설명서작성년월일: 2022.12.22
설명서개정년월일: 2025.05.22

전문의약품, 정맥주사용

자비쎄프타® 주 2 g/0.5 g (세프타지딤/아비박탐)

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

[원료약품의 분량]

1 바이알(3106.1 mg) 중,

유효성분: 세프타지딤수화물−건조탄산나트륨 (EP) ……2562.6 mg

(세프타지딤으로서 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[1] 을 초과하는 성인에서의 투여 권장 용량

감염종류	세프타지딤/아비박탐의 투여용량	투여간격	주입시간	치료기간
복잡성 복강내 감염 [2, 3]	2 g/0.5 g	매 8 시간마다	2 시간	5–14 일
신우신염을 포함한 복잡성 요로감염 [3]	2 g/0.5 g	매 8 시간마다	2 시간	5–14 일 [4]
원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴 [3]	2 g/0.5 g	매 8 시간마다	2 시간	7–14 일

[1] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 계산된 크레아티닌 청소율(CrCL)

[2] 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용
[3] 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용
[4] 전체 치료 기간에는 이 약 정맥투여 후에 적절한 경구 요법이 포함될 수 있다.

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

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

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

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

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 계산된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용
[3] 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용
[4] 전체 치료기간에는 이 약 정맥투여 후, 적절한 경구투여 요법이 포함될 수 있다.
[5] 생후 3 개월 - 6 개월 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이다.
[6] 세프타지딤/아비박탐 복합제는 고정된 4:1 의 비율이며, 권장 투여량은 세프타지딤 성분만을 기준으로 한다 ('10. 적용상의 주의' 참조).

2. 신장애

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 [1] 이 50 mL/min 이하인 성인에서의 투여 권장 용량

연령군	추정 CrCL (mL/min)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량 [2,4]	투여간격	주입기간
성인	31–50	**1 g**/0.25 g	매 8 시간마다	2 시간
	16–30	**0.75 g**/0.1875 g	매 12 시간마다	
	6–15		매 24 시간마다	

	혈액투석 [3]을 포함한 말기신장질환(ESRD)		매 48 시간마다	

[1] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 계산된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.
[3] 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석에 의해 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석을 완료한 후 이 약을 투여해야 한다.
[4] 세프타지딤/아비박탐 복합제는 고정된 4:1 의 비율이며, 권장 투여량은 세프타지딤 성분만을 기준으로 한다('10. 적용상의 주의' 참조).

표 4 는 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m^2 이하인 소아환자에 대한 연령군별 조절 권장 용량이다.

2) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m^2 이하인 2 세이상 소아 환자에서의 투여용량

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

연령군	추정 크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73 m^2)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량 [2,4]	투여간격	주입기간
2 세 - 18 세 미만 소아 환자	31-50	**25 mg/kg**/ 6.25 mg/kg 부터 최대 **1 g**/0.25 g	매 8 시간마다	2 시간
	16-30	**18.75 mg/kg**/ 4.7 mg/kg 부터 최대 **0.75 g**/0.1875 g	매 12 시간마다	
	6-15		매 24 시간마다	
	혈액투석 [3]을 포함한 말기신장질환		매 48 시간마다	

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 계산된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.
[3] 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석으로 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석 완료 후 이 약을 투여해야 한다.
[4] 세프타지딤/아비박탐 복합제는 고정된 4:1 의 비율이며, 권장 투여량은 세프타지딤 성분만을 기준으로 한다('10. 적용상의 주의' 참조).

3) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50 mL/min/1.73m^2 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 2 시간에 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: 아나필락시스 반응, 중증의 피부반응)이 있는 환자

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

총 7 건의 제 2 상 및 제 3 상 임상시험에서, 2,024 명의 성인에 이 약(세프타지딤/아비박탐)이 투여되었다. 이 약 투여환자의 ≥ 5%에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 직접 쿰스검사 (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 2 상 및 제 3 상 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 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 -＜1/10)	흔하지 않게 (≥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		

기관계	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 -＜1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000 -＜1/100)	매우 드물게 (＜1/10,000)	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
혈액 및 림프계	직접 쿰스 검사 양성	호산구증가증, 혈소판증가증, 혈소판감소증	호중구 감소증, 백혈구 감소증, 림프구 증가증		무과립구증, 용혈성 빈혈
면역계					아나필락시스 반응
심장					코니스 증후군++
신경계		두통, 어지러움	지각이상		
위장관		설사, 복통, 구역, 구토	미각 이상		
간담도		알라닌아미노전이효소(ALT) 증가, 아스파르테이트아미노전이효소(AST) 증가, 혈중 알칼리 인산분해효소 증가, 감마글루타밀전이효소 증가, 혈중 젖산탈수소효소 증가			황달
피부 및 피하조직		반구진발진, 두드러기, 가려움			독성표피괴사용해+, 스티븐스-존슨증후군+, 다형홍반, 혈관부종, 호산구 증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)+, 급성 전신 피진성 농포증+
신장 및 비뇨기계			혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가, 급성 신장손상	요세관 간질 신장염	
전신 및 투여 부위		주입부위 혈전증, 주입부위 정맥염, 발열			

+'3. 일반적 주의' 참조.

++알레르기 반응과 관련된 급성 관상 동맥증후군

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.

세프타지딤을 투여받은 환자에서 스티븐스-존슨증후군(SJS), 독성 표피 괴사용해(TEN), 호산구증가 및 전신증상 동반 약물반응(DRESS) 및 급성 전신 피진성 농포증(AGEP)을 포함하는 중증 피부 이상반응(SCAR)이 보고되었으며, 이는 생명을 위협하거나 치명적일 수 있다. 환자에게 징후 및 증상을 알리고, 피부반응을 주의깊게 모니터링해야한다.

이러한 반응을 시사하는 징후 및 증상이 나타나면 즉시 세프타지딤을 중단하고 대체 치료를 고려해야 한다.

세프타지딤을 투여받은 환자에서 스티븐슨-존슨증후군(SJS), 독성 표피 괴사용해(TEN), 호산구 증가 및 전신증상 동반 약물반응(DRESS) 및 급성 전신 피진성 농포증(AGEP) 같은 중대한 반응이 나타난 경우, 해당환자에게 세프타지딤 투여를 재개해서는 안 된다.

이 약의 투여를 시작하기 전, 환자에게 세프타지딤, 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.

과민반응은 심근경색을 초래할 수 있는 심각한 알레르기 반응인 코니스 증후군을 초래할 수 있다.

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

세프타지딤과 아비박탐은 신장으로 배설되므로, 신기능장애 정도에 따라 투여용량을 감량한다(용법·용량 참조). 신기능 장애 환자에서 세프타지딤 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 쿰스 검사) 혈청전환 및 용혈성 빈혈의 잠재적 위험성

이 약 사용으로 직접 항글로불린 검사(DAGT 또는 쿰스검사) 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 쿰스검사 음성이었고, 이후 최소 1번 이상의 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 30 mL/min – 50 mL/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) 세프타지딤/아비박탐의 활성도 범위

세프타지딤은 주요 그람-양성균과 혐기성균에 대한 활성도가 낮거나 없다. 이러한 병원균이 감염과정의 원인이거나, 원인으로 의심되는 경우 추가의 항균제를 사용해야 한다.

아비박탐의 억제 범위에는 세프타지딤을 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 WHO 가 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 세프타지딤은 시토크롬 P450 유도를 보이지 않았다. 아비박탐과 세프타지딤은 임상적으로 유의한 노출 범위에서 주요 신장 또는 간 수송체를 억제하지 않으며, 따라서 이러한 기전을 통한 상호작용 가능성은 낮을 것으로 여겨진다.

3) 임상자료에서 세프타지딤과 아비박탐간의 상호작용 및 세프타지딤/아비박탐과 메트로니

다졸의 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 세프타지딤 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

세프타지딤에 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 위양성결과로 이어질 수 있다. 세프타지딤은 효소기반 당뇨검사에 영향을 주지 않는다.

2) 직접 항글로불린 검사(DAGT 또는 쿰스 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. 모든 계산은 이 단계를 시작하기 전에 완료되어야 한다. 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 또는 링거젖산용액(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 (세프타지딤)[1]	재구성된 바이알에서 취하는 용량	주입백에서 희석 후 최종 용량 [2]	주입 주사기의 최종 용량 [3]
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 용량(mL): **용량 (세프타지딤 mg) ÷ 세프타지딤 167.3 mg/mL**	용량(mL)은 사용 가능한 주입백 크기와 선호 최종 농도에 따라 다름 (세프타지딤 8-40 mg/mL 이어야 함)	용량(mL)은 사용 가능한 주입 주사기 크기와 선호 최종 농도에 따라 다름 (세프타지딤 8-40 mg/mL 이어야 함)

[1] 세프타지딤 성분만 고려
[2] 2-8°C 에서 최대 12 시간동안의 희석 후(in-use) 안정성과 이후 25°C 이하 실온에서 최대 4 시간동안 사용을 확보하기 위해 최종 세프타지딤 농도 8mg/mL 로 희석한다(즉, 250mL 에 2g 용량의 세프타지딤을, 125mL 에 1g 용량의 세프타지딤을, 93mL 에 0.75g 용량의 세프타지딤을 희석). 다른 모든 세프타지딤 농도(8 mg/mL 초과 - 40 mg/mL 까지)는 25°C 이하 실온에서 최대 4 시간까지 희석 후(in-use) 안정성이 있다.
[3] 15-25°C 실온에서 최대 6 시간까지의 희석 후(in-use) 안정성을 확보하기 위해 최종 세프타지딤 농도 8 mg/mL 이상 - 40 mg/mL 까지로 희석한다.

생후 3-12 개월 소아 환자용 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) 세프타지딤 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 50mL/min/1.73 m^{2}을 초과하는 생후 3-12 개월 소아 환자에 대한 이 약(최종 농도 세프타지딤 20 mg/mL)의 준비

연령 및 이 약 용량(mg/kg)[1]	체중(kg)	용량 (세프타지딤 mg)	바이알에서 취하는 재구성된 용액 용량 (mL)	혼합을 위해 추가할 희석용액 용량(mL)
생후 6 개월-12 개월 50 mg/kg 세프타지딤	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 미만 40 mg/kg 세프타지딤	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

[1] 세프타지딤 성분만 고려

[표 8] 크레아티닌 청소율(CrCL)이 31-50mL/min/1.73 m^{2}인 생후 3-12 개월 소아 환자에 대한 이 약(최종 농도 세프타지딤 20 mg/mL)의 준비

연령 및 이 약 용량(mg/kg)[1]	체중(kg)	용량 (세프타지딤 mg)	바이알에서 취하는 재구성된 용액 용량(mL)	혼합을 위해 추가할 희석용액 용량(mL)
생후 6 개월-12 개월 25 mg/kg 세프타지딤	5	125	0.75	5.5
	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-6 개월 미만 20 mg/kg	4	80	0.48	3.5
	5	100	0.6	4.4
	6	120	0.72	5.3
	7	140	0.84	6.2

세프타지딤	8	160	1	7.4
	9	180	1.1	8.1
	10	200	1.2	8.8

[1] 세프타지딤 성분만 고려

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

연령 및 이 약 용량(mg/kg)[1]	체중(kg)	용량 (세프타지딤 mg)	바이알에서 취하는 재구성된 용액 용량 (mL)	혼합을 위해 추가할 희석용액 용량(mL)
생후 6 개월-12 개월 18.75 mg/kg 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-6 개월 미만 15 mg/kg 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

[1] 세프타지딤 성분만 고려

4) 배합금기: 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

정맥용액을 '10. 적용상의 주의'(세프타지딤 농도 8 mg/mL)에 기재된 희석용액으로 준비할 경우, 화학적 및 물리적 희석 후(in-use) 안정성은(맨 처음 바이알 마개를 뚫은 시점부터) 2°C-8°C 에서 12 시간까지, 이후 25°C 이하 실온에서 4 시간까지 입증되었다.

정맥용액을 '10. 적용상의 주의'(세프타지딤 농도 8 mg/mL 초과 - 40 mg/mL 까지)에 기재된 희석용액으로 준비할 경우, 화학적 및 물리적 희석 후(in-use) 안정성은(맨 처음 바이알 마개를 뚫은 시점부터) 25°C 이하 실온에서 4 시간까지 입증되었다.

미생물학적인 측면에서 보면, 통제되고 검증된 무균상태에서 재구성 및 희석이 이루어지지 않는 한 이 약은 즉시 사용되어야 한다.

(2) 주입 주사기

정맥용액을 '10. 적용상의 주의'(세프타지딤 농도 8 mg/mL 이상 - 40 mg/mL 까지)에 기재된 희석용액으로 준비할 경우, 화학적 및 물리적 희석 후(in-use) 안정성은(맨 처음 바이알 마개를 뚫은 시점부터) 15℃-25℃ 실온에서 최대 6 시간까지 입증되었다.

미생물학적인 측면에서 볼 때, 통제되고 검증된 무균상태에서 재구성/희석이 이루어지지 않는다면 이 약은 즉시 사용되어야 한다.

5) 각 바이알은 1 회용이다.

6) 미사용 의약품이나 폐기물은 국내요건에 따라 폐기되어야 한다.

12. 의료 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용 기전

세프타지딤은 페니실린 결합 단백질(PBP)에 결합한 후, 박테리아 펩티드글리칸 세포벽의 합성을 억제하는데, 이것은 박테리아 세포용해 및 세포사로 이어진다. 아비박탐은 가수분해에 안정적인 효소로 공유결합 부가물을 형성하여 작용하는 비베타-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

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

(3) 기타 항균제와 병용시 항균 작용

세프타지딤/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 세프타지딤/아비박탐에 대한 최저억제농도(MIC) breakpoint는 다음과 같다.

균	감수성	내성
장내세균 (*Enterobacterales)*	8 mg/L 이하	8 mg/L 초과
녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa)*	8 mg/L 이하	8 mg/L 초과

(5) 항균 활성

*In vitro*에서 세프타지딤/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 세프타지딤의 항균 활성은 투여간격 전반적으로 세프타지딤/아비박탐 MIC 보다 높은 시간에 따른 유리약물농도의 비율(%*f*T> 세프타지딤/아비박탐의 MIC)과 가장 큰 연관성을 보인다. 아비박탐의 경우, 약동학-약력학 지수는 투여간격 전반에서 시간에 따른 최저유효농도 이상의 유리약물농도의 비율이다(%*f*T>C_T).

2) 약동학적 특성

(1) 분포

사람에서 세프타지딤과 아비박탐의 단백결합은 각각 약 10%와 8%이다. 건강한 성인에게 2 g/0.5 g 의 세프타지딤/아비박탐을 2 시간에 걸쳐, 매 8 시간마다 주입하였을 때, 세프타지딤과 아비박탐의 항정상태 분포용적은 각각 약 17L 와 22L 이었다. 세프타지딤과 아비박탐은 혈장에서 사람 기관지상피세포주액(ELF)에 동일한 정도(약 30%)로 침투한다. 상피세포주액과 혈장에서의 농도-시간 프로파일은 유사하다.

정상 혈액-뇌장벽에서 세프타지딤의 통과는 어렵다. 뇌막에 염증이 있을 경우, 뇌척수액에서 세프타지딤 농도는 4-20 mg/L 이상으로 나타난다. 아비박탐의 혈액-

뇌장벽 통과는 임상적으로 연구되지 않았다. 그러나, 뇌막에 염증이 있는 토끼에서 세프타지딤과 아비박탐의 뇌척수액 노출은 각각 혈장 AUC 의 43%와 38%였다. 세프타지딤은 태반을 쉽게 통과하고 모유에서 배설된다.

(2) 생체내변환

세프타지딤은 대사되지 않는다. 사람의 간 표본(미세소체 및 간세포)에서 아비박탐의 대사는 관찰되지 않았다. [^{14}C]-아비박탐을 투여 후, 미변화 아비박탐이 사람 혈장 및 소변에서의 주요 약물관련 성분이었다.

(3) 배설

세프타지딤과 아비박탐 모두 최종 반감기($t_{½}$)는 정맥투여 후 약 2 시간이다. 세프타지딤은 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 세프타지딤이 담즙으로 배설되며, 0.25% 미만의 아비박탐이 대변으로 배설된다.

(4) 선형성/비선형성

세프타지딤과 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 세프타지딤/아비박탐을 다회 정맥투여시, 세프타지딤 또는 아비박탐의 축적은 관찰되지 않았다.

(5) 특수 모집단

- 신장애: 세프타지딤과 아비박탐의 배설은 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 감소한다. 중등도 및 중증의 신장애가 있는 피험자에서 아비박탐 AUC 의 평균 증가는 3.8 배 및 7 배이다.
- 간장애: 신기능은 정상인 경증-중등도의 간장애 환자에게 5 일간, 매 8 시간마다 세프타지딤 2 g 을 정맥투여 시 세프타지딤의 약동학에는 영향이 없었다. 중증 간장애 환자에 대한 세프타지딤의 약동학은 확립되지 않았다. 모든 등급의 간장애 환자에서 아비박탐의 약동학은 연구되지 않았다.

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

- 고령자(≥65 세): 고령의 환자에서 세프타지딤의 청소율 감소가 관찰되었고, 이는 주로 연령에 따른 세프타지딤의 신장 청소율의 감소 때문이었다. 80 세 이상 고령자에서 매 12 시간마다 세프타지딤 2 g 을 정맥 bolus 투여 후, 세프타지딤의 평균 제거 반감기는 3.5 - 4 시간 범위였다.

  아비박탐 0.5g 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 세프타지딤 50 mg/kg 과 아비박탐 12.5 mg/kg 을 단회투여 또는 체중 40 kg 이상인 환자에게 이 약 2 g/0.5 g(세프타지딤 2 g/아비박탐 0.5 g)을 단회투여 후, 세프타지딤 및 아비박탐의 약동학을 평가했다. 세프타지딤과 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 세프타지딤과 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 신장애 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 세프타지딤과 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 ≤ 50 mL/min/1.73 m^2)에 대한 자료가 매우 제한적이며, 완료된 소아 임상시험에서 중증 신장애에 대한 자료는 없었다. 신장애 환자에 대한 시뮬레이션 수행을 위해 세프타지딤과 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 세프타지딤-아비박탐(세프타지딤 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 10 의 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 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
	(N=177)	(N=184)	
임상 치료	166(93.8)	173(94.0)	-0.2(-5.53, 4.97)

모든 3 상 복잡성 복강내 감염 시험(RECLAIM, RECLAIM 3 또는 REPRISE)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 세프타지딤-아비박탐(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 적격한 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 (N=393)	도리페넴 (N=417)	차이(%) (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 인공호흡기관련 폐렴(VAP)

원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴으로 입원한 총 870 명의 성인이 무작위 배정되어 8 시간마다 세프타지딤-아비박탐(2 g/0.5 g) 정맥투여와 매 8 시간마다 메로페넴 1 g 정맥투여를 비교하는 다국가, 다기관, 이중맹검 시험에서 7-14 일동안 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 인공호흡기관련 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.

세프타지딤-아비박탐 및 메로페넴 투여군에서 최대 26%의 환자가 무작위배정 전 3 일동안 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. 세프타지딤-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 시간이상 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 폐렴관련 증상 및 증후의 해소 또는 유의미한 개선과 원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴에 대한 항생제투여 중단으로 정의되었다.

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

시험 평가변수(모집단)	CAZ-AVI[a] n/N(%)	메로페넴 [b] 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)[c]

[a] 매 8 시간마다 세프타지딤-아비박탐(2 g/0.5 g) 정맥투여
[b] 매 8 시간마다 1 g 정맥투여
[c] 임상적 치료 평가변수에 대한 투여 효과의 정량적 추정치는 확립되지 않았다.

베이스라인 균혈증으로 등록된 원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴 환자의 경우(시험에서 더 낮은 용량의 세프타지딤-아비박탐이 사용된 기간동안 모집된 베이스라인에서 중등도 또는 중증의 신장애 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/인공호흡기관련 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

세프타지딤-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 세프타지딤-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 세프타지딤-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, 세프타지딤-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.

세프타지딤-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 세프타지딤-아비박탐과 메트로니다졸을 병용투여 받지 않았다. 대부분의 환자(87%)는 충수 천공 또는 충수주위 농양을 가지고 있었다(세프타지딤-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(세프타지딤-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[a] n/N(%)	메로페넴[b] 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.
[a] 표 2 에 따른 CAZ-AVI 용량 + 매 8 시간마다 메트로니다졸 10 mg/kg 정맥투여
[b] 매 8 시간마다 20 mg/kg 정맥주사.

② 복잡성 요로감염(cUTI)

총 95 명의 복잡성 요로감염 소아환자가 무작위배정(3:1)되어 세프타지딤-아비박탐(n=67)(투여용량은 표 2 참고) 또는 세페핌(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.

세프타지딤-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(세프타지딤-아비박탐 55/67 명, 82.1%; 세페핌 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(세프타지딤-아비박탐 54 명, 세페핌 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	세프타지딤-아비박탐 [a] n/N(%)	세페핌 [b] 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)

[a] 표 2 에 따른 세프타지딤-아비박탐 용량
[b] 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) 세프타지딤

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

10 바이알

[저장 방법]

밀봉용기, 실온보관(1-30°C), 차광보관.

[유효기한]

외부포장을 참조하십시오

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.

3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조원]

제조자:

ACS Dobfar S.p.A

Via Alessandro Fleming 2, Verona 37135, Italy

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층