

엘팍정 50밀리그램

(엘트로보팍올라민)

※의약품용 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

[원료약품 및 분량] 1정 중

-유효성분 : 엘트로보팍올라민(별규) 63.80 밀리그램 (엘트로보팍(오)로서 50 밀리그램)

-첨가제 : 포비돈K30, 전분글리콜산나트륨, D-만니톨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 03B230046 오펜지, 미결정셀룰로로스

[성 상] 갈색의 양면이 볼록한 원형 필름 코팅 정제

[효능·효과]

- 코르티코스테로이드 또는 면역억제물인 또는 비장질제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 저혈소판증 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가 하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다.
- 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증(투여 시작시 혈소판 수치가 75×10⁹/L 미만) 치료.
이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자 또는 저혈소판증으로 인해 인터페론 기반 요법을 시작하지 못하거나 인터페론 기반 요법을 유지하는데 어려움이 있는 만성 C형 간염 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다.
- 면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료 또는 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 치료

[용법·용량]

이 약의 투여 개시 전, 또는 투여 기간 동안 간 기능검사(ALT, AST 및 빌리루빈)를 모니터링하고 빌리루빈이 상승하는 경우에는, 분획 검사를 실시 한다. 또한 혈소판 수를 포함한 전 혈구 수를 모니터링하며, 모니터링 결과에 따라, 아래와 같이 용량 조절 또는 투약 중단을 결정한다.

이 약의 투여 중단 이후에는 최소 4주 동안 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 모니터링한다. 이 약과 다른 약제(예, 제산제), 칼슘이 풍부한 음식(예, 우제품 및 칼슘 보강 주스), 또는 철분, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 셀레늄, 아연과 같은 다가 양이온을 포함한 보충제를 복용하기 최소 2시간 전 또는 복용하고 최소 4시간 후에 이 약을 투여한다.

이 약은 낮은 칼슘 함량(<50 mg) 또는 칼슘을 포함하지 않는 시사와 함께 복용할 수 있다.

1. 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증

출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수(≥50×10⁹/L)에 도달 및 유지를 위한 이 약의 가장 낮은 용량을 투여한다. 혈소판 수 반응에 따라 용량을 조절해야 한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 이 약을 사용해서는 안 된다. 임상시험에서, 일반적으로 이 약의 투여 개시 이후 1-2주 내에 혈소판 수가 상승하였고, 이 약의 투여 중단 후 1-2주 내에 감소하였다.

초기 용량

이 약 25mg를 1일 1회 투여한다.

용량 조절

이 약의 투여 개시 후, 출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수(≥50×10⁹/L)에 도달 및 유지를 위한 용량을 조절해야 한다.

1일 50mg를 초과해서는 안 된다. 이 약으로 치료하는 기간 동안 정기적으로 임상적 혈액 및 간 기능 검사를 모니터링해야 한다. 아래 표 1.에 제시된 바와 같이, 혈소판 수를 기준으로 용량 증감량 또는 투여 중단을 결정한다. 이 약으로 치료하는 동안, 안정된 혈소판 수(최소한 4주 동안, 50×10⁹/L이상)가 얻어질 때까지 매주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 평가해야 한다. 이후 매월 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 측정해야 한다.

표 1. 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 성인에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
이 약으로 최소 2주 동안 투여 후 50×10 ⁹ /L 미만인 경우	25mg씩 최대 50mg/일로 1일 용량을 증가 ※ 25mg 격일 투여로 감량했던 환자의 경우, 25mg/일 용법으로 증가하여 투여하는 것을 고려한다.
200×10 ⁹ /L 이상~400×10 ⁹ /L 이하인 경우	25mg씩 1일 용량을 감소시킨다. 2주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다. ※ 25mg/일 용법으로 투여 받던 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 감량하는 것을 고려한다.
400×10 ⁹ /L 초과인 경우	이 약의 투여를 중단한다. 1주에 2회로 혈소판 수 모니터링 횟수를 증가시킨다. 혈소판 수가 150×10 ⁹ /L미만이 되면, 투여를 재시작하며, 25mg 투여 또는 25mg 격일 투여로 투여를 재시작하는 것을 고려한다.
이 약의 최저 용량으로 2주 투여 후 400×10 ⁹ /L 초과인 경우	이 약의 투여를 중단

이 약으로의 치료 기간 동안, 혈소판 수의 과도한 증가를 막기 위하여 병용하는 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 치료제의 용량을 임상적으로 적절히 조절해야 한다.

24시간 내에 이 약의 1일 용량 보다 많은 용량을 투여해서는 안 된다. 이 약의 증량 또는 감량을 위한 표준용량조절법은 1일 1회 25mg씩 증감하는 것이다. 하지만 일부 환자에게는 다른 날 서로 다른 용량을 조합하거나 덜 빈번하게 투여하는 것이 필요할 수 있다. 용량조절 이후, 2-3주 동안은 적어도 1주일에 한번씩은 혈소판 수를 모니터링해야 한다. 추가적인 용량 증량을 고려하기 전에 환자의 혈소판 반응에 대한 용량조절의 효과를 보기위해서 최소한 2주 동안 기다려야 한다. 간경화 환자(즉, 간장애)의 경우, 용량을 증량하기 전에 3주 동안 기다려야 한다.

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 투여 중단

이 약의 1일 최대 용량 50mg으로 4주간 투여 후, 혈소판 수가 임상적으로 유의한 출혈을 막기 위한 충분한 수치로 증가되지 않는다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

표 1.에 제시된 대로 혈소판 수의 과도한 증가 또는 중요한 간기능 검사 이상 시, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

간장애 환자

간장애(Child-Pugh 등급 A, B, C)가 있는 특발성 혈소판 감소증 환자의 경우, 이 약의 기대되는 이익이 문맥혈전증의 알려진 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다.

간장애 환자(Child-Pugh 등급 A, B, C)의 경우 초기용량으로 25mg를 투여한다.

간장애 환자(Child-Pugh 등급 A, B, C)의 경우 초기용량 또는 이후 용량 증가 후에는 3주 후부터 다음 용량으로 증가하는 것을 권장한다.

2. 만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증

이 약을 항바이러스 요법과 병행시, 투여에 대한 상세한 이해를 위해서 각각의 병용하는 약의 처방정보를 참조하여야 한다. 페그인터페론 및 리비라빈 항바이러스 요법을 시작 및 유지 하기 위해 필요한 혈소판 수에 도달 및 유지를 위한 이 약의 가장 낮은 용량을 투여한다. 혈소판 수 반응에 따라 용량을 조절한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 이 약을 사용해서는 안 된다. 임상시험에서, 일반적으로 이 약의 투여 개시 이후 1주 내에 혈소판 수가 상승하였다.

초기 용량

이 약 25mg를 1일 1회 투여한다.

용량 조절

항바이러스 요법을 시작하기 위한 목표 혈소판 수에 도달하기 위해 2주마다 25mg씩 용량을 조절한다. 항바이러스 요법을 시작하기에 앞서 매주 혈소판 수를 모니터링한다.

항바이러스 요법 중에, 페그인터페론을 감량하지 않도록 이 약의 용량을 조절한다. 이 약으로 치료하는 동안, 안정된 혈소판 수가 얻어질 때까지 매주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 평가해야 한다. 이후 매월 혈소판 수를 측정해야 한다. 1일 75mg를 초과해서는 안 된다. 이 약으로 치료하는 동안 정기적으로 임상적 혈액 및 간 기능 검사를 모니터링 해야 한다.

페그인터페론 또는 리비라빈의 용량조절과 관련해서는 해당 제품의 처방정보를 참고한다.

표 2. 만성 C형 간염 성인에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
이 약으로 최소 2주 동안 투여 후 50×10 ⁹ /L미만인 경우	25mg씩 최대 75mg/일로 1일 용량을 증가.
200×10 ⁹ /L이상~400×10 ⁹ /L이하인 경우	25mg씩 1일 용량을 감소시킨다. 2주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다. 1일 1회 25mg를 투여 받은 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 감량하는 것을 고려한다.
400×10 ⁹ /L 초과인 경우	이 약의 투여를 중단한다. 1주에 2회로 혈소판 수 모니터링 횟수를 증가시킨다. 혈소판 수가 150×10 ⁹ /L미만이 되면, 1일 용량을 25mg 감량하여 투여를 재시작한다. 1일 1회 25mg를 투여 받은 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 투여를 재시작한다.
이 약의 최저 용량으로 2주 투여 후 400×10 ⁹ /L 초과인 경우	이 약의 투여를 중단

이 약의 투여 중단

치료가 무의할 경우, 항바이러스 요법을 중단하는 것에 대한 권고사항이 페그인터페론과 리비라빈의 처방정보에 기재되어 있으므로 이를 참고하도록 한다.

항바이러스 요법을 중단하면, 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 표 2 에 제시한 대로 혈소판 수의 과도한 증가 또는 중요한 간기능 검사 이상 시, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3. 중증 재생불량성 빈혈

[면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료]

면역억제요법과 병용하여 이 약의 투여를 시작한다. 이 약의 초기 용량을 초과해서는 안 된다.

초기 용량

성인 및 만 12-17세 청소년 : 이 약 75 mg 을 6개월 동안 1일 1회 투여한다.

만 6-11세 소아 : 이 약 37.5 mg을 6개월 동안 1일 1회 투여한다. 이 약 37.5 mg를 1일 1회 투여하기 위해, 이 약 25 mg과 이 약 50 mg를 격일로 투여할 수 있다.

만 2-5세 소아 : 이 약 1.25mg/kg 용량으로 6개월 동안 1일 1회 투여한다.

용량 조절

이 약으로 치료하는 기간 동안 임상 혈액 검사 및 간 검사를 정기적으로 수행해야 한다. 아래 표 3에 제시된 바와 같이, 혈소판 수를 기준으로 이 약의 용량을 조절한다.

간기능 검사 이상 및 혈전성/혈전색전성 사건의 관리에 있어 이 약의 투여 중지, 용량 감량 또는 투약 중단에 대한 권장 사항은 표4에 제시되어 있다.

표 3 중증 재생불량성 빈혈의 1차치료에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
200×10 ⁹ /L초과~400×10 ⁹ /L이하인 경우	혈소판 수가 50×10 ⁹ /L 이상을 유지하는 최저 용량 까지 1일 용량을 매 2주마다 25mg씩 감량한다. 1일 1회 25mg를 투여받은 환자의 경우, 25mg 격일 투여하여 용량을 감량한다. 만 12세 미만의 소아는 25mg 격일 투여까지 용량을 감량한다.
400×10 ⁹ /L 초과인 경우	1주간 이 약의 투여를 중단한다. 혈소판 수가 200×10 ⁹ /L미만이 되면, 투여를 재시작하며, 25mg씩 감량된 용량으로 투여를 재시작하는 것을 고려한다 (만 12세 미만 소아에서는 25mg 격일 투여하는 용량으로 투여를 재시작하는 것을 고려한다.)

표 4 간기능 검사 이상 및 혈전성/혈전색전증과 관련된 용량용법 고려사항

이상 반응	권장 사항
간기능 검사 이상	ALT가 정상 상한치의 6배를 초과하여 증가하는 경우: 이 약의 투여를 중단한다. ALT가 정상 상한치의 5배 미만인 경우, 이 약을 동일한 용량으로 재개한다. 이 약의 투여를 재개한 후에, ALT가 정상 상한치의 6배를 초과하여 증가한 경우 (그리고 혈청 빌탄, 패혈증, 또는 아슬게 항진균제 등의 다른 자극 인자에서 기인하지 않은 경우): 이 약의 투여를 중단하고, 적어도 3 ~ 4일 마다 ALT를 모니터링한다. ALT가 정상 상한치의 5배 미만인 경우, 이전 용량 대비 25mg씩 감량한 1일 용량으로 이 약의 1일 1회 투여를 중단한다. 감량한 용량 역시 ALT가 다시 정상 상한치의 6배를 초과하여 증가한 경우: ALT가 정상 상한치의 5배 미만인 될 때까지 이 약의 1일 용량을 25mg씩 감량한다. 소아 환자에서 간기능 이상으로 인한 용량 조절에 대한 치료는 없다. 임상적 판단에 근거하여 성인에서의 용량 조절에 비례한 용량 조절을 고려해야 한다.
혈전증/혈전 색전증	이 약 투여 중 언제든지 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 일과성 허혈 발작 또는 뇌졸중, 심근 경색이 발생하는 경우: 이 약의 투여를 중단하지만, 항응고선면역글로부린 및 사이클로스포린은 계속 투여한다.

이 약의 투여 중단

이 약의 전체 치료 기간은 6개월이다. 혈소판 수의 과도한 반응 (표 3 참고) 또는 특정 이상반응(표 4 참고) 발생 시, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

[면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 치료]

초기 용량

이 약 25mg를 1일 1회 투여한다.

용량 조절

혈액 반응은 일반적으로 100mg까지 용량 적정히 필요하고 복용시작 후 16주까지 소멸될 수 있다.

필수적인 혈소판 수(50×10⁹/L 이상)에 도달 및 유지하기 위해 2주마다 25mg씩 용량을 조절한다. 1일 100mg를 초과해서는 안 된다.

이 약으로 치료하는 기간 동안 정기적으로 임상적 혈액 및 간 검사를 모니터링 해야 한다. 아래 표 3.에 제시된 바와 같이, 혈소판 수를 기준으로 용량을 조절한다.

표 5. 중증 재생불량성 빈혈 성인에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
이 약으로 최소 2주 동안 투여 후 50×10 ⁹ /L미만인 경우	25mg씩 최대 100mg/일로 1일 용량을 증가.
200×10 ⁹ /L이상~400×10 ⁹ /L이하인 경우	25mg씩 1일 용량을 감소시킨다. 2주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다.
400×10 ⁹ /L 초과인 경우	1주간 이 약의 투여를 중단한다. 혈소판 수가 150×10 ⁹ /L미만이 되면, 투여를 재시작하며, 25mg씩 감량된 용량으로 투여를 재시작하는 것을 고려한다.
이 약의 최저 용량으로 2주 투여 후 400×10 ⁹ /L 초과인 경우	이 약의 투여를 중단

혈액세포(Tri-lineage; 백혈구, 적혈구, 혈소판)반응자에 대한 점진적 감량(Tapering)
혈소판 수가 50×10⁹/L를 초과하고, 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 10 g/dL를 초과하며 절대호중구수가 800 이상 1×10⁹/L를 초과하는 환자의 경우, 이 약의 용량은 50% 까지 감량 조절해야 한다. 감량된 용량에서 8주 이후에도 혈소판 수가 안정적으로 유지된다면, 이 약의 투여를 중단하고 투약 수치를 중단하여 모니터링해야 한다.
혈소판 수가 30×10⁹/L 미만 또는 헤모글로빈 수치가 9g/dL 미만 또는 절대호중구수(ANC)가 0.5×10⁹/L 미만으로 떨어지면, 이 약은 이전의 용량으로 재투여할 수 있다.
이 약의 투여 중단
이 약으로 투여 16주 후에도 혈액학적 반응이 일어나지 않는다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 새로운 세포유전적 이상이 관찰되면, 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다.
혈소판 수의 과도한 반응(표 3 참고) 또는 중요한 간 검사 이상 시, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 간독성: 이 약은 간담도 검사 이상, 중증 간독성 및 잠재적으로 치명적인 간손상을 유발할 수 있다. 다국가 2상 및 3상 임상시험에서 나타난 간담증상 장애에 대한 보고율을 통한 분석한 결과, 백인보다 동아시아인에서 더 높게 발생하는 경향이 관찰되었다. 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증, 만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증, 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증재생불량성 빈혈환자의 경우, 이 약의 투여 개시 전, 용량 조절 기간동안 2주마다 그리고, 고정 용량이 확립된 후에는 매달 혈청 ALT, AST 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 빌리루빈이 상승하는 경우에는 분획 검사를 실시한다. 비정형간인 간 기능이 관찰될 경우, 3일에서 5일안에 혈청 간기능 검사를 반복하여 평가한다.
간기능 이상은 재확인되면, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 이전 수준으로 회복될 때까지 매주 혈청 간기능 검사를 모니터링한다.

경장 간기능 환자에서 ALT수치가 정상치상한치의 3배 이상으로 증가하거나, 약물 복용 전 아이노전이효소 상승 환자에서 ALT 수치가 기저치의 3배 이상 또는 정상치상한의 5배 초과(어는 것인데 낮은 경우)로 증가하는 경우, 그리고 다음과 같은 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다:

· 간형상증은 · 4주 이상 지속성 또는 · 직접형(direct) 빌리루빈의 증가를 동반 또는 · 간손상의 임상적 증상 또는 대장부전 간질환의 증가를 동반

면역억제요법과 병용하여, 2세이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료의 경우, 이 약의 투여 개시 전, 항응고선결부린 투여를 위한 일원증 격일, 그리고 이 약의 치료 2주마다, ALT, AST 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 치료기간 동안, ALT의 상승은 간기능 검사 이상에 대한 권장 용량 조절의 표에 권고된 바에 따라 조절 되어야 한다.

간독성으로 인한 투약 중단 뒤, 이약의 재투여는 권장되지 않는다. 이 약 재투여의 유익성이 간독성의 위험을 상회한다고 간주되는 경우에는 한하여 이 약을 주의하여 재투여하고 용량 조절 기간동안 매주 혈청 간기능검사를 실시한다. 만약 간기능 검사결과, 이상이 지속되거나, 악화 또는 재발하는 경우에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단하여야 한다.

임상시험에서 중증 간손상 사례가 확인되었다. 간 수치의 상승은 이 약을 투여중지 또는 중단 한 이후에 개선되거나 해결되었다. 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈환자 또는 면역억제요법과 병용하여, 2세 이 상의 성인 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료로서 이약을 투여한 임상시험에서는 중증 간손상 사례가 확인된바 없지만, 이 약을 투여받은 중증 재생불량성 빈혈 환자의 수가 많지 않은 점을 고려해야 한다.

2) 만성 C형 간염 환자에서의 간 대장부전: 만성 C형 간염 환자에서 이 약과 인터페론/리비라빈과 병용시 간 대장부전의 위험을 증가시킬 수 있다. 간경변이 있는 만성 C형 간염 환자는 면역억제 요법과 병용하여, 간 대장부전 및 사망 위험이 있다. 만성 C형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한 2건의 대조임상시험에서 이 약 투여군(7%)이 위약군(4%)보다 복수과 뇌병증 발생의 빈번하게 보고되었다. 혈소판 수 도달없이 이 약의 사용이 필요하여 항바이러스요법을 시행할 수 있는 만성C형간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한 2건의 대조임상에서 간 대장부전을 암시하는 안전성결과가 위약군(7%)보다 이 약 투여군(13%)에서 빈번하게 보고되었다. 낮은 알부민 수치(3.5g/dL미만) 또는 메이스라인에서 MELD(Model for End-Stage Liver Disease) score가 10 이상인 환자에서 간 대장부전의 위험성이 더 크게 나타났다. 이러한 환자들은 간 대장부전의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다. 투여 중단과 관련하여는 인터페론 알파의 처방정보를 참고한다. 간 대장부전과 관련하여 항바이러스 요법을 중단한 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

3) 콜드 그루엘 및 골수 섬유화와의 관련성: 이 약은 트롬보포이에틴 수용체 작용제에 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 골수 내에서 그물섬을 축적의 발생 또는 간질의 위험을 증가시킨다. 만성 ITP 연장 시험에서, 151명의 환자가 골수 생검을 받았고 그물째 증가 및 플라겐스유 축적에 대해 평가되었다. 치료 1 년 후 실시된 골수 생검에서 151명의 환자 중 140명 (93%)에서 등급 1 또는 미만의 골수섬유증이 확인되어 나타났다. 등급 2의 골수섬유증 환자는 151명 중 11명(7%)이었다. 4명의 환자는 간 대장부전적 이 보고되었다. 기존에 등급 1 골수섬유증을 가진 1명의 환자에서 등급 2의 골수섬유증이 발생하였으며, 이 후 이 약 투여를 중단하였다. 임상시험은 현재까지는 임상적 결과를 입증하지 않았다. 환자에서 형태학적 이상이 새로 나타나거나 악화되는 경우, 또는 혈구감소증이 발생한다면, 섬유화 염색을 포함한 골수 생검을 고려해야 한다.

4) 혈전성/혈전색전성 합병증: 혈소판 수가 정상 수치 이상일 경우, 혈전성/혈전성 합병증에 대한 이론적 위험이 있을 수 있다. 이 약의 임상시험에서 혈전색전성 이상반응은 혈소판 수가 정상 또는 정상보다 낮은 수치에서 나타났다. 특발성 혈소판 감소증에 대한 임상시험에서 446명(3.8%)에서 21건의 혈전성/혈전색전성 이상반응이 나타났다. 이 때 혈전성/혈전색전성 이상반응에는 폐색전증을 포함한 색전증, 깊은정맥혈전증, 일과성허혈발작, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, PRIND(지속적 가역성 허혈성 신경 결함) 의심 증상이 포함되었다. 또한 혈전색전성의 위험인자예: Factor V Leiden, ATIII 결핍, antiphospholipid 증후군, 만성간 뇌졸중)가 있는 것으로 알려져 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 주의해야 한다. 혈소판 수는 주의깊게 모니터 되어야 하며 혈소판 수가 목표 수준을 초과하였을 때는 이 약의 감량 및 중단이 고려되어야 한다.

간장애(Child-Pugh 등급 A, B, C)가 있는 환자의 경우, 이 약의 기대되는 이익이 문맥혈전증의 알려진 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다. 이 약 투여가 적절하다고 판단 되는 경우, 간장애 환자에게 이 약 투여 시 주의의 기울여야 한다. 인터페론 기반 요법을 받은 만성 C 형 간염 혈소판 감소증 환자를 대상으로 하는 2 건의 대조 임상시험에서, 이 약으로 치료받은 955 명(중 31 명(3%)과 위약군 484 명(중 5 명(1%))이 혈전성/혈전색전성 이상반응을 경험하였다.

간문맥 혈전증이 두 치료군 모두에서 가장 흔한 혈전성/혈전색전성 이상반응이다(이 약으로 치료받은 환자의 1%, 위약으로 치료받은 환자의 <1%). 치료 시작과 혈전성/혈전 색전성 이상반응 발생 시점에 특정 시간지 상관관계는 관찰되지 않았다. 혈전성/혈전색전성 이상반응은 대부분 해결되었고, 항바이러스요법의 중단으로 이어지지 않았다.

선택적 침습 시술을 받은 만성 간질환 혈소판 감소증 환자를 대상으로 한 대조임상시험(n=288, 안전성 모진도)에서, 이 약을 1일 1회 75mg씩 14일 동안 투여 받은 환자 군에서 혈전색전성 위험이 증가하였다. 이 약은 트롬보포이에틴 수용체 작용제에 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 골수 내에서 그물섬을 축적의 발생 또는 간질의 위험을 증가시킨다.

이 혈전색전성 이상반응을 경험하였다(1명은 문맥계, 1명은 심근경색증). 혈전색전증을 나타낸 이 약 투여 환자 중 5명은 이 약 투여 완료 기간인 14일 이내에 본 이상반응을 경험 하였고 혈소판 수치는 200,000/mm³를 초과하였다. 이 약은 침습적 시술을 받는 만성 간질환 환자의 혈소판감소증 치료제로 사용되지 않는다.

5) 사망 위험성 및 골수 이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행 위험성 증가:

저혈소판증이 있는 IPSS(International prognostic scoring system, 국제호우점수체계) 중위험군-1,2 또는 고위험군의 골수 이형성 증후군(MDS)환자를 대상으로 하는 엘트로보팍(n=179) 또는 위약(n=177)과 아자시티딘을 병용투여하는 무작위, 이중맹검, 위약-대조, 다기관 시험이 유효성의 부족 및 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행 위험을 포함한 안전성 이유로 중절되었다. 환자들은 적어도 6주지 동안 이 약 또는 위약을 사용하였고 200mg 1일 1회에서 최고용량 300mg 1일 1회를 아자시티딘과 병용요법으로 투여받았다.

사망 발생은 엘트로보팍 투여군(32%, 57/179)이었으며, 위약 투여군(29%, 51/177)이었다.(HR [95% CI] = 1.42 [0.97, 2.08], 엘트로보팍 투여군에서 사망 위험 상대적으로 42% (혈전증을 보임) 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행은 엘트로보팍 투여군(12%, 12/179), 위약 투여군(6%, 10/177)이었다. (HR [95% CI] = 2.66 [1.31, 5.41], 엘트로보팍 투여군에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행이 상대적으로 166% 증가함을 보임)

6) 혈청크레아틴에 대한 영향:

엘트로보팍은 단백뇨를 함유하기 때문에, 일부 실험실 검사를 방해할 우려가 있다. 이 약을 복용 한 환자들로부터 혈청 백색과 총 빌리루빈 및 크레아티닌 검사 방해가 보고되었다. 실험실 검사와 임상적 관찰 소견이 불일치 하는 경우, 임상적 황달소견이 있을 때 낮은 총 빌리루빈 수치의 유효성을 결정하는데 아마도나 진이 효소 수치를 동시에 측정하는 것이 도움될 수 있으며, 혈청 크레아티닌 수치가 예상보다 높은 경우에는 혈청 요소 수치도 함께 측정해야 한다. 다른 방법을 이용한 재검사 또한 검사 결과의 유효성을 확인하는데 도움이 될 수 있다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간장애 환자: 중증 또는 중증 간질환 환자에서는 이 약의 낮은 초기 용량을 투여해야 하고, 면밀히 모니터링 해야 한다. 특히 동아시아 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않았으며 임상성의 판단에 따라 신중히 투여해야 한다.

2) 골수 섬유화 등 혈구의 형태학적 이상 발생의 위험이 있는 환자

3) 혈전색전증의 위험요소(예, 혈액응고인자 Factor V Leiden, ATIII 결핍, antiphospholipid 신드롬, 만성 간질환 등)가 있는 것으로 알려진 환자

4) 신장애 환자

3. 이상반응

<임상시험>

임상시험은 매우 다양한 조건하에서 수행되었으나, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발현율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발현율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제로 관찰되는 발현율을 반영하지 않을 수 있다.

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증:

이 약의 안전성은 1 · 4주 이상 지속성 또는 · 직접형(direct) 빌리루빈의 증가를 동반 또는 · 간손상의 임상적 증상 또는 대장부전 간질환의 증가를 동반

원로된 공개 라벨링 시험 TRA108057, TRA105325 (EXTEND), TRA112940로부터의 자료(N=360)를 통합하여 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자(N=763)에서 평가되었다.

환자 수는 약을 최대 8년까지 EXTEND 연구에서 투여받았다.

만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증:

2건의 위약-대조 시험에서 항바이러스 치료 전단계에서 이 약을 초기에 투여받은 환자와 후후 위약 군으로 무작위 배정된 환자들에서의 자료를 포함(N=1520)하여 이 약의 안전성이 평가되었다. ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) 및 ENABLE 2 (TPL108390, n = 805)는 항바이러스 요법을 개시하기에 적합한 HCV 감염을 동반한 혈소판 감소증 환자를 대상으로 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위맹검, 이중능가림, 위약대조, 다기관 시험이었다.

본 HCV 시험에서, 안전성 집단은 ENABLE 1 (이 약 치료군 n = 449, 위약 치료군 n = 232) 및 ENABLE 2 (이 약 치료군 n = 506, 위약 치료군 n = 253)의 2부(part 2) 기간 동안 이중 능가림 시험법을 투여받은 무작위배정된 모든 환자군으로 구성되었다. 환자들은 투여 받은 치료에 따라 분석된다 (전체 안전성 이중능가림 집단, 이 약 n = 955 및 위약 n = 484)

중증 재생불량성 빈혈 :

[중증 재생불량성 빈혈의 1차 치료]

이전의 면역 억제 요법 (즉, ATG 요법, 알레무푸름 또는 고용량 사이클로스포마이드)를 받지 않은 중증 재생불량성 빈혈 환자에게 말의 항홍선 세포 글로불린 (h-ATG) 및 사이클로스포린과 병용 투여 시, 이 약의 안전성은 단일 투여군, 연속 코호트 시험을 통해 평가되었다. 총 154 명의 환자가 등록되었고, 이 시험에서 153명이 시험약을 투여받았으며, 그 중 92명의 환자가 이 약을 h-ATG 및 사이클로스포린을 권장 용량 및 일정으로 병용 투여 개시한 코호트 2로 집단(예, 이 약을 1일 1회 최대 150mg씩 용량으로 투여받으며 제 1일부터 제6개월(D1-M6) 시험까지 투여하였고, 제 1일부터 4월까지 는 h

표1. 성인 ITP에서의 약물이상반응 (N=763)

약물이상반응	레블레이드 (%)	빈도 범주	약물이상반응	레블레이드 (%)	빈도 범주
감염 (Infections and infestations)			간담도 장애		
인두염	4.2	흔함	알라닌 아미노전이효소 증가	10.5	매우 흔함
안과적 장애			아스파르트산 아미노전이효소 증가	9.7	흔함
백내장	5.0	흔함	고빌리루빈혈증	1.8	흔함
혈관 장애			약물 유발성 간손상	0.1	흔하지 않음
혈전색전성 사건	5.5	흔함	피부 및 피하조직 장애		
급성 신부전을 동반한 혈전성 미세혈관병증	1.2	흔함	발진	7.5	흔함
위장관계 장애			탈모	3.0	흔함
설사	12.6	매우 흔함	근골격계 및 결합 조직 장애		
오심	11.1	매우 흔함	등의 통증	10.5	매우 흔함
구토	7.3	흔함	근육통	4.2	흔함
구강 건조	0.9	흔하지 않음	근골격계 통증(근골격계 흉통 포함)	3.7	흔함

표 2. 만성 C형 간염 성인에서 인터페론 항 바이러스 요법과 이 약을 병용 투여하였을 때의 약물이상반응 (N=1520)

약물이상반응	레블레이드 (%)	빈도 범주	약물이상반응	레블레이드 (%)	빈도 범주
혈액 및 림프계 장애			고빌리루빈혈증	6.4	흔함
빈혈	30.6	매우 흔함	약물 유발성 간손상	2.1	흔함
대사 및 영양 장애			간부전	0.7	흔하지 않음
식욕 감퇴	14.4	매우 흔함	피부 및 피하조직 장애		
신경계 장애			가려움증	12.2	매우 흔함
두통	22.2	매우 흔함	발진	7.3	흔함
안과 장애			탈모	7.0	흔함
백내장	2.4	흔함	근골격계 및 결합 조직 장애		
혈관 장애			근육통	11.2	매우 흔함
혈전색전성 사건 (문맥혈전증 포함)	1.1	흔함	전신 장애 및 투여 부위 상태		
호흡기, 흉부 및 종격 장애			발열	26.1	매우 흔함
기침	11.8	매우 흔함	피로	25.0	매우 흔함
위장관계 장애			인플루엔자 유사 질환	16.4	매우 흔함
오심	17.7	매우 흔함	무력증	13.2	매우 흔함
설사	15.5	매우 흔함	오한	11.8	매우 흔함
간담도 장애			부종	1.3	흔함

표 3. 면역억제요법과 병용하여 중증 재생불량성 빈혈의 1차 치료를 받은 환자에서의 약물 이상반응 (N=92)

약물이상반응	레블레이드 (%)	빈도 범주	약물이상반응	레블레이드 (%)	빈도 범주
위장관계 장애			피부 과색소 침착을 포함하는 피부 변색	5.4	흔함
오심	4.3	흔함	실험실적 수치 이상		
설사	3.3	흔함	알라닌 아미노전이효소 증가	29.3	매우 흔함
복통	3.3	흔함	아스파르트산 아미노전이효소 증가	17.4	매우 흔함
피부 및 피하조직 장애			안구황달을 포함하는 혈중 빌리루빈의 증가	17.4	매우 흔함
발진	7.6	흔함			

이 약의 코호트3과 연장 코호트에서 간기능 검사의 신규 이상 또는 악화 (CTCAE 등급 3 및 등급 4)는 AST에 대해 15.2% 및 2.2%, ALT에 대해 26.4% 및 4.3%, 빌리루빈에 대해 12.1% 및 1.1%에서 발생하였다.

소아 환자
이전에 면역억제요법 치료를 받지 않은 만 2~17세 소아 환자에서 이 약의 안전성 평가는 단일 투여군 연속 코호트 시험에 등록된 37명의 환자에 근거하였다. 만 2~5 세 환자 2명, 만 6~11 세 환자 12명, 만 12~17 세 환자 23명이었다. 소아 환자의 안전성 프로파일은 전체 집단에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다.

세포유전학적 이상
면역억제요법을 받은 적이 없는 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 단일 투여군 시험에서 환자들은 세포유전학적 이상을 평가하기 위해 골수 흡인을 수행하였다. 모든 코호트에 대한 전체 임상 시험에 걸쳐, 153명 중 15명 (10%)의 환자에서 클론 세포유전학적 진화가 발생했다. 세포 유전학적 이상을 경험한 15명의 환자 중: 7명의 환자는 염색체 7의 소실을 보였으며, 그 중 6명에서 6.1개월 이내에 발생했다. 4명의 환자가 염색체 이상을 보였으나 그 유의성이 불명확했다. 3명의 환자는 재생불량성 빈혈에서 양호한 예후 인자로 여겨지는 13번 염색체의 결실을 보였고, 1명의 환자는 5년째에 추적 골수 검사를 받았고, MDS의 잠재적 발달과 관련된 고세포종소실증을 동반한 과중식 형태의 특징을 보였다. 이 약의 코호트3과 연장 코호트에서는 7명의 환자에서 새로운 세포 유전학적 이상이 보고되었으며 그 중 4명이 염색체 7의 소실을 보였으며 6.1개월 이내에 발생했다. 이러한 결과가 기저 질병, 면역억제 요법 및/또는 이 약의 치료 인해 발생했는지 여부는 불명하지 않다.

표4. 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 SAA 환자에서의 약물이상반응

약물이상반응	레블레이드 (%)	빈도 범주	약물이상반응	레블레이드 (%)	빈도 범주
신경계 장애			간담도 장애		
두통	20.9	매우 흔함	아미노전이효소 상승	11.6	매우 흔함
어지러움	14.0	매우 흔함	고빌리루빈혈증	4.7	흔함
안과 장애			피부 및 피하조직 장애		
백내장	2.3	흔함	발진	7.0	흔함
호흡기, 흉부 및 종격 장애			근골격계 및 결합 조직 장애		
기침	23.3	매우 흔함	사지 통증	18.6	매우 흔함
구강인두 통증	14.0	매우 흔함	관절통	11.6	매우 흔함
쿨롬	11.6	매우 흔함	근경련	11.6	매우 흔함
위장관계 장애			전신 장애 및 투여 부위 상태		
오심	32.6	매우 흔함	피로	30.2	매우 흔함
설사	20.9	매우 흔함	발열	14.0	매우 흔함
복통	11.6	매우 흔함			

이 연구에서 세포유전학적 이상을 평가하기 위해 골수천자를 수행했고, 염색체 7번의 복합적 변화를 가진 5명을 포함한 8명의 환자에서 치료 중 새로운 세포유전학적 이상을 보였다. 일본의 단일, 공개라벨 임상시험에서 중증 재생불량성 빈혈 환자(6명)의 안전성(52주차까지)정보 중 이상반응(AE)은 100%(6/6명)에게서, 약물관련 이상반응(ADR)은 66.7%(4/6명)에서 확인되었다. 2명 이상의 시험대상자에게서 보고된 이상반응을 표에 나타내었다. 사망 사례는 확인되지 않았다. 중대한 이상반응은 16.7%(1명: 통증)에서 확인되었으나 시험 약과의 관련성은 없었다. 투여 중지로 이어진 이상반응은 16.7%(1명: 간 기능 이상)에서 확인되었으며, 시험약과의 관련성을 부정할 수 없으며 시험 약 투여 중지 후 회복되었다.

표5. 일본 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자대상 공개라벨 시험에서 최소 2명 이상에서 보고된 이상 반응

	이 약 n=6	<자발보고 및 문헌 사례에서의 약물이상반응>
간 기능 이상	2	이 약의 시판후 조사에서 다음의 이상반응이 보고되었다.
AST 증가	2	이러한 이상반응은 불확실한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고가 되기 때문에 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나, 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.
자반병	2	-피부 및 피하조직: 과민성색소침착 및 피부 황변을 포함한 피부 변색
두드러기	2	
설사	2	

4. 일반적 주의

1) 전혈구 수 모니터링: 이 약의 용량 조절 기간 동안 매 주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 측정해야 하며 이 약의 고정 용량이 확립된 후에는 매달 측정해야 한다. 이 약의 투여 중지 이후, 대부분의 환자에서 2주 이내에 혈소판의 수는 출혈의 위험이 증가하고 몇몇의 경우에는 출혈로 이어질 수 있는 기저치로 회복되었다. 이 약의 투여 중단 이후 최소 4주간 매 주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 측정해야 한다.

2) 간기능검사: 이 약 투여 개시 전, 용량 조절 기간 동안 매 2주 마다, 그리고 고정 용량이 확립된 후에는 매달 혈청 간 기능 검사(ALT, AST 및 빌리루빈)를 모니터링해야 한다.

이 약은 UGT1A1와 OATP1B1을 저해하며, 이는 간접고빌리루빈혈증을 일으킬 수 있다. 만약, 빌리루빈이 상승하면 반복 검사를 실시한다.

비정산적인 간 기능이 관찰될 경우, 3일에서 5일동안 혈청 간기능 이상을 반복하여 평가한다. 간기능 이상이 재확인되면, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 기저치 수준으로 되돌아 갈 때 까지 매 주 혈청 간 기능 검사를 모니터링해야 한다. 중요한 간 기능 검사의 이상이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3) 백내장: 3건의 만성 ITP 대조임상시험에서, 이 약을 매일 50mg 투여받은 15명 환자(7%)와 위약군의 8명(7%)에서 백내장이 발생 또는 악화되었다. 연장 시험에서, 이 약의 투여 개시 전에 안검사를 받은 환자 중 4%에서 백내장이 발생하거나 악화되었다. 만성 C형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자에 대한 2건의 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 8%와 위약군의 5%에서 백내장이 발생 또는 악화되었다. 설치류를 대상으로 한 엘트롬보박의 독성 시험에서 백내장이 관찰되었다. 이 약의 투여 전에 기초적인 안검사를 실시하고, 투여 기간 동안 백내장의 징후와 증상에 대하여 환자들을 정기적으로 모니터링 한다.

4) 혈전증/혈전 색전증: 중증 재생불량성 빈혈의 1차 치료에 이 약 복용 중 혈전증이 발생하고 혈소판 수치가 50×10⁹/L를 초과하는 경우, 에녹사파린 또는 다른 적절한 항응고제 치료를 임상적으로 혈소판 수치가 20×10⁹/L미만으로 떨어질 때까지 또는 3-6개월간의 항응고제 치료를 완료할 때까지 유지하는 것이 권장된다.

5. 상호작용

1) 사이토크롬 P450 : In-vitro 시험에서 CYP1A2와 CYP2C8이 엘트롬보박의 산화적 대사와 관련되어 있음이 입증되었다. 이 약물 CYP1A2 또는 CYP2C8의 중등도 또는 강력한 저해제와 병용 투여할 시에는 과도한 엘트롬보박 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 모니터링 해야 한다. 이 약과 ① CYP1A2의 중등도 또는 강력한 저해제(예, 시프로플록사신, 플루복사민) 및 CYP2C8의 중등도 또는 강력한 저해제(예, 겐피보로실, 트리메토프림) 또는 ② CYP1A2 유도제(예, 담배, 오메프라졸) 및 CYP2C8의 유도제 (예, 리팜피신) 또는 ③ 이러한 CYP 효소의 다른 기질과 병용투여시 이 약의 전신노출에 미치는 유의성은 임상시험에서 확립되지 않았다.

이 약을 CYP1A2 또는 CYP2C8의 중등도 또는 강력한 저해제와 병용 투여시 이 약의 과도한 노출에 따른 증상 및 징후에 대해 환자를 모니터링해야 한다. In-vitro 시험에서, 프로브 기질로 파클리탁셀 및 디클로페낙을 사용시 이 약은 CYP2C8 및 CYP2C9의 저해제이다. 24명의 건강한 남성 자원자들, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 기저치 수준으로 되돌아 갈 때 까지 매 주 혈청 간 기능 검사를 모니터링해야 한다. 중요한 간 기능 검사의 이상이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수송체: In-vitro 시험에서 엘트롬보박이 유기음이온 수송 폴리펩타이드 OATP1B1 및 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 저해제이며, 이러한 수송체들의 기질인 다른 약물(예, 벤질페니 실린, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 메토트렉세이트, 나테글리니드, 레파글리니드, 리팜피신, 독소루비신)의 전신 노출을 증가시킬 수 있다는 것이 입증되었다. 39명의 건강한 성인 자원자를 대상으로 5일간 이 약 75mg 1일 1회 투여와 OATP1B1 및 BCRP 기질인 로수바스타틴 10mg 단회 병용투여하였을 때, 로수바스타틴의 AUC_{0-∞}를 55%까지 C_{max}를 103%까지 증가시켰다. 이 약과 OATP1B1 또는 BCRP의 기질인 약물을 병용 투여할 때에는 주의해야 한다. 해당되는 경우, OATP1B1 또는 BCRP의 기질인 약물들의 과도한 노출에 따른 증상 및 징후에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 하며, 이들 약물의 용량 감소를 고려해야 한다. 이 약에 대한 임상시험에서, 로수바스타틴의 용량은 이 약물 병용투여시 50%까지 용량 감소가 권장되었다.

3) UDP-glucuronosyl 전이효소(UGTs) : 엘트롬보박이 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 및 USG2B15, 아세트아미노펜, 마약, 비스테로이드성 소염제와 같은 다양한 약물의 대사에 관여하는 효소들의 저해제임이 in-vitro 시험에서 입증되었다. 이러한 약제가 이 약과의 병용투여에 따른 이러한 UGT 기질 약물의 전신 노출 증가 가능성에 미치는 유의성은 임상시험에서 평가되지 않았다. 이 약과 병용 투여시 이러한 약물들의 과도한 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 면밀히 모니터링 해야 한다.

In-vitro 시험에서 UGT1A1과 UGT1A3이 이 약의 클루루코산 포합을 담당하는 것으로 입증되었다. 중등도 또는 강력한 저해제 또는 유도제와 이 약의 병용투여가 이 약의 전신 노출에 미치는 영향성은 임상시험에서 평가되지 않았다. UGT1A1 또는 UGT1A3의 중등도 또는 강력한 저해제와 병용 투여시 이 약의 과도한 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 면밀히 모니터링 해야 한다.

4) 다기 양이온(킬레이트화) : 엘트롬보박은 음식물, 미네랄 보충제 및 제산제 내의 철분, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 셀레늄, 아연과 같은 다가 양이온을 킬레이트화한다. 임상시험에서, 다가 양이온 함유 제산제(1,524mg 탄산암모늄, 1,425mg 탄산마그네슘 및 알긴산 나트륨)와 이 약의 병용투여가 혈장 엘트롬보박 전신 노출을 약 70%까지 감소시켰다. 이러한 상호작용에 알긴산나트륨이 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

킬레이트화에 의한 이 약 흡수의 유의한 감소를 피하기 위하여 제산제나 유제품, 미네랄 보충제와 같은 다가 양이온 함유 제제나 약물을 복용하기 최소 2시간 전 또는 복용하고 최소 4시간 후에 이 약을 투여한다.

5) 로피나비어/리토나비어 : 약물 상호작용 시험에서, 이 약과 로피나비어/리토나비어(LPV/RTV)의 병용 투여가 혈장 엘트롬보박 전신 노출을 17%까지 감소시켰다.

이 약과 LPV/RTV를 병용 투여시, 용량 조절은 권고되지 않는다. 그러나 LPV/RTV의 치료를 시작하거나 중단하는 경우에는 이 약 용량을 의학적으로 적절히 관리하기 위해 2-3주동안 최소 1주일에는 55%까지 C_{max}를 103%까지 증가시켰다. 이 약과 OATP1B1 또는 BCRP의 기질인 약물의 상호작용은 아직 평가되지 않았다.

6) 페그인터페론 알파 2a/b 요법 : 만성 C형 간염 성인 환자를 대상으로 한, 2건의 무작위, 이중맹검, 위약-대조 시험에서, 페그인터페론 알파 2a 또는 2b와의 병용 투여는 엘트롬보박 노출에 영향을 미치지 않았다.

7) 사이클로스포린 : In vitro 연구에서 엘트롬보박이 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 기질이자 억제제임을 입증되었다. BCRP 저해제인 사이클로스포린 200mg 및 600mg를 이 약과 병용투여했을 때, 엘트롬보박의 노출감소가 관찰되었다. 이 약 50mg를 사이클로스포린 200mg과 함께 단회투여하였을 때, 엘트롬보박의 C_{max}는25%, AUC_{0-∞}는 18% 감소하였으며 사이클로스포린 600mg과 함께 투여하였을 때에는 엘트롬보박의 C_{max}는39%, AUC_{0-∞}는 24% 감소하였다. 이 노출의 감소는 임상적으로 의미 있는 것으로 고려되지 않았다.

치료 중 환자의 혈소판 수에 따라 엘트롬보박 용량 조절은 허용된다. 엘트롬보박과 사이클로스포린을 병용투여시, 2-3주 동안 최소 1주일에 한 번 혈소판 수를 모니터링 해야한다.

엘트롬보박 용량은 혈소판 수에 기초하여 중앙이 필요할 수 있다.

8) HCV 단백질 분해효소 억제제 : 이 약 200mg 단회투여와 보세프레비르 800mg 또는 텔라프레비르 750mg를 8시간 간격으로 반복 병용투여한 결과, 혈중 엘트롬보박 노출은 임상적으 로 유의한 정도로 변화하지 않았다. 텔라프레비르의 혈장노출은 변함없었고, 보세프레비르의 AUC_{0-∞}에는 변화이 없었으나 C_{max}는 19% 증가하고 C_{min}은 32% 감소하였다.

이 약을 텔라프레비르 또는 보세프레비르와 병용 투여할 시 용량 조절은 필요하지 않다.

9) 약물-음식 상호작용 : 이 약 50mg 단회투여와 유제품을 포함한 고지방, 고지방 식이를 병용한 결과, 혈중 엘트롬보박 AUCinf가 59%, C_{max}는 65% 감소하였다.

칼슘 함량이 적은 식사(칼슘 함량 <50mg)의 경우 열량 및 지방 함량에 관계없이 혈중 엘트롬보박 노출에 미치는 영향은 크지 않다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1)위험성 요약: 임부에서의 엘트롬보박 사용에 대한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 동물에서의 생식 및 발생 독성 시험에서, 모체 독성 용량에서 배아치사와 태아 체중 감소의 증가가 있었다. 이 약은 임부에서 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.

(2) 수태성: 동물시험에서, 암컷 랫드에게 10, 20, 60mg/kg/day 용량(75mg/day)을 투여받은 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.8배, 2배, 6배 그리고, 100mg/day를 투여받은 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.3배, 1배, 3배)의 엘트롬보박을 경구 투여하였다.

모체 독성을 야기한 최고농도에서 착상 전, 후 손실 증가 및 태아 체중 감소가 관찰되었다. 수태한 랫드에게 10, 20, 60mg/kg/day 용량(75mg/day)을 투여받은 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.8배, 2배, 6배 그리고, 100mg/day를 투여받은 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.3배, 1배, 3배)의 엘트롬보박 을 경구 투여하였다.

수태한 랫드에게 30, 80, 150mg/kg/day 용량(75mg/day)을 투여받은 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.04배, 0.3배, 0.5배 그리고, 100mg/day를 투여받은 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.02배, 0.1배, 0.3배)의 엘트롬보박을 경구 투여하였다. 태아치사, 배아치사 또는 초기형성의 증가는 관찰되지 않았다. 수태한 랫드(F0)를 대상으로 한 출생 전 · 후 발생 독성 시험에서, 최대 20mg/kg/일(75mg/day)을 투여받은 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 2배 그리고, 100mg/day를 투여받은 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량과 유사) 용량에서 모체의 생식능 또는 자손(F1) 발생에 미치는 이상반응은 관찰되지 않았다.

엘트롬보박은 자손(F1)의 혈장에서 검출되었다. 새끼에서의 혈장 농도가 어미(F0)에게 투여한 약물 용량에 따라 증가하였다.

2) 수유부

엘트롬보박이 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 하지만 엘트롬보박은 산후 10일간 수유중인 랫드의 자손에게서 검출되었으며로, 잠재적인 모유 이행 가능성을 시사 한다.

많은 약물들이 모유로 분비되고, 모유를 수유 받는 영아에서 이 약으로 인한 심각한 이상 반응이 나타날 가능성이 있으므로, 모체에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다.

3) 기임여성 및 임신

(1) 피임: 동물 생식시험 결과에 따르면, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약의 투여기간 및 투여 종료 후 최소 7일간 효과 적인 피임법 (임신율1% 미만의 방법)을 사용하여야 한다.

(2) 수태성: 동물시험 결과에 따르면, 이 약은 생식 능력에 영향을 미치지 않는다. 암컷 랫드의 경우 20mg/kg/dayAUC 기준으로 ITP 환자 용량(75mg/day)의 2배, 만성C형 간염 환자 용량(100mg/day)과 동등한 노출에 해당)로 투여했을 때, 수컷 랫드의 경우 40mg/kg/dayAUC 기준으로 ITP 환자 용량(75mg/day)의 3배, 만성C형 간염 환자 용량(100mg/day)의 2배 노출에 해당)로 투여했을 때 이 약은 수태능에 영향을 미치지 않았다.

7. 소아에의 투여

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증, 만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증, 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증재생불량성 빈혈의 소아환자 및 면역억제요법과 병용하여 이전에 치료받지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 2세 미만의 소아환자에서, 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 50mg 용량에 대한 2건의 투여 및 배경 만성 ITP 임상시험에서의 106명의 환자 중 22%는 65세 이상이었고, 9%는 75세 이상이었다. 만성 C형 간염 및 저혈소판증 환자에 대한 2건의 무작위 배경 임상시험에서는 7%는 65세 이상이고, 1% 미만은 75세 이상이었다. 위약-대조 시험에서 안전성 및 유효성 면에서 노인 환자군과 젊은 환자군간에 전반적인 차이는 관찰되지 않았으나, 일부 노인에게 감수성이 더 클 수 있음은 배제할 수 없다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 중증 간장애 환자에서와 정상 간 기능 피험자에서 50mg 단회 투여에 따른 이 약의 특성이 비교되었다. 간장애의 정도는 Child-Pugh 점수에 근거하였다.

엘트롬보박 혈장 AUC_{0-∞}는 정상 간 기능 피험자에 비해 경증 간장애(Child-Pugh 등급 A) 환자에서 41% 더 높았고, 중등증(Child-Pugh 등급 B) 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C) 에서 약 2배 더 높았다. 이러한 환자들에서 이 약의 반감기가 2배 연장되었다. 이 임상시험에서는 단백질 결합 영향을 평가하지 않았다. 만성 간질환 혈소판감소증 환자에서의 엘트롬보박 반복투여에 따른 집단 약동학 분석에서 유사한 결과가 관찰되었다. 그러나, 집단 약동학 분석에서 엘트롬보박 혈장 AUC_{0-∞}가 긴장한 지원자들에게 비해 경증 간장애 환자에서 87%-110% 더 높게 나타났다. 중등증 간장애 환자에서는 약 141%-240% 더 높게 나타난 것으로 입증되었다. 이 약의 반감기가 경증 간장애 환자에서 3배 연장되었고, 중등증 간장애 환자에서 4배 연장되었다. 이 임상시험에서는 단백질 결합 영향을 평가하지 않았다. 간장애(Child-Pugh 등급 A, B, C)가 있는 만성 ITP 환자에 대해서 이 약의 초기 용량 감소가 권장되며 이 약 투여시 주의를 기울여야 하고, 면밀히 모니터링해야 한다. 환자의 혈소판 수치를 계속 모니터링할 해야 하고, 추가적인 용량 조절에 대한 표준 지침을 따른다. 간장애가 있는 HCV 환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않다. 면역억제요법을 받은 적이 없는 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 치료시 간장애가 있는 환자에서 이 약의 초기 용량은 임상적 판단, 내약성 및 면밀한 간기능 모니터링에 근거하여 이루어지는 바에 따라 결정해야 한다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 중증 신장애 환자에서의 이 약 50mg 단회 투여에 따른 이 약의 특성이 정상 신기능 피험자들과 비교되었다. 엘트롬보박의 평균 총 혈장 AUC_{0-∞}는 건강한 피험자들에 비해 경증~중등증 신장애 환자에서 32%-36% 더 낮았고, 중증 신장애 환자에서 60% 더 낮았다. 미결합(활성) 엘트롬보박 노출에 대하여 신장애가 미치는 영향은 평가되지 않았다. 신장애 환자에서의 이 약 초기 용량의 조절은 필요하지 않다. 그러나 신장애 환자에서의 임상적 경향이 제한적이므로 이 약 투여시 면밀히 모니터링해야 한다.

11. 과량 투여

1) 과량투여시, 혈소판 수가 과도하게 증가할 수 있으며 혈전성/혈전색전성 합병증을 초래할 수 있다. 과량투여의 경우, 이 약을 킬레이트화 하여 흡수를 제한하기 위해 칼슘, 알루미늄, 또는 마그네슘 제제와 같은 금속 양이온 함유 제제의 경구 투여를 고려해야 한다. 혈소판 수를 면밀히 모니터링해야 한다. 권고되는 용법 용량에 따라 이 약 투여를 재시작하여야 한다.

이 약은 주로 신배설되는 약은 아니며, 주로 혈장 단백질에 결합하므로, 혈액투석은 이 약의 제거를 향상시키는데 효과적일 방법은 아니다.

2) 이 약 5,000mg를 섭취한 한 피험자에서 섭취 후 13일째에 혈소판 수치가 최대 929×10⁹/L로 상승한 사례가 보고되었다. 또한 환자는 발진, 서맥, ALT/AST 상승, 피로를 경험 하였다. 간조식은 섭취후 2~18일 사이에 AST는 정상치상한의 1.6배, ALT는 정상치상한의 3.9배, 총빌리루빈은 정상치상한의 2.4 배로 측정되었다. 이 환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않다. 면역억제요법을 받은 적이 없는 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 치료시 간장애가 있는 환자에서 이 약의 초기 용량은 임상적 판단, 내약성 및 면밀한 간기능 모니터링에 근거하여 이루어지는 바에 따라 결정해야 한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 [사용기간] 제조일로부터 36개월 [포장단위] 28정/상자(7정/PTPX4)

※ 올바른 복용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우는 의사· 약사와 상담하십시오.
※ 본 의약품은 "우수의약품제조관리기준(KGMP)"에 따라 엄격하게 제조 및 품질관리를 실시한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패,오염 또는 손상된 제품은 구입한 장소에서 교환하여 주시기 바랍니다.
※ 문서작성(개성)일 이후 변경된 내용 및 기타 자세한 의약품 정보는 홈페이지(www.pharmbio.co.kr)의 제품정보 또는 의약품안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.
※ 표시사항에 기재되지 않은 이상반응이나 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(https://www.drugsafe.or.kr) → 의약품유사제보고에 알려주십시오.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (14-3330)
※ 부작용 상담실 : 02-587-2551(구입문의: 경영지원부 ARS 2번 / 복약문의: M&M ARS 3번)
※ 설명서 작성연월일은 제품의 사용기한과는 무관하며 사용기한 및 제조번호는 제품의 외부 포장창을 확인해 주십시오.

설명서작성연월일 : 2024년 08월 16일

EBT-11

제조판매자

(주) 한국팜비오
충북 충주시 대소원면 첨단산업로 36



보건복지부 인증
혁신형 제약기업
KOREA INNOVATIVE PHARMACEUTICAL COMPANY