



花蓮慈濟醫院藥訊

HUALIEN TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

新藥介紹

複方抗生素新藥介紹 - Zerbaxa®

彭鳳宜 藥師

審稿：黃欣怡、丁鈺龍 藥師

隨著抗生素廣泛與過度使用，抗藥性細菌在各醫療照護相關感染比率有逐年升高趨勢，對臨床治療造成莫大衝擊，抗生素抗藥性防治已被列為重要議題，以減緩或控制抗藥性細菌，本文將介紹本院新進複方抗生素 ceftolozane / tazobactam (CLZ/TAZ) (Zerbaxa®) 1 g & 0.5 g/vial 特性與臨床應用。

CLZ 為第五代 cephalosporins，屬於 β -lactam 類抗生素，與 penicillin 結合蛋白 (penicillin binding proteins, PBPs) 結合，抑制細菌細胞壁合成，進而產生抗菌作用。TAZ 與細菌 β -lactamase 形成共價結合，避免 CLA 被代謝。其抗菌活性主要是對多重抗藥性 *P. aeruginosa* 及產生 extended spectrum β -lactamases (ESBLs) 的 Enterobacteriaceae 菌株感染，但對會生成 *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) 菌株則不具效果。目前核准適應症為「治療 18 歲 (含) 以上成人，患有對 ceftolozane 與 tazobactam 具感受性的致病菌所引起的以下感染症：(1) 複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用。(2) 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。(3) 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎。」須經會診感染科醫師同意後使用。

三項隨機、雙盲、對照第三期臨床試驗，分別為 ASPECT-clAI、ASPECT-cUTI 及 ASPECT-NP (詳見表一)，結果顯示 CLZ/TAZ 治療效果皆不劣於對照藥物，副作用發生率兩組相當，以腸胃道相關副作用較常見。

建議劑量為 1.5-3 g 每 8 小時一次，靜脈輸注 1 小時，療程 4-14 天；此藥主要經由腎臟排出體外，腎功能不全者需調整劑量，臨床試驗子群分析中，發現肌酸酐廓清率 (CrCl) 30 至 ≤ 50 mL/min 病人療效會降低，因此腎功能變化不穩定者，應至少每天監測一次 CrCl，並據以調整此藥品劑量，肝功能不全者則不需調整劑量，見表二。目前無懷孕婦女使用資料，懷孕期間除潛在效益超越風險下方可使用。此藥不確知是否分泌至乳汁，哺乳婦女應謹慎使用。兒童療效與安全性尚未確立，因此不建議使用。

大於 5% 不良反應為噁心、腹瀉、頭痛及發燒。治療期間，可能發生 coombs 直接試驗呈陽性反應，判讀相關檢驗應注意是否有使用此藥。另此藥非 CYPs、P-gp 或 BCRP 作用受質，不會引發與 CYPs 及運輸蛋白相關之藥物交互作用，雖 tazobactam 為 OAT 作用受質，但無明顯臨床相關藥物交互作用。每瓶約含 192 mg 鈉，治療期間宜留意病人血鈉值。未開封需 2-8 °C 冷藏存放，並應避免光線照射。每瓶使用 10 mL 無菌注射用水或 0.9% NaCl 配製，最終藥量約為 11.4 mL/vial；再以 0.9% NaCl、5% dextrose 稀釋，稀釋後室溫存放 24 小時，2-8 °C 冷藏存放 7 天。

CLZ/TAZ 臨床試驗結果於複雜性腹內感染、複雜性泌尿道感染、院內感染性肺炎治療效果與現行常用抗生素效果相當，且根據研究對 *P.*

aeruginosa 菌株敏感性佳，可提供臨床醫師另一選擇藥物。

表一. 臨床試驗結果

臨床試驗	ASPECT-cIAI		ASPECT-cUTI		ASPECT-NP	
納入條件	複雜性腹內感染的成人住院病人		複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎的成人住院病人		院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎的成人病人	
兩組治療方式	CLZ/TAZ 1.5 g Q8H 加 metronidazole 500 mg IV Q8H	Meropenem 1 g Q8H	CLZ/TAZ 1.5 g Q8H	Levofloxacin 750 mg QD	CLZ/TAZ 3 g Q8H	Meropenem 1 g Q8H
療程	4-14 天		7 天		8-14 天	
主要療效終點指標	臨床治癒率 n/N (%) (MITT)		微生物與臨床複合治癒率 n/N (%) (mMITT)		28 天全死因死亡率 n/N (%) (ITT)	
	323/389 (83.0)	364/417 (87.3)	306/398 (76.9)	275/402 (68.4)	87/362 (24.0)	92/364 (25.3)
治療差異	-4.2 (95% CI -8.91~0.54)		8.5 (95% CI 2.3~14.6)		1.1 (95% CI -5.1~7.4)	
副作用發生率	212/482 (44)	212/497 (42.7)	185/533 (34.7)	184/535 (34.4)	38/361 (11)	27/359 (8)

Abbreviations: MITT, microbiological intent-to-treat; mMITT, microbiological modified intention-to-treat population; ITT, intention-to-treat

表二. Ceftolozane/tazobactam 與 Ceftazidime/avibactam 比較

學名	Ceftolozane/tazobactam	Ceftazidime/avibactam
商品名	Zerbaxa	Zavicefta
含量/劑型	1 g & 0.5 g/vial	2 g & 0.5 g/vial
藥理分類	5th cephalosporin & β-lactamase inhibitor	3rd cephalosporin & β-lactamase inhibitor
適應症	治療 18 歲 (含) 以上成人，患有對 ceftolozane 與 tazobactam 具感受性的致病菌所引起的以下感染症： 1. 複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用。 2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。 3. 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎。	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. 院內感染性肺炎
常用劑量	cIAI*: 1.5 g Q8H for 4-14 days cUTI: 1.5 g Q8H for 7 days HAP/VAP: 3 g Q8H for 8-14 days	cIAI*: 2.5 g Q8H for 5-14 days cUTI: 2.5 g Q8H for 5-14 days HAP/VAP: 2.5 g Q8H for 7-14 days
腎功能不全劑量調整 (CrCl: mL/min)	CrCl 30-50: 50 % dose Q8H CrCl 15-29: 25 % dose Q8H CrCl <15: no data HD: IAI, UTI: 750 mg load, then 150 mg Q8H HAP/VAP: 2.25 g load, then 450 mg Q8H CRRT: 1.5 g Q8H	CrCl 31-50: 1.25 g Q8H CrCl 16-30: 0.94 g Q12H CrCl 6-15: 0.94 g Q24H CrCl ≤5 or HD: 0.94 g Q48H CVVH: 1.25 g Q8H
肝功能不全劑量	不需調整劑量	不需調整劑量
常見副作用	噁心、腹瀉、頭痛、發燒	注射處靜脈炎、皮膚紅癢、腸胃不適

Abbreviations: cIAI, complicated intra-abdominal infections; cUTI, complicated urinary tract infections; HAP, hospital-acquired pneumonia; VAP, ventilator-acquired pneumonia; CrCl, creatinine clearance; HD, hemodialysis; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CRRT, continuous renal replacement therapy

* cIAI: 需併用 metronidazole 500 mg IV Q8H

參考資料

1. Zerbaxa[®] 藥品仿單
2. Lexicomp Online. ceftolozane and tazobactam: Drug information. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. [09 June 2022].
3. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). Clin Infect Dis. 2015 May 15;60(10):1462-71.
4. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenberg J, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). Lancet. 2015;385(9981):1949-56.
5. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):1299-311.
6. Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, et al. Antimicrobial activities of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against Pseudomonas aeruginosa from patients with skin and soft tissue infections. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113:279-281.
7. Liao CH, Lee NY, Tang HJ, et al. Antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, and other agents against Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa isolated from intensive care units in Taiwan: results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan in 2016. Infect Drug Resist. 2019 Mar 4;12:545-552.

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

Phytomenadione 靜脈輸注可能發生嚴重過敏性反應之風險

全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似靜脈輸注 phytomenadione 成分 (phytonadione、vitamin K1) 注射劑型藥品，導致嚴重過敏性 (anaphylaxis) 的不良反應案例。案例於靜脈輸注此藥期間或輸注完成後，發生嚴重過敏性反應 (含過敏性休克)，包含死亡與危及生命。文獻指出，phytomenadione 成分與其助溶劑 polysorbate 80 (tween 80) 成分皆可能為導致過敏性反應的因素。此類藥品需稀釋給藥以避免快速輸注，但仍可能發生此一不良反應，並可能於初次使用或再次投予時發生。醫療人員應於輸注該藥品期間及輸注完成後，密切監測病人是否出現相關症狀及徵兆，並備妥相關急救設備及藥品以備不時之需。若病人發生過敏性反應應立即停藥，並予以適當醫療處置。此外，phytomenadione 成分與所含助溶劑 polysorbate-80 成分均可能導致過敏性反應。用藥前應詢問病人是否有相關藥品過敏史 (包括：皮膚紅疹或發癢、潮紅、嘴唇或舌頭腫脹、腹痛、心跳加快、喉嚨緊縮感、呼吸急促等)。

本院品項：Katimin-1[®] 10 mg/1 mL/amp (Phytonadione)

※ 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。

不為任何代價，
任何回報而付出，
則能得到更真、
更善、更美的境界。

證嚴法師靜思語

▶▶ 健保給付規定修正

1.1.5.非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品，屬下列成分之口服製劑：celecoxib、nabumetone、meloxicam、etodolac、nimesulide (90/7/1、97/9/1)、etoricoxib (96/1/1、99/10/1)、含 naproxen 及 esomeprazole 複方製劑 (101/10/1、106/12/1、111/2/1、111/7/1)

自一百一十一年七月一日生效

1.本類製劑之使用需符合下列條件之一者 (99/10/1、111/7/1)：

(1)骨關節炎病患 (106/12/1、111/2/1、111/7/1)

I.每日藥費為 4.5 元以下，可用於 18 歲以上病患。

II.依個別成分規定如下：

i 含 celecoxib 成分之 Relecox 200 mg 僅可使用於 50 歲以上病患。

ii 含 nabumetone 成分之 No-Ton、Nabuton、Labuton 及含 etoricoxib 之 Arcoxia 60 mg 僅可使用於 60 歲以上病患。

iii 含 etodolac 成分之緩釋錠劑膠囊劑及一般錠劑膠囊劑僅可使用於 60 歲以上病患，惟單價低於 2.25 元 (如 Etopin、Etodon、Jenac、Doloc) 且每日處方不超過 2 粒者，可用於 18 歲以上之病患。

(2)類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癬性關節炎等慢性病發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。

(3)合併有急性嚴重創傷、急性中風及急性心血管事件者 (97/2/1)

(4)同時併有腎上腺類固醇之患者。

(5)曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。

(6)同時併有抗凝血劑者。

(7)肝硬化患者。

2.使用本類製劑之病患不得預防性併用乙型組織胺受體阻斷劑、氫離子幫浦阻斷劑及其他消化性潰瘍用藥，亦不得合併使用前列腺素劑 (如 misoprostol)

3.Nimesulide 限用於急性疼痛緩解，其連續處方不得超過 15 日 (97/9/1)。

4.含 naproxen 及 esomeprazole 複方製劑不得作為急性疼痛的初始治療。(101/10/1)

本院品項：

1. Celebrex® 200 mg/cap (Celecoxib)
2. Mobic® 7.5 mg/tab (Meloxicam)
3. Lonine® 200 mg/cap (Etodolac)
4. Arcoxia® 60 mg/tab (Etoricoxib)

14.1.高眼壓及青光眼眼用製劑 (101/12/1、102/8/1、104/4/1、106/2/1、110/5/1、111/7/1)

自一百一十一年七月一日生效

本類藥物療程劑量如下：(106/2/1、111/7/1)

1.多次使用包裝：

(1)規格量 ≤ 3 mL：一天點一次者 (如 Mikelan、Xalatan、Travatan、Lumigan、Taflotan、Eybelis 等)，單眼每 4 週處方為 1 瓶；雙眼得每 3 週處方 1 瓶，3 個月處方 4 瓶。(101/12/1、102/8/1、104/4/1、111/7/1)

(2)規格量 ≥ 5 mL：

I.一天點一次者 (如 Vyzulta)，單眼每 8 週處方為 1 瓶；雙眼得每 6 週處方為 1 瓶，3 個月處方 2 瓶。(110/5/1、111/7/1)

II.一天點兩次者 (如 Timolol、Cosopt、Alphagan、Combigan 等)，單眼每 4 週處方為 1 瓶。雙眼得每 3 週處方 1 瓶，3 個月處方 4 瓶。(111/7/1)

2.單次使用包裝 (不含防腐劑)，單眼或雙眼每4週限處方支數如下 (106/2/1)：

- (1) 每日使用 1 次者，限 30 支 (含) 以下。
- (2) 每日使用 2 次者，限 60 支 (含) 以下。
- (3) 每日使用 3 次者，限 90 (含) 支以下。
- (4) 每日使用4次者，限120 (含) 支以下。

3.治療時，不得併用其他同類藥品。另 Omidenepag (如 Eybelis) 不得併用前列腺素衍生物類。(111/7/1)

本院品項：

1. Lumigan® Oph. Solution 0.1 mg/mL, 3 mL /bot (Bimatoprost)
2. Lumigan® PF Eye Drops 0.03 % 0.4 mL/支, 30 支/盒 (Bimatoprost)
3. Alphagan® P Oph. Solution 1.5 mg/mL, 5mL/bot (Brimonidine Tartrat)
4. Combigan® Oph. Solution 2 & 5 mg/mL, 5 mL/bot (Brimonidine & Timolol)
5. Simbrinza® Oph. Susp. 10 & 2 mg/mL, 5 mL/bt (Brinzolamide & Brimonidine)
6. Azarga® Oph. Susp. 10 & 5 mg/mL, 5 mL/bot (Brinzolamide & Timolol)
7. Azopt® Oph. Susp. 10 mg/mL, 5 mL/bot (Brinzolamide)
8. Mikelan® LA Oph. Solution 20 mg/mL, 2.5 mL/bot (Carteolol HCl)
9. Xalatan® Oph. Solution 50 mcg/mL 2.5mL/bot (Latanoprost)
10. Isopto® Carpine Eye Drops 20 mg/mL, 15 mL/bot (Pilocarpine HCl)
11. Taflotan®-S Oph. Solution 4.5 mcg/0.3 mL/支, 10 支/盒 (Tafluprost)
12. Timoptol-XE® Oph. Solution 0.5 %, 2.5 mL/bot (Timolol)

14.1.1.單方製劑 (90/10/1、101/12/1、104/4/1、106/2/1、111/7/1):

自一百一十一年七月一日生效

1.β-交感神經阻斷劑 (β-blockers)

2.碳酸酐酶抑制劑 (Carbonic anhydrase inhibitor):

限對 β-blockers 有禁忌、不適或使用效果不佳之病患使用。

3.前列腺素衍生物類：(Prostaglandin analogues)：(93/2/1、101/12/1)

(1)限對 β-blockers 使用效果不佳或不適用之病患使用。宜先以單獨使用為原則。

(2)療效仍不足時，得併用其他降眼壓用藥 (含複方製劑) 。

4.腎上腺激性作用劑(α -2 adrenergic agonist)：限對 β -blockers 有禁忌、不適或使用效果不佳之病患使用。(111/7/1)

5.Omidenepag (如 Eybelis) : (111/7/1)

(1)限對 β -blockers 有禁忌、不適或使用效果不佳之病患使用。宜先以單獨使用為原則。

(2)療效仍不足時，得併用其他降眼壓用藥 (含複方製劑)，但不得併用前列腺素衍生物類。

本院品項：

1. Lumigan® solution 0.1 mg/mL, 3 mL /bot (Bimatoprost)
2. Lumigan® PF Eye Drops 0.03 % 0.4 mL/支, 30 支/盒 (Bimatoprost)
3. Alphagan® P Oph.Solution 1.5 mg/mL, 5mL/bot (Brimonidine Tartrat)
4. Combigan® Oph.Soln 5 mL/bot (Brimonidine 2 mg & Timolol 5 mg)
5. Simbrinza® Oph.Susp. 5 mL/bt (Brinzolamide & Brimonidine)
6. Azarga® 5 mL/bot (Brinzolamide & Timolol)
7. Azopt® Oph.Susp. 10 mg/mL,5 mL/bot (Brinzolamide)
8. Mikelan® LA OS 2 % 2.5 mL/bot (Carteolol HCl)
9. Xalatan® Oph soln 50 mcg/mL 2.5mL/bot (Latanoprost)
10. Isopto® Carpine Eye Drops 2 %, 15 mL/bot (Pilocarpine)
11. Taflotan -S® Oph. Soln 4.5 mcg/0.3 mL (Tafluprost)
12. Timoptol® XE 0.5 %, 2.5 mL/bot (Timolol)

天堂和地獄
都是用心和行為造作的
不要怕天堂與地獄，
要怕的是心的偏向

證嚴法師靜思語

守護生命

守護健康

守護愛



出版單位：花蓮慈濟醫院藥學部

總編輯：劉采艷

執行編輯：何振珮

編審：陳怡珊、黃欣怡、
黃詠銘、彭鳳宜

