

伏驥佳[®] 注射劑1公克

FETROJA[®] for Injection 1 g

本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Fetroja[®] 含有 1 公克 Cefiderocol (相當於 1.6 公克的 Cefiderocol Sulfate Tosylate)。

Cefiderocol Sulfate Tosylate 為白色至淡黃色粉末，可完全溶於 N, N-dimethylformamide 及甲醇，略溶於水及乙醇，幾乎不溶於 acetonitrile。

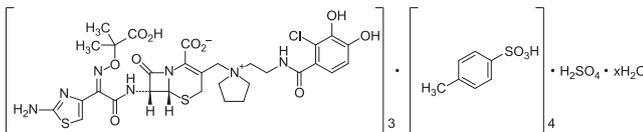
Cefiderocol Sulfate Tosylate 之化學名：

Tris[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-carboxypropan-2-yl)oxy]imino]acetamido]-3-({1-[2-(2-chloro-3,4-dihydroxybenzamido)ethyl]pyrrolidin-1-ium-1-yl}methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate] tetrakis(4-methylbenzenesulfonate) monosulfate hydrate

Cefiderocol Sulfate Tosylate 之分子式：

$3C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4C_7H_8O_3S \cdot H_2SO_4 \cdot xH_2O$

Cefiderocol Sulfate Tosylate 之化學結構式：



1.2 賦形劑

Sucrose、Sodium Chloride、Sodium Hydroxide

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 外觀

白色至米白色粉末

2 適應症

適用於治療成人病人對 Fetroja[®] 具有感受性之革蘭氏陰性微生物 (susceptible Gram-negative microorganisms) 所引起的下列感染：

- 複雜性泌尿道感染 (Complicated Urinary Tract Infections, cUTI)，包含腎盂腎炎 (Pyelonephritis)
- 院內感染型肺炎 (Hospital-acquired Bacterial Pneumonia, HABP) 和呼吸器相關肺炎 (Ventilator-associated Bacterial Pneumonia, VABP)

2.1 適應症相關說明

為減少抗藥性細菌以及維持 Fetroja[®] 與其他抗藥性的有效性，Fetroja[®] 應僅用於治療已證實或強烈懷疑由具感受性細菌引起的感染。當有培養結果及感受性方面的資訊時，應依據這些資訊來選擇或調整抗生素療法。若缺乏上述資訊，當地流行病學資料與感受性態樣可做為經驗療法選擇的依據。

3 用法及用量

3.1 用法用量

Fetroja[®] 為靜脈注射，建議劑量需根據腎功能調整，請參考表 3-1，對於接受連續性腎臟替代療法 (CRRT) 病人之建議劑量請參考表 3-2，因投與劑量需根據腎功能調整，治療過程中需定期監測腎功能。建議治療持續時間為 7 至 14 天，取決於病人實際臨床狀況。

表 3-1 建議劑量 (依據腎功能)

腎功能	劑量 (g)	投與頻率	輸注時間
腎臟清除率增強 (CrCL \geq 120 mL/min)	2g	Q6H	3 小時
正常腎功能 (CrCL \geq 90 至 $<$ 120 mL/min)	2g	Q8H	3 小時
輕度腎功能不全 (CrCL \geq 60 至 $<$ 90 mL/min)	2g	Q8H	3 小時
中度腎功能不全 (CrCL \geq 30 至 $<$ 60 mL/min)	1.5g	Q8H	3 小時
重度腎功能不全 (CrCL \geq 15 至 $<$ 30 mL/min)	1g	Q8H	3 小時
ESRD (CrCL $<$ 15 mL/min)	0.75g	Q12H	3 小時
間歇性血液透析病人 ^a	0.75g	Q12H	3 小時

縮寫：CrCL，creatinine clearance 肌酐清除率 (採 Cockcroft-Gault 公式計算)。ESRD，end stage renal disease 末期腎臟疾病。

^a：Cefiderocol 會因血液透析而被排出，因此在血液透析結束後請盡早投與。

表 3-2 接受連續性腎臟替代療法 (CRRT) 病人的建議劑量

流出液速率 ^b	劑量 (g)	投與頻率 (小時)	輸注時間
2 L/hr	1.5g	Q12H	3 小時
2.1~3 L/hr	2g	Q12H	3 小時
3.1~4 L/hr	1.5g	Q8H	3 小時
4.1 L/hr 以上	2g	Q8H	3 小時

^b：流出液速率於 CVVH (continuous venovenous hemofiltration) 是指超過濾速率 (Ultrafiltrate Flow Rate)，於 CVVHD (continuous venovenous hemodialysis) 是指透析速率 (Dialysis Flow Rate)，於 CVVHDF (continuous venovenous hemodiafiltration) 指的是超過濾速率加上透析速率 (Ultrafiltrate Flow Rate 加 Dialysis Flow Rate)。

3.2 調製方式

注入 10 mL 的 0.9% 生理食鹽水或 5% 葡萄糖液於小瓶 (vial) 中，並輕輕振搖使之溶解，靜置直到表面泡沫消失 (通常於 2 分鐘內)，配製完成的溶液約為 11.2 mL。(注意：此配製而成的溶液不能直接注射) 接著依據表 3-3，從已配製完成的小瓶 (vial) 中抽取適當體積的溶液，並將其注入一內含 100 mL 的 0.9% 生理食鹽水或 5% 葡萄糖液的輸液袋中，完成製備。使用前應目視檢查此稀釋後之輸注液是否有懸浮顆粒或變色的情形，請勿使用已變色或含有懸浮顆粒的輸注液。

表 3-3 Cefiderocol 劑量的調製

Cefiderocol 的劑量	配製所需 Fetroja [®] 瓶數	需於配製 vial (s) 抽取的體積	配製溶液的總體積 (用於稀釋成至少 100 mL 的輸注液)
2g	2 瓶	每瓶抽取 11.2 mL	22.4 mL
1.5g	2 瓶	第一瓶抽取 11.2 mL 與第二瓶抽取 5.6 mL	16.8 mL
1g	1 瓶	抽取 11.2 mL	11.2 mL
0.75g	1 瓶	抽取 8.4 mL	8.4 mL

每瓶 Fetroja® 僅能單次使用。

輸注液的調製及投與須使用標準無菌技術，任何未使用的藥品或醫療廢棄物的丟棄須符合衛生主管機關之規定。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

無需依據年齡調整劑量 (請見 11. 藥物動力學特性)

老年人與年輕族群之間，沒有安全性或療效上的顯著差異。

腎功能不全或腎臟清除率增強

輕度腎功能不全 (CrCL ≥ 60 至 < 90 mL/min)

輕度腎功能不全病人無需調整劑量。

中度、重度腎功能不全 (CrCL < 60 mL/min) 與間歇性血液透析病人

中度或重度腎功能不全、末期腎臟疾病 (ESRD)、接受血液透析 (HD)、需調整劑量或投與頻率。Cefiderocol 會因血液透析而排除，因此血液透析日結束透析後請盡早投與 (請見 3.1 用法用量及 11. 藥物動力學特性)。需定期監測腎功能並調整劑量，因為治療過程中腎功能可能會改變。

接受連續性腎臟替代療法 (CVVH、CVVHD 或 CVVHDF) 的病人

接受連續性腎臟替代療法 (CVVH、CVVHD 或 CVVHDF) 的病人，需調整劑量或投與頻率 (請見 3.1 用法用量及 11. 藥物動力學特性)。在 CRRT 期間，病人的殘餘腎功能 (residual renal function) 可能會改變。殘餘腎功能的增強或降低可能需要調整劑量。

腎臟清除率增強的病人 (CrCL ≥ 120 mL/min)

腎臟清除率增強的病人應調整投與頻率 (請見 3.1 用法用量及 11. 藥物動力學特性)。需定期監測腎功能並調整劑量，因為治療過程中腎功能可能會改變。

肝功能不全

肝功能不全病人無需調整劑量 (請見 11. 藥物動力學特性)

小兒

Cefiderocol 於小兒病人的安全性及療效尚未建立。

4 禁忌

本藥品禁用於已知對 Cefiderocol 及本品中任何賦形劑產生嚴重過敏反應的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語 / 注意事項

5.1.1 Carbapenem-Resistant 革蘭氏陰性菌感染 (CRGNB Infections) 之死亡率增加

在一項多國、隨機、開放標籤，針對 Carbapenem-Resistant 革蘭氏陰性菌感染之瀕危病人的試驗結果顯示，Cefiderocol 相較最佳可行療法 (Best Available Therapy, BAT) 的全因死亡率較高。試驗包括了院內肺炎、血流感染、敗血症或複雜性尿路感染的病人。最佳可行療法 (BAT) 因不同中心實際臨床實務而有不同治療組合，包含 1~3 種治療革蘭氏陰性菌的抗生素。多數 BAT 治療組合皆包含 colistin。

在此試驗中，院內肺炎、血流感染 (Bloodstream Infections, BSI) / 敗血症的病人顯示較高的死亡率。28 天全因死亡率結果顯示 Cefiderocol 試驗組相較於 BAT 對照組高 [25/101 (24.8%) 對 9/49 (18.4%)，治療差異 6.4%，95% CI (-8.6, 19.2)]。在第 49 天，Cefiderocol 試驗組之全因死亡率仍高於 BAT 對照組 [34/101 (33.7%) 對 10/49 (20.4%)，治療差異 13.3%，95% CI (-2.5, 26.9)]。

在試驗組中，死亡率與不動桿菌屬 (*Acinetobacter spp.*) 所引起的感染相關，而非發酵菌 (non-fermenters) 感染中多為不動桿菌屬。另一方面，在其他非發酵菌所引起的感染中，試驗組的死亡率並無高於對照組病人。死亡率差異的原因尚未確立。一般而言，死亡為感染惡化、感染併發症、或本身共病惡化之結果。

需密切監測複雜性泌尿道感染、院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎病人對治療的臨床反應。

5.1.2 過敏反應

曾有報告指出使用 β-lactams 類抗生素的病人發生嚴重和偶發的致死性過敏反應 (如過敏性休克)。在臨床試驗中曾觀察到接受 Cefiderocol

治療的病人發生過敏反應 (請見 8.2 臨床試驗經驗)。這些反應可能發生在對 β-lactams 類抗生素有過敏史 / 或對多重過敏原有過敏史的病人。有報告指出對 penicillin 有過敏史的病人接受 cephalosporins 治療曾出現嚴重過敏反應。因此，在開始使用本品前，應仔細詢問病人是否對 cephalosporins、penicillins 或其他 β-lactams 類抗生素曾發生過敏反應。如果發生過敏反應，應立即停藥並採取適當處置。

5.1.3 由 *Clostridioides difficile* 引起之腹瀉

幾乎所有的全身性抗菌藥物都曾被報告過因 *Clostridium difficile* 引起腹瀉 (*Clostridioides difficile*-associated diarrhea, 簡稱 CDAD) 的案例，包含 Cefiderocol，且其嚴重度涵蓋了輕度腹瀉至致死性腸炎。使用抗菌藥物進行治療時會改變大腸正常菌群，並可能導致 *C. difficile* 過度生長。*C. difficile* 產生的 toxin A 及 toxin B 會造成 CDAD。產生 Hypertoxin 的 *C. difficile* 菌株會增加發病率和死亡率，因為這類感染很難以抗菌藥物治療甚至可能需要進行結腸切除術。當病人在使用抗生素後出現腹瀉情形時，就必須考慮 CDAD 的可能性。曾有報告指出病人在投與抗菌藥物後，CDAD 的症狀可能持續 2 個月以上，因此應特別注意病人的病史。

如果懷疑或確定為 CDAD 時，可能需要停用非針對 *C. difficile* 的抗菌藥物。此時應維持體液和電解質的平衡、適度攝取蛋白質、投與治療 *C. difficile* 的抗生素，並評估是否應以外科手術處理。

5.1.4 癲癇及其他中樞神經系統的不良反應

所有 cephalosporins 包括 Cefiderocol 皆可能引發癲癇 (請見 8.2 臨床試驗經驗)。曾有報告指出使用 cephalosporins 後出現非抽蓄性的癲癇重積狀態 (nonconvulsive status epilepticus, NCSE)、腦病變、昏迷、撲翼樣震顫 (asterixis)、神經肌肉興奮和肌陣攣 (myoclonia)，特別是有癲癇病史或因腎功能不全而投與超過 cephalosporins 建議劑量的病人。如有需要，需依據病人腎功能調整 Cefiderocol 的劑量 (請見 3.1 用法用量)。已知患有癲癇症的病人應繼續使用抗癲癇藥物。如果發生包含癲癇發作在內的 CNS 不良反應，病人應進行神經學評估以決定是否停用 Cefiderocol。

5.1.5 抗藥性菌株之形成

使用本品在證據能力不足或並未高度懷疑細菌感染時，並不能有益於病人，並且會增加抗藥性菌株產生的風險 (請見 2.1 適應症相關說明)

5.3 操作機械能力

使用本品對於駕駛能力或操作機械能力並無影響。

5.4 實驗室檢測

Fetroja® 可能使 dipstick tests (尿蛋白、ketones 或潛血) 產生偽陽性的結果。臨床檢驗需使用替代檢測方法來確認是否為陽性反應。Fetroja® 治療期間可能會出現直接或間接 Coombs 試驗陽性。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險總結

目前尚無資料評估關於孕婦使用 Cefiderocol 與重大先天性缺陷、流產或母嬰不良結果間的藥物相關風險。

數十年來已發表的前瞻性世代研究、病例系列和病例報告尚未確立孕婦使用頭孢子菌素與重大先天性缺陷風險、流產，或母體或胎兒不良結果間的藥物相關風險。

在動物生殖試驗中，未觀察到對發育造成的影響 (請見動物數據)。

動物數據

在胚胎-胎兒發育試驗中，靜脈注射最高至 1000 mg/kg/day (相當於最大人體建議劑量的 0.9 倍血漿 AUC 暴露量) 的雌性大鼠 (懷孕第 6 天到第 17 天)，或皮下注射最高至 2000 mg/kg/day (相當於最大人體建議劑量的 1.3 倍血漿 AUC 暴露量) 的雌性小鼠 (懷孕第 6 天到第 15 天)，並未觀察到對胚胎-胎兒於器官形成發育毒性或與治療相關的畸形或胎兒存活率極低。在一項產前和產後的發育研究中，對雌性大鼠 (懷孕第 6 天直至斷奶) 靜脈注射最高至 1000 mg/kg/day 之劑量，未觀察到對於分娩、母體功能或幼鼠產前和產後的發育和生存率的影響。

在懷孕的大鼠中發現 ¹⁴C-Cefiderocol 可以通過胎盤，但在胎兒中檢測到的量極少 (< 0.5%)。

6.2 哺乳

風險摘要

目前尚無證據顯示 Cefiderocol 是否會分泌至人類乳汁中；靜脈投與放射性 Cefiderocol 於哺乳期大鼠後，可於其乳汁中測得 Cefiderocol 衍生的放射性 (Cefiderocol-derived radioactivity)。當一藥物可出現於動物乳汁時，該藥物很可能也會出現於人類乳汁中。目前尚無關於 Cefiderocol 對受母乳哺餵的嬰兒或產乳量影響的資料。

應同時考量哺乳對嬰兒發育和健康之效益，與哺乳期婦女對 Cefiderocol 的臨床需求，以及 Cefiderocol 與哺乳期婦女狀況可能對嬰兒造成的任何潛在不良反應。

數據

哺乳期大鼠靜脈給藥後，可在乳汁中檢測到 Cefiderocol 衍生的放射性。大鼠乳汁中的藥物最高濃度約為血中藥物最高濃度的 6%。

6.3 有生育能力的女性與男性

Cefiderocol 對於人類生殖能力的影響尚無資料。根據動物研究資料，沒有證據顯示 Cefiderocol 對於雄性或雌性動物生殖能力有影響。(請見 10.3 臨床前安全性資料)

7. 交互作用

Cefiderocol 對其他藥物的影響

在臨床相關濃度的體外試驗中，Cefiderocol 不會抑制大部分的 CYPs 酵素，且並未發現對於 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及 3A4 有濃度依賴或時間依賴的抑制作用，也不會誘導 CYP1A2、2B6 及 3A4。

Cefiderocol 胃腸道、腎臟或肝臟中的藥物運轉蛋白 (包含運轉蛋白 OATP1B1、MATE1、P-gp、BCRP 或 BSEP) 並無抑制作用。

同時投與 2g Cefiderocol Q8H 與 furosemide (為 OAT1 與 OAT3 的受質) 或是 metformin (為 OCT1、OCT2 和 MATE2-K 的受質) 不會影響 furosemide 及 metformin 的藥物動力學特性。

同時投與 2g Cefiderocol Q8H 與 rosuvastatin (為一種 OATP1B3 的受質) 會增加其 AUC 21%，但此在臨床上不具意義。

其他藥物對 Cefiderocol 的影響

Cefiderocol 主要以原型由尿液排除 (> 90%)，幾乎不經肝臟代謝，且其非藥物運輸蛋白 (如 OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、P-gp 或 BCRP) 的受質。

8. 副作用 / 不良反應

8.1 臨床重要副作用 / 不良反應

最常見副作用為腹瀉 (8.2%)，嘔吐 (3.6%)，噁心 (3.3%) 及咳嗽 (2%)。下列嚴重不良反應在「5.1 警語 / 注意事項」有更為詳盡的說明：

- Carbapenem-Resistant 革蘭氏陰性菌感染 (CRGNB Infections) 之死亡率
- 過敏反應
- 由 *Clostridioides difficile* 引起之腹瀉
- 癲癇和其他中樞神經系統的不良反應

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件差異極大，在一種藥物臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接與另一種藥物在臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務上所觀察到的發生率。

8.2.1 複雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎

在一項第二期、活性對照、雙盲、隨機分配的臨床試驗中，評估 Cefiderocol 在 cUTI (包括腎盂腎炎) 病人的安全性 (試驗 APEKS-cUTI)。在此試驗中，有 300 名病人接受每 8 小時 2g Cefiderocol 靜脈輸注 1 小時，148 名病人接受每 8 小時 1g Imipenem/1g cilastatin 靜脈輸注 1 小時，皆視情況依據腎功能調整劑量。接受治療的病人年齡中位數為 65 歲 (範圍：18 -93 歲)，其中年齡超過或等於 65 歲約

53%。約 96% 的病人為白人，大多數來自歐洲，55% 為女性。治療時間中位數為 9 天。

嚴重不良事件及導致停藥的不良事件

在試驗 APEKS-cUTI 中，接受 Cefiderocol 治療的病人有 4.7% (14/300) 發生嚴重不良反應，接受 Imipenem/cilastatin 治療的病人則有 8.1% (12/148)。接受 Cefiderocol 治療的病人有 0.3% (1/300) 死亡，而接受 Imipenem/cilastatin 治療的病人則無死亡。接受 Cefiderocol 治療的病人有 1.7% (5/300) 因不良反應導致停藥，而接受 Imipenem/cilastatin 治療的病人則有 2.0% (3/148)。接受 Cefiderocol 治療的病人發生導致停藥的不良反應包含腹瀉 (0.3%)、藥物過敏 (0.3%) 及肝臟酵素上升 (0.3%)。

8.2.2 院內感染型肺炎及呼吸器相關肺炎 (HABP/VABP)

在一項第三期、活性對照、雙盲、隨機分配的臨床試驗中，評估 Cefiderocol 在 HABP/VABP 病人的安全性 (試驗 APEKS-NP)。在此試驗中，有 148 名病人接受每 8 小時 2g Cefiderocol 靜脈輸注 3 小時，150 位接受每 8 小時 2g Meropenem 靜脈輸注 3 小時，皆視情況依據腎功能調整劑量。接受治療的病人年齡中位數為 67 歲，其中年齡超過 65 歲約 59%，69% 為男性，68% 為白人。在隨機分組時，60% 的病人有使用呼吸器，其中 41% 為 VABP，14% 為 HABP 有使用呼吸器。平均 APACHE II 評分為 16 分。所有的病人皆接受至少 5 天的 Linezolid 作為革蘭氏陽性菌經驗治療。

嚴重不良事件及導致停藥的不良事件

在試驗 APEKS-NP 中，接受 Cefiderocol 和接受 Meropenem 治療的病人分別有 36.5% (54/148) 和 30% (45/150) 發生嚴重不良反應。接受 Cefiderocol 和 Meropenem 治療的病人分別有 26.4% (39/148) 和 23.3% (35/150) 因不良反應導致死亡。接受 Cefiderocol 治療的病人有 8.1% (12/148) 因不良反應導致停藥，而接受 Meropenem 治療的病人則有 9.3% (14/150)。在兩組中最常見導致停藥的不良反應為肝臟檢驗值升高。

8.2.3 碳青霉烯類抗生素抗藥性 (Carbapenem Resistant) 之革蘭氏陰性菌感染

在一項第三期、活性對照、開放標籤、隨機分配的臨床試驗中，評估 Cefiderocol 在 Carbapenem-resistant 革蘭氏陰性菌感染病人的安全性 (試驗 CREDIBLE-CR)。在此試驗中，有 101 名病人接受每 8 小時 2g Cefiderocol 靜脈輸注 3 小時，49 名病人接受最佳可行療法 (Best Available Therapy, BAT)，最佳可行療法由試驗醫師應病原體種類和感染部位而定，包含 1~3 種抗生素。病人年齡中位數為 69 歲，其中超過 65 歲約 57%，67% 為男性，63% 為白人。基準期時的臨床診斷包含 HABP/VABP/醫療照護相關肺炎 (healthcare-associated pneumonia, HCAP)(45%)、BSI/敗血症 (31%) 及 cUTI (24%)。大多數病人 (64%) 治療時間為 7 至 14 天。

嚴重不良反應及導致停藥的不良反應

在試驗 CREDIBLE-CR 中，接受 Cefiderocol 治療和接受 BAT 治療的病人分別有 49.5% (50/101) 和 46.9% (23/49) 發生嚴重不良反應。接受 Cefiderocol 治療的病人有 9.9% (10/101) 因不良反應導致停藥，而接受 BAT 治療的病人則有 6.1% (3/49)。接受 Cefiderocol 治療的病人最常見導致停藥的不良反應為敗血性休克。

接受 Cefiderocol 治療的病人有 33.7% (34/101)、接受 BAT 治療的病人有 18.4% (9/49) 因不良反應導致死亡 (包含試驗結束時因嚴重不良事件導致的死亡)。

不良反應列表

Cefiderocol 在臨床試驗中報告的不良反應如表 8。不良反應以發生頻率和器官系統分類 (System organ class, SOC)，發生頻率定義為：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 至 <1/10)；不常見 (≥1/1,000 至 <1/100)；罕見 (≥1/10,000 至 <1/1000)；非常罕見 (<1/10,000)；未知 (無法以現有數據評估)。在每個器官系統類別中，不良反應依照嚴重程度遞減的順序呈現。

表 8 不良反應

器官系統分類	常見 (≥ 1/100 至 < 1/10)	不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)	未知
感染與寄生蟲感染	念珠菌症，包含口腔念珠菌症、外陰陰道念珠菌症、念珠菌菌尿症、念珠菌感染。 <i>Clostridioides difficile</i> 結腸炎，包含偽膜性結腸炎、 <i>C. difficile</i> 感染		
血液淋巴系統疾病			嗜中性球低下症
免疫系統疾病		過敏，包含皮膚反應和搔癢	
呼吸系統、胸腔和縱膈疾病	咳嗽		
胃腸疾病	腹瀉、噁心、嘔吐		
皮膚及皮下組織	紅疹，包括丘疹、斑性丘疹、紅斑疹、藥物疹		
注射部位相關	輸注部位反應、包含輸注部位疼痛、注射部位疼痛、輸注部位紅斑、注射部位靜脈炎		
檢驗值異常	Alanine aminotransferase (ALT) 升高、 γ -glutamyltransferase (GGT) 升高、Aspartate Aminotransferase (AST) 升高、肝功能異常，包含肝功能檢測值增加、肝臟酵素增加、肝臟轉氨酶增加、肝功能檢測異常、血中肌酸酐增加	血中尿素增加	

9. 過量

關於 Cefiderocol 投藥過量於臨床症狀上尚無資料。若病人使用高於建議的劑量且發生和 Cefiderocol 相關的非預期事件，需小心監測病人狀況並提供支持性治療，甚至考慮停藥。經由 3~4 小時的血液透析，大約 60% Cefiderocol 會被排除。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Cefiderocol 為一種抗菌藥物。請見「10.2 藥效藥理特性：作用機轉」。

10.2 藥效藥理特性

作用機轉

Cefiderocol 為一種對革蘭氏陰性好氧菌具有抗菌作用的頭孢子菌素。Cefiderocol 含有嗜鐵蛋白並與細胞外游離的鐵離子（三價鐵）結合。除了透過孔道蛋白的被动擴散，Cefiderocol 也能利用細菌的嗜鐵機制與細胞外的鐵離子結合，主動運輸通過細菌外膜上的鐵運輸系統，再與青黴素結合蛋白（penicillin-binding proteins, PBPs）結合，抑制細菌細胞壁的合成而達到殺菌效果。

然而，Cefiderocol 對革蘭氏陽性菌和厭氧菌幾乎無體外抗菌作用。

藥效學

在受到 *Enterobacteriales*、*Pseudomonas aeruginosa* 和 *Acinetobacter baumannii* 感染的動物模型感染研究顯示，與其他 β -lactam 類抗生素一樣，Cefiderocol 之非結合型血中濃度超過感染菌株之最低抑菌濃度 (MIC) 的時間百分比 (%T_I>MIC) 已被證實與療效有極大相關性。超過閾值濃度的時間是用於預測 Cefiderocol 在體內療效的重要參數。在動物模型感染研究顯示，每 8 小時投與 2g Cefiderocol 輸注 3 小時可有效清除 *Enterobacteriales*、*Pseudomonas aeruginosa* 和 *Acinetobacter baumannii* (含 carbapenem-resistant strains)。

在動物感染模型中的抗菌活性

在嗜中性白血球低下小鼠大腿感染的模型中，使用模擬相當於人類每 8 小時 2g Cefiderocol 的劑量，結果顯示 Cefiderocol 對大部分的 *E. coli*、*K. pneumoniae*、*A. baumannii*、*S. maltophilia* 及部分產生 carbapenemase (KPC, OXA-23, OXA-24/40, OXA-58) 的 *P. aeruginosa* 菌株 (MIC ≤ 4 mcg/mL)，可減少 1 log₁₀ 倍的 bacterial burden。

在免疫活性大鼠肺炎模型中，使用模擬相當於人類的 Cefiderocol 藥物暴露量，觀察到受感染動物肺部細菌數量減少，包含：*K. pneumoniae* (MIC ≤ 8 mcg/mL)、*A. baumannii* (MIC ≤ 2 mcg/mL) 及 *P. aeruginosa* (MIC ≤ 1 mcg/mL)，包含 carbapenemase-producing 分離菌株 (KPC、NDM 和 IMP)。

在免疫健全小鼠泌尿道感染的模型中，Cefiderocol 可減少腎臟中的細菌數量，包含：*E. coli*、*K. pneumoniae* 及 *P. aeruginosa* (MIC ≤ 1 mcg/mL)。在一個免疫功能低下小鼠全身性感染的模型中，與未治療的小鼠相比，Cefiderocol 增加感染 *E. cloacae*、*S. maltophilia* 及 *Burkholderia cepacia* (MIC ≤ 0.5 mcg/mL) 的小鼠之存活率。在另一個免疫功能低下小鼠全身性感染的模型中，與未治療的小鼠相比，Cefiderocol 增加感染 *S. marcescens* 及 *P. aeruginosa* (MIC ≤ 1 mcg/mL) 的小鼠之存活率。

上述在動物感染模型中觀察到的結果，尚無明確臨床意義。

體外試驗及臨床試驗中的抗菌活性

Cefiderocol 已證實體外試驗及臨床感染中對下列細菌具有活性：(請見「2. 適應症」)

複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎：

革蘭氏陰性菌
Escherichia coli
Enterobacter cloacae complex
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

院內感染型肺炎及呼吸器相關肺炎：

革蘭氏陰性菌
Acinetobacter baumannii complex
Escherichia coli
Enterobacter cloacae complex
Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

目前已有以下細菌的體外試驗資料，但其臨床意義尚不明確。下列各細菌在體外至少有 90% 對 Cefiderocol 的 MIC 小於或等於相似屬或生物組之分離菌株的感受性臨界點。然而，Cefiderocol 用於治療這些細菌引起之臨床感染的療效，尚未在適當且控制良好的臨床試驗中獲得確立：

革蘭氏陰性菌
Achromobacter spp.
Burkholderia cepacia complex
Citrobacter freundii complex
Citrobacter koseri
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Stenotrophomonas maltophilia

抗藥性

在體外試驗中，MIC 增加可能會導致革蘭氏陰性菌對 Cefiderocol 產生抗藥性，相關機轉可能包含多種 β -lactamase、PBPs 的修飾及影響嗜鐵蛋白表現的轉錄調節子之突變。

Cefiderocol 不會誘導 *P. aeruginosa* 和 *E. cloacae* 產生 AmpC β -lactamase。將革蘭氏陰性菌 (包含會產生 carbapenemase 者) 暴露於 10 倍 Cefiderocol 最低抑菌濃度 (MIC) 下，其形成抗藥性菌株的機率範圍為 10⁻⁶ 至 <10⁻⁸。

目前並未發現與其他類別的抗菌藥物會產生交叉抗藥性；因此，對其他抗菌藥物具有抗藥性的分離菌株仍可能對本品具有感受性。

體外試驗顯示對於 Meropenem、Ciprofloxacin、Amikacin、Cefepime、Ceftazidime/avibactam 及 Ceftolozane/tazobactam 具有抗藥性的 *S. maltophilia* 分離株、腸桿菌 (*Enterobacteriales*) 和 *P. aeruginosa* 分離株 Cefiderocol 具有抗菌活性。對於 Meropenem、Ciprofloxacin 和 Amikacin 具有抗藥性的 *A. baumannii* complex Cefiderocol 也具有抗菌活性。Cefiderocol 對具有 mcr-1 基因的 colistin-resistant *E. coli* 菌株有抗菌作用。

體外試驗證實 Cefiderocol 對於含有以下 β -lactamases 基因的腸桿菌亞群具有抗菌活性：ESBLs (TEM、SHV、CTX-M、oxacillinase [OXA])、AmpC、AmpC-type ESBL (CMY)、serine-carbapenemases (例如 KPC、OXA-48) 及 metallo-carbapenemases (例如 NDM 和 VIM)。Cefiderocol 也證實對含有 VIM、IMP、GES、AmpC 基因的 *P. aeruginosa* 亞群及含有 OXA-23、OXA-24/40、OXA-51、OXA-58 和 AmpC 的 *A. baumannii* 亞群具有抗菌活性。對於含有 metallo-carbapenemase (L1) 和 serine β -lactamases (L2) 的 *S. maltophilia* 亞群同樣具有活性。

體外試驗中，Cefiderocol 對於孔道蛋白通道缺失 (OmpK35/36) 的 *K. pneumoniae* 仍有抗菌活性，對於孔道蛋白通道缺失 (OprD) 及排出幫浦過度調節 (MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN 和 MexXY) 的 *P. aeruginosa* 也具有活性。

在體外試驗中，合併添加 β -lactamases 抑制劑 (如 avibactam, clavulanic acid 及 dipicolinic acid) 會導致一些 MIC 較高 (範圍 2 至 256 mcg/mL) 的臨床分離菌株對 Cefiderocol 的 MIC 降低。

與其他抗菌藥物的交互作用

體外試驗顯示本品與 amikacin、ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、ciprofloxacin、clindamycin、colistin、daptomycin、linezolid、meropenem、metronidazole、tigecycline 或 vancomycin 之間並無拮抗作用。

經體外試驗證實合併使用 Cefiderocol 與 amikacin、ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、meropenem、ciprofloxacin 或 colistin，對治療 *Enterobacteriales*、*Pseudomonas aeruginosa* 與 *Acinetobacter baumannii* (包含多重抗藥性菌株) 具有加成或協同作用。

心臟電生理學

臨床相關研究顯示使用 2g 和 4g Cefiderocol 皆不會延長 QT 間隔。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

致癌性

目前尚未進行 Cefiderocol 的致癌性測試。

致突變性

Cefiderocol 在體外細菌基因突變試驗的結果為陰性，而在體外哺乳類細胞染色體變異及體外小鼠淋巴瘤 tk 分析試驗 (mouse lymphoma tk assay, MLA) 的結果皆為陽性。然而，在體內大鼠骨髓髓核與大鼠肝臟彗星試驗中，分別使用最高達 2000 與 1500 mg/kg/day (相當於最大人體建議劑量的 36 倍與 27 倍 C_{max}) 的劑量，顯示 Cefiderocol 不具有基因毒性。此外，在體外次黃嘌呤 - 鳥糞嘧啶磷酸核糖基轉移酶基因突變試驗 (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene mutation assay) 中，未觀察到 MLA 試驗所觀察到的點突變效應。

生育力損傷

在一項生育力試驗中，對大鼠靜脈注射最高至 1000 mg/kg/day (相當於最大人體建議劑量的 0.9 倍血漿 AUC [血漿濃度 - 時間曲線下面積] 暴露量)，並未觀察到對雌性或雄性生育力的影響。

10.3.2 動物毒理試驗

對中樞系統的影響

在三個月重複劑量毒性試驗，對大鼠靜脈注射 1000 mg/kg/day 或更高劑量，曾發生抽搐及續發性死亡的案例。在另一項三個月重複劑量毒性試驗、腦電圖和行為試驗的結果顯示，沒有觀察到抽搐不良影響的最高劑量 (NOEL) 為 750 mg/kg/day (相當於最大人體建議劑量的 15~16 倍 C_{max})。

11. 藥物動力學特性

cUTI 病人、HABP/VABP 病人和健康受試者的 Cefiderocol 暴露量 (C_{max} 和每日 AUC) 總結於表 11-1 中。Cefiderocol 的 C_{max} 和 AUC 隨劑量成比例增加。

表 11-1 Cefiderocol 在 CrCL \geq 60 mL/min 的病人和健康受試者的平均暴露量 (\pm 標準差)

PK 參數	cUTI 病人 ^a (N=21)	HABP/VABP ^a 病人 (N=146)	健康受試者 ^b (N=43)
C_{max} (mg/L)	115 (\pm 57)	111 (\pm 56)	91.4 (\pm 17.9)
AUC _{0-24hr} (mg·hr/L)	1944 (\pm 1097)	1773 (\pm 990)	1175 (\pm 203)

C_{max} = 最高血中濃度

AUC_{0-24hr} = 0-24 小時之濃度 - 時間曲線下面積

a 每 8 小時重複投與 2g Cefiderocol (靜脈輸注 3 小時) 或根據腎功能調整後的劑量

b 單次投與 2g Cefiderocol (靜脈輸注 3 小時)

11.1 分佈

Cefiderocol 的分佈體積平均值 (\pm 標準差) 為 18.0 L (\pm 3.36)。血漿蛋白的結合率為 40%~60%。主要與白蛋白結合。投與 2g Cefiderocol (依據腎功能調整劑量) 靜脈輸注 3 小時於使用呼吸器的肺炎病人達穩定態後，在輸注結束時 Cefiderocol 於上皮內襯液體 (epithelial lining fluid, ELF) 的濃度為 3.10~20.7mg/L，在輸注結束後 2 小時的濃度為 7.2~15.9 mg/L。

11.2 排除

Cefiderocol 的末端排除半衰期為 2~3 小時，平均清除率 (\pm 標準差) 約為 5.18 (\pm 0.89) L/hr。

代謝

Cefiderocol 被代謝的量極少 [單次投與放射性標記的 1g Cefiderocol (0.5 倍建議劑量) 輸注 1 小時，僅有不到 10% 被代謝]。

排泄

Cefiderocol 主要由腎臟排泄，單次投與 1g ¹⁴C-Cefiderocol (0.5 倍建議劑量) 輸注 1 小時，排除至尿液中的量約為投與劑量總放射性的 98.6% (其中 90.6% 以原型排出)，而排泄至糞便中約為 2.8%。

11.3 特殊族群

Cefiderocol 的藥物動力學在不同年齡 (18~93 歲)、性別或種族間並無藥動學上的臨床顯著差異。目前尚無研究評估肝功能不全對 Cefiderocol 藥動學的影響。

腎功能不全

在進行 3-4 小時血液透析後，大約 60% 的 Cefiderocol 被移除。腎功能不全病人和正常腎功能病人 (CrCL \geq 90 至 $<$ 120 mL/min) 的 Cefiderocol AUC 變化比較如表 11-2。

表 11-2 腎功能不全對 Cefiderocol^a AUC 的影響

CrCL (mL/min)	Cefiderocol AUC 幾何平均數比 (90% CI) ^b
\geq 60 至 $<$ 90 (N = 6)	1.37 (1.15, 1.62)
\geq 30 至 $<$ 60 (N = 7)	2.35 (2.00, 2.77)
\geq 15 至 $<$ 30 (N = 4)	3.21 (2.64, 3.91)
$<$ 15 (N = 6)	4.69 (3.95, 5.56)

CI = 信賴區間

^a 單次投與 1g Cefiderocol (0.5 倍建議劑量)

^b 和 CrCL \geq 90 至 $<$ 120 mL/min (N = 12) 受試者的 AUC 相比

接受 CRRT 的病人

在體外試驗中，流出液流速 (effluent flow rate) 是 CRRT 中最主要影響 Cefiderocol 清除的因素，變數包含流出液流速、CRRT 的模式 (CVVH 或 CVVHD)、過濾器種類和稀釋的位置 (過濾前或後稀釋)。根據流出液流速調整建議劑量 (請見表 3-2)，以達到和未接受 CRRT 病人投與每 8 小時 2g Cefiderocol 有相當的藥物暴露量 (請見 3.1 用法用量)。

CrCL ≥120 mL/min 的病人

在 CrCL ≥ 120 mL/min 的病人中觀察到 Cefiderocol 清除率增加。在 CrCL ≥ 120 mL/min 病人中，每 6 小時投與 Cefiderocol 2 g (輸注 3 小時) 的藥物暴露量與 CrCL ≥ 90 至 < 120 mL/min 病人的藥物暴露量相當 (請見 3.1 用法用量)。

肝功能不全

目前尚無研究評估肝功能不全對 Cefiderocol 藥動學的影響，肝功能不全預期不會影響 Cefiderocol 的排除，因經肝臟的代謝 / 排泄途徑僅佔 Cefiderocol 排除的極少部分，所以肝功能不全病人無需調整劑量。

11.4 藥物交互作用研究

臨床研究

Furosemide (有機陰離子轉運蛋白 [OAT]1 和 OAT3 的受質)、Metformin (有機陽離子轉運蛋白 [OCT]1、OCT2 以及多種藥物和毒素排出蛋白 [MATE]2-K 的受質) 和 Rosuvastatin (一種有機陰離子轉運多肽 [OATP]1B3 的受質) 與 Cefiderocol 併用時，藥動學上並無臨床顯著差異。

尚未在臨床上進一步評估潛在藥物交互作用的體外試驗

Cytochrome P450 (CYP) 酵素：Cefiderocol 不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP3A4 的抑制劑；也不是 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 的誘導劑。

轉運蛋白系統：Cefiderocol 不是 OATP1B1、MATE1、P-glycoprotein (P-gp)、乳癌抗藥性蛋白 (BCRP) 或膽鹽排出幫浦轉運蛋白的抑制劑。Cefiderocol 不是 OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、P-gp 或 BCRP 的受質。

12. 臨床試驗資料

12.1 複雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎

在一項第二期、多國、雙盲、隨機分配的臨床試驗 (APEKS - cUTI) 中，共有 448 名受試者經 2:1 隨機分配接受治療，用於評估 Cefiderocol 在具有 cUTI (包括腎盂腎炎) 住院成人病人之療效與安全性。在此試驗中，有 300 名受試者接受每 8 小時 2g Cefiderocol 靜脈輸注 1 小時，148 名受試者接受每 8 小時 1g Imipenem/1g cilastatin 靜脈輸注 1 小時；治療時間為 7 至 14 天。此試驗不允許從靜脈注射轉為口服抗生素治療。

在此試驗中，微生物意圖治療 (Microbiological Intent-to-treat, Micro-ITT) 群體包含接受至少 1 劑試驗藥物且於納入試驗時具有革蘭氏陰性病原體的受試者。主要療效指標為 Micro-ITT 分析群體在治癒檢測時間點 (Test-of-cure, TOC) 之臨床治癒率與微生物學清除率的複合療效指標。Micro-ITT 群體由 371 名病人組成，其中 25% 病人患有合併腎盂腎炎的 cUTI，48% 則為無合併腎盂腎炎的 cUTI，27% 患有急性非複雜性腎盂腎炎。複雜性情況包含阻塞性泌尿道疾病、導尿管和腎結石。年齡中位數為 66 歲，24% 的病人年齡超過 75 歲，55% 為女性。治療時間中位數為 9 天 (範圍：1-14 天)。371 名病人於基準期的肌酐清除率 CrCL：CrCL > 50-80 mL/min 有 32%、CrCL 30-50 mL/min 有 17%、CrCL < 30 mL/min 有 3%。7% 病人有伴隨革蘭氏陰性菌之菌血症。在 Micro-ITT 群體中，基準期最常見的病原體為 *E. coli* 和 *K. pneumoniae*。

表 12-1 顯示 TOC (試驗藥物末次給藥後 7±2 天) 的微生物學清除率 (所有革蘭氏陰性泌尿道病原體之濃度由基準期 ≥ 10⁵ CFU/mL 皆下降至 < 10⁴ CFU/mL) 和臨床治癒率 (臨床症狀改善或緩解且無新的症狀)。試驗結果顯示於 TOC 時，Cefiderocol 組的複合療效指標反應率 (微生物清除率與臨床治癒率) 高於 Imipenem/cilastatin 組，Cefiderocol 組的臨床治癒率與 Imipenem/cilastatin 組相似。大多數在 TOC 時微生物學治療失敗的病人都需要接受進一步的抗菌藥物治療。表 12-2 顯示依基準期病原體分析之複合療效指標的結果與整體族群一致。依照年齡、性別、腎功能不全、伴隨菌血症、有無合併腎盂腎炎或急性非複雜性腎盂腎炎進行次族群分析，與整體族群的結果一致。

表 12-1 試驗 APEKS-cUTI 複雜性泌尿道感染病人於 TOC 時的複合療效指標、微生物學清除率和臨床治癒率 (Micro-ITT 分析群體)

試驗指標	Cefiderocol n/N (%)	Imipenem/cilastatin n/N (%)	治療差異 (95% CI) ^a
複合療效指標	183/252	65/119	18.6
反應率	(72.6%)	(54.6%)	(8.2, 28.9)

微生物學 清除率	184/252 (73.0%)	67/119 (56.3%)	17.3 (6.9, 27.6)
臨床治癒率	226/252 (89.7%)	104/119 (87.4%)	2.4 (-4.7, 9.4)

CI = 信賴區間，Micro-ITT = Microbiological Intent-to-treat 微生物意圖治療，TOC = Test of Cure 治癒檢測期

^a 95% 信賴區間是根據 Cochran-Mantel-Haenszel method。

表 12-2 試驗 APEKS-cUTI 複雜性泌尿道感染病人於 TOC 時，依基準期病原體^a 分析之複合療效指標 (Micro-ITT 分析群體)

病原體	Cefiderocol n/N (%)	Imipenem/cilastatin n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	113/152 (74.3)	45/79 (57.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36/48 (75.0)	12/25 (48.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	13/17 (76.5)	0/2 (0.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8/18 (44.4)	3/5 (60.0)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	8/13 (61.5)	3/3 (100.0)

^a 病人在基準期的尿液培養中可能有不止一種病原體。

在此試驗的分離菌株中，Cefiderocol 組有 61 (24.2%) ESBL 菌株，Imipenem/cilastatin 組有 32 (26.9%) ESBL 菌株。

於 TOC 時，具有 ESBL 分離菌株病人的複合療效指標反應率與整體結果一致。

12.2 院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎 (HABP/VABP)

在一項第三期、多中心、雙盲、隨機分配的臨床試驗 (APEKS-NP) 中，共有 298 名受試者經 1:1 隨機分配接受治療，用於評估 Cefiderocol 在患有 HABP/VABP 住院成人病人之療效與安全性。此試驗比較每 8 小時接受 Cefiderocol 2g 靜脈輸注 3 小時，與每 8 小時接受 2g Meropenem 靜脈輸注 3 小時；劑量根據腎功能調整。受試者在試驗前皆接受至少 5 天每 12 小時 600 mg Linezolid 作為革蘭氏陽性菌的經驗治療。此試驗允許病人在隨機分組前的 72 小時期間，可使用可能有效的活性抗菌藥物治療最多 24 小時，但不允許於 TOC (治療結束後 7 天) 之前合併使用其他全身性抗菌藥物。改良式意圖治療 (modified intent-to-treat, mITT) 群體是療效的主要分析群體，包含接受至少 1 劑試驗藥物且證實為細菌性肺炎，排除僅由厭氧菌或革蘭氏陽性菌所引起的肺炎。mITT 群體由 292 名病人組成，年齡中位數為 67 歲，58% 的人年齡超過或等於 65 歲，29% 的病人年齡超過或等於 75 歲。大多數病人為男性 (68%)、白人 (69%) 及來自歐洲 (67%)。APACHE II 評分中位數為 15，並有 29% 受試者的基準期 APACHE II 評分大於或等於 20。在隨機分配時，有 68% 的病人已住進 ICU，60% 的病人使用呼吸器。在 292 名病人於基準期的肌酐清除率 CrCL：CrCL > 50-80 mL/min 有 27%、CrCL 30-50 mL/min 有 20%、CrCL < 30 mL/min 有 14%。腎臟清除率增強 CrCL > 120 mL/min 有 16%。6% 病人在基準期時有革蘭氏陰性菌菌血症。在兩個治療組中，大多數受試者 (70%) 治療天數為 7 至 14 天，18% 的受試者治療天數為 15 至 21 天。

表 12-3 顯示第 14 天和第 28 天的全因死亡率，以及 TOC 時的臨床治癒率。主要療效指標為第 14 天 mITT 群體的全因死亡率，結果顯示 Cefiderocol 組不劣於 Meropenem 組。臨床治癒定義為肺炎相關的徵兆與症狀完全消退或明顯改善，TOC 時無需接受額外的抗生素治療。

表 12-3 試驗 APEKS-NP 院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎病人於 TOC 時的全因死亡率和臨床治癒率 (mITT 分析群體)

試驗指標	Cefiderocol n/N (%)	Meropenem n/N (%)	治療差異 ^a (95% CI)
第 14 天全因死亡率	18/145 (12.4)	18/147 (12.2)	0.2 (-7.2, 7.7)
第 28 天全因死亡率	32/145 (22.1)	31/147 (21.1)	1.1 (-8.2, 10.4)
TOC 時臨床治癒率	94/145 (64.8)	98/147 (66.7)	-2.0 (-12.5, 8.5)

CI = 信賴區間，TOC = Test of Cure 治癒檢測期

^a 調整後的治療差異 (Cefiderocol 組減去 Meropenem 組) 和相關的 95% CI 是根據 Cochran-Mantel-Haenszel stratum-weighted method。生存狀態未知的受試者被視為死亡。第 14 天的全因死亡率，1 名 Meropenem 受試者狀態未知；第 28 天的全因死亡率，1 名 Meropenem 受試者和 2 名 Cefiderocol 受試者的狀態未知。

在 mITT 分析群體中，依基準期具有 Meropenem 感受性的下呼吸道 (LRT) 病原體，分析第 14 天和第 28 天全因死亡率 (表 12-4) 以及 TOC 時的臨床治癒率 (表 12-5)。基準期共有 51 名病人培養出 *A. baumannii* complex，其中 17 名 (33.3%) 分離出具有 Meropenem 感受性的菌株 (MIC ≤ 8 mcg/mL，依據 Meropenem 2g Q8H)。在基準期培養出 *A. baumannii* complex 的 51 名病人中，Cefiderocol 組和 Meropenem 組的第 14 天全因死亡率分別為 19.2% (5/26) 及 16.0% (4/25)，第 28 天全因死亡率分別為 34.6% (9/26) 及 24.0% (6/25)，TOC 時的臨床治癒率分別為 53.8% (14/26) 及 60.0% (15/25)。

輸液袋中的輸注液儲存於 2°C ~ 8°C 與避光下不可超過 24 小時，使用前應使其回溫至室溫，且於 25°C 下 6 小時內應完成輸注。

製造廠：Shionogi Pharma Co., Ltd. Kanegasaki Plant
製造廠地址：7, Moriyama, Nishine, Kanegasaki-cho, Isawa-gun, Iwate 029-4503, Japan

藥商：台灣塩野義製藥股份有限公司
地址：台北市南京東路二段 2 號 4 樓
電話：02-2551-6336

表 12-4 試驗 APEKS-NP，院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎病人，依基準期具有 Meropenem 感受性 * 的病原體分析之全因死亡率 (mITT 分析群體)

基準期病原體	第 14 天全因死亡率		第 28 天全因死亡率	
	Cefiderocol n/N (%)	Meropenem n/N (%)	Cefiderocol n/N (%)	Meropenem n/N (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/38 (10.5)	4/36 (11.1)	8/38 (21.1)	9/36 (25.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2/20 (10.0)	4/17 (23.5)	2/20 (10.0)	5/17 (29.4)
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex ^a	1/8 (12.5)	0/9 (0.0)	3/8 (37.5)	0/9 (0.0)
<i>Escherichia coli</i>	3/18 (16.7)	3/21 (14.3)	5/18 (27.8)	4/21 (19.0)
<i>Other Enterobacteriales</i> ^b	2/16 (12.5)	2/14 (14.3)	4/16 (25.0)	3/14 (21.4)

排除基準期病原體 Meropenem MIC > 8 mcg/mL 或 MIC 未知的受試者。生存狀態未知的受試者被視為死亡。

* 對 meropenem 有感受性定義為 MIC of ≤ 8 mcg/mL

^a 包含 *A. baumannii*、*A. nosocomialis* 及 *A. pittii*。

^b 包含 *Enterobacter cloacae* complex (*E. cloacae*、*E. asburiae* 及 *E. kobei*) 與 *Serratia marcescens*。

表 12-5 試驗 APEKS-NP 院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎病人，依基準期具有 Meropenem 感受性 * 的病原體分析之臨床治癒率 (mITT 分析群體)

基準期病原體	臨床治癒率	
	Cefiderocol n/N (%)	Meropenem n/N (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24/38 (63.2)	23/36 (63.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13/20 (65.0)	13/17 (76.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex ^a	6/8 (75.0)	7/9 (77.8)
<i>Escherichia coli</i>	12/18 (66.7)	13/21 (61.9)
<i>Other Enterobacteriales</i> ^b	10/16 (62.5)	8/14 (57.1)

排除基準期病原體 Meropenem MIC > 8 mcg/mL 或 MIC 未知的受試者。

* 對 meropenem 有感受性定義為 MIC of ≤ 8 mcg/mL

^a 包含 *A. baumannii*、*A. nosocomialis* 及 *A. pittii*。

^b 包含 *Enterobacter cloacae* complex (*E. cloacae*、*E. asburiae* 及 *E. kobei*) 與 *Serratia marcescens*。

在此試驗中，Cefiderocol 組有 45 名 (31%) 病人分離出 ESBL 菌株，Meropenem 組有 42 名 (28.6%)。具有 ESBL 分離菌株病人第 14 天和第 28 天的全因死亡率與整體結果一致。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

14 毫升透明玻璃小瓶，使用氯丁基橡膠塞和鋁膜密封，附有掀開式塑膠蓋。10 支一盒裝。

13.2 效期

效期標示於外盒及標籤上。

13.3 儲存條件

在 2°C ~ 8°C 下冷藏保存。避光儲存，使用前請存放於外盒中。

小瓶中的配製液：小瓶中的配製液須立即使用。若無法立即使用，小瓶中的配製液儲存於 25°C 不可超過 1 小時。

輸液袋中的輸注液：

輸液袋中的輸注液儲存於 25°C 不可超過 6 小時。