

전문의약품

**자비세프타® 주 2 g/0.5 g (세프트아지딴/아비박탐)**

**Zavicefta® Injection 2 g/0.5 g (Ceftazidime/avibactam)**

**[원료약품의 분량]**

1 바이알(3106.1 mg) 중,

유효성분: 세프트아지딴수화물-건조탄산나트륨 (EP) .....2562.6 mg

(세프트아지딴으로서 2000 mg)

아비박탐 나트륨 (별규) .....543.5 mg

(아비박탐으로서 500 mg)

**[성상]**

흰색 내지 연한 노란색의 분말이 투명한 바이알에 든 주사제

**[효능·효과]**

**1. 적응증**

- 성인 및 생후 3 개월 이상 소아 환자에서 복잡성 복강내 감염(cIAI) 치료(메트로니다졸과 병용 가능)
- 성인 및 생후 3 개월 이상 소아 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염(cUTI) 치료
- 18 세 이상 성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP) 치료

**2. 유효균종**

- 복잡성 복강내 감염: 그람-음성균:

*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- 복잡성 요로감염: 그람-음성균:

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴: 그람-음성균:

*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*.

내성균의 발현을 줄이고 이 약과 다른 항생제의 효과를 유지하기 위해, 이 약은 유효 균종에 의한 감염임이 확인되거나 또는 유효 균종에 의한 것이라고 의심되는 감염 시에만 사용한다. 배양이나 감수성 정보가 있다면 항생제 치료의 선택 및 변경에 참고해야 한다. 정보가 없는 경우라면, 항생제의 경험적 선택을 위해 역학자료 또는 감수성 패턴을 참고할 수 있다.

## [용법·용량]

### 1. 투여용량

- 1) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50 mL/min 을 초과하는 성인에 대한 용량

표 1 은 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 을 초과하는 성인에서의 정맥투여 권장 용량이다.

**[표 1] 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min<sup>1</sup> 을 초과하는 성인에서의 투여 권장 용량**

| 감염종류                               | 세프트리지덤/아비박탐의 투여용량 | 투여간격        | 주입시간 | 치료기간                |
|------------------------------------|-------------------|-------------|------|---------------------|
| 복잡성 복강내 감염 <sup>2,3</sup>          | 2 g/0.5 g         | 매<br>8 시간마다 | 2 시간 | 5-14 일              |
| 신우신염을 포함한<br>복잡성 요로감염 <sup>3</sup> | 2 g/0.5 g         | 매<br>8 시간마다 | 2 시간 | 5-14 일 <sup>4</sup> |
| 원내폐렴/인공호흡기관<br>련 폐렴 <sup>3</sup>   | 2 g/0.5 g         | 매<br>8 시간마다 | 2 시간 | 7-14 일              |

<sup>1</sup> Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

최초품목허가일: 2022.12.22

최종변경허가일: 2023.01.31

<sup>2</sup> 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용

<sup>3</sup> 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용

<sup>4</sup> 전체 치료 기간에는 이 약 정맥투여 후에 적절한 경구 요법이 포함될 수 있다.

2) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 을 초과하는 소아 환자에서의 용량

표 2 는 추정 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 을 초과하는 소아 환자에게 권장되는 정맥투여 용량이다.

**[표 2] 추정 크레아티닌 청소율<sup>1</sup> 이 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 을 초과하는 소아 환자의 권장 용량**

| 감염종류                                            | 연령군                                     | 세프타지딤/아비박탐의<br>투여용량                       | 투여간격        | 주입시간 | 치료기간                                                           |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------|------|----------------------------------------------------------------|
| 복잡성 복강내<br>감염 <sup>2,3</sup>                    | 생후<br>6 개월 -<br>18 세 미만                 | 50 mg/kg/ 12.5 mg/kg -<br>최대 2 g/0.5 g 까지 | 매<br>8 시간마다 | 2 시간 | 복잡성 복강내 감염:<br>5-14 일<br><br>복잡성 요로감염 <sup>4</sup> :<br>5-14 일 |
| 또는<br><br>신우신염을<br>포함한 복잡성<br>요로감염 <sup>3</sup> | 생후<br>3 개월 -<br>6 개월<br>미만 <sup>5</sup> | 40 mg/kg/10 mg/kg                         |             |      |                                                                |

<sup>1</sup> Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

<sup>2</sup> 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용

<sup>3</sup> 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용

<sup>4</sup> 전체 치료기간에는 이 약 정맥투여 후, 적절한 경구투여 요법이 포함될 수 있다.

<sup>5</sup> 생후 3 개월 - 6 개월 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이다.

## 2. 신장에

경증 신장애 환자(추정 CrCL: 50 초과 - 80 mL/min 이하)에서 용량 조절은 필요하지 않다.

표 3 은 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 성인에 대한 권장 용량조절 용량이다.

1) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 성인에서의 투여용량

**[표 3] 추정 크레아티닌 청소율<sup>1</sup> 이 50 mL/min 이하인 성인에서의 투여 권장 용량**

| 연령군 | 추정 CrCL<br>(mL/min)                     | 세프타지딤/아비박탐의<br>투여용량 <sup>2</sup> | 투여간격      | 주입시간 |
|-----|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------|------|
| 성인  | 31-50                                   | 0.75 g/0.1875 g                  | 매 8 시간마다  | 2 시간 |
|     | 16-30                                   |                                  | 매 12 시간마다 |      |
|     | 6-15                                    |                                  | 매 24 시간마다 |      |
|     | 혈액투석 <sup>3</sup> 을 포함한<br>말기신장질환(ESRD) |                                  | 매 48 시간마다 |      |

최초품목허가일: 2022.12.22

최종변경허가일: 2023.01.31

<sup>1</sup> Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

<sup>2</sup> 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.

<sup>3</sup> 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석에 의해 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석을 완료한 후 이 약을 투여해야 한다.

표 4 및 표 5 는 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이하인 소아환자에 대한 연령군별 조절 권장 용량이다.

2) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이하인 2 세이상 소아 환자에서의 투여용량

**[표 4] 추정 크레아티닌 청소율<sup>1</sup> 이 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이하인 소아 환자의 권장 용량**

| 연령군                    | 추정 크레아티닌<br>청소율<br>(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 세프타지딤/아비박탐의<br>투여용량 <sup>2</sup>                    | 투여간격      | 주입시간 |
|------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|------|
| 2 세 - 18 세<br>미만 소아 환자 | 31-50                                            | 25 mg/kg/ 6.25 mg/kg 부터<br>최대<br>1 g/0.25 g         | 매 8 시간마다  | 2 시간 |
|                        | 16-30                                            | 18.75 mg/kg/ 4.75 mg/kg 부터<br>최대<br>0.75 g/0.1875 g | 매 12 시간마다 |      |
|                        | 6-15                                             |                                                     | 매 24 시간마다 |      |
|                        | 혈액투석 <sup>3</sup> 을 포함한<br>말기신장질환                |                                                     | 매 48 시간마다 |      |

<sup>1</sup> Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

<sup>2</sup> 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.

<sup>3</sup> 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석으로 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석 완료 후 이 약을 투여해야 한다.

3) 크레아티닌 청소율(CrCl)이 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 2 세미만 소아환자의 권장 용량에 대한 정보는 충분하지 않다.

### 3. 간장애

간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

### 4. 투여 방법

정맥주사용.

이 약 적절한 주입용량을 120 분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다.

이 약 투여 전, 약의 재구성과 희석은 '10. 적용상의 주의'를 참조한다.

## [사용상의 주의사항]

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자
- 2) 세팔로스포린계열의 항생제에 과민반응이 있는 환자
- 3) 다른 유형의 베타락탐계열의 항생제(예: 페니실린, 모노박탐 또는 카바페넴)에 중증의 과민반응(예: ана필락시스 반응, 중증의 피부반응)이 있는 환자

### 2. 이상반응

#### 1) 안전성 프로파일 요약

총 7건의 제 2상 및 제 3상 임상시험에서, 2,024 명의 성인에 이 약(세프타지딤/아비박탐)이 투여되었다. 이 약 투여환자의  $\geq 5\%$ 에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 직접 콕스검사 (Coombs direct test) 양성, 구역 및 설사였다. 구역과 설사는 대체로 경증 또는 중등도였다.

#### 2) 이상반응 표

아래의 이상반응은 세프타지딤의 단독투여에서 보고되었거나, 이 약에 대한 제 2상 및 제 3상 시험에서 확인되었다. 이상반응은 빈도 및 기관계로 분류되었다.

빈도분류에는 이상반응과/또는 임상적으로 유의미할 수 있는 검사치 이상이 포함되었다.

[표 5] 기관계별 이상반응의 빈도

| 기관계      | 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ) | 흔하게 ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) | 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ )  | 매우 드물게 ( $< 1/10,000$ ) | 빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음) |
|----------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 감염       |                        | 칸디다증(외음부 칸디다증 및 구강 칸디다증 포함)   | Clostridioides difficile 대장염, 위막성대장염 |                         |                         |
| 혈액 및 림프계 | 직접 콕스 검사 양성            | 호산구증가증, 혈소판증가증, 혈소판감소증,       | 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 림프구 증가증            |                         | 무과립구증, 용혈성 빈혈           |
| 면역계      |                        |                               |                                      |                         | 아나필락시스 반응               |

| 기관계           | 매우 혼하게<br>( $\geq 1/10$ ) | 혼하게<br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ )                                                                                               | 혼하지 않게<br>( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ )  | 매우 드물게<br>( $< 1/10,000$ ) | 빈도불명<br>(기존의 자료로<br>평가할 수 없음)                                                                     |
|---------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 신경계           |                           | 두통,<br>어지러움                                                                                                                    | 지각이상                                    |                            |                                                                                                   |
| 위장관           |                           | 설사,<br>복통,<br>구역,<br>구토                                                                                                        | 미각 이상                                   |                            |                                                                                                   |
| 간담도           |                           | 알라니아미노전이<br>효소(ALT) 증가,<br>아스파르테이트아<br>미노전이효소(AST)<br>증가,<br>혈중 알칼리<br>인산분해효소 증가,<br>감마글루타밀전이<br>효소 증가,<br>혈중<br>젖산탈수소효소<br>증가 |                                         |                            | 황달                                                                                                |
| 피부 및<br>피하조직  |                           | 반구진발진,<br>두드러기,<br>가려움                                                                                                         |                                         |                            | 독성표피괴사용<br>해,<br>스티븐스-<br>존슨증후군,<br>다형홍반,<br>혈관부종,<br>호산구 증가증과<br>전신증상을<br>동반한<br>약물반응(DRES<br>S) |
| 신장 및<br>비뇨기계  |                           |                                                                                                                                | 혈중 크레아티닌<br>증가,<br>혈중 요소 증가,<br>급성 신장손상 | 요세관 간질<br>신장염              |                                                                                                   |
| 전신 및<br>투여 부위 |                           | 주입부위 혈전증,<br>주입부위 정맥염,<br>발열                                                                                                   |                                         |                            |                                                                                                   |

### 3) 소아 모집단

소아 환자에서의 안전성 평가는 복잡성 복강내 감염 환자 61명(3세 - 18세 미만)과 복잡성  
요로감염 환자 67명에게 이 약을 투여한 2건의 임상시험 안전성자료를 근거로 했다.  
전체적으로, 이 소아 환자 128명의 안전성 프로파일은 복잡성 복강내 감염 및 복잡성  
요로감염 성인 모집단과 유사했다.

### 3. 일반적 주의

#### 1) 과민반응

중증의 때로는 치명적인 과민반응이 나타날 수 있다. 과민반응이 나타난 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 응급 조치를 시행한다.

이 약의 투여를 시작하기 전, 환자에게 세프트지딤, 다른 세팔로스포린 또는 다른 베타락탐계 항생제에 과민반응의 병력이 있었는지 확인해야 한다. 페니실린, 모노박탐 또는 카바페넴에 중증이 아니었던 과민반응 병력이 있는 환자에서도 이 약 투여시 주의가 요구된다.

#### 2) *Clostridioides difficile*에 의한 설사

이 약 투여 후 *Clostridioides difficile*에 의한 설사(CDAD)가 보고되었으며, CDAD의 증상은 경증에서 생명을 위협하는 정도까지 다양하다. 따라서, 이 약 투여 중 또는 투여 후, 설사가 발생하는 환자들에게 이 진단을 고려해야 한다. 이러한 경우, 이 약 투여를 중단하고, *Clostridioides difficile*에 대한 치료를 고려해야 한다. 장의 연동운동 억제제는 투여하지 않는다.

#### 3) 신기능 장애

세프트지딤과 아비박탐은 신장으로 배설되므로, 신기능장애 정도에 따라 투여용량을 감량한다(용법·용량 참조). 신기능 장애 환자에서 세프트지딤 투여량을 감소시키지 않을 경우, 떨림, 간대성근경련, 비경련성 간질지속상태, 경련, 뇌병증 및 혼수를 포함한 신경학적 후유증이 때때로 보고되었다.

신기능 장애가 있는 환자에서 추정 크레아티닌 청소율의 면밀한 모니터링이 권장된다. 일부 환자에서, 혈청 크레아티닌에서 추정한 크레아티닌 청소율은 특히 감염 치료단계의 초기에 빠르게 변할 수 있다.

#### 4) 신독성

아미노글리코사이드계 약물이나 강력한 이뇨제(예: 푸로세미드)와 같은 신독성 약물과 고용량 세팔로스포린계 약물의 병용투여는 신기능을 악화시킬 수 있다.

#### 5) 직접 항글로불린 검사(DAGT 또는 콤스 검사) 혈청전환 및 용혈성 빈혈의 잠재적 위험성

이 약 사용으로 직접 항글로불린 검사(DAGT 또는 콤스검사) 양성이 발생할 수 있고, 이는 혈액 교차시험의 간섭 및/또는 약물-유발 면역 용혈성빈혈을 유발할 수 있다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 직접 항글로불린 검사 혈청전환이 매우 흔하게 나타났지만(전체 제3상 임상시험 중 베이스라인에서 콤스검사 음성이었고, 이후 최소 1번이상의 후속검사를 받은 환자에서 혈청전환 추정 범위는 3.2%-20.8%였다). 투여 중 직접 항글로불린 검사에서 양성이었던 환자들에서 용혈의 증거는 없었다. 하지만 이 약 투여와 관련하여 용혈성 빈혈이 발생할 수 있는 가능성은 배제할 수 없다. 이 약 투여 중 또는 투여 후 빈혈을 경험한 환자들은 이러한 가능성에 대해 조사되어야 한다.

#### 6) 임상자료의 제한점

복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로감염, 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴환자를 대상으로 이 약의 임상적 안전성 유효성시험이 수행되었다.

##### (1) 성인의 복잡성 복강내 감염

복잡성 복강내 감염 환자에 대한 2건의 임상시험에서 가장 흔하게 진단된 것은 (약 42%)은 충수 천공이나 충수주위 농양이었다. 대략 환자의 87%에서 APACHE II 점수가 10 이하였으며, 환자의 4%는 베이스라인에서 균혈증이 있었다. 이 약과 메트로니다졸을 병용한 환자의 2.1% (18/857명)과 메로페넴을 투여받은 환자의 1.4% (12/863명)에서 사망이 발생했다.

베이스라인 크레아티닌 청소율이 30 mL/min-50 mL/min인 하위집단 중, 이 약과 메트로니다졸을 병용한 환자의 16.7% (9/54명)과 메로페넴을 투여받은 환자의 6.8% (4/59명)에서 사망이 발생했다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min - 50mL/min인 환자들은 이 약을 권장 투여량보다 적은 양으로 투여받았다.

##### (2) 성인의 복잡성 요로감염

복잡성 요로감염 환자를 대상으로 한 2건의 임상시험에서 381/1091명(34.9%)의 환자들은 신우신염이 없는 복잡성 요로감염 환자로 등록된 반면, 710명(65.1%)이 급성 신우신염(mMITT 모집단)이 있는 환자로 등록되었다. 베이스라인에서 복잡성 요로감염환자들 중 총 81명(7.4%)은 균혈증이 있었다.

### (3) 성인의 원내폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)

원내폐렴 환자에 대한 단일 시험에서, 베이스라인에서 280/808명(34.7%)이 인공호흡기 관련 폐렴이 있었고 40/808명(5%)은 균혈증이 있었다.

### 7) 세프트리지덤/아비박탐의 활성화 범위

세프트리지덤은 주요 그람-양성균과 혐기성균에 대한 활성화도가 거의 없거나 없다. 이러한 병원균이 감염과정의 원인이거나, 원인으로 의심되는 경우 추가의 항균제를 사용해야 한다.

아비박탐의 억제 범위에는 세프트리지덤을 비활성화시키는 여러효소(Ambler A등급 및 C등급 베타-락탐아제를 포함)가 포함된다. 아비박탐은 B등급 효소(메탈로-베타-락탐아제)를 억제하지 않으며, 여러 D등급 효소를 억제할 수 없다.

### 8) 비감수성 균

장기간 투여는 비감수성 균(예: 장구균, 진균)의 과도증식을 유발할 수 있으며, 이 경우 약물투여의 중단 및 다른 적절한 조치가 필요할 수 있다.

### 9) 나트륨 식이조절

이 약은 1바이알당 약 146 mg의 나트륨이 함유되어 있으며, 이는 WHO가 권장하는 성인 1일 권장 최대섭취량(RDI) 2 g의 7.3%에 해당한다.

이 약의 1일 최대 투여량은 WHO가 권장하는 나트륨 1일 최대섭취량의 22%에 해당한다. 이 약은 나트륨 함량이 높은 것으로 간주되며, 이는 나트륨 식이조절을 하는 환자에게 이 약을 투여시 고려되어야 한다.

이 약은 나트륨 함유 용액으로 희석될 수 있으며, 이는 환자에게 투여될 모든 출처의 총 나트륨과 관련하여 고려되어야 한다.

### 10) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

이 약 투여 후 운전 및 기계사용 능력에 영향을 미칠 수 있는 이상반응(예: 어지러움)이 나타날 수 있다.

## 4. 상호작용

- 1) 생체외(*in vitro*)에서 아비박탐은 혈액 분획으로부터 아비박탐의 능동 흡수에 기여할 수 있고, 그 배설에 영향을 미치는 OAT1 및 OAT3 전달체의 기질이다. 프로베네시드(강력한 OAT 억제제)는 *in vitro*에서 이러한 흡수를 56%에서 70%까지 억제하며, 따라서 아비박탐의 배설양상을 변경할 가능성이 있다. 아비박탐과 프로베네시드의 임상 상호작용 시험이 수행되지 않았기 때문에, 아비박탐과 프로베네시드의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 2) 아비박탐은 *in vitro*에서 시토크롬 P450 효소의 유의한 억제를 보이지 않았다. *In vitro*의 임상적으로 유의한 농도에서 아비박탐과 세프타지딴은 시토크롬 P450 유도를 보이지 않았다. 아비박탐과 세프타지딴은 임상적으로 유의한 노출 범위에서 주요 신장 또는 간 수송체를 억제하지 않으며, 따라서 이러한 기전을 통한 상호작용 가능성은 낮을 것으로 여겨진다.
- 3) 임상자료에서 세프타지딴과 아비박탐간의 상호작용 및 세프타지딴/아비박탐과 메트로니다졸의 상호작용은 없는 것으로 입증되었다.
- 4) 기타 상호작용  
아미노글리코사이드계 약물이나 강력한 이뇨제(예: 푸로세미드)와 같은 신독성 약물과 고용량 세팔로스포린계 약물의 병용투여는 신기능을 악화시킬 수 있다.
- 5) 클로람페니콜은 *in vitro*에서 세프타지딴 및 기타 세팔로스포린계 약물과 길항작용이 있다. 이의 임상적 연관성은 알려져 있지 않지만, 생체내(*in vivo*)에서 길항작용 가능성이 있으므로 이러한 약물과의 병용은 피해야 한다.

## 5. 임부, 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

세프타지딴에 대한 동물시험에서는 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접 또는 간접적으로 유해한 영향이 없었다. 아비박탐에 대한 동물 시험에서 생식독성이 나타났으나, 기형발생에 영향을 준다는 증거는 없다.

이 약의 임부 사용에 대한 임상자료는 제한적이며 안전성이 확립되지 않았다.

이 약은 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 사용해야 한다.

## 2) 수유부

세프타지딤은 소량이 사람 모유로 이행된다. 아비박탐이 사람 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 신생아/유아에 대한 위험성은 배제할 수 없다. 유아에서 모유수유의 유익성과 모체에서 치료적 유익성을 고려하여, 수유중단 또는 이 약 투여중단을 결정해야 한다.

## 3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 세프타지딤에 대한 동물시험 자료는 없다. 아비박탐의 동물시험자료에서 수태능에 유해한 영향은 보이지 않았다.

## 6. 소아에 대한 투여

- 1) 생후 3개월 미만의 복잡성 복강내 감염(cIAI) 및 복잡성 요로감염(cUTI) 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 자료가 없다. 특히 생후 3개월 - 12개월 미만 소아환자에게 과량 투여의 잠재적 위험이 있다. 투여 용량을 계산할 때 주의해야 한다.
- 2) 18세 미만의 HABP/VABP 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 7. 고령자에 대한 투여

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 다음과 같은 점에 주의하여 용량 및 투여간격에 주의하는 등 환자의 상태를 관찰하고 신중히 투여한다.

- 1) 일반적으로 생리기능이 저하되어 있어 이상반응이 발현하기 쉽다.
- 2) 비타민 K 결핍으로 출혈경향이 나타날 수 있다.

## 8. 임상 검사치에의 영향

- 1) 세프타지딤은 당뇨 검출을 위한 구리환원법(베네딕트, 펠링, 클리니테스트)을 간섭하여 위 양성결과로 이어질 수 있다. 세프타지딤은 효소기반 당뇨검사에 영향을 주지 않는다.
- 2) 직접 항글로불린 검사(DAGT 또는 콤스 검사) 양성이 나타날 수 있으므로 주의한다.

## 9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여는 세프타지딤 성분으로 인해 뇌병증, 경련 및 혼수를 포함한 신경학적 후유증으로 이어질 수 있다.

세프타지딤의 혈청치는 혈액투석이나 복막투석으로 감소될 수 있다. 4 시간의 혈액투석 동안 아비박탐 용량의 55%가 제거되었다.

## 10. 적용상의 주의

- 1) 분말은 반드시 주사용수를 사용하여 재구성하며, 재구성 후 용액은 사용 직전에 희석해야 한다. 재구성된 용액은 옅은 황색이며 입자가 없다.
- 2) 이 약(세프타지딤/아비박탐)은 복합제로, 각 바이알당 고정된 4:1의 비율로 세프타지딤 2 g과 아비박탐 0.5 g을 함유한다. 권장 투여량은 세프타지딤 성분만을 기준으로 한다.
- 3) 용액의 조제 및 투여는 표준 무균조작법으로 한다.

용량은 적절한 크기의 주입백 또는 주입 주사기로 준비할 수 있다.

비경구용 의약품은 투여 전에 미립자 물질에 대해 육안으로 검사해야 한다.

재구성의 시작과 정맥내 점적투여 준비 완료까지의 총 시간은 30 분을 넘지 않아야 한다.

<주입백 또는 주입 주사기에 성인 및 소아 용량을 준비하는 방법>

참고: 다음 과정은 세프타지딤 최종농도가 8-40 mg/mL 인 주입용액을 준비하는 단계를 설명한다. 생후 3 개월 - 12 개월의 소아환자를 위한 20 mg/mL 농도(대부분의 경우에 충분)를 준비하는 자세한 단계도 제공된다.

(1) 재구성된 용액(167.3 mg/mL 의 세프타지딤) 준비:

가. 바이알 마개를 통해 주사기 바늘을 삽입하고 주사용수 10 mL 를 주입한다.

나. 바늘을 빼고 용액이 투명해질 때까지 바이알을 흔든다.

다. 약물이 모두 용해된 후 내부압력을 완화하기 위해 바이알 마개를 통해 가스제거 바늘을 삽입한다(이는 제품을 무균상태로 유지하는데 중요하다).

(2) 주입을 위한 최종 용액을 준비(최종 농도는 8-40 mg/mL 의 세프타지딤이어야 함):

가. 주입백: 적절하게 계산된 재구성 용액의 부피를 다음의 성분이 함유된 주입백에 옮겨서, 재구성된 용액을 추가로 희석한다. 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액, 포도당 50 mg/mL(5%) 주사용액, 염화나트륨 4.5 mg/mL 과 포도당 25 mg/mL 주사용액(0.45% 염화나트륨 및 2.5% 포도당) 또는 링거젯산용액(Lactated Ringer's solution).

나. 주입 주사기: 적절하게 계산된 부피의 재구성된 용액을 옮겨서, 적당량의 희석용액(염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액 또는 포도당 50 mg/mL(5%) 주사용액)으로 재구성 용액을 추가로 희석한다.

아래 표 6 을 참조한다.

**[표 6] 주입백 또는 주입 주사기에 이 약의 성인 및 소아 용량 준비**

| 이 약 용량<br>(세프타지딤) <sup>1</sup> | 재구성된 바이알에서 취하는<br>용량                                                | 주입백에서 희석 후 최종<br>용량                                                         | 주입 주사기의 최종<br>용량                                                                  |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2 g                            | 전체 용량 (약 12mL)                                                      | 50mL-250mL                                                                  | 50mL                                                                              |
| 1 g                            | 6mL                                                                 | 25mL-125mL                                                                  | 25mL-50mL                                                                         |
| 0.75 g                         | 4.5mL                                                               | 19mL-93mL                                                                   | 19mL-50mL                                                                         |
| 기타 모든 용량                       | 필요 투여량으로 계산된<br>용량(mL):<br><br>용량 (세프타지딤 mg) ÷<br>세프타지딤 167.3 mg/mL | 용량(mL)은 사용 가능한<br>주입백 크기와 선호 최종<br>농도에 따라 다름<br>(세프타지딤 8-40 mg/mL<br>이어야 함) | 용량(mL)은 사용<br>가능한 주입 주사기<br>크기와 선호 최종<br>농도에 따라 다름<br>(세프타지딤 8-40<br>mg/mL 이어야 함) |

<sup>1</sup> 세프타지딤 성분만 고려

생후 3-12 개월 소아 환자에 이 약을 주입 주사기에 준비:

참고: 다음 절차는 20 mg/mL 의 세프타지딤 최종 농도 주입용액을 준비하는 단계를 설명한다(대부분의 경우에서 충분). 대체 농도가 준비될 수 있지만, 세프타지딤의 최종 농도 범위는 8-40 mg/mL 이어야 한다.

(1) 재구성된 용액 준비(세프타지딤 167.3 mg/mL):

가. 바이알 마개를 통해 주사기 바늘을 삽입하고 주사용수 10mL 를 주입한다.

나. 바늘을 빼고 용액이 투명해질 때까지 바이알을 흔든다.

다. 약물이 모두 용해된 후 내부압력을 완화하기 위해 바이알 마개를 통해 가스제거 바늘을 삽입한다(이는 제품을 무균상태로 유지하는데 중요하다).

(2) 세프타지딴 최종 농도가 20 mg/mL 가 되도록 최종 주입용액을 준비:

가. 적절하게 계산된 부피의 재구성 용액을 주입 주사기로 옮겨서 적당량의 희석제(염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액 또는 포도당 50 mg/mL(5%) 주사용액)로 추가로 희석시킨다.

나. 아래의 표 7, 8 또는 9 를 참조하여 계산을 확인한다. 적절한 크기의 주사기에 표시된 가장 가까운 눈금으로 반올림해야 할 수 있으므로, 명시된 값은 근사치이다. 이 표에는 모든 가능한 용량을 포함하지 않지만 계산을 확인하기 위한 대략적인 부피 추정에 활용할 수 있다.

**[표 7] 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 을 초과하는 생후 3-12 개월 소아 환자에 대한 이 약(최종 농도 세프타지딴 20 mg/mL)의 준비**

| 연령 및 이 약<br>용량(mg/kg) <sup>1</sup>          | 체중(kg) | 용량<br>(세프타지딴 mg) | 바이알에서 취하는<br>재구성된 용액 용량<br>(mL) | 혼합을 위해 추가할<br>희석용액 용량(mL) |
|---------------------------------------------|--------|------------------|---------------------------------|---------------------------|
| 생후 6 개월-12 개월<br><br>50 mg/kg<br>세프타지딴      | 5      | 250              | 1.5                             | 11                        |
|                                             | 6      | 300              | 1.8                             | 13                        |
|                                             | 7      | 350              | 2.1                             | 15                        |
|                                             | 8      | 400              | 2.4                             | 18                        |
|                                             | 9      | 450              | 2.7                             | 20                        |
|                                             | 10     | 500              | 3                               | 22                        |
|                                             | 11     | 550              | 3.3                             | 24                        |
|                                             | 12     | 600              | 3.6                             | 27                        |
| 생후 3 개월-6 개월<br>미만<br><br>40 mg/kg<br>세프타지딴 | 4      | 160              | 1                               | 7.4                       |
|                                             | 5      | 200              | 1.2                             | 8.8                       |
|                                             | 6      | 240              | 1.4                             | 10                        |
|                                             | 7      | 280              | 1.7                             | 13                        |
|                                             | 8      | 320              | 1.9                             | 14                        |
|                                             | 9      | 360              | 2.2                             | 16                        |
|                                             | 10     | 400              | 2.4                             | 18                        |

<sup>1</sup> 세프타지딴 성분만 고려

**[표 8] 크레아티닌 청소율(CrCL)이 31-50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 인 생후 3-12 개월 소아 환자에 대한 이 약(최종 농도 세프타지딴 20 mg/mL)의 준비**

| 연령 및 이 약<br>용량(mg/kg) <sup>1</sup> | 체중(kg) | 용량<br>(세프타지딴 mg) | 바이알에서 취하는<br>재구성된 용액<br>용량(mL) | 혼합을 위해 추가할<br>희석용액 용량(mL) |
|------------------------------------|--------|------------------|--------------------------------|---------------------------|
| 생후 6 개월-12 개월                      | 5      | 125              | 0.75                           | 5.5                       |

최초품목허가일: 2022.12.22

최종변경허가일: 2023.01.31

|                                             |    |     |      |     |
|---------------------------------------------|----|-----|------|-----|
| 25 mg/kg<br>세프타지딤                           | 6  | 150 | 0.9  | 6.6 |
|                                             | 7  | 175 | 1    | 7.4 |
|                                             | 8  | 200 | 1.2  | 8.8 |
|                                             | 9  | 225 | 1.3  | 9.6 |
|                                             | 10 | 250 | 1.5  | 11  |
|                                             | 11 | 275 | 1.6  | 12  |
|                                             | 12 | 300 | 1.8  | 13  |
| 생후 3 개월-<br>6 개월 미만<br><br>20mg/kg<br>세프타지딤 | 4  | 80  | 0.48 | 3.5 |
|                                             | 5  | 100 | 0.6  | 4.4 |
|                                             | 6  | 120 | 0.72 | 5.3 |
|                                             | 7  | 140 | 0.84 | 6.2 |
|                                             | 8  | 160 | 1    | 7.4 |
|                                             | 9  | 180 | 1.1  | 8.1 |
|                                             | 10 | 200 | 1.2  | 8.8 |

<sup>1</sup> 세프타지딤 성분만 고려

**[표 9] 크레아티닌 청소율(CrCL)이 16-30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 인 생후 3-12 개월 소아 환자에 대한 이 약 (최종 농도 세프타지딤 20 mg/mL)의 준비**

| 연령 및 이 약<br>용량(mg/kg) <sup>1</sup>            | 체중(kg) | 용량<br>(세프타지딤 mg) | 바이알에서 취하는<br>재구성된 용액 용량<br>(mL) | 혼합을 위해 추가할<br>희석용액 용량(mL) |
|-----------------------------------------------|--------|------------------|---------------------------------|---------------------------|
| 생후 6 개월-<br>12 개월<br><br>18.75 mg/kg<br>세프타지딤 | 5      | 93.75            | 0.56                            | 4.1                       |
|                                               | 6      | 112.5            | 0.67                            | 4.9                       |
|                                               | 7      | 131.25           | 0.78                            | 5.7                       |
|                                               | 8      | 150              | 0.9                             | 6.6                       |
|                                               | 9      | 168.75           | 1                               | 7.4                       |
|                                               | 10     | 187.5            | 1.1                             | 8.1                       |
|                                               | 11     | 206.25           | 1.2                             | 8.8                       |
|                                               | 12     | 225              | 1.3                             | 9.6                       |
| 생후 3 개월-<br>6 개월 미만<br><br>15 mg/kg<br>세프타지딤  | 4      | 60               | 0.36                            | 2.7                       |
|                                               | 5      | 75               | 0.45                            | 3.3                       |
|                                               | 6      | 90               | 0.54                            | 4                         |
|                                               | 7      | 105              | 0.63                            | 4.6                       |
|                                               | 8      | 120              | 0.72                            | 5.3                       |
|                                               | 9      | 135              | 0.81                            | 6                         |
|                                               | 10     | 150              | 0.9                             | 6.6                       |

<sup>1</sup> 세프타지딤 성분만 고려

4) 배합금지: 이 약과 다른 의약품의 적합성은 확립되지 않았다. 이 약은 다른 의약품이 함유된 용액과 혼합하거나 물리적으로 추가해서는 안 된다.

이 약은 위에서 명시된 경우를 제외한 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 재구성 후: 재구성된 바이알은 즉시 사용해야 한다.
- 4) 희석 후:

### (1) 주입백

화학적, 물리적 사용 안정성은(맨 처음 바이알 마개를 뚫은 시점부터) 2°C-8°C 에서 12 시간까지, 이후 25°C 이하에서 4 시간까지 입증되었다.

미생물학적인 측면에서 보면, 이 약은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 사용 전 보관시간 및 보관상태는 사용자의 책임이며, 통제되고 검증된 무균상태에서 재구성/희석이 이루어지지 않는다면 일반적으로 2°C-8°C 에서 12 시간 이하이다.

### (2) 주입 주사기

화학적 및 물리적 사용 안전성은(맨 처음 바이알 마개를 뚫은 시점부터) 15°C-25°C 실온에서 최대 6 시간까지 입증되었다.

미생물학적인 측면에서 볼 때, 통제되고 검증된 무균상태에서 재구성/희석이 이루어지지 않는다면 이 약은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 사용 전 보관시간 및 보관상태는 사용자의 책임이며 15°C-25°C 실온에서 6 시간을 초과해서는 안 된다.

- 5) 각 바이알은 1 회용이다.
- 6) 미사용 의약품이나 폐기물은 국내요건에 따라 폐기되어야 한다.

## 12. 의료 전문가를 위한 정보

- 1) 약력학적 특성

### (1) 작용 기전

세프트리지딤은 페니실린 결합 단백질(PBP)에 결합한 후, 박테리아 펩티도글리칸 세포벽의 합성을 억제하는데, 이것은 박테리아 세포용해 및 세포사로 이어진다. 아비박탐은 가수분해에 안정적인 효소로 공유결합 부가물을 형성하여 작용하는 비 베타-락탐, 베타-락탐아제의 억제제이다. 이것은 Ambler A등급 및 C등급 베타-락탐아제와 일부 D등급 효소(광범위 베타-락탐아제(ESBL), KPC 및 OXA-48 카바페넴분해효소, AmpC 효소를 포함)를 억제한다. 아비박탐은 B등급 효소(메탈로-베타-락탐아제)를 억제하지 않으며, 여러 D등급 효소를 억제할 수 없다.

### (2) 내성

세프트리지딤/아비박탐에 잠재적으로 영향을 줄 수 있는 박테리아 내성기전에는 변이 및 획득 페니실린결합 단백질, 세프트리지딤 또는 아비박탐의 외막투과성 감소, 세프트리지딤 또는 아비박탐의 능동유출, 그리고 아비박탐에 의한 억제에 불응성이고 세프트리지딤을 가수 분해할 수 있는 베타-락탐아제 효소를 포함한다.

### (3) 기타 항균제와 병용시 항균 작용

세프트리지딤/아비박탐과 메트로니다졸, 토브라마이신, 레보플록사신, 반코마이신, 리네졸리드, 콜리스틴 및 타이제사이클린에 대한 *in vitro* 약물 병용투여 시험에서 어떠한 상승작용이나 길항작용도 입증되지 않았다.

### (4) 감수성 시험 breakpoint

유럽위원회의 항균제감수성검사(EUCAST)에 따른 세프트리지딤/아비박탐에 대한 최저억제농도(MIC) breakpoint는 다음과 같다.

| 균                                     | 감수성       | 내성        |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| 장내세균 ( <i>Enterobacteriales</i> )     | 8 mg/L 이하 | 8 mg/L 초과 |
| 녹농균 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) | 8 mg/L 이하 | 8 mg/L 초과 |

### (5) 항균 활성

*In vitro*에서 세프트리지딤/아비박탐에 감수성이 있는 병원균들에 대해, 임상시험을 통해 그 효과가 입증되었다.

- 복잡성 복강내 감염: 그람-음성균:

*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- 복잡성 요로감염: 그람-음성균:

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴: 그람-음성균:

*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*.

*In vitro* 시험은 획득된 내성기전이 없을 경우, 이 약이 아래의 병원균들에 감수성이 있음을 시사하지만, 이 약에 승인된 효능·효과와 관련된 아래의 병원균들에 대한 임상적 효능은 확립되지 않았다.

- 그람음성균:

*Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

*In vitro* 자료에서 다음의 병원균들은 이 약에 감수성이 없는 것으로 나타난다.

*Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and methicillin-resistant), *Anaerobes*, *Enterococcus spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*.

## (6) 약물동태학/약물동력학적 관계

특정 병원균에 대한 세프트리지딤의 항균 활성은 투여간격 전반적으로 세프트리지딤/아비박탐 MIC 보다 높은 시간에 따른 유리약물농도의 비율( $\%fT > \text{세프트리지딤/아비박탐의 MIC}$ )과 가장 큰 연관성을 보인다. 아비박탐의 경우, 약동학-약력학 지수는 투여간격 전반에서 시간에 따른 최저유효농도 이상의 유리약물농도의 비율이다( $\%fT > C_T$ ).

## 2) 약동학적 특성

### (1) 분포

사람에서 세프트리지딤과 아비박탐의 단백결합은 각각 약 10%와 8%이다. 건강한 성인에게 2 g/0.5 g의 세프트리지딤/아비박탐을 2 시간에 걸쳐, 매 8 시간마다 주입하였을

때, 세프트지딤과 아비박탐의 항정상태 분포용적은 각각 약 17L 와 22L 이었다. 세프트지딤과 아비박탐은 혈장에서 사람 기관지상피세포주액(ELF)에 동일한 정도(약 30%)로 침투한다. 상피세포주액과 혈장에서의 농도-시간 프로파일은 유사하다.

정상 혈액-뇌장벽에서 세프트지딤의 통과는 어렵다. 뇌막에 염증이 있을 경우, 뇌척수액에서 세프트지딤 농도는 4-20 mg/L 이상으로 나타난다. 아비박탐의 혈액-뇌장벽 통과는 임상적으로 연구되지 않았다. 그러나, 뇌막에 염증이 있는 토끼에서 세프트지딤과 아비박탐의 뇌척수액 노출은 각각 혈장 AUC 의 43%와 38%였다. 세프트지딤은 태반을 쉽게 통과하고 모유에서 배설된다.

## (2) 생체내변환

세프트지딤은 대사되지 않는다. 사람의 간 표본(미세소체 및 간세포)에서 아비박탐의 대사는 관찰되지 않았다. [<sup>14</sup>C]-아비박탐을 투여 후, 미변화 아비박탐이 사람 혈장 및 소변에서의 주요 약물관련 성분이었다.

## (3) 배설

세프트지딤과 아비박탐 모두 최종 반감기( $t_{1/2}$ )는 정맥투여 후 약 2 시간이다. 세프트지딤은 미변화체로 사구체 여과에 의해 소변으로 배설된다. 투여량의 약 80-90%는 24 시간 내에 소변에서 회수된다. 아비박탐은 미변화체로 약 158mL/min 의 신장 청소율로 소변으로 배설되어, 사구체 여과와 능동적 요세관분비를 시사한다. 아비박탐 투여량의 약 97%는(95%가 12 시간 내에) 소변에서 회수된다. 1% 미만의 세프트지딤이 담즙으로 배설되며, 0.25% 미만의 아비박탐이 대변으로 배설된다.

## (4) 선형성/비선형성

세프트지딤과 아비박탐의 약동학은 단일 정맥투여에 대해 연구한 투여량 범위(0.05 g-2 g) 전반에 걸쳐 선형에 가깝다. 정상 신기능의 건강한 성인에서 최대 11 일간, 매 8 시간마다 2 g/0.5 g 의 세프트지딤/아비박탐을 다회 정맥투여시, 세프트지딤 또는 아비박탐의 축적은 관찰되지 않았다.

## (5) 특수 모집단

- 신장장애: 세프트리지덤과 아비박탐의 배설은 중등도 또는 중증의 신장장애 환자에서 감소한다. 중등도 및 중증의 신장장애가 있는 피험자에서 아비박탐 AUC의 평균 증가는 3.8 배 및 7 배이다.
- 간장애: 신기능은 정상인 경증-중등도의 간장애 환자에게 5 일간, 매 8 시간마다 세프트리지덤 2g을 정맥투여 시 세프트리지덤의 약동학에는 영향이 없었다. 중증 간장애 환자에서 세프트리지덤의 약동학은 확립되지 않았다. 모든 등급의 간장애 환자에서 아비박탐의 약동학은 연구되지 않았다.

세프트리지덤과 아비박탐은 유의한 간 대사를 거치지 않는 것으로 여겨지므로, 이 약 두 유효성분의 전신 청소율이 간장애로 인해 유의하게 달라질 것으로 예상되지 않는다.

- 고령자( $\geq 65$  세): 고령의 환자에서 세프트리지덤의 청소율 감소가 관찰되었고, 이는 주로 연령에 따른 세프트리지덤의 신장 청소율의 감소 때문이었다. 80 세 이상 고령자에서 매 12 시간마다 세프트리지덤 2 g을 정맥 bolus 투여 후, 세프트리지덤의 평균 제거 반감기는 3.5 - 4 시간 범위였다.

아비박탐 500 mg 단일성분을 30 분동안 정맥주입 단회투여 후, 고령자에서 아비박탐의 최종 반감기가 느려졌으며, 이는 연령에 따른 신장 청소율 감소로 인한 것일 수 있다.

- 소아 모집단: 감염이 의심되거나 확인된 생후 3 개월 - 18 세 미만 소아환자를 대상으로 체중 40 kg 미만인 환자에게 세프트리지덤 50 mg/kg 과 아비박탐 12.5 mg/kg 을 단회투여 또는 체중 40 kg 이상인 환자에게 이 약 2 g/0.5 g(세프트리지덤 2 g/아비박탐 0.5 g)을 단회투여 후, 세프트리지덤 및 아비박탐의 약동학을 평가했다. 세프트리지덤과 아비박탐의 혈장 농도는 시험의 4 개 연령 코호트 모두에서 유사했다(생후 3 개월 - 2 세 미만, 2 세 - 6 세 미만, 6 세 - 12 세 미만, 12 세 - 18 세 미만). 더 광범위한 약동학 샘플링을 한, 가장 연령이 높은 두 개 코호트(6 세 - 18 세 미만의 소아환자)에서의 세프트리지덤과 아비박탐  $AUC_{0-t}$  및  $C_{max}$  값은 이 약 2 g/0.5 g 을 투여받은 정상 신기능의 건강한 성인 피험자에서 관찰된 것과 유사했다. 이 시험과 복잡성 복강내감염(cIAI) 및 복잡성 요로감염(cUTI) 환자에 대한 2 건의 제 2 상 소아 임상시험 자료를 성인 PK 자료(1 상 - 3 상)와 통합하여 모집단 PK 모델을 업데이트하였고, 이는

PK/PD 목표 달성 평가를 위한 시뮬레이션 수행에 사용되었다. 이 시뮬레이션의 결과는 신장장애 환자에 대한 용량 조절을 포함하여 복잡성 복강내 감염(cIAI) 및 복잡성 요로감염(cUTI) 소아환자의 권장용량 요법이 전신노출과 PK/PD 목표달성 값으로 입증되었고, 이는 이 약 2 g/0.5 g 을 8 시간마다 2 시간에 걸쳐 투여하는 성인에서 승인된 것과 유사하다.

생후 3 개월 - 6 개월 미만 소아군에서 세프트지딤과 아비박탐의 병용투여 경험은 제한적이다. 권장 투여방법은 최종 모집단 PK 모델을 사용하여 수행된 시뮬레이션을 기반으로 한다. 시뮬레이션은 권장 투여방법이 PK/PD 목표 달성 90%를 초과하는 다른 연령군과 유사한 노출을 보인다는 것을 입증하였다. 완료된 소아 임상시험 자료에 근거하면, 권장 투여용량에서 생후 3 개월 - 6 개월 미만의 피험자에서 과다 또는 과소 노출의 증거가 없었다.

또한, 신기능장애가 있는 생후 3 개월 - 2 세 미만 소아환자(크레아티닌 청소율(CrCL  $\leq 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)에 대한 자료가 매우 제한적이며, 완료된 소아 임상시험에서 중증 신장장애에 대한 자료는 없었다. 신장장애 환자에 대한 시뮬레이션 수행을 위해 세프트지딤과 아비박탐의 모집단 PK 모델을 사용했다.

- 성별 및 인종: 이 약의 약동학은 성별이나 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않는다.

### 3) 임상적 유효성 자료

#### (1) 복잡성 복강내 감염 (cIAI)

복잡성 복강내 감염(외과적 중재가 필요하고 비어있는 내장을 지나 복강내 공간으로 확장되는 감염으로 정의됨)이 있는 총 1058 명 성인이 2 건의 동일한 무작위 배정, 다기관, 다국가, 이중맹검 시험(RECLAIM 1 및 RECLAIM 2)에서 투여받았고, 매 8 시간마다 2 시간에 걸쳐 정맥투여된 세프트지딤-아비박탐(세프트지딤 2 g 과 아비박탐 0.5 g)/메트로니다졸(0.5 g) 병용투여와 30 분에 걸쳐 투여된 메로페넴(1 g) 정맥투여를 비교하였다. 투여기간은 5 일-14 일이었다. MITT 분석군에서, 대부분의 환자는 백인(76.6%)이었고, 여성환자(36.9%)에 비해 남성환자(63.1%) 비율이 더 높았다. 평균 연령은 50 세(범위: 18-90 세)로 연령범주에 걸쳐 분포되어 있으며, 75 세 이상의 환자 10%를 포함한다. MITT 모집단에는 복잡성 복강내 감염 질병정의를 충족하고 시험약을 최소 1 회 투여받은 모든 환자가 포함되었다. 임상적으로

평가가능한(CE) 모집단에는 복잡성 복강내 감염을 적절히 진단받은 환자가 포함되었고, 일반적으로 두 시험약물에 모두 반응하지 않을 것으로 예상되는 세균 종(즉, *Acinetobacter baumannii* 또는 *Stenotrophomonas spp*)의 환자 및/또는 유효성 평가에 영향을 미치는 중요한 임상시험계획서 위반이 있는 환자는 제외했다.

일차유효성 평가변수는 아래 표 10의 CE 및 MITT 환자의 공동 일차 모집단에서의 치료 검사(TOC) 방문 시 임상반응이었다.

**[표 10] 치료검사(TOC)에서 임상 치유율 (RECLAIM MITT 및 CE 분석군)**

| 분석군<br>반응 | CAZ-AVI + MTZ | 환자 수(%)   |                   |
|-----------|---------------|-----------|-------------------|
|           |               | 메로페넴      | 차이(%) 95% CI      |
| MITT      | (N=520)       | (N=523)   |                   |
| 임상 치료     | 429(82.5)     | 444(84.9) | -2.4(-6.90, 2.10) |
| CE        | (N=410)       | (N=416)   |                   |
| 임상 치료     | 376(91.7)     | 385(92.5) | -0.8(-4.61, 2.89) |

아시아 3 개국(중국, 한국 및 베트남)에서 실시한 다기관, 이중맹검 시험(RECLAIM 3)에서 추가로 복잡성 복강내 감염이 있는 432 명의 성인이 무작위 배정되어 투여받았다. 환자 모집단과 시험설계의 주요 측면은 TOC 방문 시 임상반응의 일차 유효성 평가변수가 CE 모집단에만 있다는 점을 제외하면 RECLAIM 과 동일했다(아래 표 11 참조). CE 분석군에서 여성환자보다 남성환자(69.0%)가 시험에 더 많이 참여했다. 평균연령은 48 세(범위: 18-82 세)로 연령 범주에 걸쳐 분포되어 있으며 75 세이상 환자의 7.2%를 포함한다.

**[표 11] TOC 에서 임상 치유율(TOC 분석군에서의 RECLAIM 3 CE)**

|       | CAZ-AVI + MTZ        | 환자 수(%)              |                   |
|-------|----------------------|----------------------|-------------------|
|       |                      | 메로페넴                 | 차이(%) 95% CI      |
| 임상 치료 | (N=177)<br>166(93.8) | (N=184)<br>173(94.0) | -0.2(-5.53, 4.97) |

모든 3 상 복잡성 복강내 감염 시험(RECLAIM, RECLAIM 3 또는 REPRISÉ)에 등록된 베이스라인 균혈증 환자 중 호기성 그람-음성 병원균 균혈증 환자의 하위군에서 TOC 에서 임상반응이 CAZ-AVI+MTZ 투여의 9/11 명(81.8%)과 대조약(메로페넴 또는 최적의 가용요법) 투여 9/10 명(90.0%)에서 관찰되었다. 혈액에서 분리된 가장 흔한 그람음성 베이스라인 병원균은 *E. coli* 및 *P. aeruginosa* 이었다.

## (2) 복잡성 요로감염

복잡성 요로감염이 있는 총 1020 명의 성인(급성 신우신염 737 명과 급성 신우신염이 없는 복잡성 요로감염 283 명)이 무작위 배정되어 3 상 다기관, 이중맹검, 비교시험에서 투여되었다. 투여는 세프트리지담-아비타탐(2 g/0.5 g)을 매 8 시간마다 2 시간에 걸쳐 정맥투여 또는 도리페넴 0.5 g 을 매 8 시간마다 60 분에 걸쳐 정맥투여했다. 최소 5 일의 정맥투여 후, 임상시험계획서에 정의된 바와 같이 임상적 개선을 보인 환자에 대해 경구요법으로의 선택적 전환이 있었다. 항생제 요법(정맥주사+경구)의 총 기간은 10 일(균혈증의 경우 선택적으로 최대 14 일)이었다. mMITT 분석군에서, 대부분의 환자는 백인(83.0%)이었고 남성환자(30.2%)에 비해 여성환자(69.8%)의 비율이 더 높았다. 환자의 평균연령은 52 세(범위: 18-89 세)였으며, 75 세 이상의 환자는 14.4%이었다. mMITT 모집단에는 복잡성 요로감염 진단이 확인되어 시험약을 최소 1 회용량 투여 받았으며,  $10^5$  CFU/mL 의 그람-음성 병원균 및 2 종 이하의 미생물을 포함하는 사전치료 소변 배양물이 있는 시험에 적절한 모든 환자를 포함했다. 그람-양성 병원균 또는 두 시험약에 반응하지 않을 것으로 예상되는 세균종을 가진 환자는 제외되었다. 일차 유효성 평가변수는 mMITT 분석군에서의 TOC 방문 시 환자당 미생물학적 반응이었다.

[표 12] TOC 에서의 긍정적 환자당 미생물학적 반응률(RECAPTURE mMITT 분석군)

|              |     | CAZ-AVI<br>(N=393) | 도리페넴<br>(N=417) | 차이(%)<br>(95% CI) |
|--------------|-----|--------------------|-----------------|-------------------|
| 환자당 미생물학적 반응 | 긍정적 | 304(77.4)          | 296(71.0)       | 6.4(0.33, 12.36)  |

모든 3 상 복잡성 요로감염 시험(RECAPTURE 또는 REPRISE)에 등록된 베이스라인 균혈증 환자 중 호기성 그람음성 병원균으로 인한 균혈증 환자의 하위군에서 TOC 에서의 임상치료가 CAZ-AVI 로 치료받은 28/28 명(100.0%)환자와 대조약(도리페넴 또는 최적의 가용요법)을 투여받은 환자 25/29 명(86.2%)에서 관찰되었다. TOC 에서 환자당 미생물학적 반응 평가변수의 경우, TOC 에서 긍정적인 반응은 CAZ-AVI 로 투여받은 환자 26/28 명(92.9%)과 대조약 투여군 환자 20/29 명(69.0%)에서 보고되었다. 가장 흔하게 분리된 병원균은 E. coli.이었다.

## (3) 원내폐렴(HAP) 및 인공호흡기관 관련 폐렴(VAP)

원내폐렴/인공호흡기관 관련 폐렴으로 입원한 총 870 명의 성인이 무작위 배정되어 8 시간마다 세프트지덤-아비박탐(2 g/0.5 g) 정맥투여와 매 8 시간마다 메로페넴 1 g 정맥투여를 비교하는 다국가, 다기관, 이중맹검 시험에서 7-14 일 동안 시험약을 투여 받았다.

임상적 유효성은 시험약을 투여 받은 모든 무작위배정 환자를 포함하는 ITT 모집단을 대상으로 평가했다. 연령 중앙값은 66 세였고 남성이 74.1%였다. APACHE II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) 점수의 중앙값은 14 였다. 대부분의 환자는 중국(33.1%)과 동유럽(25.5%) 출신이었다. 전체적으로 인공호흡기관 관련 폐렴 환자 290 명(33.3%)과 인공호흡 원내폐렴 환자 89 명(10.2%)을 포함하여 379 명(43.6%)의 환자가 등록 시 인공호흡을 받았다.

세프트지덤-아비박탐 및 메로페넴 투여군에서 최대 26%의 환자가 무작위배정 전 3 일 동안 잠재적으로 효과적인 전신 그람-음성 항균요법을 24 시간 이상 받았다. 등록 전에 확인될 수 있는 경우에만 그람-양성균 감염이 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 무작위 배정 후, 두 치료군의 환자는 배양결과를 기다리는 동안 그람-양성 병원균 적용을 위해 경험적 공개라벨 리네졸리드 또는 반코마이신을 투여 받을 수 있었다. 그람-양성 병원균 소견 환자에서는 그람-양성균 치료가 계속되었다. 메로페넴에 대한 내성이 의심되는 경우, 아미카신이나 다른 아미노글리코사이드계 약물을 이용한 보조적 그람-음성 항균요법이 허용되었다. 세프트지덤-아비박탐 및 메로페넴 투여군 환자의 각 87% 및 86%가 투여종료까지 모든 시점에 전신 그람-음성 항균요법을 투여했다. 두 투여군에서 최대 36%의 환자가 72 시간 이상 잠재적으로 효과적인 병용요법을 받았다.

표 13 은 28 일 동안 모든 원인으로 인한 사망률을 나타낸다(무작위 배정 후 28-32 일). 결과는 ITT 모집단과 micro-ITT 모집단을 나타내고, 최소 1 가지 이상 그람-음성 병원균을 나타내는 양성 배양 결과가 있는 모든 환자가 포함된다. TOC 방문(무작위 배정 후 21-25 일)에서 임상적 치료도 제시된다. 임상적 치료는 폐렴 관련 증상 및 증후의 해소 또는 유의미한 개선과 원내폐렴/인공호흡기관 관련 폐렴에 대한 항생제투여 중단으로 정의되었다.

**[표 13] 제 3 상 원내폐렴/인공호흡기관 관련 폐렴 시험, ITT 및 micro-ITT 모집단에서 28 일 모든 원인의 사망률 및 임상적 치료율**

| 시험 평가변수(모집단)            | CAZ-AVI <sup>a</sup> n/N(%) | 메로페넴 <sup>b</sup> n/N(%) | 치료 차이 (95% CI)               |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 28 일 모든 원인에 의한 사망률(ITT) | 42/436(9.6)                 | 36/434(8.3)              | 1.5(-2.4, 5.3)               |
| micro-ITT               | 22/187(11.8)                | 19/195(9.7)              | 2.1(-4.1, 8.4)               |
| 임상 치료(ITT)              | 293/436(67.2)               | 300/434(69.1)            | -1.9(-8.1, 4.3) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> 매 8 시간마다 세프트지덤-아비박탐(2 g/0.5 g) 정맥투여

<sup>b</sup> 매 8 시간마다 1 g 정맥투여

<sup>c</sup> 임상적 치료 평가변수에 대한 투여 효과의 정량적 추정치는 확립되지 않았다.

베이스라인 균혈증으로 등록된 원내폐렴/인공호흡기관 관련 폐렴 환자의 경우(시험에서 더 낮은 용량의 세프트지덤-아비박탐이 사용된 기간동안 모집된 베이스라인에서 중등도 또는 중증의 신장에 환자는 제외), 환자 하위군에서 TOC 에서의 임상 치료 호기성 그람-음성 병원균으로 인한 균혈증이 CAZ-AVI 치료받은 환자 10/15 명(66.7%)과 메로페넴으로 치료받은 환자 5/8 명(62.5%)에서 관찰되었다. 주어진 병원균에 대한 환자 수는 적었지만 이 하위군에서 병원균별 긍정적인 미생물학적 반응률은 전체 모집단의 경우와 대체로 유사했다.

모든 적응증(복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로감염 또는 원내폐렴/인공호흡기관 관련 폐렴)에 걸친 통합 3 상 프로그램에서 베이스라인 균혈증으로 등록된 환자 중, 호기성 그람음성 병원균으로 인한 균혈증 환자의 하위군에서 TOC 에서의 임상 치료는 CAZ-AVI±MTZ 를 투여한 환자 47/54 명(87.0%), 대조약을 투여한 환자 39/47 명(83.0%)에서 관찰되었다.

#### (4) 소아 모집단

세프트지덤-아비박탐은 2 개의 제 2 상 단일맹검, 무작위배정, 비교 임상시험에서 3 개월에서 - 18 세 미만의 소아환자에서 평가되었다. 하나는 복잡성 복강내감염(cIAI) 환자, 하나는 복잡성 요로감염(cUTI) 환자에 대한 임상시험이었다(투여용량은 표 2 참고). 3 개월이상-1 세미만의 환자는 출산 예정일(임신주수 37 주 이상으로 정의)에 출생했어야 했다. 복잡성 복강내 감염(cIAI) 시험에서 세프트지덤-아비박탐을 투여한 환자들은 메트로니다졸(각 국가의 허가사항에 따라 투여됨, 권장용량: 10 mg/kg 을 매 8 시간마다, 20 분-30 분에 걸쳐 정맥투여)도 투여받았다. 각 시험의 일차목적은

세프트지덤-아비박탐(+/- 메트로니다졸)의 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다. 이차 목적은 약동학 및 유효성평가가 포함되었다. 유효성은 두 시험 모두에서 기술적인 평가변수였다.

# ① 복잡성 복강내 감염(cIAI)

총 83 명의 복잡성 복강내 감염 소아환자가 무작위배정(3:1) 되었고, 세프트지덤-아비박탐+메트로니다졸(n=61)(투여용량은 표 2 참고) 또는 메로페넴(n=22)을 매 8 시간마다 20 mg/kg 정맥투여 했다. 최소 72 시간의 정맥투여 후 임상시험계획서에 정의된 바와 같이 임상적 개선이 있는 환자에 대해 경구요법으로의 선택적 전환이 있었다. 항생제 요법(정맥주사+경구)의 총 기간은 7 일-15 일이었다. TOC 평가는 시험약 마지막 투여(정맥주사 또는 경구) 후 8-15 일에 실시했다.

세프트지덤-아비박탐과 메트로니다졸을 병용투여 받은 소아 연령군은 다음과 같았다: 12 세-18 세 미만(n=22), 6 세-12 세 미만(n=33), 3 세-6 세 미만(n=6). 2 세 미만의 환자는 세프트지덤-아비박탐과 메트로니다졸을 병용투여 받지 않았다. 대부분의 환자(87%)는 충수 천공 또는 충수주위 농양을 가지고 있었다(세프트지덤-아비박탐+메트로니다졸 52/61 명, 85.2%; 메로페넴 20/22 명, 90.9%). CE 모집단에는 복잡성 복강내 감염 확진을 받고 최소기간 동안 시험약을 정맥투여한 환자가 포함되었고, 임상반응이 불확실하고/또는 유효성 평가에 영향을 미치는 중요한 임상시험계획서 위반이 있는 환자는 제외되었다. micro-ITT 모집단에는 최소 1 개의 베이스라인 복강내 병원균이 있는 환자 69 명(세프트지덤-아비박탐+메트로니다졸 50 명, 메로페넴 19 명)이 포함되었다. TOC 에서의 긍정적인 임상 반응률은 표 14 에 있다.

[표 14] TOC 에서의 긍정적인 임상 반응률

| 분석 모집단           | 환자 수(%)                           |                          |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                  | CAZ-AVI + MTZ <sup>a</sup> n/N(%) | 메로페넴 <sup>b</sup> n/N(%) |
| ITT              | 56/61(91.8)                       | 21/22(95.5)              |
| 임상적으로 평가가능(CE)   | 52/56(92.9)                       | 19/20(95.0)              |
| Micro-ITT        | 45/50(90.0)                       | 18/19(94.7)              |
| 미생물학적으로 평가가능(ME) | 36/40(90.0)                       | 14/15(93.3)              |

긍정적인 임상결과(해당 총수는 n 으로 표시)는 추가 항균요법이 필요하지 않은 임상 치료, 일관된 임상 치료 또는 임상개선으로 정의되었다.

ITT = intent-to-treat, ITT 분석군에는 치료에 무작위 배정된 모든 환자가 포함되었다.

ME 분석군에는 최소 기간동안 시험약을 투여받았고, 불확실 반응 외 미생물학적 반응을 보였으며, 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 임상시험계획서 위반이 없었고, 일반적으로 두 시험약 모두에 감수성을 보이는 IAI 세균성 병원체가 있었고 복잡성 복강내 감염이 확인되었으며 무작위 배정된 환자가 포함되었다.

<sup>a</sup> 표 2에 따른 CAZ-AVI 용량 + 매 8 시간마다 메트로니다졸 10 mg/kg 정맥투여

<sup>b</sup> 매 8 시간마다 20 mg/kg 정맥주사.

## ② 복잡성 요로감염(cUTI)

총 95 명의 복잡성 요로감염 소아환자가 무작위배정(3:1)되어 세프트리지덤-아비박탐(n=67)(투여용량은 표 2 참고) 또는 세페픽(n=28)을 각 국가별 허가사항에 따라 투여했다(최대 투여용량 2g). 최소 72 시간의 정맥투여 후, 임상시험계획서에 정의된 바와 같이 임상적 개선이 있는 환자에 대해 경구요법으로의 선택적 전환이 있었다. 항생제 요법(정맥주사+경구)의 총 기간은 7 일-14 일이었다. TOC 평가는 시험약(정맥주사 또는 경구) 마지막투여 후 8 일-15 일에 수행되었다.

세프트리지덤-아비박탐을 투여받은 소아 연령군은 다음과 같다: 12 세-18 세 미만(n=13), 6 세-12 세 미만(n=17), 2 세-6 세 미만(n=11), 1 세-2 세 미만(n=12), 3 개월-1 세 미만(n=14). 대부분의 환자(83.2%)는 급성 신우신염을 앓고 있었다(세프트리지덤-아비박탐 55/67 명, 82.1%; 세페픽 24/28 명, 85.7%). micro-ITT 모집단에는 복잡성 요로감염을 유발하는 것으로 알려진 전형적인 그람-음성 병원균이 최소 1 개 있고 베이스라인 소변에 그람-양성 병원균이 없는 77 명의 무작위배정 환자(세프트리지덤-아비박탐 54 명, 세페픽 23 명)이 포함되었다. micro-ITT 모집단의 TOC 에서 긍정적인 임상, 미생물학적, 통합 임상 및 미생물학적 반응률은 표 15 에 나와 있다.

**[표 15] 긍정적인 임상 및 미생물학적 반응률, 소아 복잡성 요로감염 시험, micro-ITT 모집단**

| 시험 평가변수                | 세프타지덤-아비박탐 <sup>a</sup><br>n/N(%) | 세페픽 <sup>b</sup><br>n/N(%) |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| 긍정적인 임상 및 미생물학적 반응의 통합 | 39/54(72.2)                       | 14/23(60.9)                |
| 긍정적인 임상 반응             | 48/54(88.9)                       | 19/23(82.6)                |
| 긍정적인 미생물학적 반응          | 43/54(79.6)                       | 14/23(60.9)                |

<sup>a</sup> 표 2에 따른 세프타지덤-아비박탐 용량

<sup>b</sup> 국가별 허가사항에 따른 용량, 최대 2 g

긍정적인 임상반응은 복잡성 요로감염의 모든 급성 증상 및 증후의 해소 또는 추가 항균요법이 필요하지 않을 정도로 개선된 것으로 정의되었다. 긍정적인 미생물학적 반응은 베이스라인 병원균의 박멸로 정의되었다.

#### 4) 비임상 안전성 자료

##### (1) 세프타지덤

통상적인 약물학적 안전성 시험, 반복투여독성 시험, 생식독성 시험 또는 유전독성 시험에 근거한 비임상시험자료는 사람에 대한 특별한 위험이 없음을 보인다. 세프타지덤의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

##### (2) 아비박탐

통상적인 약물학적 안전성 시험, 반복투여독성 시험 또는 유전독성 시험에 근거한 비임상시험자료는 사람에 대한 특별한 위험이 없음을 보인다.

아비박탐의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

##### (3) 생식독성

300 mg/kg/day 및 1000 mg/kg/day 의 아비박탐이 투여된 임신한 토끼에서 용량관련 평균 태자체중 저하 및 골형성지연이 있었으며, 모체 독성과도 연관될 수 있다. 모체 및 태자 NOAEL(100 mg/kg/day)의 혈장노출 수준은 중간-낮은 정도의 안전성을 나타낸다.

랫드에서, 배태자발달 또는 수태능에 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 랫드에서 임신 및 수유기간 전반에 아비박탐을 투여 후, 새끼의 생존, 성장 또는 발달에 미치는 영향은 없었다. 그러나 사람 치료적 노출의 약 1.5 배 이상의 농도에 모체를 노출한 경우, 랫드 새끼의 10% 미만에서 신우 및 요관 확장의 발생율이 증가하였다.

#### [포장 단위]

최초품목허가일: 2022.12.22

최종변경허가일: 2023.01.31

10 바이알

**[저장 방법]**

밀봉용기, 실온보관(1-30°C), 차광보관.

**[유효기간]**

24 개월

**[제조원]**

제조사:

**ACS Dobfar S.p.A**

Via Alessandro Fleming 2, Verona 37135, Italy

수입자:

**한국화이자제약**

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층