(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，則需停藥。(106/9/1、109/10/1)

(3)下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 PSA ≥ 2 ng/mL，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。(106/9/1、109/10/1)

4.去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若於化學治療前先使用過 enzalutamide，當化學治療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。(106/9/1)

5.去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若先前使用過 apalutamide 或 darolutamide 治療，後續不得申請使用 enzalutamide。(110/3/1、110/11/1)

6.本品與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(106/9/1)

7.本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

本院品項：Xtandi® Soft Capsules 40 mg/cap (Enzalutamide)

9.90.Apalutamide (如 Erleada)：(110/3/1、110/11/1)

自一百一十年十一月一日生效

1.治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。

(1)須經事前審查核准後使用。

(2)初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。

(3)ECOG 分數須 ≤ 1 。

(4)PSA doubling time ≤ 10 個月。

(5)每 3 個月需再次申請，再申請時若影像學報告證實轉移則需停藥。

(6)本品用於治療 nmCRPC 時，與 darolutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(110/11/1)

2.治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，總療程以 24 個月為上限。

(1)須經事前審查核准後使用

(2)每 3 個月需再次申請，再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，則需停藥。

(3)下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 PSA \geq 2 ng/mL，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。

3.本品用於治療 mCSPC 時，與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。

本院品項：Erleada® 60 mg/tab (Apalutamide)

1.3.4.帕金森氏症治療藥品：(91/11/1、93/2/1、95/9/1、96/9/1、97/7/1、100/6/1、101/6/1、108/10/1、110/11/1)

自一百一十年十一月一日生效

1.如病人開始出現功能障礙，在使用 levodopa 之前或同時，得使用一種 dopamine agonist (ropinirole、pramipexole、pergolide、lisuride 及 rotigotine)，或 amantadine，或是 levodopa 併用 COMT 抑制劑 (entacapone：如 Comtan film-coated tab.；opicapone：如 Ongentys hard capsules)。(110/11/1)

2. Levodopa + carbidopa + entacapone 三合一製劑 (如 Stalevo)：限用於表現藥效終期運動功能波動現象，以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑無法達到穩定治療效果之巴金森氏症病人。(95/9/1)

3.緩釋型 levodopa + carbidopa (如 Numient)：(110/11/1)

(1)限使用於病人表現藥效終期運動功能波動現象，並使用 Levodopa + carbidopa + entacapone 三合一製劑或其他 levodopa 製劑合併 COMT 抑制劑後無效者，或是目前無其他積極治療的病人。

(2)每日至多可使用 4 粒。

4.若已同時使用上述藥物且達高劑量，仍無法達到滿意的 "on" state，或出現運動併發症 (如異動症或肌強直)，需合併使用多類藥物治療時，應於病歷上詳細記載理由。

5.Rasagiline：(101/6/1、108/10/1)

(1)可單獨使用，每日最高劑量為 1 mg。

(2)與 levodopa 或是其他抗帕金森藥物併用，rasagiline 每日最高劑量為 0.5 mg。

6.Pramipexole 及 ropinirole 用於治療原發性腿部躁動症時需先排除腎衰竭、鐵缺乏症及多發性神經病變，且不得與 dopamine agonist 及 levodopa 併用。(96/9/1、97/7/1)

(1)pramipexole 每日最大劑量為 0.75 mg。(96/9/1)

(2)ropinirole 每日最大劑量為 4 mg。(97/7/1)

7.Rotigotine 貼片劑 (如 Neupro Patch)，限用於原發性帕金森氏症，每日限用一片，且不得併用其他 dopamine agonist 之口服藥品 (100/6/1)

本院品項：

1. Rakinson® 1 mg/tab (Rasagiline)
2. Requip® 0.25 mg/FC tab (Ropinirole HCl)
3. Requip® 2 mg/Prolonged Release tab (Ropinirole)
4. Mirapex® 1.5mg/Prolonged-release tab (Pramipexole)
5. Mirapex® 0.375mg/Prolonged-release tab (Pramipexole)
6. Enzil® 100 mg/tab (Amantadine)
7. Stalevo® 100 mg, 25 mg & 200 mg/ tab (Levodopa,Carbidopa & Entacapone)
8. Comtan® 200 mg/tab (Entacapone)
9. Neupro® 6 mg/24 hr patch (Rotigotine)

