

프레비미스[®]주

(레테르모비르)

원료약품 및 그 분량

1 mL 중,

유효성분: 레테르모비르 (별규) 20.0 mg

기타첨가제: 수산화나트륨, 염화나트륨, 주사용수, 히드록시프로필베타덱스

성상

무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

효능·효과

동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방

용법·용량

이 약은 경구 투여 제형(240 mg 및 480 mg) 또한 사용할 수 있다. 이 약 정제와 정맥주사 제형은 의사의 결정에 따라 서로 교차해서 투여할 수 있으며, 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약의 정맥주사제는 히드록시프로필 베타덱스 성분을 함유하고 있으므로 경구 투여가 불가능한 경우에만 사용한다. 환자가 경구 투여가 가능해질 경우 바로 정제로 교차하여 투여한다.

1. 성인 권장용량

이 약의 권장 용량은 1일 1회 480 mg이다.

동종 조혈모세포이식(allogeneic HSCT)을 받은 이후에 이 약의 투여를 시작해야 한다. 이 약은 이식 당일 및 이식 후 28 일 이내에 시작할 수 있다. 이 약은 생착 전이나 후에 시작할 수 있다. 이식 후 100 일까지 이 약을 계속 투여한다.

이 약은 사이클로스포린과 병용투여하는 경우 용량이 조절되어야 한다.

2. 성인에서의 용량 조절

이 약을 사이클로스포린과 병용투여하는 경우, 이 약의 용량을 1 일 1 회 240 mg 으로 감량하여야 한다[사용상의 주의사항, 4. 상호작용 항 참조].

- 이 약의 투여를 시작한 이후에 사이클로스포린을 투여하는 경우, 이 약의 다음 용량은 1 일 1 회 240 mg 으로 감량하여야 한다.
- 이 약의 투여를 시작한 이후에 사이클로스포린의 투여를 중단한 경우, 이 약의 다음 용량은 1 일 1 회 480 mg 으로 증량하여야 한다.
- 사이클로스포린의 농도가 높아서 사이클로스포린의 투여를 일시적으로 중단한 경우, 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

3. 신장애 환자

크레아티닌 청소율(CLcr)이 10 mL/min 이상의 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 투석 환자를 포함한 크레아티닌 청소율(CLcr)이 10 mL/min 미만의 말기 신질환 환자에서 이 약은 평가된 바 없다[4. 간장애 환자 항 및 사용상의 주의사항, 8. 신장애 환자에 대한 투여 항 참조].

이 약을 투여한 중등증 또는 중증 신장애 환자들(CrCl 50 mL/min 미만)에서 정맥 내 수송체(intravenous vehicle)인 히드록시프로필베타덱스의 축적이 발생할 수 있다. 이 환자들에 대해 혈청 크레아티닌 농도를 면밀하게 모니터링해야 한다.

4. 간장애 환자

경증(Child-Pugh Class A)에서 중등증(Child-Pugh Class B)의 간장애에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다.

중등증 또는 중증의 신장애를 동반한 중등증의 간장애 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다[사용상의 주의사항, 9. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조].

5. 투여방법

조제 및 투여 방법은 두 용량 모두 동일하다.

이 약은 투여 전에 희석이 필요하다[사용상의 주의사항, 11. 적용상의 주의 참조].

정맥 내 주입(IV infusion)으로만 투여해야 한다. 일시적 정맥주사(IV push 또는 bolus)로 투여해서는 안된다.

희석 후, 약 60 분 동안 말초 또는 중심 정맥 카테터를 통해 정맥 내 주입으로 이 약을 투여한다. IV bag 의 전체 용량을 투여한다.

6. 복용을 잊은 경우

환자가 이 약의 복용을 잊었을 경우, 이 사실을 기억한 즉시 복용하도록 설명한다. 다음 복용 시점까지 이 사실을 기억하지 못했을 경우, 누락한 용량은 생략하고 원래의 복용 스케줄에 따라 복용하도록 한다. 환자들이 다음 복용량을 2 배로 늘리거나 처방된 용량 이상을 복용하지 않도록 안내한다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약은 레테르모비르 또는 이 약의 성분에 과민한 환자에는 투여하지 않는다.
- 2) 피모짓(pimozide): 이 약과 병용투여할 경우, 레테르모비르에 의한 시토크롬 P450 (CYP3A) 억제로 인해 피모짓의 농도가 증가하여 QT 간격 연장과 Torsades de Pointes 를 유발할 수 있다[3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 및 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 참조].
- 3) 맥각 알칼로이드: 이 약과 병용투여할 경우, 레테르모비르에 의한 CYP3A 의 억제로 인해 맥각 알칼로이드(에르고타민[ergotamine] 및 디히드로에르고타민[dihydroergotamine])의 농도가 증가하여 중독증을 유발할 수 있다[3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 및 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 참조].
- 4) 사이클로스포린과 병용시: 아토르바스타틴, 심바스타틴, 피타바스타틴 또는 로수바스타틴의 병용(이들 약물의 농도가 현저히 증가하여 근육병증이나 횡문근융해증을 유발할 수 있다.), 다비가트란의 병용(다비가트란의 혈중 농도가 감소하여 다비가트란의 유효성이 감소될 수 있다.)[3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로

인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 및 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 참조].

2. 이상반응

1) 임상시험에서의 경험

성인

동종 조혈모세포이식(allogeneic HSCT)을 받은 성인 CMV-혈청양성[R+] 환자

이 약의 안전성은 제 3 상, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조 임상시험(P001)에서 평가되었는데, 565 명의 대상자들을 무작위배정하여 이식 후 14 주까지 이 약(N=373) 또는 위약(N=192)을 투여하고 이식 후 24 주까지 안전성을 추적 관찰하였다. 이상반응은 이 약 투여 중 또는 투여 완료/중단 시점에서 2 주 이내 평가되었다.

약물 관련성과 상관없이 심장 관련 이상반응 발생률은 위약(6%) 보다 이 약(13%)에서 더 높았다. 가장 흔한 심장 관련 이상반응은 빈맥(이 약 4%, 위약 2%) 및 심방세동(이 약 3%, 위약 1%)이었다. 한 가지 이상 심장 관련 이상반응을 경험한 환자 대부분은 경증 또는 중등증이었다.

이 약에서 10% 이상 발생하였고 위약보다 2% 이상 더 높은 빈도로 보고된 가장 흔한 이상반응 오심, 설사, 구토, 말초부종, 기침, 두통, 피로, 복통이었으며 표 1 과 같다.

표 1: P001에서 환자의 $\geq 10\%$ 에서 발생하였고 위약보다 2% 더 높은 빈도로 보고된 이상반응

이상반응	이 약 (N=373)	위약 (N=192)
오심	27%	23%
설사	26%	24%
구토	19%	14%
말초부종	14%	9%
기침	14%	10%
두통	14%	9%
피로	13%	11%
복통	12%	9%

전반적으로 이상반응으로 인한 투여중단은 두 군에서 유사하였다(이 약 13%, 위약 12%). 이 약 투여 중단을 유도한 가장 흔한 이상반응은 오심이었다(이 약 2%, 위약 1%). 이 약 투여 중단을 유도한 이상반응 중 중등증의 호흡곤란과 관련있는 과민성 반응이 이 약 경구투여에서 주사제로 교체후 이 약 정맥주사 시작후 한 명에서 보고되었다.

임상검사치 이상

전반적으로, 임상검사치(예, 혈액학, 화학, 신장 및 간 기능)에서 임상적으로 유의한 변화 가능성이 있는 대상자의 비율은 이 약 및 위약 투여군에서 유사하였다. 이 약과 위약 투여군 간에 생착률이나 생착시기에는 차이가 없었다.

P001 에 참여한 남성에서 고환 독성의 생물표지자(biomarker)를 평가하였다. 남성 성호르몬(혈청 inhibin B, 황체형성호르몬[LH]), 난포자극호르몬[FSH] 및 테스토스테론)의 기저치로부터의 변화는 이 약 및 위약 투여군에서 유사하였다.

3. 일반적 주의

1) 거대세포바이러스(CMV) DNA 모니터링

이 약의 안전성 및 유효성은 예방요법 시작 전 CMV DNA 검사 결과 음성인 환자에서 평가되었다. CMV DNA 는 이식 후 14 일까지 매주, 이후 24 주까지 격주로 모니터링되었다. 이 약의 예방요법 완료 후 CMV 재활성화에 대한 모니터링을 권장한다.

2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험

이 약과 특정 의약품을 병용투여 시 알려진 또는 잠재적으로 유의한 약물상호작용이 발생할 수 있으며, 그 중 일부는 다음과 같은 결과를 초래할 수 있다.

- 병용 약물이나 이 약의 노출이 증가하여 임상적으로 유의한 이상반응이 발생할 수 있다.
- 병용 약물의 혈장 농도가 현저히 감소하여 병용 약물의 치료 효과가 감소할 수 있다.

용량에 대한 권고사항을 포함하여, 이러한 알려진 또는 잠재적으로 유의한 약물상호작용을 예방하거나 관리하기 위한 조치에 관하여 표 2 를 참조한다[1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항, 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 및 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항 참조].

이 약은 병용투여 시 CYP3A 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로, 좁은 치료범위를 가진 CYP3A 기질인 약물(예, 알펜타닐, 펜타닐 및 퀴니딘)과 주의하여

사용해야 한다. 병용투여된 CYP3A 기질의 면밀한 모니터링 및/또는 용량 조절이 권장된다[표 2, 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 및 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항 참조].

4. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

레테르모비르는 유기 음이온-수송 폴리펩타이드 1B1/3 (organic anion-transporting polypeptide, OATP1B1/3) 수송체의 기질이다. 이 약과 OATP1B1/3 수송체를 억제하는 약물을 함께 투여하게 되면 레테르모비르의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 만약 이 약을 사이클로스포린(강력한 OATP1B1/3 억제제)과 병용투여할 경우, 이 약의 권장 용량은 1 일 1 회 240 mg 이다[용법·용량, 2. 성인에서의 용량 조절 항 참조].

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

이 약과 미다졸람을 병용투여 시 미다졸람의 혈장 농도가 증가하게 되며, 이는 레테르모비르가 중등도의 CYP3A 억제제임을 나타낸다. 이 약을 CYP3A 기질인 약물과 병용투여 시, 병용투여된 CYP3A 기질의 혈장 농도가 임상적으로 유의하게 증가할 수 있다[1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항, 표 2 참조].

레테르모비르는 OATP1B1/3 수송체의 억제제이다. 이 약과 OATP1B1/3 수송체의 기질을 병용투여할 경우 병용투여된 OATP1B1/3 기질의 혈장 농도가 임상적으로 유의하게 증가할 수 있다(표 2 참조).

3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용

이 약의 투여로 인해 병용 약물의 용량을 조절하는 경우, 이 약의 투여를 완료한 후에 약물 용량을 재조절해야한다.

이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, CYP3A 기질에 대한 상호작용은 강력한 CYP3A 억제제와 유사할 수 있다. CYP3A 기질과 강력한 CYP3A 억제제의 병용투여에 관한 제품 정보를 참조한다.

이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, CYP3A 와 OATP1B1/3 모두의 기질에 대한 상호작용은 이 약을 단독으로 투여하는 경우와 다를 수 있다. 병용 약물 및 사이클로스포린에 대한 제품 정보를 참조한다.

표 2 에 확인되었거나 가능성이 있는 임상적으로 유의한 약물상호작용의 목록이 기재되어 있다. 기재된 약물상호작용은 이 약에 대해 실시된 임상시험에 근거하거나 또는 이 약과 발생할 수 있는 약물상호작용을 예상한 것이다[3. 일반적 주의, 2)

약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 참조].

표 2. 잠재적으로 유의한 약물상호작용: 약물상호작용 연구 또는 예상되는 상호작용에 근거하여 용량 조절이 권장될 수 있음*

병용약물 분류 및/또는 제거 경로: 약물명	농도에 미치는 영향 [†]	임상적 의견
항부정맥제		
아미오다론	↑아미오다론	이 약을 아미오다론과 병용투여했을 때, 아미오다론의 혈장 농도가 증가한다. 병용투여 시, 아미오다론과 관련된 이상사례에 대한 면밀한 임상 모니터링이 권장된다. 아미오다론 농도를 자주 모니터링한다.
당뇨병약		
글리부리드 (glyburide), 레파글리니드	↑글리부리드	이 약은 글리부리드, 레파글리니드의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 포도당 농도를 자주 모니터링하는 것이 권장된다 [§] . 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 글리부리드의 용량조절이 필요할 수 있다. 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 레파글리니드의 투여는 권장되지 않는다.
항진균제		
보리코나졸 [†]	↓보리코나졸	이 약을 보리코나졸과 병용투여했을 때, 보리코나졸의 혈장 농도가 감소한다. 병용투여 필요 시, 보리코나졸의 효과 감소에 대한 면밀한 모니터링이 권장된다 [§] .

병용약물 분류 및/또는 제거 경로: 약물명	농도에 미치는 영향 [†]	임상적 의견
HMG-CoA 환원효소 억제제		
아토르바스타틴 [†]	↑아토르바스타틴	이 약을 아토르바스타틴과 병용투여했을 때, 아토르바스타틴의 농도가 증가한다. 근육병증과 같은 스타틴 관련 이상사례를 면밀하게 모니터링해야 한다. 이 약과 병용투여 시, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg 을 초과해서는 안된다 [§] . 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 아토르바스타틴의 투여는 금기이다.
피타바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴	↑피타바스타틴 ↑심바스타틴	이 약과 피타바스타틴, 심바스타틴 또는 로수바스타틴의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 피타바스타틴, 심바스타틴 또는 로수바스타틴의 투여는 금기이다[1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조].
기타 HMG-CoA 환원효소 억제제 예: 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴	↑HMG-CoA 환원효소 억제제 농도	이 약은 스타틴 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 근육병증과 같은 스타틴 관련 이상사례를 면밀하게 모니터링해야 한다. 이 약과 병용투여 시, 용량 조절이 필요할 수 있다 [§] . 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 로바스타틴의 투여는 권장되지 않는다.
면역억제제		
사이클로스포린 [†]	↑사이클로스포린 ↑레테르모비르	이 약을 사이클로스포린과 병용투여했을 때, 레테르모비르와 사이클로스포린 농도가 모두 증가한다. 이 약을 사이클로스포린(OATP1B1/3 억제제)과 병용투여 시, 이 약의 용량은 1일 1회 240 mg 으로 감량하여야 한다[용법·용량, 2. 성인에서의 용량 조절 항 참조]. 이 약 투여 중 또는 이 약의 투여 중단후 사이클로스포린의 전혈 농도를 자주 모니터링해야 하고 이에 따라 사이클로스포린의 용량을 조절한다 [§] .

병용약물 분류 및/또는 제거 경로: 약물명	농도에 미치는 영향 [†]	임상적 의견
시롤리무스 [‡]	↑시롤리무스	이 약을 시롤리무스와 병용투여했을 때, 시롤리무스의 농도가 증가한다. 이 약 투여 중 또는 이 약의 투여 중단후 시롤리무스의 전혈 농도를 자주 모니터링해야 하고 이에 따라 시롤리무스의 용량을 조절한다 [§] .
타크로리무스 [‡]	↑타크로리무스	이 약을 타크로리무스와 병용투여했을 때, 타크로리무스의 혈장 농도가 증가한다. 이 약 투여 중 또는 이 약의 투여 중단후 타크로리무스의 전혈 농도를 자주 모니터링해야 하고 이에 따라 타크로리무스의 용량을 조절한다 [§] .
프로톤 펌프 억제제		
오메프라졸 판토프라졸	↓오메프라졸 ↓판토프라졸	이 약을 프로톤 펌프 억제제(Proton pump inhibitors, PPI)와 병용투여했을 때, PPI의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 이 약과 병용투여 시, 임상 모니터링과 용량 조절이 필요할 수 있다 [§] .
CYP2C8 기질[¶]		
예: 로시글리타존	↑CYP2C8 기질의 농도	이 약은 CYP2C8 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 로시글리타존과 병용투여 시, 포도당 농도를 자주 모니터링할 것이 권장된다 [§] .
CYP2C9/19 기질		
예: 페니토인 [#] , 와파린 [#]	↓CYP2C9/19 기질의 농도	이 약은 CYP2C9/19 기질의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 페니토인을 이 약과 병용투여 시, 페니토인 농도를 자주 모니터링해야 한다 [§] . 와파린을 이 약과 병용투여 시, INR 을 자주 모니터링해야 한다 [§] .

병용약물 분류 및/또는 제거 경로: 약물명	농도에 미치는 영향 [†]	임상적 의견
CYP3A 기질[‡]		
예: 알펜타닐, 펜타닐, 미다졸람 [‡] , 퀴니딘	↑CYP3A 기질의 농도	이 약은 CYP3A 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약을 CYP3A 기질과 병용투여 시, CYP3A 기질과 중등도의 CYP3A 억제제의 병용투여에 관한 제품 정보를 참조한다 [§] . 병용투여 시, 이러한 약물과 관련된 이상반응을 자주 모니터링할 것이 권장된다. CYP3A 기질의 용량 조절이 필요할 수 있다 [§] [3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 참조].
<p>* 이 표가 모든 정보를 포함하는 것은 아니다.</p> <p>[†] ↓ =감소, ↑ =증가</p> <p>[‡] 이러한 상호작용은 연구되었다.</p> <p>[§] 각각의 제품 정보를 참조한다.</p> <p>[¶] 생리학에 기반한 약동학적 모델링에 근거함.</p> <p>[#] 이 약과 페니토인 또는 와파린과의 병용투여는 연구된 바 없다.</p> <p>[‡] 미다졸람에 대한 <i>in vivo</i> 연구를 근거로 함. 각각의 처방 정보를 참조한다.</p>		

4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

이 약을 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp) 억제제와 병용투여했을 때, 임상적으로 유의한 약물상호작용은 기대되지 않는다.

임상시험에서 이 약과 병용투여한 후, P-gp 기질인 디곡신 및 OAT3 기질인 아시클로버의 혈장 농도에 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

임상시험들에서 레테르모비르와 다음 열거된 약물 간의 상호작용이 연구되었다: 미코페놀레이트 모페틸, 플루코나졸, 포사코나졸 및 경구 피임약 (에티닐 에스트라디올, 레보노르게스트렐). 이 약을 이러한 약물들과 병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

이 약이 임신 결과에 위험을 초래하는지 여부를 확인하기 위하여 사람에서 실시된

적절한 연구 자료는 없다. 랫드 및 토끼에서 배·태자 독성이 관찰되었다. 이 때 모체에서의 독성 전신 노출도는 사람에 대한 권장용량(RHD)에서의 노출도의 약 11 배(랫드) 및 2 배(토끼)였다. 랫드에서는 이 노출도에서 태자 기형이 관찰되었다. 랫드에서의 출생 전·후 발생시험(경구투여)에서 사람에 대한 권장용량(RHD)에서의 노출도의 약 2 배에 해당하는 모체 노출도에서 총한배새끼 소실이 관찰되었다. 안전역을 계산하기 위해, 사람에 대한 권장용량(RHD)에서의 AUC 는 480 mg IV 를 투여한 HSCT 를 받은 환자에서의 평균 AUC 로 정의된다.

해당 집단에 대한 주요 선천적 장애 및 유산의 기저 위험은 알려져 있지 않다. 인간에 대한 잠재적인 위험 또한 알려진 바 없다.

2) 수유부

레테르모비르가 사람의 모유로 분비되는지, 모유 생성에 영향을 주는지, 또는 모유 수유 중인 유아에게 영향이 있는지는 알려져 있지 않다.

수유 중인 랫드에게 투여했을 때, 레테르모비르는 모유로 분비되었다.

수유부의 이 약에 대한 임상적 필요성 및 이 약 또는 산모의 기저 상태가 수유 중인 유아에게 미칠 잠재적인 부정적 영향과 함께 모유 수유가 발달 및 건강에 미치는 유익성을 고려하여야 한다.

3) 수태능

사람에서의 수태능 영향에 대한 자료는 없다. 랫드에서의 수태능 시험에서 암컷 랫드의 수태능에는 영향이 없었으나 수컷 랫드에서 사람에 대한 권장용량에서의 노출도의 약 3 배 이상 노출도에서 고환 독성에 따른 수태능 감소가 관찰되었다. 원숭이에서는 이러한 영향이 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

만 18 세 미만 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

등중 조혈모세포이식을 받은 환자들을 대상으로 실시된 만 65 세 이상 고령자는 56 명(15%)이 포함되었다. 이 임상시험에서 만 65 세 이상의 고령자와 젊은 환자에서 전반적인 안전성은 유사하였다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율(CLcr)이 10 mL/min 이상의 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 투석 환자를 포함한 크레아티닌 청소율(CLcr)이 10 mL/min 미만의 말기 신질환 환자에서 이 약은 평가된 바 없다[용법·용량, 3. 신장애 환자 항 및 4. 간장애 환자 항, 사용상의 주의사항, 9. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조].

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증(Child-Pugh Class A)에서 중등증(Child-Pugh Class B) 간장애에 대한 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자들에게 권장되지 않는다[용법·용량, 4. 간장애 환자 항 참조].

이 약은 중등증의 간장애와 중등증 또는 중증의 신장애를 함께 가진 환자들에게 권장되지 않는다[용법·용량, 4. 간장애 환자 항 참조].

10. 과량투여시의 처치

사람에서 이 약을 과량투여한 경험은 없다. 제 1 상 임상시험에서 86 명의 건강한 성인들은 이 약 720 mg/일부터 1440 mg/일까지의 용량을 최대 14 일간 투여받았다. 이상반응 양상은 치료용량(480 mg/일)에서 관찰된 것과 유사하였다. 이 약의 과량투여 시 특정한 해독제는 없다. 과량투여한 경우, 이상반응 및 적절한 증상 치료를 위해 환자를 모니터링하는 것이 권장된다.

투석으로 이 약을 체순환으로부터 유의하게 제거할 수 있는지 여부는 알려진 바 없다.

11. 적용상의 주의

이 약 바이알은 1 회용으로, 남은 용액은 모두 폐기해야 한다.

1) 조제

- 이 약을 정맥(IV) 투여 전에 희석해야 한다.
- 희석하기 전에 바이알 내용물의 변색 및 이물 여부를 확인한다. 이 약은 무색투명한 용액이다. 만약 용액이 변색되었거나 육안으로 입자가 확인될 경우에는 바이알을 사용해서는 안 된다.
- 이 약 바이알을 흔들지 않는다.

- 이 약 단위 투여용 바이알 1 개를 0.9% 염화나트륨 또는 5% 포도당이 들어있는 250 mL 프리필드 IV bag 에 넣은 후 bag 을 부드럽게 혼합한다. 흔들어서는 안 된다.
- 희석된 용액은 투명하고 무색에서 노란색을 띠는데, 이 범위 내에서의 색 차이는 제품의 품질에 영향을 미치지 않는다. 투여하기 전, 용액 및 용기가 검사 가능할 때마다 희석된 용액의 불용성 이물 및 변색 여부를 육안으로 확인한다. 변색 또는 육안으로 입자가 확인될 경우 폐기해야 한다.

2) 희석된 용액의 보관

- 희석된 용액은 실온에서 24 시간까지 또는 2°C ~ 8°C 의 냉장 조건 하에서 48 시간까지 보관할 수 있다.
- 이 시간은 정맥 내 주입하는 동안 IV bag 에 희석된 용액을 보관하는 시간을 포함한다.

3) 배합 가능한 희석액 및 약물, 정맥 투여에 사용되는 기타 소재

배합 가능한 희석액

이 약은 0.9% 염화나트륨 및 5% 포도당만으로 희석할 수 있다.

배합 가능한 약물

이 약과 다른 주사제들간의 물리적 배합 가능성 여부를 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 육안 검사 및 혼탁도, 불용성미립자 측정을 통해 배합 가능성을 평가하였다. 배합 가능한 약물의 목록은 아래와 같다.

이 약은 아래에 기재된 약물 이외의 다른 약물 및 희석액과 혼합한 용액을 동일한 정맥 라인(또는 삽입관)을 통해 병용투여해서는 안 된다.

각 의약품의 허가사항에 따라, 다음의 배합 가능한 약물들과 이 약을 모두 0.9% 염화나트륨으로 조제하고 Y형 튜브만을 통해 투여 시, 병용투여할 수 있다.

<ul style="list-style-type: none"> • 암피실린나트륨 • 암피실린나트륨/설박탐나트륨 • 항흥선세포글로불린 • 카스포편진 • 답토마이신 • 구연산펜타닐 	<ul style="list-style-type: none"> • 플루코나졸 • 푸로세미드 • 사람 인슐린 • 황산마그네슘 • 메토티렉세이트 • 미카편진(Micafungin)
--	---

각 의약품의 허가사항에 따라, 다음의 배합 가능한 약물들과 이 약을 모두 5% 포도당으로 조제하고 Y형 튜브만을 통해 투여 시, 병용투여할 수 있다.

<ul style="list-style-type: none"> • 암포테리신 B(지질복합체)* • 아니둘라펀진(Anidulafungin) • 세파졸린나트륨 • 세프트롤린 • 세프트리아kson나트륨 • 도리페넴 • 파모티딘 • 엽산 • 간시클로버나트륨 	<ul style="list-style-type: none"> • 히드로코르티손숙시네이트나트륨 • 황산모르핀 • 노르에피네프린바이타르트레이트 • 판토프라졸나트륨 • 염화칼륨 • 인산칼륨 • 타크로리무스 • 테라반신(Telavancin) • 타이제사이클린(Tigecycline)
--	---

*암포테리신 B(지질복합체)는 이 약과 배합 가능하다. 그러나, 암포테리신 B(리포솜형)은 배합 금기이다[11. 적용상의 주의 4) 배합 금기의 희석액 및 약물, 정맥 투여에 사용되는 기타 소재 항 참조].

배합 가능한 IV Bag 및 주입 세트 소재

이 약은 다음의 IV bag 및 주입 세트 소재들과 배합 가능하다. 아래에 열거되지 않은 어떠한 IV bag 또는 주입 세트 소재를 사용해서는 안 된다.

IV Bag 소재

폴리염화비닐(PVC) 및 에틸렌비닐아세테이트(EVA), 폴리올레핀 (폴리프로필렌 및 폴리에틸렌)

주입 세트 소재

PVC, 폴리에틸렌(PE), 폴리부타디엔(PBD), 실리콘 고무(SR), 스티렌-부타디엔 공중합물(SBC), 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합물(SBS), 폴리스티렌(PS)

가소제

디에틸헥실-프탈레이트(DEHP), 트리 (2-에틸헥실) 트리메틸레이트(TOTM), 부틸벤질프탈레이트(BBP)

카테터

방사선비투과 폴리우레탄

4) 배합 금기의 희석액 및 약물, 정맥 투여에 사용되는 기타 소재

배합 금기 약물

이 약은 다음 약물들과 물리적으로 배합 금기이다: 엽산아미오다론, 암포테리신 B(리포솜형), 아즈트레오남, 세페핌염산염수화물, 시프로플록사신, 사이클로스포린,

딜티아젬염산염, 필그라스티م, 겐타마이신황산염, 레보플록사신, 리네졸리드, 로라제팜, 미다졸람염산염, 미코페놀레이트모페틸염산염, 온단세트론, 팔로노세트론(palonosetron).

배합 금기 IV Bag 및 주입 세트 소재

이 약은 폴리우레탄-함유 IV 투여 세트 튜브와 배합 금기이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 이 약은 사용 전까지 원래의 포장 용기에 보관할 것

13. 전문가를 위한 정보

가. 임상약리학

1) 약리작용

이 약은 CMV 에 작용하는 항바이러스제이다[13. 전문가를 위한 정보, 가. 임상약리학,

2) 약력학적 정보, (2) 미생물학 항 참조].

2) 약력학적 정보

(1) 심장 전기생리학

건강한 성인을 대상으로 실시된 무작위배정, 단회 투여, 위약 및 활성 대조(목시플록사신 400 mg 경구 투여), 4-기간 교차 투여, QT 심층평가 연구에서 레테르모비르를 960 mg 용량까지 IV 로 투여했을 때 QTc 간격에 미치는 효과를 평가하였다. 레테르모비르 960 mg 을 IV 로 투여 시 혈장농도는 480 mg IV 투여 시보다 약 2 배 높으나, QTc 를 임상적으로 의미있는 수준까지 연장시키지 않는다.

(2) 미생물학

① 작용기전

레테르모비르는 바이러스 복제에 필요한 CMV DNA terminase 복합체를 억제한다. 생화학적 특성과 전자현미경 관찰 소견에 의하면, 레테르모비르는 적절한 단위 길이의 유전체(genome) 형성에 영향을 주고 바이러스 입자(virion)의 성숙을 방해하는 것으로 입증되었다.

② 항바이러스 활성

감염의 세포배양 모델에서 다양한 실험실 및 임상 CMV 균주들에 작용하는 레테르모비르의 평균 EC₅₀은 2.1 ± 0.7 nM (범위 0.7 ~ 6.1 nM, n=74)이었다.

③ 내성세포배양

CMV 유전자 UL56 과 UL89 는 CMV DNA terminase 의 subunit 들을 인코딩한다. 세포배양을 통해 레테르모비르에 대해 낮은 감수성을 가지는 CMV 변이형을 선별하였다. 유전자 UL56 의 돌연변이 지도에 따르면 231 번 및 369 번 사이의 아미노산 잔기에서 발생하였다(V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). 이 돌연변이들에 대한 EC₅₀ 값은 야생형 표준 바이러스의 결과값보다 13 ~ 5,870 배 더 높았다. UL89 의 레테르모비르 내성 돌연변이 지도는 알려져 있지 않다.

임상시험

조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자 131 명에게 레테르모비르 60, 120, 240 mg/day 또는 위약을 84 일까지 투여하여 평가한 제 2b 상 임상시험에서, 레테르모비르를 투여한 환자들 중 예방 실패를 경험하였으며 분석에 필요한 검체를 제공할 수 있는 12 명에 대해 검체를 채취하여 UL56 의 특정 영역(아미노산 231 번 ~ 369 번)의 DNA 서열 분석을 실시하였다. 1 명의 환자(60 mg/day 투여)에서 레테르모비르 내성을 가진 유전자형 변이(genotypic variant, GV) (V236M)가 확인되었다.

제 3 상 임상시험(P001)에서 FAS 인구집단 중 예방 실패를 경험하였으며 분석에 필요한 검체를 제공할 수 있는 22 명의 레테르모비르 투여군 환자들로부터 검체를 채취하여 L56 및 UL89 의 코딩 영역 전체의 DNA 서열 분석을 실시하였다. 환자 1 명이 레테르모비르 내성 유전자형 변이(V236M)를 가지고 있었다.

④ 교차 내성

이 약물 계열 외의 다른 약물들에 대해서 교차 내성을 가지지 않는다. 레테르모비르는 CMV DNA 중합효소(polymerase) 억제제(간시클로비르, 시도포비르[cidofovir], 포스카르넛[foscarnet])에 대한 내성을 유발하는 치환을 가진 바이러스 집단에 대해 완전한 활성을 나타낸다. 이 DNA polymerase 억제제들은 레테르모비르에 내성을 유발하는 치환을 가진 바이러스 집단에 대해 완전한 활성을 나타낸다.

(3) 약리유전학

임상시험에 참여한 299 명의 환자들을 대상으로 OATP1B1 유전자 SLC01B1 (rs4149056, rs2306283, rs4149032) 및 UGT1A1 (rs4148323 및 프로모터 TA 반복 변이)의 유전자 변이가 레테르모비르의 약동학에 미치는 영향을 평가하였다. 이러한

변이들은 레테르모비르의 노출에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았다.

3) 약동학적 정보

(1) 서론

건강한 성인 및 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자들에게 레테르모비르를 경구 및 IV로 투여한 후 레테르모비르의 약동학적 특성을 확인하였다.

건강한 성인에서 레테르모비르 240 mg 및 480 mg 을 경구 또는 IV로 단회 및 반복 투여했을 때 레테르모비르의 노출이 용량-비례성을 상회하는 양상으로 증가하였다. 레테르모비르는 빠르게 흡수되어 최고혈장농도 도달시간(T_{max})의 중앙값은 45 분 ~ 2.25 시간이었고, 이후 이상성(biphasic) 양상으로 감소하였다. 이 약 480 mg 을 1 일 1 회 경구 투여했을 때 항정상태의 AUC 및 C_{max} 수치의 기하평균은 각각 71,500 ng·hr/mL 및 13,000 ng/mL 이었다. 레테르모비르의 청소율(CL)은 9 ~ 10 일째에 항정상태에 도달하였으며 AUC 및 C_{max} 의 약물축적비는 각각 1.22 및 1.03 이었다.

HSCT 를 받은 환자의 경우, 제 3 상 임상시험 데이터를 활용한 집단약동학 분석을 통해 레테르모비르의 AUC 를 추정하였다(표 3 참조). 치료 요법들 간 약물 노출의 차이는 임상적으로 의미있지 않으며, P001 에서 관찰된 노출 범위에서 유효성은 일관적이었다.

표 3: HSCT를 받은 환자들에서 레테르모비르의 AUC(ng·hr/mL) 결과

치료 요법	중앙값 (90% 예측구간)*
480 mg 경구, 사이클로스포린 병용투여하지 않음	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg IV, 사이클로스포린 병용투여하지 않음	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg 경구, 사이클로스포린 병용투여	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg IV, 사이클로스포린 병용투여	70,300 (46,200, 106,000)
* 중앙값과 90 % 예측구간은 개체-간 변동성을 가진 제 3 상 임상시험 데이터를 활용한 집단약동학 모델의 시뮬레이션에 근거함.	

(2) 흡수

집단약동학 분석에 따르면 건강한 성인에서 레테르모비르의 절대 생체이용률은 240 mg ~ 480 mg 의 용량 범위에서 약 94%로 추정되었다. 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자의 경우, 사이클로스포린과 병용하지 않고 이 약

480 mg 을 1 일 1 회 경구 투여 시 레테르모비르의 생체이용률은 약 35%로 추정되었다. 생체이용률의 개체-간 변동성(편차)은 약 37%로 추정되었다.

① 사이클로스포린의 영향

조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자에서 사이클로스포린을 병용투여할 경우 레테르모비르의 혈장 농도가 증가하였다. 사이클로스포린과 병용하여 이 약 240 mg 을 1 일 1 회 경구 투여 시 레테르모비르의 생체이용률은 약 85%로 추정되었다. 만약 이 약을 사이클로스포린과 병용투여할 경우, 이 약의 권장 투여량은 1 일 1 회 240 mg 이다[용법·용량, 2. 성인에서의 용량 조절 항 참조].

② 음식의 영향

공복 상태와 비교하여, 표준 고지방 및 고열량 식사와 함께 이 약 480 mg 을 단회 경구 투여할 때 전체 노출(AUC)에는 영향을 미치지 않았으나, 레테르모비르의 최고 농도(C_{max})는 약 30% 증가하였다. 이 약은 식사와 상관 없이 경구 투여할 수 있다[용법·용량 참조].

(3) 분포

집단약동학 분석에 따르면, 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자들에게 IV 투여 시 평균 항정상태 분포용적은 45.5 L 로 추정된다.

*In vitro*에서 레테르모비르의 사람 혈장단백 결합률이 매우 높다(0.2 ~ 50 mg/L 농도 범위에서 98.7%). 레테르모비르의 혈액-혈장 분배계수는 0.56 이고, *in vitro* 에서 평가된 농도(0.1 ~ 10 mg/L)에 의존적이지 않았다.

비임상 분포 연구들에서 레테르모비르는 여러 장기와 조직에 분포했으며, 위장관, 담도, 간에서 농도가 가장 높고 뇌에서는 농도가 낮았다.

(4) 소실

건강한 성인에게 이 약 480 mg 을 IV 로 투여했을 때 레테르모비르의 걸보기 최종 소실 반감기 평균은 약 12 시간이다.

① 대사

혈장 중 약물 관련 성분의 대부분은 변하지 않은 모약물(96.6%)이다. 혈장에서 검출된 주요 대사체는 없었다. 레테르모비르는 UGT1A1/1A3 에 의한 글루쿠론산화를 통해 부분적으로 소실된다.

② 배설

집단약동학 분석에 따르면, 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자들에게 레테르모비르 480 mg 을 IV 투여한 후 항정상태의 청소율(CL)은 4.84 L/hr 로 추정된다. CL 의 개체-간 변동성(편차)은 24.6%로 추정된다.

방사성-표지된 레테르모비르를 경구 투여했을 때, 방사능의 93.3%가 대변에서 회수되었다. 약물의 대부분이 변하지 않은 모약물 형태로 대변을 통해 배설되며, 미량(투여량의 6%)만이 아실-글루쿠로나이드 대사산물로 배설된다. 레테르모비르는 뇨를 통해 거의 배설되지 않는다(투여량의 <2%).

(5) 특정 환자군

① 신장애 환자

레테르모비르의 AUC 는 건강한 성인과 비교하여 중등증(eGFR 30 ~ 59 mL/min/1.73m²) 및 중증(eGFR 30 mL/min/1.73m² 미만)의 신장애를 가진 환자에서 각각 1.9 배 및 1.4 배 더 높았다. 신장애로 인한 이러한 레테르모비르의 노출 변화는 임상적으로 유의하지 않다. 투석 환자를 포함한 크레아티닌 청소율(CLcr)이 10 mL/min 미만의 말기 신질환 환자에서 이 약은 평가된 바 없다.

② 간장애 환자

레테르모비르의 AUC 는 건강한 성인과 비교하여 중등증(Child-Pugh Class B [CP-B], 7-9 점) 및 중증(Child-Pugh Class C [CP-C], 10-15 점)의 간장애를 가진 환자에서 각각 약 1.6 배 및 3.8 배 더 높았다. 중등증의 간장애로 인한 레테르모비르의 노출 변화는 임상적으로 유의하지 않다.

중증의 간장애 또는 중등증의 간장애와 중등도 또는 중증의 신장애를 함께 가진 환자의 경우, 레테르모비르의 노출이 임상적으로 유의하게 증가할 것으로 예상된다.

③ 소아

만 18 세 미만의 소아 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

④ 고령자

집단약동학 분석에 따르면, 연령은 레테르모비르의 약동학에 영향을 미치지 않는다. 연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

⑤ 성별

집단약동학 분석에 따르면, 레테르모비르의 약동학은 남녀 간에 차이가 없다.

⑥ 체중

집단약동학 분석에 따르면, 체중 100kg 까지 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

⑦ 인종

집단약동학 분석에 따르면, 백인과 아시아인에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

4) 약물상호작용 연구

건강한 성인들을 대상으로 이 약 및 이 약과 병용투여될 가능성이 높거나 약동학적 상호작용의 지표로 흔히 사용되는 약물들에 대하여 약물상호작용 연구가 수행되었다(표 4 및 표 5 참조).

In vitro 연구 결과, 레테르모비르가 CYP3A, CYP2D6, OATP1B1/3, P-gp, UGT1A1 및 UGT1A3 의 기질인 것으로 확인되었다. OATP1B1/3 수송체를 억제하는 약물은 레테르모비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 만약 이 약을 사이클로스포린(강력한 OATP1B1/3 억제제)과 병용투여할 경우, 이 약의 권장 용량은 1 일 1 회 240 mg 이다[용법·용량, 2. 성인에서의 용량 조절 항 참조]. P-gp 억제로 인한 레테르모비르 혈장 농도의 변화가 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않는다. UGTs 의 억제제 레테르모비르의 혈장 농도에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

레테르모비르는 *in vitro* 에서 CYP3A 의 시간-의존적인 억제제이자 유도제이다. 이 약과 미다졸람을 병용투여 시 미다졸람의 노출이 증가하게 되며, 이는 CYP3A 에 대한 레테르모비르의 순효과가 중등도 억제임을 나타낸다(표 5 참조). 이 결과들에 근거하여, 이 약을 CYP3A 기질과 병용투여 시 CYP3A 기질의 혈장 농도가 증가할 수 있다([1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항, 3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항, 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 및 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항] 및 표 2 참조). 레테르모비르는 *in vitro* 에서 CYP2C8 의 가역적인 억제제이다. 생리학에 기반한 약동학적 모델링에서 이 약과 함께 투여할 때 CYP2C8 기질의 혈장 농도가 증가할 것으로 예상된다[4. 상호작용, 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항의 표 2 참조]. 이 약을 병용투여 시 보리코나졸의 노출이 감소했는데, 이는 보리코나졸 소실 경로인 CYP2C9 및 CYP2C19 를 유도하였기 때문일 것으로 추측된다. 이 약을 CYP2C9 및 CYP2C19 기질과 병용투여할 경우 CYP2C9 및 CYP2C19 기질의 혈장 농도가 감소할 수 있다[4. 상호작용, 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항의 표 2 참조]. 레테르모비르는 *in vitro* 에서 CYP2B6 의 유도제이며, 임상적 의미는 불분명하다.

레테르모비르는 *in vitro* 에서 유출 수송체인 P-gp, 유방암 내성단백질(breast cancer resistance protein, BCRP), 담즙산염 배출펌프(bile salt export pump, BSEP), 다제 내성-관련 단백질 2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), OAT3, 및 간 흡수 수송체 OATP1B1/3 를 억제하였다. 이 약을 OATP1B1/3 수송체의 기질(예, CYP3A, OATP1B1/3 의 기질이며, BCRP 의 기질일 가능성이 있는 아토르바스타틴)과 병용투여할 경우 OATP1B1/3 기질의 혈장 농도가 임상적으로 유의하게 증가할 수

있다[4. 상호작용, 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항의 표 2 참조]. 임상 시험에서 P-gp 기질인 디곡신과 OAT3 기질인 아시클로버는 이 약과 병용투여했을 때 혈장 농도가 임상적으로 유의하게 변하지 않았다(표 5 참조). 레테르모비르가 BCRP, BSEP, 및 MRP2 기질에 미치는 영향은 임상시험을 통해 평가되지 않았으므로, 임상적 의미가 불분명하다.

표 4: 약물 상호작용: 다른 약물과 병용투여 시 레테르모비르의 약동학적 변화

병용투여 약물	병용투여한 약물 요법	레테르모비르 요법	N	다른 약물을 병용투여하거나/ 병용투여하지 않았을 때 레테르모비르 PK의 기하평균비 [90% CI] (영향 없음=1.00)	
				AUC	C _{max}
항진균제					
플루코나졸	400 mg 단회투여 PO	480 mg 단회투여 PO	14	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)
면역억제제					
사이클로스포린	200 mg 단회투여 PO	240 mg 1일 1회 PO	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
미코페놀레이트 모페틸	1 g 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
타크로리무스	5 mg 단회투여 PO	80 mg 1일 2회 PO	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)
약어: PO=경구					

표 5: 약물 상호작용: 레테르모비르와 병용 투여한 경우 병용 투여한 약물의 약동학적 변화

병용투여 약물	병용투여한 약물 요법	레테르모비르 요법	N	레테르모비르를 병용투여하거나/ 병용투여하지 않았을 때 병용투여한 약물 PK의 기하평균비 [90% CI] (영향 없음=1.00)	
				AUC	C _{max}
CYP3A 기질					
미다졸람	1 mg 단회투여 IV	240 mg 1 일 1 회 PO	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2 mg 단회투여 PO	240 mg 1 일 1 회 PO	16	2.25 (2.04, 2.48)	1.72 (1.55, 1.92)
P-gp 기질					
디곡신	0.5 mg 단회투여 PO	240 mg 1 일 2 회 PO	22	0.88 (0.80, 0.96)	0.75 (0.63, 0.89)
면역억제제					
사이클로스포린	50 mg 단회투여 PO	240 mg 1 일 1 회 PO	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
미코페놀레이트 모페틸	1 g 단회투여 PO	480 mg 1 일 1 회 PO	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
타크로리무스	5 mg 단회투여 PO	480 mg 1 일 1 회 PO	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
시롤리무스	2 mg 단회투여 PO	480 mg 1 일 1 회 PO	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)
항진균제 및 항바이러스제					
아시클로버	400 mg 단회투여 PO	480 mg 1 일 1 회 PO	13	1.02 (0.87, 1.2)	0.82 (0.71, 0.93)
플루코나졸	400 mg 단회투여 PO	480 mg 단회투여 PO	14	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)
포사코나졸	300 mg 단회투여 PO	480 mg 1 일 1 회 PO	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
보리코나졸	200 mg 1 일 2 회 PO	480 mg 1 일 1 회 PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)

병용투여 약물	병용투여한 약물 요법	레테르모비르 요법	N	레테르모비르를 병용투여하거나/ 병용투여하지 않았을 때 병용투여한 약물 PK 의 기하평균비 [90% CI] (영향 없음=1.00)	
				AUC	C _{max}
HMG-CoA 환원효소 억제제					
아토르바스타틴	20 mg 단회투여 PO	480 mg 1 일 1 회 PO	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
경구피임제					
에티닐 에스트라디올 (EE) /레보노게스트렐 (LNG)	0.03 mg EE 단회투여 PO	480 mg 1 일 1 회 PO	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
	0.15 mg LNG 단회투여 PO		22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)
약어: PO=경구					

나. 임상시험 정보

- 1) 동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자

CMV 재활성화 위험이 높은 이식 환자에서 CMV 감염 또는 질병의 예방 전략으로 이 약의 예방 효과를 평가하기 위해, 동종 HSCT 를 받은 성인 CMV-혈청양성[R+] 환자를 대상으로 실시된 다기관, 이중맹검, 위약-대조 제 3 상 임상시험(P001)에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 대상자들은 2:1 로 무작위배정되어, 이 약 480 mg 을 1 일 1 회(사이클로스포린과 병용투여 시 240 mg 으로 용량 조절) 또는 위약을 투여받았다. 무작위배정은 시험기관 및 시험 등록 당시의 CMV 재활성화 위험 수준에 따라 층화되었다. HSCT 후(이식수술 후 0-28 일) 시험약 투여를 시작하고 이식수술 후 14 주까지 지속하였다. 시험약은 경구 또는 정맥으로 투여하였으며, 투여 경로와 상관 없이 투여량은 동일하였다. 이식수술 후 24 주까지 1 차 유효성 평가변수에 대하여 대상자들을 모니터링하고 이식수술 후 48 주까지 추적 관찰을 지속하였다. 대상자들은 이식 후 14 주까지 매주, 이후 이식후 24 주까지 격주로 CMV DNA 를 모니터링 받았으며, 임상적으로 유의한 CMV DNA 바이러스혈증으로 고려될 경우 CMV 표준 선제요법을 시작하였다. 565 명 중 70 명은 이 약 투여 시작전 CMV DNA 바이러스혈증이 발견되어 유효성 분석에서 제외되었다.

유효성 분석 집단(495 명) 중 325 명(1 회 이상 IV 투여한 대상자 91 명 포함)이 이 약물,

170 명(1 회 이상 IV 투여한 대상자 41 명 포함)이 위약을 투여받았다. 시험약 투여 시작까지의 시간 중앙값은 이식 후 8 일이었다. 베이스라인에서 34%의 대상자들이 생착되었다. 연령 중앙값은 55 세(18 ~ 78 세)였고, 57%가 남성, 84%가 백인, 9%가 아시아인, 2%가 흑인 또는 아프리카인, 7%가 히스패닉 또는 라틴계였다. 베이스라인에서 대상자의 48%가 골수소멸성 양생법(myeloablative regimen)을, 51%가 사이클로스포린을, 43%가 타크로리무스를 투여하고 있었다. 이식수술의 가장 흔한 일차 원인은 급성골수성백혈병(38%), 골수모세포성증후군(16%) 및 림프종(12%)이었다.

베이스라인에서 대상자의 30%가 다음 기준 중 하나 이상에 해당되는 경우로 정의된 재활성화 고위험군에 해당되었다: 3 개의 사람백혈구항원(Human Leukocyte Antigen, HLA)-유전자자리(HLA-A, -B 또는 -DR) 중 하나에서 하나 이상의 불일치를 가진 HLA-친족(형제자매) 공여자; 홀배수동종 공여자; 4 개의 HLA 유전자자리(HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1) 중 하나에서 하나 이상의 불일치를 가진 비친족 공여자; 줄기세포에서 얻은 제대혈을 사용; *ex vivo* T-세포 제거 이식편 사용; 전신 코르티코스테로이드 투여가 필요한 Grade 2 또는 그 이상의 이식편-대-숙주 질환(Graft-Versus-Host Disease, GVHD).

유효성

임상적으로 유의한 거대세포바이러스(CMV) 감염

P001 의 1 차 유효성 평가변수는 이식 후 24 주까지 임상적으로 유의한 CMV 감염의 발생률이었다. 임상적으로 유의한 CMV 감염은 CMV 말단장기질환(end-organ disease)이 발생한 경우 또는 입증된 CMV 바이러스혈증(Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® assay 사용, LLoQ 137 IU/mL, 이는 약 150 copies/mL 에 해당)과 대상자의 임상적 상태에 근거하여 항-CMV 선제요법(PET)를 시작한 경우로 정의되었다(치료 중 선제요법(PET) 시작에 대한 CMV DNA threshold 는 고위험 및 저위험군에서 각각 >150 copies/mL, >300 copies/mL 이었으며, 14 주부터 24 주까지는 고위험 및 저위험군에서 모두 >300 copies/mL 이었다.). 이식 후 24 주 이전에 임상시험을 중단했거나 또는 이식 후 24 주에 평가변수 데이터가 결측된 대상자를 실패(failure)로 간주하는 Non-Completer=Failure (NC=F) 접근법이 사용되었다

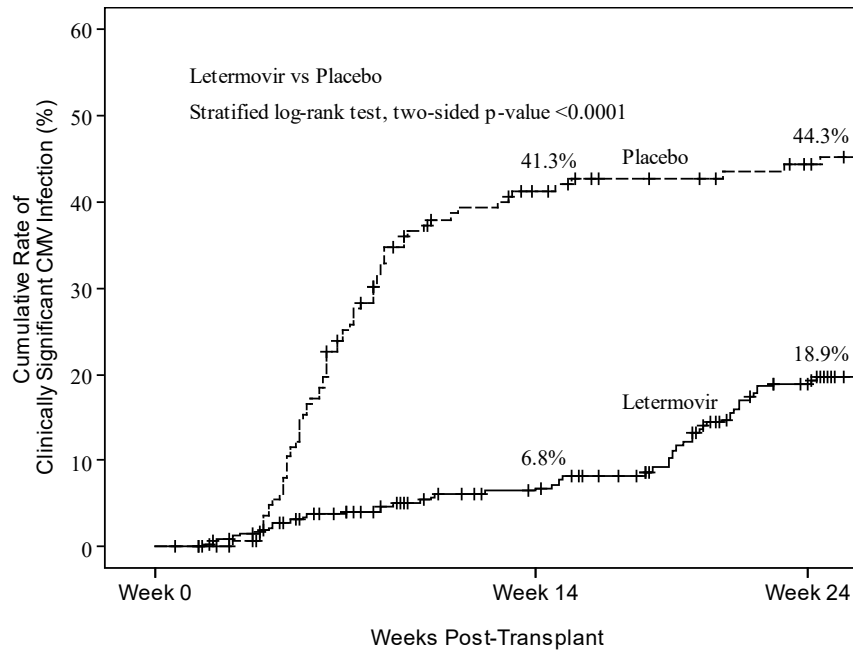
표 6 에서 확인할 수 있듯이, 1 차 평가변수 분석에서 이 약의 유효성이 위약보다 우수한 것으로 입증되었다. 추정된 치료 차이는 -23.5%로 통계적으로 유의하였다(단측 P 값 <0.0001).

표 6: P001에서 HSCT를 받은 대상자들의 유효성 결과(NC=F법, FAS 집단)

파라미터	이 약 (N=325) n (%)	위 약 (N=170) n (%)
1 차 평가변수	122 (37.5)	103 (60.6)
(예방에 실패한 시험대상자의 비율)		
실패 사유*		
24 주까지 임상적으로 유의한 CMV 감염 [†]	57 (17.5)	71 (41.8)
입증된 CMV 바이러스혈증에 근거한 PET 시작	52 (16.0)	68 (40.0)
CMV 말단장기질환	5 (1.5)	3 (1.8)
24 주 이전에 임상시험 중단	56 (17.2)	27 (15.9)
24 주 방문 내 평가변수 결측	9 (2.8)	5 (2.9)
계층-보정 치료 차이 (이 약-위약)[‡]		
차이(95% CI)	-23.5 (-32.5, -14.6)	
P 값	<0.0001	
<p>* 실패 범주는 서로 중복되지 않으며 나열된 순서에 따른다.</p> <p>[†] 임상적으로 유의한 CMV 감염이란 CMV 말단장기질환이 발생한 경우 또는 입증된 CMV 바이러스혈증과 임상적 상태에 근거하여 PET를 시작한 경우로 정의되었다.</p> <p>[‡] 각 계층(고위험, 저위험)마다 치료군 당 표본 크기의 조화 평균에 따라 가중치를 둔 층화-보정 Mantel-Haenszel법으로 반응 백분율의 치료 차이에 대한 95% CI와 p값을 계산하였다. 단측 p값 ≤0.0249일 때 통계적 유의성이 있다고 판단하였다.</p> <p>참고: FAS=Full analysis set; FAS는 시험약을 1회 이상 투여받았고 베이스라인에서 CMV DNA가 검출되지 않은 모든 무작위배정된 대상자들이 포함된다. 결측치 처리 방법: Non-Completer=Failure (NC=F)법. NC=F법에 따를 때, 실패는 임상적으로 유의한 CMV 감염이 발생하거나 24주 이전에 임상시험을 중단하거나 24주 방문 내 평가변수 데이터가 결측된 모든 대상자들로 정의되었다.</p> <p>N = 각 투여군의 대상자 수 n (%) = 각 하위범주에 해당하는 대상자 수(백분율)</p>		

이 약 투여군에서 이식 후 14 주와 24 주 사이에 발생한 임상적으로 유의한 CMV 감염과 관련된 요인들에는 베이스라인에서 CMV 재활성화의 높은 위험, GVHD 및 무작위배정 이후 어느 시점에서든 스테로이드 사용이 포함되었다.

그림 1: P001: HSCT를 받은 대상자들에서 이식 후 24시간까지 임상적으로 유의한 CMV 감염 발생까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 그래프(FAS 집단)



Number of Subjects at Risk			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

유효성 결과는 CMV 재활성화에 대한 저위험군과 고위험군, 전처치 요법 및 병용 면역억제 요법을 포함하는 여러 하위군들에 있어서 일관되게 나타났다.

사망률

모든 원인으로 인한 사망에 대한 K-M 발생률은 이 약 및 위약 투여군에서 이식 후 24 주에 각각 12.1%, 17.2%(명목 양측 층화 로그-순위 p 값=0.0401), 그리고 이식 후 48 주에 각각 23.8%와 27.6%였다.

저장방법

밀봉용기, 실온(1 ~ 30°C) 보관



수입자

한국엠에스디(유)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2018 년 12 월 26 일