



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

سفنازیدیم-آوی بالکتام

Ceftazidime and avibactam

پاییز ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر طبهرسی دبیر **بورده رشته تخصصی بیماری های عفونی و گرمسیری**

دکتر قانع دبیر **بورده رشته فوق تخصصی ریه**

دکتر رضانی دبیر **انجمن علمی متخصصین عفونی و گرمسیری ایران**

دکتر هاشمیان جانشین دبیر **بورده رشته فوق تخصصی مراقبت های ویژه**

دکتر سیم فروش دبیر **بورده رشته تخصصی جراحی کلیه-مجاری ادراری تناسلی**

دکتر کیوان فر **رئیس انجمن علمی ریه کودکان ایران**

دکتر فرهمند رئیس **انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران**

دکتر علیمردانی متخصص **فارماکوتراپی دانشگاه علوم پزشکی تهران**

با همکاری:

دفتر نظارت و پایش مصرف فراورده های سلامت سازمان غذا و دارو

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده **رئیس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان**

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی
راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
سفتازیدیم - آویباکتام پودر تزریقی ۲/۵ گرم Ceftazidime 2 g /Avibactam 0.5 g (As sodium)	بستری	این دارو جزو آنتی‌بیوتیک‌های رزرو می‌باشد و بنابراین فقط از طریق آنتی‌بیوتیک استواردشیپ (تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف به شماره ۴۰۰/۲۸۰۰۸ مورخ ۱۴۰۲/۱۰/۲۷) قابلیت تجویز دارد.	ازدیاد حساسیت شناخته شده به سفتازیدیم، آویباکتام، سایر سفالوسپورین‌ها یا هر جزء از فرمولاسیون -عدم ادامه مصرف در صورت بروز سمیت عصبی	عفونت‌های پیچیده داخل شکمی (ناشی از انتروباکترال و سودوموناس اثر و ژیناز مقاوم به کارباپنم)	<u>بزرگسالان</u> وریدی: انفوزیون ۲ ساعته ۲/۵ گرم هر هشت ساعت همراه با مترونیدازول وریدی (۵۰۰ میلی‌گرم هر هشت ساعت). -طول دوره درمان ۵ تا ۱۴ روز می‌باشد و ادامه درمان که شامل دوره تغییر به داروی خوراکی می‌باشد تا ۴ الی ۵ روز بعد از کنترل عفونت است. <u>کودکان</u>	-سفتازیدیم-آویباکتام برای درمان امپیریک مجاز نمی‌باشد. -این دارو برای بیماران مبتلا به یا در معرض خطر برخی از پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم رزرو می‌باشد. -علیه باکتری‌های تولید کننده کارباپنماز نوع KPC ¹ و OXA-48 ² , ESBL-E ² , مقاوم به کارباپنم، CRE ³ , AmpC-E ⁴ , سودوموناس اثر و ژینوزا مقاوم موثر است. -در این مورد مصرف به تنهایی جایگاهی ندارد و حتما در ترکیب با مترونیدازول تجویز شود.

¹ Klebsiella pneumoniae carbapenemase

² extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales

³ Carbapenem-resistant Enterobacterales

⁴ AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					نوزادان و شیرخواران کمتر از ۳ ماه: IV: ۳۰ میلی گرم سفتازیدیم / کیلوگرم / دوز هر ۸ ساعت. شیرخواران ۳ تا کمتر از ۶ ماه: IV ۴۰ میلی گرم سفتازیدیم / کیلوگرم / دوز هر ۸ ساعت. شیرخواران ۶ ماه، کودکان و نوجوانان کمتر از ۱۸ سال: IV: ۵۰ میلی گرم سفتازیدیم / کیلوگرم / دوز هر ۸ ساعت. حداکثر دوز: ۲۰۰۰ میلی گرم سفتازیدیم / دوز. نوجوانان ۱۸ سال: ۲۰۰۰ میلی گرم سفتازیدیم هر ۸ ساعت.	
				پنومونی بیمارستانی (HAP/VAP) ناشی از انتروباکترال ها و سودوموناس اثر ویناز مقاوم به کاربایتم)	<u>بزرگسالان</u> وریدی: ۲/۵ گرم هر هشت ساعت	-فقط بر اساس آنتی بیوگرام -دوره درمان در بزرگسالان ۷ روز می باشد. -دوره درمان در کودکان ۷ تا ۱۴ روز است.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					طول دوره درمان بسته به شدت بیماری و پاسخ به درمان متفاوت است و غالباً ۷ روز می باشد. <u>کودکان</u> شیرخواران کمتر از ۳ ماه: IV: ۳۰ میلی گرم سفنازیدیم / کیلوگرم / دوز هر ۸ ساعت. شیرخواران ۳ تا کمتر از ۶ ماه: IV: ۴۰ میلی گرم سفنازیدیم / کیلوگرم / دوز هر ۸ ساعت. شیرخواران ۶ ماه، کودکان و نوجوانان کمتر از ۱۸ سال: IV: ۵۰ میلی گرم سفنازیدیم/کیلوگرم/دوز هر ۸ ساعت.	–سفتازیدیم–آویاکتام برای درمان امپیریک مجاز نمی باشد. –این دارو برای بیماران مبتلا به پاتوژن های گرم منفی مقاوم رزرو می باشد. –علیه باکتری های تولید کننده کارباپنماز نوع KPC^۲ و OXA-48, ESBL-E^۲, مقاوم به کارباپنم، CRE^۳, AmpC-E^۴, سودوموناس اثر و اثرینوزا مقاوم موثر است.

^۲ Klebsiella pneumoniae carbapenemase

^۲ extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales

^۳ Carbapenem-resistant Enterobacterales

^۴ AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					حداکثر دوز: ۲۰۰۰ میلی گرم سفنازیدیم / دوز. نوجوانان ۱۸ سال: ۲۰۰۰ میلی گرم سفنازیدیم هر ۸ ساعت.	
				عفونت ادراری پیچیده (پیلونفریت یا عفونت ادراری با علائم و نشانه‌های سیستمیک) ناشی از انتروباکترال ها و سودوموناس اثر و نیاز مقاوم به کاربایتم)	<u>بزرگسالان</u> وریدی: ۲/۵ گرم هر هشت ساعت اگر نتایج کشت و حساسیت اجازه می دهد، پس از بهبود علائم، به یک رژیم خوراکی مناسب تغییر یابد. کل طول دوره درمان از ۵ تا ۱۴ روز متغیر است. در صورت بهبود علائم در ۴۸ تا ۷۲ ساعت از شروع دارو، کل دوره درمان میتواند ۵ تا ۱۰ روز باشد. <u>کودکان</u> شیرخواران کمتر از ۳ ماه: IV: ۳۰	در موارد عفونت‌های پیچیده‌ی ادراری ناشی از انتروباکترال مقاوم به کاربایتم‌ها، سفنازیدیم آویباکتام به عنوان درمان جایگزین مطرح است و تنها در صورتی که بیمار به داروهای خط اول (نیتروفورانتوئین، تری متوپریم / سولفامتوکسازول، سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین) پاسخ ندهد، قابل استفاده است.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					میلی گرم سفتازیدیم / کیلوگرم / دوز هر ۸ ساعت. شیرخواران ≤ 3 تا کمتر از ۶ ماه: ۴۰: ۴۰ IV میلی گرم سفتازیدیم / کیلوگرم / دوز هر ۸ ساعت. شیرخواران ≤ 6 ماه، کودکان و نوجوانان کمتر از ۱۸ سال: ۵۰: ۴۰ میلی گرم سفتازیدیم / kg دوز هر ۸ ساعت. حداکثر دوز: ۲۰۰۰ میلی گرم سفتازیدیم / دوز. نوجوانان ≤ 18 سال: ۲۰۰۰ میلی گرم سفتازیدیم هر ۸ ساعت.	در کودکان بالای ۲ سال میتوان دوره درمان را کوتاهتر کرد؛ به عبارتی بین ۶ تا ۱۰ روز.
				باکتری می ناشی از هر یک از عفونت های مذکور در بالا	دوز و طول دوره ی مصرف مشابه عفونتی که باکتری می از آن ناشی شده است	
				سایر عفونت های ناشی از انتروباکترالها و سودوموناس مقاوم به کاربپنم	دوز مشابه موارد فوق	

• اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...)

- کشت و تست حساسیت میکروبی
- طی اولین دوز، علائم آنافیلاکسی کنترل شود.
- عملکرد کلیه در ابتدا در همه بیماران و حداقل روزانه در بیمارانی که عملکرد کلیوی آنها تغییر می کند کنترل شود.
- توصیه ها :

تجویز داروی سفنازیدیم - آویباکتام تنها با رعایت تمامی موارد زیر امکانپذیر است:

- این دارو به صورت تجربی مجاز به تجویز نمی باشد و تنها بر اساس تست حساسیت میکروبی (آنتی بیوگرام) اندیکاسیون دارد.
- تجویز این دارو تنها برای میکروارگانیزم های گرم منفی شامل خانواده انتروباکترال و سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به کاربایم بعد از نتایج تست های تشخیص و حساسیت میکروبی و تعیین MIC یا استفاده از دیسک آنتی بیوگرام معتبر، امکان پذیر است.
- در تجویز این دارو به هشدارهای تجویز دقت شود:
- استفاده از سفنازیدیم - آویباکتام در کلیه اندیکاسیون ها به جز عفونت های پیچیده ی داخل شکمی و همچنین در عفونت ناشی از استنوتروفوموناس مالتوفیلیا به صورت مونوتراپی توصیه می شود. در اندیکاسیون مذکور، درمان ترکیبی با مترونیدازول (برای پوشش بی هوازی) توصیه می شود.
- تجویز این دارو تنها برای درمان سندرم های عفونی خارج از دستگاه ادراری که مسبب آنها میکروارگانیزم های خانواده انتروباکتریال (شامل انواع کلبسیلا و اشریشیا کلی) مقاوم به کاربایم ها (meropenem MICs ≥ 4 mcg/mL) و سودوموناس آئروژینوزا مقاوم (DTR-P. aeruginosa) مجاز میباشد.
- در موارد عفونت های پیچیده ی ادراری ناشی از سودوموناس آئروژینوزا یا انتروباکترال مقاوم به کاربایم ها، سفنازیدیم آویباکتام به عنوان درمان جایگزین مطرح است و تنها در صورتی که میکروارگانیزم عامل عفونت به داروهای خط اول (نیتروفورانتوئین، تری متوپریم / سولفامتوکسازول، سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین) پاسخ ندهد، قابل استفاده است.

- سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، تری متوپریم-سولفامتوکسازول، نیتروفرانتوئین، یا یک تک دوز از یک آمینوگلیکوزید گزینه های درمانی ارجح برای سیستمیت بدون عارضه ناشی از میکروارگانیسمهای خانواده انتروباکترال مقاوم به کاربایتم (CRE) هستند و استفاده از سفنازیدیم-اویباکتام در این موارد توصیه نشده است. همچنین فسفومایسین خوراکی در شرایط وجود میکروارگانیسم E.coli قابل استفاده است.
- سفنازیدیم-اویباکتام برای درمان عفونت های ناشی از آسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربایتم (CRAB) توصیه نمی شود و مجاز به مصرف نیست.
- در صورتیکه مکانیسم مقاومت انتروباکتریال ها به واسطه متالوبتالاکتاماز MBL باشد تجویز این آنتی بیوتیک به تنهایی موثر نیست و توصیه نمیشود. (درمان مناسب در این موارد ترکیب سفنازیدیم-اویباکتام + آرترونام میباشد)
- در درمان استنوتروفوموناس مالتوفیلیا، ترکیب سفنازیدیم-اویباکتام به تنهایی جایگاهی ندارد و در ترکیب با آرترونام تجویز می گردد.

نکات:

- دوزینگ در بزرگسالان به صورت گرم کل ترکیب سفنازیدیم/آویباکتام بیان می شود.
- دوزینگ در کودکان بر اساس جزء سفنازیدیم می باشد.
- تجویز به صورت انفوزیون وریدی ۲ ساعته می باشد. در موارد عفونت ناشی از انتروباکترال و سودوموناس ائروژینوزای مقاوم به کاربایتم انفوزیون طولانیتر ۳ ساعته توصیه می شود.
- دارو در سرم نرمال سالین، دکستروز ۵٪، رینگر لاکتات و سایر سرمهای ترکیبی قندی نمکی قابل رقیق شدن است.
- ابتدا محتویات ویال دارو با ۱۰ ml آب مقطر استریل یا سرم های فوق حل شود سپس با ۵۰-۲۵۰ ml سرم رقیق گردد.
- سمیت های عصبی شدید با سفنازیدیم گزارش شده است، از جمله لرز، کما، انسفالوپاتی، میوکلونوس، تحریک پذیری عصبی عضلانی، تشنج، ریسک این سمیت ها ممکن است در صورت وجود نارسایی کلیوی افزایش یابد. بایستی از تنظیم دوز بسته به عملکرد کلیه اطمینان حاصل شود. در صورت بروز سمیت عصبی، درمان قطع گردد.
- عفونت ثانویه: استفاده طولانی مدت ممکن است منجر به عفونت ثانویه قارچی یا باکتریایی شود، و از جمله اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل و کولیت سودوممبرانوس.
- **تنظیم دوز در نارسایی کلیوی:**
- دوزینگ برای شرایط کلیرانس کراتینین بالای ۵۰ ml/min است و در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارد.
- توجه: تخمین عملکرد کلیه به منظور تنظیم دوز دارو باید با استفاده از فرمول Cockcroft-Gault انجام شود.

- $\text{CrCl} > 50 \text{ to } < 130 \text{ ml/min}$: نیازی به تنظیم دوز نیست.
- $\text{CrCl} > 30 \text{ to } 50 \text{ ml/min}$: ۱,۲۵ گرم هر ۸ ساعت.
- $\text{CrCl} > 15 \text{ to } 30 \text{ ml/min}$: ۰,۹۴ گرم هر ۱۲ ساعت.
- $\text{CrCl} > 5 \text{ to } 15 \text{ ml/min}$: ۰,۹۴ گرم هر ۲۴ ساعت.
- $\text{CrCl} \leq 5 \text{ ml/min}$: ۰,۹۴ گرم هر ۴۸ ساعت.
- همودیالیز متناوب (سه بار در هفته): قابل دیالیز ($\sim 57\%$ سفتازیدیم؛ 55% آویباکتام: ۰.۹۴ گرم هر ۲۴ ساعت. در بیماران با باقی‌مانده حداقل عملکرد کلیه و شدت کمتر عفونت، ممکن است ۰,۹۴ گرم هر ۴۸ ساعت تجویز شود. در روزهای دیالیز پس از همودیالیز تجویز می‌شود.
- دیالیز صفاقی: ۰,۹۴ گرم هر ۲۴ ساعت.
- CRRT : ۱,۲۵ گرم هر ۸ ساعت. دوز به سرعت جریان effluent

- در نارسایی کبدی نیازی به تنظیم دوز ندارد.

استفاده در بارداری و شیردهی

- مطالعات حیوانی با سفتازیدیم، هیچ نوع اثر سمی مستقیم یا غیرمستقیمی بر روی جنین نشان نداده است. از سوی دیگر، در مطالعات حیوانی، اویباکتام اثرات سمی غیر تراتوژن نشان داده است؛ در نتیجه تجویز در بارداری، تنها در صورتی که مزایای استفاده از دارو از ریسک احتمالی آن بیشتر باشد، قابل انجام است.
- سفتازیدیم در شیر مادر به مقدار اندک ترشح می‌شود ولی ترشح اویباکتام در شیر شناخته شده نیست. لزوم درمان مادر با سفتازیدیم-اویباکتام و قطع شیردهی یا عدم انجام درمان و ادامه‌ی شیردهی، بر حسب شرایط سنجیده می‌شود.

• منابع:

- Ceftazidime and avibactam Drug information, UpToDate 2023
- Ceftazidime and avibactam, **Sanford** Guide to Antimicrobial Therapy 2023
- Zavicefta Summary of Product Characteristics, Last revised: January 2023

- Tamma, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections