sobi

Doptelet 20 mg PIL

Markets: KR
Languages: kr

Dimensions	: 700 x 400 mm	**Approved by:**	
Folding size	: 64 x 42 mm		
Used minimum font size	: 10 pt		
Font	: Gothic A1, Myriad Pro		
Colors in artwork	**Created by:** Team IQVIA	**Article no Sobi:** 01775-01	**Replaces:** N/A
Black	**Date:** 2024-11-15	**Article no CMO:** PX1293Y	**Replaces:** N/A
	Revision: 01		

Cutter

도프텔렛정20밀리그램
(아바트롬보팍말레산염)

PX1293Y

PX1293Y

도프텔렛정20밀리그램(아바트롬보팍말레산염)

전문의약품

[원료약품 및 그 분량] 1정(172mg) 중
유효성분: 아바트롬보팍말레산염(별규) 23.6mg (아바트롬보팍으로서 20mg)
첨가제: 유당일수화물, 콜로이드성무수이산화규소, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 오파드라이II노란색 85F42244

[성상]
한 쪽 면에 “AVA” 다른 쪽 면에 “20” 가 각인된 연한 노란색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

[효능·효과]
1. 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판 감소증 치료(5. 일반적 주의 및 13. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험정보 참조)
2. 이전 치료(예. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장 절제술)에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 혈소판 감소증 치료

[용법·용량]

1. 만성 간질환 환자

이 약은 1일 1회 식사와 함께 환자의 혈소판 수에 따라 40mg(2정) 또는 60mg(3정)을 예정된 시술을 받기 10~13일 전에 5일간 복용한다(표 1). 이 약의 마지막 용량을 투여하고 5~8일 후에 예정된 시술을 받아야 한다.

복용을 잊은 경우 기억난 즉시 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 한 번에 2회 용량을 복용해서는 안 된다. 5일간 복용을 모두 마쳐야 한다.

표 1. 시술 예정인 만성 간질환 환자에 대한 투여 용량과 투여 기간

혈소판 수 (×10⁹/L)	1일 1회 투여 용량	투여 기간
40 미만	60mg (3정)	5일
40 이상 ~ 50 미만	40mg (2정)	5일

혈소판 수를 정상으로 만들기 위해 만성 간질환 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

모니터링
혈소판 수가 적절히 증가한 것을 확인하기 위하여 이 약으로 치료하기 전과 시술 당일에 혈소판 수를 측정한다.

2. 만성 면역 혈소판 감소증 환자
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 약 투여 1주일 후에 혈소판 수가 증가하였고, 투여 중지 1~2주 내에 혈소판 수가 감소하였다.

초기 용량
이 약을 식사와 함께 1일 1회 20mg(1정) 투여한다(용량 단계 4).

모니터링
이 약 치료 시작 후, 혈소판 수가 50×10⁹/L 이상의 안정적 수치가 될 때까지 매주 1회 이상 혈소판 수를 측정한다. 이 약을 매주 1~2회 투여받는 경우에는 치료 첫 주에 혈소판 수를 주 2회 모니터링한다. 치료 기간 중 용량 조절 후에도 매주 2회 혈소판 수를 측정하여야 한다. 치료 첫주에 혈소판 수가 400x10⁹/L를 초과할 잠재적 위험이 있으므로 혈소판 증가 증상이나 징후를 주의깊게 모니터링해야 한다.

혈소판 수가 안정화되면 최소 한달에 한번 혈소판 수를 측정한다.
이 약 투여를 중단한 후 최소 4주 동안 매주 혈소판 수를 측정한다.

용량 조절
혈소판 수 측정결과에 따라 용량을 조절한다 (표 2 및 표 3 참고). 하루에 40mg(2정)을 초과하지 않는다.

표 2. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에 대한 이 약의 용량 조절

혈소판 수 (×10⁹/L)	용량 조절 또는 조치
최소 2주간 이 약 투여 후 50 미만	• 표 3에 따라 용량 한 단계를 증가시킨다. 이 용법 및 이후 용량 조절의 효과를 평가해 보기 위해 2주를 기다린다.
200 초과, 400 이하	• 표 3에 따라 용량 한 단계를 감소시킨다. 이 용법 및 이후 용량 조절의 효과를 평가해 보기 위해 2주를 기다린다.
400 초과	• 이 약 투여를 중지한다. • 혈소판 모니터링 주기를 주 2회로 늘린다. 혈소판 수가 150×10⁹/L 미만으로 된 후, 현 투여 중인 용량 단계에서 표 3에 따라 한 단계를 낮추고 치료를 다시 시작한다.
4주간 이 약 40mg을 1일 1회 투여한 후 50 미만	이 약 투여를 중단한다.
2주간 이 약 20mg을 주 1회 투여한 후 400 초과	이 약 투여를 중단한다.

표 3. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서의 적정을 위한 이 약 용량 단계

투여 용량≠	용량 단계
40mg 1일 1회	6
40mg 주 3회 투여 및 같은 주의 남은 4일 동안에는 20mg 투여	5
20mg 1일 1회*	4
20mg 주 3회	3
20mg 주 2회 또는 40 mg 주 1회	2
20mg 주 1회	1

* CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도나 강력한 이중 유도제 또는 중등도나 강력한 이중 억제제를 복용하는 환자를 제외하고 모든 환자에 대한 초기 용량 용법.

≠ 이 약을 하루에 한번 주기보다 길게 복용하는 환자는 매주 일관되게 이 약을 복용해야 한다.

용량 단계 3: 한 주에 3일 연속 복용하지 않는다. (예: 월, 수, 금 복용)
용량 단계 2: 한 주에 2일 연속 복용하지 않는다.. (예: 월, 금 복용)
용량 단계 1: 매주 같은 요일에 복용한다. (예: 매주 월요일 복용)

복용을 잊은 경우 기억난 즉시 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 한 번에 2회 용량을 복용해서는 안 되고 해당하는 용량단계의 투여용량에 따라 다음 용량을 복용한다.

투여 중단
40mg 1일 1회의 최대 용량(용량 단계 6)으로 4주간 투여한 후에 혈소판 수가 50×10⁹/L 이상으로 증가하지 않으면 이 약 투여를 중단한다. 20mg 주 1회(용량 단계 1)로 2주간 투여한 후 혈소판 수가 400×10⁹/L를 초과하면 이 약 투여를 중단한다.

3. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 이중 유도제 또는 억제제와 병용 투여 시
병용약물을 투여 받는 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서의 이 약 권장 초기 용량은 표 4에 요약 정리되어 있다.

표 4. 병용약물을 투여받는 만성 면역 혈소판 감소증 환자에 대한 이 약의 초기 용량

병용약물	권장 초기 용량
CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 이중 억제제 (예: 플루코나졸)	20mg (1정) 주 3회
CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 이중 유도제 (예: 리팜피신, 엔잘루타마이드)	40mg (2정) 1일 1회

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 혈전성/혈전 색전증 사건
만성 간질환이 있는 환자는 혈전색전성 사건의 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 트롬보포이에틴 수용체 작용제를 투여받아 혈소판 수가 200×10⁹/L를 초과하는 만성 간질환 환자에서 문맥 혈전증 발생 빈도가 증가하는 것으로 보고되었다 (4. 이상반응 참조).

만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 혈전색전성 사건(동맥 또는 정맥)은 아바트롬보팍을 투여받은 환자의 7%(9/128명)에서 발생하였다 (4. 이상반응 참조).

이 약은 이전에 혈전 색전증 사건이 있었던 환자에 대해 연구되지 않았다.

이 약을 혈전 색전증에 대한 알려진 위험 인자*가 있는 환자에게 투여할 때 혈전증 위험이 증가할 가능성을 고려해야한다.

* 유전적 혈전생성 질환(예, 혈액응고인자 Factor V Leiden, 프로트롬빈 20210A, 항 트롬빈 결핍이나 단백질 C 또는 S 결핍 등), 혈전 색전증에 대해 알려진 후천적 위험 인자(항인지질 항체 증후군 등), 고령, 장기간 동안 움직이지 못함, 악성 종양, 피임약 및 호르몬 대체요법, 수술/외상, 비만, 흡연 등)

이 약을 만성 간질환 또는 만성 면역 혈소판 감소증 환자에게 혈소판 수를 정상화하기 위해 투여해서는 안 된다.

2) 만성 면역 혈소판 감소증 치료 중단 후 혈소판 감소증과 출혈 재발
만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 이 약의 치료 중단 시 혈소판 감소증이 재발할 가능성이 있다. 이 약의 투여를 중단한 후 대부분의 환자에서 혈소판 수치가 2주 이내에 베이스라인 수치로 회복되어 출혈 위험이 증가하고 경우에 따라 출혈이 발생할 수 있다. 항응고제 또는 항혈소판제가 있는 상태에서 이 약 치료를 중단하면 출혈 위험이 증가한다.

이 약 치료 중단 시 출혈을 방지하도록 혈소판 수 감소에 대해 환자를 면밀히 모니터링하고 의학적으로 관리해야 한다. 이 약의 치료를 중단하면 현재 치료 지침에 따라 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 다시 시작하는 것이 권장된다.

추가적인 의학적 관리에는 항응고제 및/또는 항혈소판 요법 중단, 항응고 역전 또는 혈소판 보충이 포함될 수 있다.

3) 골수 레티큘린의 증가
골수 레티큘린의 증가는 트롬보포이에틴 수용체 자극의 결과로 생각되며 이것으로 인하여 골수에서 거핵세포의 수가 증가하고 결과적으로 사이토카인이 유리될 수 있다. 레티큘린의 증가는 말초 혈액 세포의 형태학적 변화로 추측할 수 있으며 골수 생검을 통해 발견할 수 있다. 따라서, 이 약 치료 이전 및 도중에 말초 혈액 도말 및 전체 혈액 수를 사용한 세포형태학적 이상소견을 검사할 것을 권고한다.

환자에게 효과가 관찰되지 않고 도말 표본에서 비정상적 말초 혈액이 관찰된 경우, 이 약의 투여를 중단하고, 신체 검사를 실시하고, 레티큘린에 적절한 염색법을 사용한 골수 생검을 고려해야 한다. 가능하다면, 이전 골수 생검과의 비교를 실시하여야 한다. 유효성이 유지되고 도말 표본에서 비정상 말초 혈액이 관찰된 경우, 의사는 골수 생검의 고려를 포함하는 적절한 임상적 판단을 해야 하며 이 약과 다른 만성 면역 혈소판 감소증 치료법의 위해성 및 유익성을 재평가하여야 한다.

4) 존재하는 골수 형성 이상 증후군(MDS)의 진행
골수 형성 이상 증후군으로 인한 혈소판 감소증 치료에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 골수 형성 이상 증후군으로 인한 혈소판 감소증 치료에 이 약을 투여하지 않는다.

트롬보포이에틴 수용체 작용제가 골수 형성 이상 증후군(MDS)과 같은 기존에 존재하는 혈액암의 진행을 자극할 수 있다는 이론적인 우려가 있다. 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 혈소판 생성 전구 세포의 확장, 분화 및 혈소판 생성을 유도하는 성장 인자이다. 트롬보포이에틴 수용체는 골수 계통 세포의 표면에 현저하게 발현되어 있다.

성인 및 노인 환자에서 만성 면역 혈소판 감소증은 혈소판 감소증을 동반하는 다른 질환이나, 약물을 배제함으로써 진단되어야 하며, 특히 골수 형성 이상 증후군이 배제되어야 한다. 특히 60세 이상의 환자에서 전신적인 증상 또는 말초 모세포 증가와 같은 비정상적인 징후가 있는 경우, 질환의 진행 및 치료 과정 동안 골수 흡인 및 생검을 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency), 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C(투여 경험이 제한적임), MELD 점수 > 24 (투여 경험이 없음))

4. 이상반응

안전성 프로파일의 요약

1) 시술 예정인 만성 간질환 환자의 혈소판 감소증
이 약의 안전성은 혈소판 감소증이 있는 만성 간질환 환자 430명이 포함된 2건(ADAPT-1와 ADAPT-2)의 다국가, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 3상 시험에서 평가되었으며, 이 약(n=274) 또는 위약(n=156) 투여 후 1회 안전성을 평가하였다.

2) 만성 면역 혈소판 감소증
이 약의 안전성은 만성 면역 혈소판 감소증 환자 161명이 포함된 3건의 대조시험과 1건의 비대조 시험에서 평가되었다. 128명의 환자가 29주(중앙값) 동안 이 약에 노출되었다.

약물이상반응 목록
약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류에 따라 분류하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의하였다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 – <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 – <1/100); 드물게(≥1/10,000 – <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도불명

표 1. 시술 예정인 만성 간질환 환자에서 발생한 약물이상반응

기관계대분류	흔하게	흔하지 않게	빈도불명
혈액 및 림프계 장애		빈혈	
면역계 장애			과민성
혈관 장애		간문맥 혈전증	
근골격 및 결합 조직 장애		골 통증, 근육통	
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	발열	

* MedDRA 19.1 버전 기준

표 2. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 발생한 약물이상반응

기관계대분류	빈도	약물이상반응
감염 및 기생충 감염	흔하지 않게	종기, 패혈성 혈전 정맥염, 상기도 감염
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	흔하지 않게	골수 섬유증
혈액 및 림프계 장애	흔하게	혈소판 감소증, 빈혈, 비장 비대
	흔하지 않게	백혈구증
면역계 장애	빈도 불명	과민성
대사 및 영양 장애	흔하게	고지혈증, 식욕 감소
	흔하지 않게	탈수, 고중성지방혈증, 식욕 증가, 철 결핍
정신 장애	흔하지 않게	기분 요동
신경계 장애	빈도 불명	두통
	흔하게	어지러움, 머리 불편, 편두통, 지각 이상
	흔하지 않게	뇌혈관 사고, 인지 장애, 미각 이상, 감각 저하, 감각 장애, 일과성 허혈 발작
눈 장애	흔하지 않게	눈의 이상 감각, 눈 자극, 눈 소양증, 눈 종창, 눈물 분비 증가, 안 불편감, 광선 공포증, 망막 동맥 폐색, 시야 흐림, 시각 장애
귀 및 미로 장애	흔하지 않게	귀 통증, 청각 과민증
심장 장애	흔하지 않게	심근 경색
혈관 장애	흔하게	고혈압
	흔하지 않게	심부 정맥 혈전증, 경정맥 혈전증, 혈관 수축
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	흔하게	비출혈, 호흡 곤란
	흔하지 않게	객혈, 코 막힘, 폐 색전증
위장관 장애	흔하게	오심, 설사, 구토, 상복부 통증, 고창
	흔하지 않게	복부 불편감, 복부 팽창, 하복부 통증, 항문 직장 정맥류, 변비, 트림, 위 식도 역류 질환, 설통, 치핵, 구강 지각 이상, 혀 종창, 혀 장애
간담도 장애	흔하지 않게	간문맥 혈전증
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	발진, 여드름, 점상 출혈, 소양증
	흔하지 않게	탈모, 건성 피부, 반상 출혈, 다한증, 색소 침착 장애, 소양성 발진, 피부 출혈, 피부 자극
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	관절통, 등허리 통증, 사지 통증, 근육통, 근골격 통증
	흔하지 않게	관절 병증, 사지 불편감, 근육 연축, 근육 쇠약, 근골격성 흉부 통증
신장 및 요로 장애	흔하지 않게	혈뇨
생식계 및 유방 장애	흔하지 않게	월경 과다, 유두 통증
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	피로
	흔하게	무력증
	흔하지 않게	흉부 불편감, 배고픔, 통증, 말초 종창
임상 검사	흔하게	혈당 증가, 혈소판 수 증가, 혈당 감소, 혈액 중성 지방 증가, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가, 혈소판 수 감소, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 혈액 가스트린 증가
	흔하지 않게	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈압 증가, 심박수 불규칙, 간 효소 증가

* MedDRA 19.1 버전 기준

특정 약물이상반응
혈전성/혈전 색전증 사건

시술 예정인 혈소판 감소증이 있는 만성 간질환 환자를 대상으로 한 ADAPT-1 및 ADAPT-2 임상시험에서, 이 약 치료가 끝난 후 14일째에 이 약 투여군 1명(n = 1/274)에서 문맥 혈전증이 발생하였다. 이 약물이상반응은 심각하지 않은 것으로 평가되었다.

만성 면역 혈소판 감소증 환자 대상 4건의 임상시험에서 혈전 색전증은 7%(9/128)에서 발생하였다. 1명 이상의 개별 환자에서 발생한 혈전 색전증 사건은 뇌혈관 사고로 1.6%(2/128)에서 발생하였다.

만성 면역 혈소판 감소증 환자의 치료 중단 후 혈소판감소증
만성 면역 혈소판 감소증 환자 대상 4건의 임상시험에서 이 약으로 치료한 환자의 8.6%(11/128)에서 치료 중단 후 혈소판 수가 일시적으로 베이스라인보다 낮은 수준으로 감소하였다.

과민 반응

소양증, 발진, 얼굴 종창, 혀 종창을 포함한 과민 반응.

5. 일반적 주의

1) 시술 예정인 만성 간질환 환자에서의 사용
이 약의 치료목적은 혈소판 수를 증가시키는 것이다. 개복술, 개흉술, 개심술, 개두술 또는 장기의 절제와 같은 주요 수술에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

2) 시술 예정인 만성 간질환 환자에서의 재투여
이전에 이 약에 노출된 환자에게 재투여하는 것에 대한 정보는 제한적이다.

3) 인터페론 제제와 병용투여
인터페론 제제는 혈소판 수를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 약을 인터페론 제제와 병용투여하는 경우 이 점을 고려해야 한다.

4) 만성 면역 혈소판 감소증 환자가 인간 면역 결핍 바이러스(HIV), C형 간염 바이러스(HCV)를 보유한 경우, 전신 홍반성 루프스, 급성 간염, 활성 만성 간염, 간경화, 림프 세포 증식성 질환, 골수 증식성 질환, 백혈병, 골수 형성 이상 증후군(MDS), 동시에 발생한 악성 질환, 중대한 심혈관 질환(예: III/IV 등급의 울혈성 심부전, 심방세동, 관상동맥 우회술/스텐트 배치 등)을 동반하는 경우에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

5) 이 약의 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향은 없거나 무시할 만한 것으로 나타났다.

6. 상호작용

1) P-gp 억제제
이 약과 P-gp 억제제를 함께 투여했을 때 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았으므로, 용량 조절은 권장되지 않는다(13. 전문가를 위한 정보 참조).

2) CYP3A4/5 및 CYP2C9 억제제
이 약을 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 억제제(예: 플루코나졸)와 함께 투여했을 때 이 약의 노출이 증가하였다(13. 전문가를 위한 정보 참조). 이 약을 중등도 또는 강력한 CYP2C9 억제제와 함께 투여했을 때 이 약의 노출 증가가 예상된다.

만성 간질환 환자
만성 간질환 환자에서 이 약의 치료기간은 5일이므로, 이 약의 노출 증가가 혈소판 수에 미치는 영향은 임상적으로 중요하지 않을 것으로 예상되며 용량 조절은 권장되지 않는다. 그러나 시술 당일 예상치 못하게 환자의 혈소판 수치가 증가하는지 평가하여야 한다.

만성 면역 혈소판 감소증
이 약을 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 억제제와 병용 투여 시 이 약의 초회 용량을 감량한다(용법용량 3 참조). 이 약을 중등도 또는 강력한 CYP2C9 억제제와 병용 투여 시 이 약의 초회 용량 감량을 고려한다. 이 약을 투여받는 중 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 억제제나 중등도 또는 강력한 CYP2C9 억제제 투여를 시작하는 경우, 혈소판 수를 모니터링하고, 필요에 따라 이 약의 용량을 조절한다(용법용량 참조).

3) CYP3A4/5 및 CYP2C9 유도제
이 약을 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 유도제(예: 리팜핀, 엔잘루타마이드)와 함께 투여했을 때 이 약의 노출이 감소하였으며(13. 전문가를 위한 정보 참조), 혈소판 수 감소에 영향을 미칠 수 있다. 이 약을 중등도 또는 강력한 CYP2C9 유도제와 함께 투여했을 때 이 약의 노출 감소가 예상된다.

만성 간질환 환자
만성 간질환 환자에서 이 약의 치료기간은 5일이므로, 이 약의 노출 증가가 혈소판 수에 미치는 영향은 임상적으로 중요하지 않을 것으로 예상되며 용량 조절은 권장되지 않는다.

중증 면역 혈소판 감소증
이 약을 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 유도제와 병용 투여 시 이 약의 초회 용량을 증량한다(용법용량 3 참조). 이 약을 중등도 또는 강력한 CYP2C9 유도제와 병용 투여 시 이 약의 초회 용량 증량을 고려한다. 이 약을 투여받는 중 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 유도제나 중등도 또는 강력한 CYP2C9 유도제 투여를 시작하는 경우, 혈소판 수를 모니터링하고, 필요에 따라 이 약의 용량을 조절한다(용법용량 참조).

4) 중증 면역 혈소판 감소증 치료를 위한 약물
임상시험에서 이 약과 함께 투여한 약물은 코르티코스테로이드, 다나졸, 답손, 면역글로불린 주사이다. 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 위해 이 약과 다른 약물을 함께 투여하는 경우 혈소판 수 범위가 권장 범위에서 벗어나지 않도록 혈소판 수를 모니터링 해야한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성의 생식 가능성에 대한 투여

1) 임부
이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 이 약의 생식발생독성에 대한 동물실험자료는 불충분하다(13. 전문가를 위한 정보 참조). 임부, 가임여성에게 이 약을 투여하지 않는 것이 권장된다.

2) 수유부
사람에서 이 약이 모유를 통해 배출되는지 여부, 모유를 수유 받은 소아 및 모유 생산에 미치는 영향은 확인되지 않았다. 이 약 또는 이 약의 대사물이 모유를 통해 배출되는 지 여부는 확인되지 않았다. 랫드를 대상으로 한 동물 실험에서는 이 약이 랫드의 유즙으로 배출되었다(13. 전문가를 위한 정보 참조). 수유 받은 소아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로, 수유 혹은 이 약의 투여 중단 여부는 수유의 혜택과 이 약 치료의 혜택을 고려하여 결정해야 한다.

3) 수태능
이 약이 인간의 생식능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 대상으로 한 동물실험에서 생식능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다(13. 전문가를 위한 정보 참조).

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 소아 환자들을 대상으로 한 자료가 확보되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 신장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애 환자에 대해 연구되지 않았다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증(Child-Pugh 분류 A), 중등증(Child-Pugh 분류 B) 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C, MELD 점수 > 24)에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약 치료의 혜택이 예상되는 위험보다 큰 경우에 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여한다(13. 전문가를 위한 정보 참조).

이 약을 중증 간장애 환자에게 투여하는 경우 간 기능 검사, 응고 상태 평가에 사용되는 검사, 필요 시 문맥 혈관계 조영을 통해 간성 뇌 병증, 복수, 혈전 또는 출혈 경향의 악화 또는 새로운 발병에 대한 초기 징후를 면밀히 모니터링한다.

이 약은 투여받은 Child-Pugh 분류 C 간장애 환자의 시술 당일 혈소판 수가 예기치 않게 높게 증가하였는지 평가한다.

12. 과량투여시의 처치

이 약의 과다 복용에 대한 특정한 해독제는 없다. 과다 복용이 발생하거나 의심되는 경우, 이 약은 용량 의존적으로 혈소판 수를 증가시키기 때문에 이 약의 투여를 중지하고 혈소판 수를 면밀히 모니터링한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전
이 약은 경구로 투여하는 소분자 트롬보포이에틴(TPO) 수용체 작용제로, 골수 전구 세포에서 거대핵세포의 증식과 분화를 자극하여 혈소판 생성을 증가시킨다. 이 약은 TPO 수용체에 결합 시 TPO와 경쟁하지 않고 TPO의 혈소판 생성에 부가 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
이 약 경구 투여 시 짧은 lag time(0.5~0.75시간)이 나타나며, 투여 후 6~8시간에 최대 노출이 나타났다. 이 약을 건강한 성인에게 반복 투여 시 5일차에 정상 상태에 도달하였다.

건강한 성인 대상 공개, 무작위 배정, 교차, 반복투여하여 고지방 또는 저지방식이가 이 약의 생체이용률과 약동학적 변동성에 미치는 영향을 평가하였다. 식사의 종류(고지방 또는 저지방)가 이 약의 Cmax와 AUC에 미치는 임상적인 영향은 없었으나, 이 약을 식사와 함께 투여하는 경우 시험자 간 및 시험자 내 Cmax와 AUC의 변동성이 약 50% 감소하였다. 따라서 이 약은 식사와 함께 투여한다.

(2) 분포
In vitro 연구에서 이 약의 혈장 단백결합률은 매우 높았다(> 96%).

이 약의 겉보기 분포 용적은 혈소판감소증이 있는 만성 간장애 환자에서 약 180L, 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 약 235L였다.

(3) 대사
이 약은 주로 CYP2C9와 CYP3A4/5에 의해 대사된다.
이 약은 P-당단백질(P-gp) 매개 수송의 기질이지만, 이 약과 강력한 P-gp 억제제를 함께 투여했을 때 혈소판 수에 영향이 있는 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

in vitro 연구에 따르면 다른 수송 단백질 (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3)은 이 약의 대사에 임상적으로 유의미한 영향을 주지 않을 것으로 예상된다.

표 3. 약물 상호작용: 병용투여 약물 존재 시 이 약의 약동학의 변화

병용투여한 약물*	기하평균비 이 약 단독투여 대비 병용투여 시 PK (90% CI) [No Effect=1.00]	
	AUC0-inf	Cmax
강력한 CYP3A 억제제		
이트라코나졸	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
중등도 CYP3A 및 CYP2C9 억제제		
플루코나졸	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
중등도 CYP2C9 및 강력한 CYP3A 유도제		
리팜핀	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
P-gp 억제제		
사이클로스포린	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
P-gp 및 중등도 CYP3A 억제제		
베라파밀	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

* 사이클로스포린은 단회투여, 이외 모두 항정상태에서 투여

시험관 내(In vitro) 약물상호작용 평가
CYP 효소: 이 약은 CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A를 억제하지 않고, CYP1A, CYP2B6, CYP2C 또는 CYP3A를 유도하지 않으며, CYP2C8 및 CYP2C9를 약하게 유도한다.

이 약은 유기 음이온 수송체(OAT)1, OAT3과 유방암 내성 단백질(BCRP), 유기 음이온 수송체 폴리펩티드(OATP)1B3를 억제한다.

이 약은 유기 음이온 수송체 폴리펩티드 (OATP)1B1과 유기 양이온 수송체 (OCT)2에서 약한 억제를 나타내었다.

이 약은 P-당단백질(P-gp) 매개 수송(표 3 참고)의 기질이다.

이 약은 OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT2, OAT1 또는 OAT3의 기질이 아니다.

(4) 배설
이 약의 주요 배설 경로는 대변이다. 건강한 남성에게 14-C 아바트롬보팍 20mg을 단회 투여 시 88%가 대변으로, 6%가 소변으로 배설되었다.

대변으로 배설된 88%의 대부분은 모체(34%)와 4-히드록시 대사물(44%)로 확인되었다. 혈장에서 이 약의 대사물은 검출되지 않았다.

이 약의 평균 혈장 제거 반감기(%CV)는 약 19시간(19%)이며, 평균 청소율(%CV)은 약 6.9L/hr(29%)로 추정된다.

3) 임상시험 정보
(1) 시술 예정인 만성 간질환 환자에서의 혈소판 감소증
이 약의 유효성을 혈소판 수치가 < 50x10⁹/L이며 시술 예정인 만성 간질환 환자를 대상으로 한 동일하게 설계된 2건 (ADAPT-1와 ADAPT-2)의 다국가, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 3상 시험에서 평가하였다.

각 임상시험에서 시험대상자는 베이스라인 혈소판 수에 따라 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(< 40x10⁹/L) 또는 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(≥ 40, < 50x10⁹/L) 군에 배정되었다. 시험대상자는 이 약 투여군 또는 위약군에 2:1로 무작위 배정되었다.

낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(< 40x10⁹/L) 대상자는 5일 동안 1일 1회 이 약 60mg(3정) 또는 이에 해당하는 위약을, 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(≥ 40, < 50x10⁹/L) 대상자는 5일 동안 1일 1회 이 약 40mg(2정) 또는 이에 해당하는 위약을 투여받았다.

등록된 대상자는 마지막 치료 용량을 투여한 후 5~8일에 시술이 예정되어 있었다. 시술의 종류는 출혈 위험이 낮은 시술이 60.8%(내시경 검사, 결장내시경 검사 등), 출혈 위험이 중간인 시술이 17.2%(간 생검, 간세포암(HCC)을 위한 화학 색전술 등), 출혈 위험이 높은 시술이 22.1%(치과 시술, 고주파 절제 등)였다.

낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트와 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 간 인구통계학적 특성은 유사하였고, 남성이 66%, 여성이 35%였으며, 백인이 61%, 아시아인이 34%, 흑인이 3%였다. 연령 중앙값은 58세였고, 65세 이상이 24.8%, 75세 이상이 4.6%였으며, 85세 이상은 1명(0.2%)이었다. MELD 점수 10점 미만이 37.5%, 10점~14점이 46.3%, 14점 초과~24점 미만이 16.2%였으며, CTP 분류 A가 56.4%, 분류 B가 38.1%, 분류 C가 5.6%였다.

ADAPT-1 시험에는 총 231명이 무작위 배정되었으며, 이 약 투여군에 149명, 위약군에 82명 배정되었다. 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 베이스라인 혈소판 수는 이 약 투여군에서 31.1x10⁹/L, 위약군에서 30.7x10⁹/L이었다. 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 베이스라인 혈소판 수는 이 약 투여군에서 44.3x10⁹/L, 위약군에서 44.9x10⁹/L이었다.

ADAPT-2 시험에는 총 204명이 무작위 배정되었으며, 이 약 투여군에 128명, 위약군에 76명 배정되었다. 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 베이스라인 혈소판 수는 이 약 투여군에서 32.7x10⁹/L, 위약군에서 32.5x10⁹/L이었다. 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 베이스라인 혈소판 수는 이 약 투여군에서 44.3x10⁹/L, 위약군에서 44.5x10⁹/L이었다.

일차 평가변수는 무작위 배정 후부터 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율이었으며, 결과는 다음 표 4와 같다.

표 4. 베이스라인 코호트 및 투여군 별 출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율 (ADAPT-1, ADAPT-2)

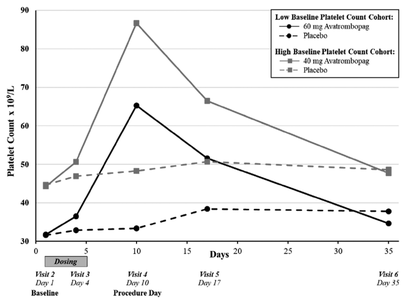
낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(< 40x10⁹/L)				
분류	ADAPT-1		ADAPT-2	
	위약군 (n=48)	아바트롬보팍 60mg군 (n=90)	위약군 (n=43)	아바트롬보팍 40mg군 (n=70)
출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율				
반응자 95% CI[a]	23% (11,35)	66% (56,75)	35% (21,49)	69% (58,79)
P값[b]	< 0.0001		0.0006	
시술 당일 혈소판 수 50x109/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율				
반응자 95% CI[a]	4% (0,10)	69% (59,79)	7% (0,15)	67% (56,78)
P값[b]	< 0.0001		< 0.0001	
베이스라인 대비 시술 당일 혈소판 수 변화량				
평균(SD) x10⁹/L	0.8 (6.4)	32.0 (25.5)	3.0 (10.0)	31.3 (24.1)
중앙값 x10⁹/L	0.5	28.3	0.5	28.0
P값[c]	< 0.0001		< 0.0001	

높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(≥ 40, < 50x10⁹/L)				
분류	ADAPT-1		ADAPT-2	
	위약군 (n=34)	아바트롬보팍 60mg군 (n=59)	위약군 (n=33)	아바트롬보팍 40mg군 (n=58)
출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율				
반응자 95% CI[a]	38% (22,55)	88% (80,96)	33% (17,49)	88% (80,96)
P값[b]	< 0.0001		< 0.0001	
시술 당일 혈소판 수 50x10⁹/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율				
반응자 95% CI[a]	21% (7,34)	88% (80,96)	39% (23,56)	93% (87,100)
P값b	< 0.0001		< 0.0001	
베이스라인 대비 시술 당일 혈소판 수 변화량				
평균(SD) x10⁹/L	1.0 (9.3)	37.1 (27.4)	5.9 (14.9)	44.9 (33.0)
중앙값 x10⁹/L	0.0	33.0	3.3	41.3
P값[c]	< 0.0001		< 0.0001	

a 정규근사에 기반한 양측 95% 신뢰구간
b Cochran-Mantel-Haenszel Test.
c Wilcoxon Rank Sum Test

이 약 투여군 모두에서 투여 후 4일째부터 시간에 따라 혈소판 수가 증가하였으며, 10~13일째 최고로 증가한 후 35일째에 베이스라인 값에 가깝게 돌아왔다(그림 1). 17일째(방문 5) 평균 혈소판 수는 50×10⁹/L 이상이었다.

그림 1 베이스라인 코호트 및 투여군 별 평균 혈소판 수(±SD)(ADAPT-1 및 ADAPT-2 통합분석)



임상 3상(통합분석) 하위군 분석 결과 무작위 배정 후부터 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율은 다양한 하위군에서 유사하였다.

(2) 만성 면역 혈소판 감소증 환자
이 약의 유효성을 만성 면역 혈소판 감소증 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 3상 시험에서 평가하였다(302).

시험대상자는 이전에 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 1회 이상 받은 경험이 있으며, 스크리닝 및 베이스라인 평균 혈소판 수가 30x10⁹/L 미만이었다.

시험대상자는 비장 절제 유무, 베이스라인 혈소판 수(≤ 15 또는 > 15x10⁹/L), 만성 면역 혈소판 감소증 병용 치료제의 종류에 따라 층화되었고, 무작위 배정(2:1)되어 이 약 또는 위약을 6개월 동안 투여받았다.

시험대상자는 1일 1회 20mg 초기 용량을 투여받았으며 이후 혈소판 수 측정 결과에 따라 용량을 조절하였다.

또한, 시험대상자는 만성 면역 혈소판 감소증 병용 약물을 줄이고, 표준 치료요법에 따라 구제요법을 받을 수 있었다. 전체 환자의 절반 이상이 이전에 3회 이상의 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 받았으며, 위약군의 29%, 이 약 투여군의 34%가 비장절제술을 받았다.

49명의 시험대상자가 무작위 배정되었고, 이 약 투여군에 32명, 위약군에 17명 배정되었다. 두 군간 베이스라인 혈소판 수 평균(SD)은 유사하였다(각각 14.1(8.6)×10⁹/L, 12.7(7.8)×10⁹/L). 여성이 63%였으며, 코카시아인이 94%, 아시아인이 4%, 흑인이 2%였다. 연령의 중앙값은 44세였고, 65세 이상이 8.2%였으며, 75세 이상은 포함되지 않았다. 노출기간의 중앙값은 이 약 투여군은 26주, 위약군은 6주였다.

일차 유효성 평가변수는 6개월 동안 구제요법 없이 혈소판 수 50x10⁹/L 이상인 누적 주수였다. 구제요법 없이 혈소판 수 50 x 10⁹/L 이상인 기간은 이 약 투여군(중앙값 12.4주[0, 25])이 위약군(0주[0, 2])보다 길었다 (p < 0.0001)(표 5).

표 5. 혈소판 반응의 누적 주수(302)

일차 유효성 평가변수	아바트롬보팍 투여군 (n=32)	위약군 (n=17)
6개월 동안 구제요법 없이 혈소판 수 50x109/L 이상인 누적 주수		
평균(SD)	12.0 (8.75)	0.1 (0.49)
중앙값	12.4	0.0
최소값, 최대값	0, 25	0, 2
P값 (Wilcoxon Rank Sum Test)	p < 0.0001	

8일째 혈소판 수가 ≥50×109/L 이상인 시험대상자의 비율은 이 약 투여군이 66%(21/32명)로 위약군 0.0%(0/17명) 보다 높았다(95% CI (47, 86), p < 0.0001).

베이스라인에서 만성 면역 혈소판 감소증 약물을 투여받은 시험대상자는 거의 없었으나, 위약군(0.0%, 0/7명) 대비 이 약 투여군(33%, 5/15명)에서 만성 면역 혈소판 감소증 치료 약물 사용이 감소하였다)95% CI (12, 62), p = 0.1348)

4) 비임상시험 정보
이 약은 TPO 수용체 특이성으로 인해 마우스, 랫드, 원숭이, 개에서 혈소판 생성을 자극하지 않는다. 따라서 사람에서 이 약의 혈소판 수 증가와 관련된 잠재적 이상사례를 동물실험에서 충분히 평가하지 못했다.

(1) 발암성 및 변이원성
마우스와 랫드를 대상으로 한 2년 발암성 시험에서 이 약 고용량(160mg/kg) 투여 시 위에서 신경 내분비 세포 (장크롬화 유사세포, ECL 세포) 위 종양(유암종)이 발생하였다. 위 종양(유암종)은 독성 연구에서 관찰된 장기간의 고가스트린혈증 때문일 가능성이 있는 것으로 여겨졌다. 설치류에서 나타나는 고가스트린혈증 관련 위 종양(유암종)은 일반적으로 위험도나 사람과의 관련성이 낮은 것으로 간주된다.

박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames)에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, 사람 림프구 염색체이상시험이나 랫드 골수 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

(2) 반복투여독성
마우스, 랫드, 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 4주 이상의 반복투여독성시험에서 치료 관련 위 병변이 관찰되었다. 이 동물 종에서 이 약은 선위의 위 바닥 점막의 조직병리학적 변화와 관련이 있었으며, 성숙한 벽세포의 감소와 샘 상피의 변성을 특징으로 한다. 이 효과는 염증 반응이나 미란/궤양 형성의 증거와 관련이 없었다. 위 병변의 중등도는 이 약의 투여량과 투여기간에 의존적이었으며, 회복기간동안 가역적으로 회복되는 경향을 나타냈다. 동물 종 전체에서 위 병변이 발생하지 않는 용량에서의 노출(AUC)는 만성 간질환 환자의 최대 인체 권장 용량(MRHD)에서의 노출보다 3~33배 높았다.

(3) 생식 발생 독성
이 약은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60mg 1일 1회 투여 시 관찰된 AUC의 22배로 노출된 수컷 랫드와 114배로 노출된 암컷 랫드에서 수태능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다.

배태자 발생시험에서 기관 형성기간 동안 랫드에 100, 300, 1000mg/kg/일 용량으로, 토끼에 100, 300, 600mg/kg/일 용량으로 이 약을 경구투여하였다. 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량 60mg 1일 1회 투여 시 관찰되는 AUC 기준 190배에 해당하는 1000mg/kg/일의 용량을 투여한 랫드에서 태자 체중의 최소 감소가 관찰되었다. 모든 용량의 토끼에서 자연유산이 관찰되었으며 이는 300 및 600mg/kg/일에서 관찰된 체중 및 사료섭취 감소와 관련이 있었다. 토끼 시험의 최저 용량 100mg/kg/일에서의 노출은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60 mg 1일 1회 투여 시 AUC의 10배였다.

이 약을 최대 100mg/kg/일(만성 간질환 환자의 최대 권장 용량 60mg 1일 1회 투여 시 관찰되는 AUC 기준 53배)까지 투여 받은 랫드나 최대 600mg/kg (만성 간질환 환자의 최대 권장 용량 60mg 1일 1회 투여 시 관찰되는 AUC 기준 35배)까지 투여 받은 토끼에서 배-태자에 대한 영향은 없었다.

랫드를 대상으로 한 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서 이 약은 기관형성기와 수유기 모두에 5~600mg/kg/일 범위의 용량으로 투여되었다. 100, 300, 600 mg/kg/일의 용량은 모체 독성을 유발하여 모든 출생자 사망 사례 발생, 출생자 체중 감소, 출생자 사망률 증가까지 초래하며 출생자 사망의 대부분은 출생 후 14-21일 사이에 발생하였다. 명확한 모체 독성을 나타내지 않은 50 mg/kg/일 용량에서 이 약은 출생 후 4일부터 21일까지 출생자 사망률을 증가시켰고 사망은 출생 후 25일까지 계속되었다. 50mg/kg/일 용량은 또한 출생자의 체중을 감소시켜 성적 성숙을 지연시켰다. 출생자의 행동 또는 생식기능에는 영향을 미치지 않았다. 50mg/kg/일 용량을 투여했을때, 모체 노출은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60mg 1일 1회 투여 시 관찰된 AUC의 43배였고 출생자 노출은 3배였다.

수유 중인 랫드에게 이 약을 경구투여하였을 때 모유에 존재하였으며, 모체 혈장 대비 유즙의 방사능 AUC 비는 0.94였다.

랫드를 대상으로 한 10주간의 청소년기 독성 연구에서 이 약을 20~300mg/kg/일 용량으로 투여했다. 300mg/kg/일 용량까지 시험 항목 관련 사망이나 임상 징후가 관찰되지 않았다. 100 및 300mg/kg/일 투여 시 위에서는 용량 의존적 변성, 재생 증식 및 선 상피 위축이 발생하였다. 수컷 랫드에서 100mg/kg/일 노출은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60 mg 1일 1회를 투여 받은 환자에서 나타난 AUC의 14배였다. 수컷 청소년기 랫드에서 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60mg 1일 1회를 투여 받은 환자에서 나타난 AUC의 7배에 해당하는 노출에서 위 변화를 유발하지 않았다. 300mg/kg/일 투여 시 암컷의 신장에서 배경 국소 무기질화 발생률 증가가 관찰되었다 (암컷 랫드 노출은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60mg 1일 1회 투여 시 AUC의 50배였다).

[저장방법]
기밀용기, 실온보관(1~30℃)

[제조·수입자]
제조의뢰자: Swedish Orphan Biovitrum AB, SE-112 76 Stockholm, Sweden (스웨덴)

제조자(정제): Alcami Carolinas Corporaition, 1726 North 23rd Street, Wilmington, NC 28405, United States (미국)

제조자(1차포장): Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, BT63 5UA, United Kingdom (영국)

제조자(2차포자): Almac Pharma Services(Ireland) Limited, Finnabair Industrial Estate Dundalk, Co. Louth,A91 P9KD, Ireland (아일랜드)

수입·판매자: ㈜한독, 서울특별시 강남구 테헤란로 132

[포장단위]
10 정/상자(10정/PTP),15 정/상자(15정/PTP),30 정/상자(15정/PTP X 2)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다.

만약 구입 시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한약국 등 판매업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

이 첨부문서의 문안작성(개정)년월일(YYYY.MM.DD) 이후 변경된 내용은 당사의 홈페이지(www.handok.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(hnedrug.mfds.go.kr)을 참조하시거나 전화번호 02-527-5114로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.