

## 베클루리주 정맥주사용 동결건조분말

### 원료약품 및 분량

이 약 1바이알(3251 mg) 중

램데시비르(별규).....100 mg (5% 과량 충전)

첨가제: 설포부틸에테르-베타-사이클로덱스트린 나트륨, 수산화나트륨, 염산

### 성상

흰색 내지 미백색 내지 황색의 동결건조분말이 투명한 유리바이알에 든 주사제

### 효능효과

PCR 검사 등을 통해 코로나바이러스감염증-19가 확진된 환자로서, 다음 중 어느 하나 이상에 해당하는 중증의 입원 환자

- . 실내공기(room air)에서 산소포화도(SpO<sub>2</sub>) 94% 이하인 환자
- . 보조산소 치료가 필요한 환자
- . 비침습적 또는 침습적 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자

## 용법용량

### 1. 투여 전 및 투여기간 중 검사

1) 이 약을 투여하기 전에 간기능 및 신기능(eGFR 또는 혈청 크레아티닌) 검사를 실시하여 투여 여부를 판단한다. 이 약 투여 기간 중에도 매일 간기능 및 신기능을 모니터링하여, 이 약의 투여 지속 여부를 평가한다.

2) eGFR이 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만(생후 7일 이상 28일 이하의 만삭신생아의 경우 혈청 크레아티닌 1 mg/dL 이상)이거나 ALT가 정상상한치의 5배 이상인 경우에는 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의'항 참조).

### 2. 권장 투여 용량

#### 1) 성인

이 약의 권장용량은 첫째 날 200 mg 투여(부하용량) 후, 둘째 날부터 100 mg 투여(유지용량)이다.

#### 2) 소아

소아에서 코로나바이러스감염증-19(이하 코로나19)에 대한 이 약의 치료 효과는 평가된 바 없으며, 소아에서의 약동학 정보는 없다. 소아에서의 권장 용량은 건강한 성인에서의 약동학 정보를 바탕으로 생리학 기반 약물동태(PBPK; Physiologically Based pharmacokinetic) 모델링을 통해 산출되었다. 이 약을 투여하여 기대되는 임상적 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다(사용상의 주의사항 '8. 소아 및 고령자에 대한 투여'항 참조).

- 체중 40 kg 이상의 소아: 이 약의 권장용량은 첫째 날 200 mg 투여(부하용량) 후, 둘째 날부터 100 mg 투여(유지용량)이다.
- 체중 3.5 kg 이상 40 kg 미만의 소아: 이 약의 권장용량은 첫째 날 5 mg/kg 투여(부하용량) 후, 둘째 날부터 2.5 mg/kg(유지용량) 투여이다. 40 kg 미만의 소아에게는 주사용 동결건조분말만을 사용해야 하며, 주사용 액제는 사용해서는 안된다.

**표 1. 소아 환자에서의 권장 제형 및 용량**

체중	사용 제형	부하용량 (1일차)	유지용량 (2일차 이후)
3.5 kg 이상, 40 kg 미만	주사용 동결건조분말	5 mg/kg	2.5 mg/kg
40 kg 이상	주사용 동결건조분말 또는 주사용 액제	200 mg	100 mg

### 3. 투여 기간

- 침습적 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요한 환자에서의 권장 투여기간은 10일이다.
- 침습적 기계환기나 체외막산소요법(ECMO)이 필요하지 않은 환자에서는 권장 투여기간을 5일로 하고, 5일 투여 후 임상 증상이 개선되지 않는 경우 추가로 5일간 투여(유지용량)할 수 있다.
- 전체 투여기간은 10일 이내로 한다.

### 4. 투여 방법

이 약은 30분에서 120분에 걸쳐 1일 1회 점적 정맥 투여(IV infusion)한다. 이 약은 근육주사(IM)하지 않는다.

이 약은 보존제를 함유하지 않는다. 단위 용량 바이알의 미사용 부분은 희석 용액을 조제한 후 폐기하여야 한다(사용상의 주의사항 '12. 보관 및 취급상의 주의사항' 참조).

### 5. 신장애 환자

1) 이 약 투여 전 및 투여기간 동안 매일 eGFR 또는 혈청 크레아티닌(생후 7일 이상 28일 이하의 만삭신생아)을 측정한다.

- 성인
  - eGFR, 남성:  $(140 - \text{나이}) \times (\text{체중(kg)}) / 72 \times (\text{혈청 크레아티닌(mg/dL)})$
  - eGFR, 여성:  $(140 - \text{나이}) \times (\text{체중(kg)}) \times 0.85 / 72 \times (\text{혈청 크레아티닌(mg/dL)})$
- 소아 (28일 이상 1세 미만)

- eGFR:  $0.45 \times (\text{신장(cm)}) / \text{혈청 크레아티닌(mg/dL)}$

● 소아 (1세 이상 18세 미만)

- eGFR =  $0.413 \times (\text{신장(cm)}) / \text{Scr}$  또는  $41.3 \times (\text{신장(m)}) / \text{Scr}$

2) 이 약에 포함된 부형제 베타덱스설포부틸에테르나트륨(sulphobutyl Ether  $\beta$ -cyclodextrin sodium; SBECD)은 신장을 통해 제거되고 신기능이 저하된 환자들에서 축적되므로, 잠재적 이익이 잠재적 위험을 상회하지 않는 한 eGFR이 30 mL/min 미만인 성인과 소아 환자(생후 28일 초과) 또는 혈청 크레아티닌 청소율이 1 mg/dL 이상인 만삭신생아(생후 7일 이상 28일 이하)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

## 6. 간장애 환자

1) 간장애 환자에서 용량 조절의 필요성 여부는 확인되지 않았다. 잠재적 이익이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 사용한다(사용상의 주의사항 '1. 경고', '3. 다음 환자에게는 신중하게 투여할 것' 및 '9. 간장애 환자에서의 사용' 참조).

2) 이 약 투여 전 및 투여기간 동안 매일 간기능 검사(실험실적 검사)를 실시한다.

## 7. 약물 조제 및 주입

### 1) 주사용 용액(100mg/20mL; 5mg/mL) - 성인과 40 kg 이상의 소아

#### (1) 희석 지침

부주의로 인한 미생물 오염을 방지하기 위하여 주의해야 한다. 이 약은 보존제를 포함하지 않으므로 최종 투여액을 조제하는 동안 무균 조작을 실시하며, 가능한 조제 직후 약물을 투여한다.

● 필요한 수의 단위 용량 바이알을 꺼낸다. 각 바이알은 렘데시비르 100mg을 포함한다.

각 바이알에 대해

- 실온(20 ~ 25°C)에서 평형 상태에 도달하게 한다. 개봉 전의 바이알은 희석 전 실온에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다.

- 바이알을 검사하여 용기 마개 결함이나 용액 내 미립자 물질이 있는지 확인한다.

● 표 2에 따라 주입백에서 제거할 0.9% 주사용생리식염수의 용량을 결정한다.

**표 2. 성인 및 체중 40 kg 이상의 소아 환자에서 권장되는 주사용 액제의 희석 지침**

용량	사용할 0.9% 주사용생리식염수 주입 백 용적	0.9% 주사용생리식염수 주입 백에서 제거할 식염수 용적	주사 용액의 필요 용적
200 mg (바이알 2개)	250 mL	40 mL	40 mL(2 × 20 mL)
100 mg (바이알 1개)		20 mL	20 mL

- 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용하여 표2에 따라 백에서 필요한 용적의 0.9% 주사용생리식염수를 빼내고, 빼낸 0.9% 주사용생리식염수는 폐기한다.
- 표 2에 따라 적절한 크기의 주사기를 사용하여 바이알에서 필요한 용적의 주사 용액을 빼내고, 바이알에 남은 미사용 용액은 폐기한다.
  - 주사기 플런저 막대를 뒤로 당겨 약 10 mL의 공기를 주사기에 충전한다.
  - 공기를 바이알의 용액 수준 위로 주사한다.
  - 바이알을 뒤집고 필요한 용적의 주사 용액을 주사기로 빼낸다. 마지막 5mL 용액은 보다 많은 힘을 사용하여 빼내야 한다.
- 필요한 용적의 주사 용액을 주입 백에 옮겨 담는다.
- 백을 20회 가량 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 백을 흔들지 않는다.
- 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25°C)에서 최대 4시간 또는 2 ~ 8°C의 냉장고에서 24시간 동안 안정하다.

(2) 투여 지침

조제한 희석액은 다른 약물과 동시에 투여하지 않는다. 이 약과 0.9% 주사용생리식염수 이외의 다른 정맥투여 용액과의 적합성은 확인되지 않았다.

- 희석 용액을 표 3에 기술된 주입 속도로 투여한다.

**표 3. 성인 및 체중 40 kg 이상의 소아 환자에서 권장되는 주사용 액제 희석 용액의 주입 속도**

주입 백 용적	주입 시간	주입 속도
250 mL	30분	8.33 mL/분
	60분	4.17 mL/분
	120분	2.08 mL/분

## 2) 주사용 동결건조분말(100mg) - 성인과 40 kg 이상의 소아

### (1) 재구성 지침

보관소에서 필요한 수의 단위 용량 바이알을 꺼낸다. 각 바이알에 대해:

- 바이알 당 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용해 19 mL의 멸균 주사용수를 첨가하여 동결건조 분말을 무균 상태에서 재구성한다.
- 멸균 주사용수를 넣을 때 진공상태가 유지되지 않은 경우 바이알을 폐기한다.
- 즉시 30초 동안 바이알을 흔들어준다.
- 2 ~ 3분 동안 바이알의 내용물이 가라앉도록 놓아둔다. 재구성된 결과물은 맑은 용액이어야 한다.
- 바이알의 내용물이 완전히 용해되지 않은 경우, 30초 동안 다시 바이알을 흔들고 2 ~ 3분 동안 내용물이 가라 앉도록 놓아둔다. 바이알의 내용물이 완전히 용해될 때까지 필요한 경우 이 절차를 반복한다.
- 재구성 후, 각 바이알에는 100 mg/20 mL (5 mg/mL) 렘데시비르 용액이 들어 있다.
- 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전 용액 내 미립자 물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.
- 재구성 후, 투여 전 총 보관 시간은 실온에서 4시간 또는 냉장 온도(2 ~ 8°C)에서 24시간을 초과하지 않도록 한다.

### (2) 희석 지침

부주의로 인한 미생물 오염을 방지하기 위하여 주의해야 한다. 이 약은 보존제를 포함하지 않으므로 최종 투여액을 조제하는 동안 무균 조작을 실시하며, 가능한 조제 직후 약물을 투여한다.

- 재구성된 주사용 렘데시비르 동결건조분말은 0.9 % 주사용생리식염수 100 mL 또는 250 mL 주입 백에 추가로 희석해야 한다.

- 표 4를 사용하여 주입 백에서 빼낼 0.9 % 주사용생리식염수의 용적을 결정한다.

**표 4. 체중 40 kg 이상의 성인과 소아 환자에서 권장되는 주사용 동결건조분말의 희석 지침**

렘데시비르 용량	사용할 0.9% 주사용생리식염수 주입 백 용적	0.9% 주사용생리식염수 주입 백에서 제거할 식염수 용적	재구성한 주사 용액의 필요 용적
200 mg (바이알 2개)	250 mL	40 mL	40mL(2 × 20 mL)
	100 mL	40 mL	40mL(2 × 20 mL)
100 mg (바이알 1개)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

- 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용하여 표4에 따라 백에서 필요한 용적의 0.9 % 주사용생리식염수를 빼내고, 빼낸 0.9 % 주사용생리식염수는 폐기한다.
- 표 4에 따라 적절한 크기의 주사기를 사용하여 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 주사 용액을 빼내고, 바이알에 남은 미사용 용액은 폐기한다.
- 필요한 용적의 재구성한 주사 용액을 주입 백에 옮겨 담는다.
- 백을 20회 가량 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 백을 흔들지 않는다.
- 조제한 희석 용액은 실온(20 ~ 25°C)에서 최대 4시간 또는 2 ~ 8°C의 냉장고에서 24시간 동안 안정하다.

(3) 투여 지침

조제한 희석액은 다른 정맥주사 약물과 동시에 투여하지 않는다. 이 약과 0.9 % 주사용생리식염수 이외의 다른 정맥투여 용액과의 적합성은 확인되지 않았다.

- 희석 용액을 표 5에 기술된 주입 속도로 투여한다.

**표 5. 체중 40 kg 이상의 성인과 소아 환자에서 권장되는 주사용 동결건조 분말 희석 용액의 주입 속도**

주입 백 용적	주입 시간	주입 속도
250 mL	30분	8.33 mL/분
	60분	4.17 mL/분
	120분	2.08 mL/분
100 mL	30분	3.33 mL/분
	60분	1.67 mL/분
	120분	0.83 mL/분

**3) 주사용 동결건조분말(100mg) - 40 kg 미만의 소아**

3.5 kg에서 40 kg 미만의 소아 환자에서는 주사용 동결건조분말만 사용해야 한다. 주사용 액제에는 동결건조분말에 비하여 고용량의 SBECD를 함유하고 있으므로 40 kg 미만의 소아환자에게 사용해서는 안된다.

(1) 재구성 지침

보관소에서 필요한 수의 단위 용량 바이알을 꺼낸다. 각 바이알에 대해:

- 바이알 당 적절한 크기의 주사기와 바늘을 사용해 19 mL의 멸균 주사용수를 첨가하여 동결건조 분말을 무균 상태에서 재구성한다.
- 멸균 주사용수를 넣을 때 진공상태가 유지되지 않은 경우 바이알을 폐기한다.
- 즉시 30초 동안 바이알을 흔들어준다.
- 2 ~ 3분 동안 바이알의 내용물이 가라앉도록 놓아둔다. 재구성된 결과물은 맑은 용액이어야 한다.
- 바이알의 내용물이 완전히 용해되지 않은 경우, 30초 동안 다시 바이알을 흔들고 2 ~ 3분 동안 내용물이 가라앉도록 놓아둔다. 바이알의 내용물이 완전히 용해될 때까지 필요한 경우 이 절차를 반복한다.
- 재구성 후, 각 바이알에는 100 mg/20 mL (5 mg/mL)의 렘데시비르 용액이 들어 있다.



- 용액과 용기에서 가능할 때마다, 투여 전 용액 내 미립자 물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.
- 재구성 후, 투여 전 총 보관 시간은 실온에서 4시간 또는 냉장 온도(2 ~ 8°C)에서 24시간을 초과해서는 안된다.

## (2) 희석 지침

- 부주의로 인한 미생물 오염을 방지하기 위하여 주의해야 한다. 이 약에는 보존제를 포함하지 않으므로 최종 투여액을 조제하는 동안 무균 조작을 실시하며, 가능한 조제 직후 약물을 투여한다. 위 지침에 따라 재구성한 후, 각 바이알은 100 mg/20mL (5 mg/mL)의 렘데시비르 농축액을 포함한다. 이 농축액은 0.9 % 주사용생리식염수를 사용하여 최종 농도 1.25 mg/mL로 희석되어야 한다.
- 1.25 mg/mL 주사용 용액의 총 요구되는 주입량은 체중 기반의 5 mg/kg 부하 용량 및 2.5 mg/kg 유지 용량에 따라 계산된다.
- 작은 0.9 % 주사용생리식염수 주입 백(예: 25, 50, 100 mL) 또는 적절한 크기의 주사기가 소아 용량에 사용될 수 있다. 권장 용량은 1.25 mg/mL의 표적 농도를 맞추기 위한 용량에 따른 총 용적으로 IV 주입을 통해 투여된다.
- 주사기는 50 mL 미만의 용량을 주입할 때 사용할 수 있다.
- 조제한 희석 용액은 실온(20°C~25°C)에서 최대 4시간 또는 2°C~8°C의 냉장고에서 24시간 동안 안정하다(정맥내 주입 수액으로 희석 전 일체의 시간 포함).

## IV 백을 통한 주입

- 1.25 mg/mL로 최종 희석되도록 총 주입 용적에서 재구성된 렘데시비르 용액만큼을 빼낸 용적의 0.9 % 주사용생리식염수 IV 백을 준비한다.
- 적절한 크기의 주사기로 렘데시비르 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 주사용 렘데시비르를 빼낸다.
- 필요한 용적의 재구성한 주사용 렘데시비르를 0.9 % 주사용생리식염수 주입 백에 옮겨 담는다.
- 백을 20회 살살 뒤집어 백 안의 용액을 혼합한다. 흔들지 않아야 한다.

### 주사기를 통한 주입

- 1.25 mg/mL 렘데시비르 용액의 계산된 총 주입 용적과 동일하거나 더 큰 적절한 크기의 주사기를 선정한다.
- 바이알에서 필요한 용적의 재구성한 100 mg/mL (5 mg/mL) 렘데시비르 용액을 주사기로 빼내고, 0.9 % 주사용생리식염수 필요량을 빼내어 최종 농도 1.25 mg/mL 렘데시비르 용액이 되도록 한다.
- 주사기를 20회 뒤집어 혼합한다.

### (3) 투여 지침

조제한 희석액은 다른 약물과 동시에 투여하지 않는다. 이 약과 0.9% 주사용생리식염수 이외의 다른 정맥투여 용액과의 적합성은 확인되지 않았다.

- 희석 용액을 표6에 기술된 주입 속도로 투여한다.

**표 6. 체중 3.5 kg 이상, 40 kg 미만의 소아 환자에서 권장되는 주사용 동결건조 분말 희석 용액의 권장 주입 속도**

주입 백 용적	주입 시간	주입 속도
100 mL	30분	3.33 mL/분
	60분	1.67 mL/분
	120분	0.83 mL/분
50 mL	30분	1.67 mL/분
	60분	0.83 mL/분
	120분	0.42 mL/분
25 mL	30분	0.83 mL/분
	60분	0.42 mL/분
	120분	0.21 mL/분

\* 참고: 주입 속도는 주입할 총 용적에 기반하여 조정할 수 있다.

## 사용상의 주의사항

### 1. 경고

- 1) 이 약의 임상정보는 제한적이다. 이전에 보고되지 않은 예상하지 못한 중대한 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약을 투여 받는 환자에 대한 임상적, 실험실적 모니터링을 주의 깊게 실시한다. 이 약을 투여 받는 동안 다음의 실험실적 검사를 매일 실시한다: 혈청화학검사(serum chemistry), 혈액학검사(hematology), ALT, AST, 빌리루빈, ALP, 신기능검사(크레아티닌, 크레아티닌 청소율).
- 2) 이 약은 급성 신장애 및 간장애를 유발할 수 있으므로, 투여 전 및 투여 기간 중 신기능 및 간기능을 면밀히 모니터링한다('5. 일반적 주의'항 참조).
- 3) 주입연관반응(저혈압, 구역, 구토, 발한, 진전 등)이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하고, 이러한 증상이나 징후가 관찰되는 경우에는 이 약을 즉시 중단하고 적절한 처치를 실시한다.

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 경우

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 환자('5. 일반적 주의', '9. 간장애 환자에서의 투여' 참조)
- 2) 신장애 환자('5. 일반적 주의', '10. 신장애 환자에서의 투여' 참조)

### 4. 이상반응

건강한 시험대상자와 PCR 검사로 확진된 코로나바이러스감염증-19(이하 코로나19) 입원 환자에서 ALT와 AST의 상승은 제 1일에 이 약 200 mg을 부하 용량으로 투여하고 최대 9일 동안 1일 1회 100 mg 투여 시 관찰되었다. 이러한 간수치 상승에 대한 기전은 확인되지 않았다.

잠재적인 이상반응을 조기에 발견할 수 있도록 이 약을 투여받는 환자에 대하여 임상적 관찰과 실험실적 검사를 통한 모니터링을 실시한다. 이상반응이 발생하였을 때, 이 약의 투여를 지속할 것인지 중단할 것인지에 대해서는 환자 개인의 임상적 위해성과 유익성의 평가를 통해 결정한다.

1) 임상시험 경험

(1) 건강한 성인 대상 임상시험

이 약은 4건의 1상 임상시험에서 138명의 건강한 성인에게 투여되었다(GS-US-399-1812, GS-US-399-1954, GS-US-399-4231, GS-US-399-5505). 수행된 1상 임상시험에서 이 약 반복투여시 ALT와 AST의 가역적 증가가 관찰되었다.

(2) NIAID ACTT-1 임상시험

코로나19로 인한 입원환자 1,063명(시험군 541명, 위약군 522명)을 대상으로 이 약 또는 위약을 10일간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(ACTT-1 임상시험)에서, 중대한 이상반응은 각각 21%와 27%, 3등급 이상의 이상반응은 각각 29%와 33%의 환자에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 시험군의 5%, 대조군의 8%에서 보고된 호흡부전이었고, 빈번하게 보고된 3등급 이상의 중대하지 않은 이상반응은 다음 표(표 1)와 같다.

**표1. NIAID ACTT-1 임상시험 - 이 약을 투여받은 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 중대하지 않은 이상반응**

n수(%)	시험군 (n=538)	위약군 (n=521)
빈혈 또는 헤모글로빈 감소	43 (8%)	47 (9%)
급성신손상, eGFR 또는 크레아티닌 클리어런스 감소, 혈중 크레아티닌 증가	40 (7%)	38 (7%)
발열	27 (5%)	17 (3%)
고혈당 또는 혈중 글루코오즈 증가	22 (4%)	17 (3%)
ALT 및/또는 AST를 포함하는 전이효소 증가	22 (4%)	31 (6%)

### (3) GS-US-540-5773 임상시험

중증 코로나19 환자를 대상으로 이 약을 5일(n=200) 또는 10일(n=197)간 투여한 공개, 무작위배정 임상시험(GS-US-540-5773 임상시험)에서, 5일 투여군과 10일 투여군에서 이상반응은 각각 70% 및 74%의 환자에서 보고되었고, 중대한 이상반응은 각각 21%와 35%, 3등급 이상의 이상반응은 각각 30%와 43%의 환자에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역(5일 투여군 vs 10일 투여군 각각 10% vs 9%), 급성 호흡부전(6% vs 11%), ALT 상승(6% vs 8%), 변비(두 군 모두 7%)였다. 이상반응으로 인한 투여 중단은 5일 투여군과 10일 투여군에서 각각 9명(4%)과 20명(10%)에서 발생하였고, 제 28일 까지 모든 원인으로 인한 사망률은 5일 투여군과 10일 투여군에서 각각 10% 및 13%였다.

## 2) 간 이상반응

### (1) 임상시험 경험

#### ① 건강한 성인 대상 임상시험

1등급과 2등급의 아미노전이효소 상승이 GS-US-399-5505 시험(200 mg 투여 후 5~10일 동안 100 mg 투여)과 GS-US-399-1954 시험(7일 또는 14일 동안 매일 150 mg 투여)에서 관찰되었으며, 이는 시험약 투여 중단 후 회복되었다.

#### ② NIAID ACTT-1 임상시험

3등급 이상의 중대하지 않은 이상반응으로 ALT, AST 또는 둘 다를 포함하는 아미노전이효소 증가가 시험군의 4% 및 위약군의 6%에서 보고되었다.

#### ③ GS-US-540-5773 임상시험

5일(n=200) 또는 10일(n=197) 동안 렘데시비르를 투여받은 대상자에서 보고된 3등급 이상의 간 수치 이상은 다음과 같다(표 2).

**표2. GS-US-540-5773 시험에서 보고된 간 수치 이상**

n/N(%)		5일 투여군	10일 투여군	계
ALT 증가	3 등급	8/194 (4%)	11/191 (6%)	19/385 (5%)
	4 등급	4/194 (2%)	5/191 (3%)	9/385 (2%)
AST 증가	3 등급	11/194 (6%)	7/190 (4%)	18/384 (5%)
	4 등급	3/194 (2%)	4/190 (2%)	7/384 (2%)
총 빌리루빈 증가	3 등급	1/193 (1%)	3/190 (2%)	4/383 (1%)
	4 등급	0	1/190 (1%)	1/383 (<1%)

(2) 동정적 사용 경험

중증 또는 위중한 코로나19 환자를 대상으로 한 동정적 사용 프로그램에서, 간기능 검사 이상은 12%(19/163)의 환자에서 보고되었다. 첫 투여부터 이상반응 발현까지의 시간은 1~16일 사이였다. 이 중 4명은 이 약 투여 제 5일에 발생한 아미노전이효소 상승으로 인해 임상시험 계획서에 따라 이 약의 투여를 중단했다.

7건의 중대한 간과 관련된 실험실수치 이상이 확인되었다. 패혈성 쇼크와 다기관 기능부전으로 위중한 환자에서 혈중 빌리루빈 증가의 중대한 이상반응이 1건 보고되었다. 이 외에 고빌리루빈혈증 또는 간염 증상을 시사하는 이상반응 보고는 없었다.

**5. 일반적 주의**

**1) 투여부위 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민증**

투여부위 반응 및 아나필락시스 반응을 포함한 과민반응이 이 약 투여 중 또는 투여 후 나타날 수 있다. 증상 및 징후로 저혈압, 빈맥, 서맥, 호흡곤란, 쉼쉼거림, 혈관부종, 발진, 구역, 구토, 발한, 오한 등이 나타날 수 있다. 최대 120분까지의 느린 주입 속도가 이러한 증상 및 징후를 예방할 수 있을 것으로 생각된다. 임상적으로 유의한 과민반응의 증상 및 징후가 나타나는 경우에는

즉시 투여를 중단하고 적절한 처치를 실시한다. 이 약 사용시 과민반응을 보인 환자에게는 이 약을 다시 투여해서는 안된다.

## 2) 간기능 수치 증가

아미노전이효소 증가가 건강한 성인 및 코로나19 환자를 대상으로 한 임상시험에서 관찰되었다. 건강한 성인에게 이 약 150mg을 14일간 투여하였을 때 ALT 증가가 대부분의 시험대상자에서 관찰되었고, 임상적 간염의 증거 없는 기저치 대비 10배 증가가 1례 보고되었으나 3등급 이상의 이상반응은 관찰되지 않았다. 코로나19 환자에서도 아미노전이효소 증가가 관찰되었는데, 정상상한치의 20배까지의 ALT 증가가 1례 보고되었다. 아미노전이효소 증가가 일부 코로나19 환자에서 보고된 바 있어, 관찰된 간기능 수치 증가와 이 약의 상관관계를 명확히 판단하기는 어렵다.

간기능 검사를 이 약 투여 전과 투여기간 중 매일 실시하여야 한다. 투여 전 ALT값이 정상상한치의 5배 이상인 경우에는 이 약의 투여를 시작하지 않도록 하며, 다음의 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

- 투여 기간 중 ALT가 정상상한치의 5배 이상(ALT가 정상상한치의 5배 미만으로 회복되었을 때 이 약을 재개할 수 있음)
- ALT 상승과 함께 결합빌리루빈, ALP, INR의 상승이 동반되거나, 간염의 증상 또는 징후를 보이는 경우

ALT가 정상상한치의 5배 미만이라고 하더라도, 간장애를 악화시킬 가능성이 있으므로, 유의성이 위해성을 상회하는 경우에만 투여한다.

## 3) 신장 독성

이 약은 베타덱스설포부틸에테르나트륨(sulphobutyl Ether  $\beta$ -cyclodextrin sodium; SBECD)을 함유하고 있다. 이 부형제는 신장으로 배설되며 신기능 장애 환자에서 이 성분이 축적되어 독성을 나타낼 수 있다. eGFR가 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만(생후 7일 이상 28일 이하의 만삭신생아에서는 혈청 크레아티닌 1 mg/dL 이상)인 환자에는 투여가 권장되지 않는다.

## 4) 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여

시험관내 시험에서 클로로퀸이 이 약의 내 대사 및 항바이러스 활성을 저해하는 효과가 관찰되었다. 이 약과 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여는 권장되지 않는다.

## 6. 상호작용

- 1) 이 약에 대한 약물상호작용시험은 수행되지 않았다.
- 2) 이 약과 히드록시클로로퀸(또는 클로로퀸)과의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 3) 시험관 내 시험 결과, 이 약은 CYP2C8, 2D6, 3A4의 기질이며 CYP3A4의 저해제이다. 또한, OATP1B1과 P-gp의 기질이며 OATP1B1, 1B3, BSEP, MRP4, NTCP의 저해제이다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

이 약의 임신 중 노출에 대한 임상 자료는 없다. 임신 중에는 치료의 유익성이 임부 및 태아의 위해성을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다.

랫드 및 토끼를 이용한 배태자독성시험에서 이 약 20mg/kg(대사체의 AUC 기반으로 평가시 임상 권장용량의 4배 해당량) 투여시까지 독성이 관찰되지 않았다.

랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 이 약 10mg/kg(대사체의 AUC 기반으로 평가시 임상 권장용량의 1.3배 해당량) 투여시, 황체수, 배아의 착상 및 생존 배아의 감소가 관찰되었다.

### 2) 수유부

사람에서 이 약이 모유를 통해 배출되는지 여부는 확인되지 않았다.

동물에서는 이 약을 투여받은 모체로부터 수유를 받은 새끼에서 이 약 및 대사체가 검출되었으며, 이는 이 약이 모유로 이행했기 때문일 가능성이 높다.

코로나19 바이러스 음성인 영아에게 발생할 수 있는 바이러스 전파와 이 약 투여로 인한 약물이상반응을 고려하면, 영아가 모유 수유로부터 얻을 수 있는 발달 및 건강상의 이익은 산모에게 이 약의 임상적 필요성과 이 약 또는 산모의 기저 상태가 아기에게 미칠 수 있는 위해성과 함께 검토되어야 한다.



## 8. 소아에 대한 투여

### 1) 소아

이 약을 투여하여 기대되는 임상적 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 소아에게 이 약을 투여한다. 소아 환자에서 코로나19 치료제로서 이 약의 안전성과 유효성은 평가되지 않았다. 소아 환자에 대한 용법·용량은 건강한 성인의 약동학 자료, 이 약과 기타 유사한 화합물의 실험실내 자료에 기반하여 이 약의 분포, 대사, 배설의 연령 의존적 변화를 설명하는 PBPK 모델링과 시뮬레이션을 이용하여 도출하였다.

이 약에 포함된 SBECD은 신세뇨관에 독성을 나타내며, 신장이 완전히 발달하지 않은 2세 미만의 소아에 대한 영향은 확인되지 않았다.

체중 3.5 kg 이상, 40 kg 미만의 소아 환자의 경우, 주사용 동결건조분말만을 사용한다(용법용량 참조).

### 2) 고령자

이 약은 환자의 상태를 모니터링하면서 주의깊게 사용한다. 일반적으로 고령자는 간, 신장, 심장 등 생리기능이 저하되어 있고, 동반질환이나 기왕력이 더 빈번하다. 65세 이상의 환자에서 이 약의 약동학 정보는 확인되지 않았다.

## 9. 간장애 환자에서의 투여

간장애 환자에서의 약동학 정보는 없다. 간장애 환자에서 용량 조절 필요 여부는 확인되지 않았다. 간장애 환자에서는 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 투여하며, 간기능 검사를 이 약 투여 전과 투여기간 중 매일 실시하여야 한다.

## 10. 신장애 환자에서의 투여

신장애 환자에서의 약동학 정보는 없다. 잠재적 유익성이 위해성을 상회하지 않는 한, eGFR가 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만(생후 7일 이상 28일 이하의 만삭신생아에서는 혈청 크레아티닌 1 mg/dL 이상)인 환자에는 투여가 권장되지 않는다.

## 11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여 경험은 없다. 과량투여시에는 활력징후 모니터링, 임상상태 관찰 등 일반적인 지지 요법을 실시한다. 이 약의 과량투여에 대한 해독제는 없다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 보존제를 함유하지 않는다. 단회 용량 바이알의 미사용 부분은 희석 용액을 조제한 후 폐기하여야 한다.

1) 주사용 동결건조분말 : 재구성 후 바이알은 투여 전 실온(20 ~ 25°C)에서 최대 4시간 또는 냉장 온도(2 ~ 8°C)에서 최대 24시간 보관할 수 있다. 투여 당일에 희석한다.

2) 주사용 액제 : 희석 전 실온(20 ~ 25°C)에서 평형상태에 도달하도록 한다. 밀봉 바이알은 희석 전 실온에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다.

3) 희석한 주입 용액: 희석한 용액은 실온(20 ~ 25°C)에서 최대 4시간 또는 냉장 온도(2 ~ 8°C)에서 최대 24시간 보관할 수 있다.

## 13. 전문가용 정보

### 1) 약리작용

(1) 렘데시비르는 뉴클레오시드 리보핵산(ribonucleic acid; RNA) 중합효소 억제제이다.

- 렘데시비르는 아데노신 뉴클레오티드 전구약물로, 세포 내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 뉴클레오시드 삼인산 대사체를 형성한다.
- 렘데시비르 삼인산은 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP)의 유사체로 작용하며, 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2) RNA 의존적 RNA 중합효소(RdRP; RNA dependant RNA Polymerase)에 의해 신생 RNA 사슬에 편입하기 위해 자연 ATP 기질과 경쟁하며, 이는 바이러스 RNA 복제 중 사슬형성 종료를 지연시킨다.

- 렘데시비르 삼인산은 포유류 DNA와 RNA 중합효소의 약한 억제제로, 미토콘드리아 독성 잠재력은 낮다.

## (2) 효력시험

현재, 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 동물 모델에서 관찰된 이 약의 항바이러스 활성이 증상이 있는 질병 환자에서 임상 유효성으로 어떻게 전환될지는 알려져 있지 않다. 코로나19 치료제로의 개발을 뒷받침하는 이 약의 비임상 프로파일의 주요 속성은 아래에 나와 있다.

- 이 약은 일차 HAE 세포에서 코로나19 바이러스 임상 분리주에 대한 세포 배양 항바이러스 활성을 보였다(EC50 값= 9.9 nM). Vero 세포에서 코로나19 바이러스에 대한 EC50 값은 투여 후 24시간째에 137 nM, 48시간째에 750 nM로 보고되었다.
- 이 약은 붉은털 원숭이 감염모델에서 항바이러스 활성을 보였다. 코로나19 바이러스 접종 12시간 후에 10 mg/kg를, 이후 1일 1회 5mg/kg를 IV bolus로 투여하였을 때, 위약군(부형제 투여군)에 비하여 호흡기 질환의 임상 징후, 폐 병리, 육안 폐 병변, 폐 바이러스 RNA 수치가 감소되었다.

## (3) 내성

이 약에 대한 SARS-CoV-2의 내성 발생에 대한 임상 자료는 없다. 현재까지 세포 배양을 통한 내성 발생은 평가되지 않았다. 설치류 CoV 뮤린 간염바이러스를 이용한 렘데시비르의 세포 배양 내성 프로파일은 RNA 의존적 RNA 중합효소의 CoV 보존 잔기에 2개의 치환(F476L과 V553L)을 확인하였고 이는 렘데시비르에 대한 감수성을 5.6배 감소시켰다. 돌연변이 바이러스는 세포 배양에서 바이러스 적합도의 감소를 보였으며, 상응하는 치환(F480L과 V557L)을 SARS-CoV에 도입했을 때 마우스 모델에서 세포 배양 내 렘데시비르에 대한 감수성을 6배 감소시키고 SARS-CoV 발병기전을 약화시켰다.

## 2) 약동학적 정보

이 약의 약동학(PK)은 여러 편의 제1상 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 평가되었다.

- 3~225 mg 단회투여(2시간 정맥점적주사, 액제) 시, 선형 약동학 프로파일을 보였다.
- 75 및 150 mg 단회투여(2시간 정맥점적주사) 시, 동결건조분말 및 액제에서 유사한 PK 파라미터(AUCinf, AUClast, Cmax)를 보였다.

- 75mg 단회투여(30분 또는 2시간 정맥점적주사, 동결건조분말) 시, 활성 삼인산 대사물 GS-443902의 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 노출은 유사하였다.
- 방사선 표지[14C]된 이 약 150 mg을 단회 투여시, 총 회수율은 92%를 초과하였고, 소변 및 대변에서 각각 74% 및 18% 회수되었다. 뇨에서 검출된 렘데시비르는 대부분 대사체(GS-441524, 49%)였고, 10%만이 미변화체로 회수되었다.

## 특정 모집단

### (1) 성별, 인종 및 연령

- 성별, 인종, 연령에 따른 약동학적 차이는 평가되지 않았다.

### (2) 소아 환자

- 소아 환자에서의 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.
- 생리적 기반 약동학 모델이 렘데시비르와 GS-441524 노출을 추정하고 연령 의존적인 생리적 변화(예: 기관 용적/기능, 혈류)에 기반한 소아 환자 노출을 예측하기 위해 개발되었다. 이 시뮬레이션은 현재 알려지지 않은 렘데시비르와 GS-441524의 약동학에 대한 감염의 영향을 고려하지 않는다.

### (3) 신장장애

- 부형제 SBECD는 신장을 통해 제거되고 신기능이 저하된 환자들에서 축적되기에, 잠재적 이익이 잠재적 위험을 능가하지 않는 한, eGFR이 분당 30 mL 미만인 성인과 소아 환자들(생후 >28일) 또는 혈청 크레아티닌 청소율이 1 mg/dL 이상인 만삭 신생아(생후 ≥7일~≤28일)에서 SBECD로 제형화된 약물(예, 렘데시비르) 투여는 권장되지 않는다.

## **3) 임상시험 정보**

### **(1) NIAID ACTT-1 임상시험**

하기도 감염의 증거가 있는 코로나19 입원환자를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이 수행되었고, 이 시험에서 첫째날 이 약 200 mg을 투여하고 이후 9일간 100 mg을 투여(최대 총 10일간의 정맥투여)하였다. 총 1,063명의 환자가 등록되었으며, 이 중 943명(88.7%)가 중증이었고, 120명(11.3%)가 경증 또는 중등증이었다. 총 272명(25.6%)이 기계환기 또는 체외막산소요법(ECMO)을 받고 있었는데, 이 중 125명이 시험군에 배정되었다.

시험대상자는 중증도에 따라 층화되었고, 1:1로 무작위배정되어 541명은 시험약을, 522명은 위약을 표준 치료에 추가로 투여받았다.

1차 평가변수는 무작위 배정 후 28일 이내의 회복까지의 시간으로, 회복은 퇴원 또는 보조 산소가 요구되지 않고 더 이상 의학적 처치가 필요하지 않은 입원으로 정의되었다. 607명의 회복 후 실시한 예비분석(총 1,059명; 시험군 538명, 대조군 521명)에서 회복까지의 시간 중앙값은 시험군 11일, 위약군 15일(회복율 비율 1.32, [95% CI 1.12, 1.55],  $p < 0.001$ ). 14일째 사망률은 시험군 7.1%, 위약군 11.9%(HR 0.70, [95% CI 0.47, 1.04],  $p = 0.07$ )였다.

경증/중등증 환자( $n = 119$ )에서는 회복까지의 시간이 시험군 및 위약군에서 모두 5일(회복율 비율 1.09, [95% CI 0.73, 1.62])이었고, 중증 환자( $n = 940$ )에서는 회복까지의 시간이 시험군 12일, 위약군 18일(회복율 비율 1.37 [95% CI 1.15, 1.63],  $p < 0.001$ ), 14일째 사망률은 시험군 7.7%, 위약군 13%(HR 0.71, [95% CI 0.48, 1.05])였다.

15일째 순위 척도 개선의 오즈는 위약군에 비하여 시험군에서 더 높게 나타났다(오즈비 1.50; [95% CI 1.18, 1.91],  $p = 0.001$ ,  $n = 844$ )

## (2) GS-US-540-5773 시험

코로나19 확진자로 실내공기 조건에서 산소포화도 94% 이하이고 폐 침윤의 방사선학적 증거가 있는 12세 이상의 입원 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 다기관 임상시험에서 이 약 5일 투여( $n = 197$ )와 10일 투여( $n = 200$ ) 요법을 비교하였다. 스크리닝 시 기계환기 중인 환자는 제외되었다. 모든 대상자는 표준치료와 함께 첫째날 렘데시비르 200 mg를 투여받았고, 그 이후 100 mg을 1일 1회 투여받았다. 일차 평가변수는 14일째의 임상 상태로, 퇴원에서 보조산소 및 기계환기에 따라 증가하여 사망까지 포함하는 7점 순위 척도로 평가되었다. 베이스라인에서의 군간 차이를 보정하였을 때, 14일에서의 임상 상태는 10일 투여군과 5일 투여군에서 유사하였다(임상상태 개선에 대한 오즈비 0.75; [95% CI 0.51, 1.12]).

임상적 개선은 7점 순위 척도에서 베이스라인 대비 2점 이상의 개선으로 정의되었다. 더 이상 보조 산소를 필요로 하지 않거나, 퇴원하는 경우는 임상적 회복으로 평가하였다. 14일에 5일

투여군과 10일 투여군에서 관찰된 결과로, 임상적 개선은 65% 대 54%, 임상적 회복은 70% 대 59%, 사망률은 8% 대 11% 였다.

#### **4) 독성시험 정보**

이 약의 독성시험으로 랫드와 시노몰구스 원숭이를 이용한 반복투여독성시험(1일 1회, 최대 4주), 유전독성시험, 생식발생독성시험, 용혈성 시험이 수행되었다. 반복투여독성시험에서 표적기관은 신장으로 확인되었다.

##### **(1) 수태능 장애**

랫트를 대상으로 한 독성 시험 결과, 사람 권장용량 노출의 약 2배에 해당하는 주요 대사체(GS-441524) 농도에서 수컷 수태능에 미치는 영향은 없었다.

교미 전 14일과 수태 중 암컷 랫드에 이 약 10 mg/kg를 매일 정맥투여시, 황체, 착상 부위 수 및 생존 배아의 감소를 포함한 생식 독성이 관찰되었으며, 이 때, 주요 대사체(GS-441524)의 노출은 사람 권장용량 노출의 1.3배였다.

##### **(2) 독성동태**

수컷 붉은털 원숭이에게 7일 동안 5, 10, 20 mg/kg/일을 정맥내 투여(느린 볼루스)하였을 때 모든 용량 수준에서 평균 요소 질소 증가, 평균 크레아티닌 증가, 신세뇨관 위축, 호염기구증가, 원주를 야기했다.

랫트에게 최대 4주 동안 3 mg/kg/일 이상을 정맥내 투여(느린 볼루스)하였을 때, 신장 손상 및/또는 기능장애가 관찰되었다.

#### **저장방법**

밀봉용기, 실온(1 - 30°C) 보관

#### **포장 단위**

자사포장단위

**[수입자]** 길리어드사이언스코리아(유), 서울특별시 중구 을지로5길 26 센터원빌딩 서관 15층  
(대표전화: 02-6030-3300, 제품관련문의: 0079-814-800-9172(수신자부담))

**[문안작성년월일]** 2020. 7. 24.

제품의 사용기한은 외부포장에 표기

본 첨부문서의 최근 변경된 내용은 홈페이지([www.gilead.co.kr](http://www.gilead.co.kr)) 또는 식품의약품안전처 온라인  
의약도서관([nedrug.mfds.go.kr](http://nedrug.mfds.go.kr))에서 확인하실 수 있습니다.