SK plasma

에스케이플라즈마(주)

제품정보	
제품명(약제구분)	레볼팍정25,50mg(전문의약품, 희귀의약품)
품 목	접지설명서(양면)
사이즈(가로*세로)	448*294mm(접지 90*50mm)
파마코드	
재질	
코팅	
수정일자(버전)	2026.05.15(Ver.001)
비고	신제품 사용기한 작성일 수정
사용폰트	
원료의약품	7pt
본문	6pt
Colors	
■	K
—	칼선(인쇄되지 않습니다.)

- 사이즈 재질 및 색상, 후가공 확인해주세요
- 전화번호, 주소 등 시안 내 중요내용 반드시 확인해주세요
- 빠진글자(내용), 틀린글자(내용), 인장공간 위치 확인해주세요
- 정확한 검토 부탁드립니다.

50mm

50mm

90mm

SK 플라즈마

레볼팍정 25mg, 50mg

엘트롬보팍올라민

전문의약품 | 희귀의약품 (Ver.001)

접지 후 모습 (전면)

SK 플라즈마

레볼팍정 25mg, 50mg

엘트롬보팍올라민

전문의약품 | 희귀의약품 (Ver.001)

접지 후 모습 (후면)

SK 플라즈마

레볼팍정 25mg, 50mg

전문의약품

희귀의약품

엘트롬보팍올라민

분류번호 : 339

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중

- **레볼팍정 25mg**
  - 유효성분: 엘트롬보팍올라민(별규) ······ 31.9mg
    (엘트롬보팍으로서 25mg)
  - 동물유래성분: 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
  - 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 만니톨, 포비돈, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 AMB Ⅱ 흰색 88A180040
- **레볼팍정 50mg**
  - 유효성분: 엘트롬보팍올라민(별규) ······ 63.8mg
    (엘트롬보팍으로서 50mg)
  - 동물유래성분: 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
  - 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 만니톨, 포비돈, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 AMB Ⅱ 베이지 88A170015

【성상】

- **레볼팍정 25mg:** 흰색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
- **레볼팍정 50mg:** 갈색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】

1. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 저혈소판증 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다.
2. 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증(투여 시작시 혈소판 수치가 75×10^9/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.
3. 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 및 투여 기간 동안 간 기능검사(ALT, AST 및 빌리루빈)를 모니터링하고 빌리루빈이 상승하는 경우에는, 분획 검사를 실시한다. 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, 유제품 및 칼슘 보강 쥬스), 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(< 50mg) 또는 칼슘을 포함하지 않는 식사와 함께 복용할 수 있다.

1. 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증

출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수(≥50×10^9/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 25mg을 1일 1회 투여한다.

용량 조절

이 약의 투여 개시 후, 출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수(≥50×10^9/L)에 도달 및 유지를 위한 용량을 조절해야 한다.

1일 50mg을 초과해서는 안 된다. 이 약으로 치료하는 기간 동안 정기적으로 임상적 혈액 및 간 기능 검사를 모니터링 해야 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, 50×10^9/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 1회 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 25mg을 격일 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 리바비린 항바이러스 요법을 시작 및 유지하기 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 25mg을 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 75mg을 초과해서는 안 된다. 이 약으로 치료하는 동안 정기적으로 임상적 혈액 및 간 기능 검사를 모니터링 해야 한다.

페그인터페론 또는 리바비린의 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/L 미만인 경우	25mg씩 최대 75mg/일로 1일 용량을 증가.
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. 1일 1회 25mg을 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 25mg을 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 무익할 경우, 항바이러스 요법을 중단하는 것에 대한 권고사항이 페그인터페론과 리바비린의 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 75mg 을 6개월 동안 1일 1회 투여한다.

만 6–11세 소아: 이 약 37.5mg을 6개월 동안 1일 1회 투여한다. 이 약 37.5mg을 1일 1회 투여하기 위해, 이 약 25mg과 이 약 50mg을 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/L 초과~400×10^9/L 이하인 경우	혈소판 수가 50×10^9/L 이상을 유지하는 최저 용량 까지 1일 용량을 매 2주마다 25mg씩 감량한다. 1일 1회 25mg을 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 혈전증/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 질환, 패혈증, 또는 아졸계 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 재개한다. 감량한 용량 투여 시 ALT가 다시 정상 상한치의 6배를 초과하여 증가한 경우: ALT가 정상 상한치의 5배 미만이 될 때까지 이 약의 1일 용량을 25mg씩 감량한다. 소아 환자에서 간기능 이상으로 인한 용량 조절에 대한 자료는 없다. 임상적 판단에 근거하여 성인에서의 용량 조절에 비례한 용량 조절을 고려해야 한다.
혈전증/혈전 색전증	이 약 복용 중 언제든지 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 일과성 허혈 발작 또는 뇌졸중, 심근 경색이 발생하는 경우: 이 약의 투여를 중단하지만, 항흉선면역글로부린 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 25mg을 1일 1회 투여한다.

용량 조절

혈액 반응은 일반적으로 100mg까지 용량 적정이 필요하고 복용시작 후 16주까지 소요될 수 있다.

필수적인 혈소판 수(50×10^9/L 이상)에 도달 및 유지하기 위해 2주마다 25mg씩 용량을 조절한다. 1일 100mg을 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/L 미만인 경우	25mg씩 최대 100mg/일로 1일 용량을 증가
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.
400×10^9/L 초과인 경우	1주간 이 약의 투여를 중단한다. 혈소판 수가 150×10^9/L미만이 되면, 투여를 재시작하며, 25mg 씩 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 50×10^9/L를 초과하고, 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 10g/dL를 초과하며 절대호중구수(ANC)가 8주 이상 1×10^9/L를 초과하는 환자의 경우, 이 약의 용량은 50%까지 감량 조절해야 한다. 감량된 용량에서 8주 이후에도 혈소판 수가 안정적으로 유지된다면, 이 약의 투여를 중단하고 혈구 수치를 모니터링해야 한다.

혈소판 수가 30×10^9/L 미만 또는 헤모글로빈 수치가 9g/dL 미만 또는 절대호중구수(ANC)가 0.5×10^9/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 간담즙성 장애에 대한 보고율을 통합 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. 비정상적인 간 기능이 관찰될 경우, 3일에서 5일안에 혈청 간기능 검사를 반복하여 평가한다. 간기능 이상이 재확인되면, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 이전 수준으로 회복될 때까지 매주 혈청 간 기능 검사를 모니터링한다.
   정상 간기능 환자에서 ALT수치가 정상치상한의 3배 이상으로 증가하거나, 약물 복용 전 아미노전이효소 상승 환자에서 ALT 수치가 기저치의 3배 이상 또는 정상치상한의 5배 초과(어느 것이든 낮은 경우)로 증가하는 경우, 그리고 다음과 같은 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다:
   - 진행성 또는
   - 4주 이상 지속성 또는
   - 직접형(direct) 빌리루빈의 증가를 동반 또는
   - 간손상의 임상적 증상 또는 대상부전 간질환의 증거를 동반

   면역억제요법과 병용하여, 2세이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료의 경우, 이 약의 투여 개시 전, 항흉선글로부린 투여를 위한 입원중 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 이후, 이약의 재투여는 권장되지 않는다. 이 약 재투여의 유익성이 간독성의 위험을 상회한다고 간주되는 경우에 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 이상 소아 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 대상부전: 만성 C형 간염 환자에서 이 약과 인터페론/리바비린과 병용시 간 대상부전의 위험을 증가시킬 수 있다. 간경변이 있는 만성 C형 간염 환자는 인터페론 알파 투여시, 간 대상부전 및 사망 위험이 있다. 만성 C형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한 2건의 대조임상시험에서 이 약 투여군(7%)이 위약군(4%)보다 복수와 뇌병증 발생이 빈번하게 보고되었다. 혈소판 수 도달에 이 약의 사용이 필요하며 항바이러스요법을 시행할 수 있는 만성C형간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한 2건의 대조임상에서 간 대상부전을 암시하는 안전성결과가 위약군(7%)보다 이 약 투여군(13%)에서 빈번하게 보고되었다. 낮은 알부민 수치(3.5g/dL미만) 또는 베이스라인에서 MELD(Model for End–Stage Liver Disease) score가 10 이상인 환자에게서 간 대상부전의 위험성이 더 크게 나타났다. 이러한 환자들은 간 대상부전의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다. 투여 중단과 관련해서는 인터페론 알파의 처방정보를 참고한다. 간 대상부전과 관련하여 항바이러스 요법을 중단한 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.
3) 골수 그물체 및 골수 섬유화의 위험: 이 약은 트롬보포이에틴 수용체 작용제이며 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 골수 내에서 그물섬유 축적의 발생 또는 진행의 위험을 증가시킨다. 만성 ITP 연장 시험에서, 151명의 환자가 골수 생검을 받았고 그물체 증가 및 콜라겐섬유 축적에 대해 평가되었다. 치료 1 년 후 실시된 골수 생검에서 151명의 환자 중 140명(93%)에서 등급 1 또는 미만의 골수섬유증이 현저하게 나타났다. 등급 2의 골수섬유증 환자는 151명 중 11명(7%)이었다. 4명의 환자에서 콜라겐축적이 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/혈전색전성 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 446명중 17명(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 혈전색전증의 위험인자(예: Factor V Leiden, ATⅢ 결핍, antiphospholipid 증후군, 만성간질환)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 판단되는 경우, 간장애 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다.
   인터페론 기반 요법을 받는 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 이상반응이었다(이 약으로 치료받은 환자의 1%, 위약으로 치료받은 환자의 <1%). 치료 시작과 혈전성/혈전색전성 이상반응 발생 사이에 특정한 시간적 상관관계는 관찰되지 않았다. 혈전성/혈전색전성 이상반응은 대부분 해결되었고, 항바이러스요법의 중단으로 이어지지 않았다.
   선택적 침습 시술을 받는 만성 간질환 혈소판 감소증 환자를 대상으로 한 대조임상시험(n=288, 안전성 모집단)에서, 이 약을 1일 1회 75mg씩 14일 동안 투여 받은 환자 군에서 문맥혈전증의 위험이 증가하였다. 이 약 복용 중인 만성간질환 성인 환자 143명 중 6명(4%)이 혈전색전증 이상반응을 경험하였고(모두 문맥계), 위약군 환자 145명 중 2명(1%)이 혈전색전증 이상반응을 경험하였다(1명은 문맥계, 1명은 심근경색증). 혈전색전증을 나타낸 이 약 투여 환자 중 5명은 이 약 투여 완료 기간인 14일 이내에 본 이상반응을 경험하였고 혈소판 수치는 200,000㎕를 초과하였다. 이 약은 침습적 시술을 받는 만성 간질환 환자의 혈소판감소증 치료제로 사용하지 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, 국제예후점수체계) 중위험군–1,2 또는 고위험군의 골수 이형성 증후군(MDS)환자를 대상으로 하는 엘트롬보팍(n=179) 또는 위약(n=177)과 아자시티딘을 병용투여하는 무작위, 이중맹검, 위약–대조, 다기관 시험이 유효성의 부족 및 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행 증가를 포함한 안전성의 이유로 종결되었다. 환자들은 적어도 6주기 동안 이 약 또는 위약을 시작용량 200mg 1일 1회에서 최고용량 300mg 1일 1회를 아자시티딘과 병용요법으로 투여받았다. 사망 발생은 엘트롬보팍 투여군(32%, 57/179)이었으며, 위약 투여군(29%, 51/177)이었다.(HR [95% CI] = 1.42 [0.97, 2.08], 엘트롬보팍 투여군에서 사망 위험 상대적으로 42% 증가함을 보임) 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행은 엘트롬보팍 투여군(12%, 12/179), 위약 투여군(6%, 10/177)이었다. (HR [95% CI] = 2.66 [1.31, 5.41], 엘트롬보팍 투여군에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행이 상대적으로 166% 증가함을 보임)
6) 혈청검사에 대한 영향: 엘트롬보팍은 짙은색을 함유하기 때문에, 일부 실험실 검사를 방해할 우려가 있다. 이 약을 복용 한 환자들로부터 혈청 변색과 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 아미노산 전이 효소 수치를 동시에 측정하는 것이 도움될 수 있으며, 혈청 크레아티닌 수치가 예상보다 높을 경우에는 혈중 요소 수치도 함께 측정해야 한다. 다른 방법을 이용한 재검사 또한 검사 결과의 유효성을 확인하는데 도움이 될 수 있다.

2. 다음 환자에게는 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.

1) 간장애 환자: 중등증 및 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 않으므로 임상의의 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

4. 이상반응

〈임상시험〉

임상시험은 매우 다양한 조건하에서 수행되기 때문에, 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 이 약 (N=403)과 위약 (N=179)에 노출된 환자에서 수행된 이중 눈가림, 위약 대조 시험 TRA100773A 및 B, TRA102537 (RAISE), TRA113765의 자료와 추가적으로 완료된 공개 라벨 시험 TRA108057, TRA105325 (EXTEND), TRA112940로부터의 자료(N=360)를 통합하여 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자(N=763)에서 평가되었다. 환자들은 이 약을 최대 8년까지 EXTEND 연구에서 투여받았다.

- 만일 구입시 유효기간 또는 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 또는 오손된 의약품(수입의약품 포함)은 구입한 약국개설자 및 의약품 판매업자 (도매상)을 통하여 교환하여 드립니다.
- 첨부문서 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.skplasma.com)나 제품상담전용전화를 통하여 확인할 수 있습니다.
- 본 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- 의약품을 어린이 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
- 자세한 사항은 '의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.
- 의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원에 할 수 있습니다. **신청방법** ☎ 1644–6223, 14–3330/🖥 karp.drugsafe.or.kr **신청대상** 의약품부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족 **보상범위** 사망일시보상금, 장례비, 장애일시보상금, 진료비

2026. 5. 18. 작성
(Ver.001)

제조의뢰자
SK 플라즈마
에스케이플라즈마(주)
경북 안동시 풍산읍 산업단지길 157
자세한 문의는 제품상담 전용전화를 이용하시기 바랍니다.
제품상담 전용전화(무료):080–969–9967

제조자
SK 케미칼
에스케이케미칼(주)
충청북도 청주시 흥덕구 산단로 149

448mm

294mm

만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증:

2건의 위약–대조 시험에서 항바이러스 치료 전단계에서 이 약을 초기에 투여받은 환자와 추후 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 무작위배정, 이중눈가림, 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 이중눈가림 시험약을 투여 받은 무작위배정된 모든 환자로 구성되었다. 환자들은 투여 받은 치료에 따라 분석된다 (전체 안전성 이중눈가림 집단, 이 약 n = 955 및 위약 n = 484)

중증 재생불량성 빈혈 :

[중증 재생불량성 빈혈의 1차 치료]

이전의 면역 억제 요법 (즉, ATG 요법, 알렘투주맙 또는 고용량 사이클로포스파미드)을 받지 않은 중증 재생불량성 빈혈 환자에게 말의 항흉선 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 투여 받았으며, 그 중 92명의 환자가 이 약을 h–ATG 및 사이클로스포린을 권장 용량 및 일정으로 병용 투여 개시한 코호트로 등록되었다 (코호트 3 요법): 이 약을 1일 1회 최대 150mg까지의 용량으로 제 1일부터 제6개월(D1–M6) 시점까지 투여하였고, 제 1일부터 4일까지는 h–ATG와 6개월 동안은 사이클로스포린과 병용 투여하였다. 이후 6개월째에 혈액학적 반응에 도달한 환자에게 추가 18개월 동안 저용량 사이클로스포린 (유지 용량)을 투여하였다. 본 코호트에서 이 약에 대한 노출 기간 중앙값은 183일이었으며 83.7%의 환자가 12주를 초과하여 노출되었다.

[면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈]

중증 재생불량성 빈혈 환자대상, 단일, 공개라벨시험에서, 43명이 이 약을 투여 받았고, 이 중 11명의 환자(26%)는 6개월 이상 치료받았고 7명의 환자(16%)는 1년 이상 치료받았다.

이 약과 관련된 약물 이상 반응의 중증도는 경도에서 중등도 수준이었고, 초기에 발현하였고, 치료를 거의 제한하지 않았다.

임상시험 이상반응 요약표

임상시험의 약물이상반응은 MeDRA 신체 기관계 분류 및 빈도 별로 아래 표에 제시되어 있다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 빈도에 따라 순위를 매기며, 가장 빈번한 반응이 먼저 제시된다. 각 약물이상반응에 대한 해당 빈도 범주는 다음 규칙에 기반한다 (CIOMS Ⅲ): 매우 흔함 (≥ 1 / 10); 흔함 (≥ 1 / 100~<1 / 10); 흔하지 않음 (≥1 / 1,000~<1/100); 드물게 나타남 (≥ 1 / 10,000~<1 / 1,000); 매우 드물게 나타남 (1 / 10,000 미만).

표1. 성인 ITP 에서의 약물이상반응 (N=763)

약물이상반응		레볼레이드(%)	빈도 범주
감염 (Infections and infestations)	인두염	4.2	흔함
안과적 장애	백내장	5.0	흔함
혈관 장애	혈전색전성 사건	5.5	흔함
	급성 신부전을 동반한 혈전성 미세혈관병증	1.2	흔함
위장관계 장애	설사	12.6	매우 흔함
	오심	11.1	매우 흔함
	구토	7.3	흔함
	구강 건조	0.9	흔하지 않음
간담도 장애	알라닌 아미노전이효소 증가	10.5	매우 흔함
	아스파르트산 아미노전이효소 증가	9.7	흔함
	고빌리루빈혈증	1.8	흔함
	약물 유발성 간손상	0.1	흔하지 않음
피부 및 피하조직 장애	발진	7.5	흔함
	탈모	3.0	흔함
근골격계 및 결합 조직 장애	등의 통증	10.5	매우 흔함
	근육통	4.2	흔함
	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=1,520)

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

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

약물이상반응		레볼레이드(%)	빈도 범주
위장관계 장애	오심	4.3	흔함
	설사	3.3	흔함
	복통	3.3	흔함
피부 및 피하조직 장애	발진	7.6	흔함
	피부 과색소 침착을 포함하는 피부 변색	5.4	흔함
실험실적 수치 이상	알라닌 아미노전이효소 증가	29.3	매우 흔함
	아스파르트산 아미노전이효소 증가	17.4	매우 흔함
	안구황달을 포함하는 혈중 빌리루빈의 증가	17.4	매우 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 2 명, 만 6–11 세 환자 12 명, 만 12–17 세 환자 23 명이었다. 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, 153 명 중 15명 (10%)의 환자에서 클론 세포유전학적 진화가 발생했다. 세포 유전학적 이상을 경험한 15명의 환자 중: 7 명의 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 5년 째에 추적 골수 검사를 받았고, MDS의 잠재적 발달과 관련된 고세포충실성을 동반한 과증식 형성의 특징을 보였다. 이 약의 코호트3과 연장 코호트에서는 7 명의 환자에서 새로운 세포 유전학적 이상이 보고되었으며 그 중 4명이 염색체 7의 소실을 보였으며 6.1 개월 이내에 발생했다. 이러한 결과가 기저 질병, 면역 억제 요법 및/또는 이 약의 치료 인해 발생했는지 여부는 분명하지 않다.

표4. 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 SAA 환자에서의 약물이상반응

약물이상반응		레볼레이드(%)	빈도 범주
신경계 장애	두통	20.9	매우 흔함
	어지러움	14.0	매우 흔함
안과 장애	백내장	2.3	흔함
호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	23.3	매우 흔함
	구강인두 통증	14.0	매우 흔함
	콧물	11.6	매우 흔함
위장관계 장애	오심	32.6	매우 흔함
	설사	20.9	매우 흔함
	복통	11.6	매우 흔함
간담도 장애	아미노전이효소 상승	11.6	매우 흔함
	고빌리루빈혈증	4.7	흔함
피부 및 피하조직 장애	발진	7.0	흔함
근골격계 및 결합 조직 장애	사지 통증	18.6	매우 흔함
	관절통	11.6	매우 흔함
	근경련	11.6	매우 흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	30.2	매우 흔함
	발열	14.0	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)에게서 확인되었다. 2명 이상의 시험대상자에게서 보고된 이상반응을 표5에 나타내었다.

사망 사례는 확인되지 않았다. 중대한 이상반응은 16.7%(1명: 통증)에서 확인되었으나 시험약과의 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
간 기능 이상	2
AST 증가	2
자반병	2
두드러기	2
설사	2

〈자발보고 및 문헌 사례에서의 약물이상반응〉

이 약의 시판후 조사에서 다음의 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고가 되기 때문에 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나, 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

–피부 및 피하조직: 과민성색소침착 및 피부 황변을 포함한 피부 변색

5. 일반적 주의

1) 전혈구수 모니터링: 이 약의 용량 조절 기간 동안 매주 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 매주 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 분획 검사를 실시한다. 비정상적인 간 기능이 관찰될 경우, 3일에서 5일안에 혈청 간기능 검사를 반복하여 평가한다. 간기능 이상이 재확인되면, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 기저치 수준으로 되돌아갈 때 까지 매주 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 엘트롬보팍의 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 50×10^9/L를 초과하는 경우, 에녹사파린 또는 다른 적절한 항응고제 치료를 임상적으로 혈소판 수치가 20×10^9/L미만으로 떨어질 때까지 또는 3–6개월간의 항응고제 치료를 완료할 때까지 유지하는 것이 권장된다.

6. 상호작용

1) 사이토크롬 P450: In–vitro 시험에서 CYP1A2와 CYP2C8이 엘트롬보팍의 산화적 대사와 관련되어 있음이 입증되었다. 이 약을 CYP1A2 또는 CYP2C8의 중등도 또는 강력한 제해제와 병용 투여할 시에는 과도한 엘트롬보팍 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, 겜피브로질, 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 지원자를 대상으로 이 약 75mg을 7일간 1일 1회 투여한 임상시험에서, 인체에서 CYP1A2(카페인), CYP2C19(오메프라졸), CYP2C9(플루비프로펜), 또는 CYP3A4(미다졸람)에 대한 프로브 기질 복합제의 대사 억제 또는 유도를 나타내지 않았다. 이 약을 CYP450의 기질, 유도제 또는 억제제와 함께 병용 투여시 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.
2) 수송체: In–vitro 시험에서 엘트롬보팍이 유기음이온수송 폴리펩타이드 OATP1B1 및 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 저해제이며, 이러한 수송체들의 기질인 다른 약물(예, 벤질페니실린, 아트로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 메토트렉세이트, 나테글리니드, 레파글리니드, 리팜피신, 독소루비신)의 전신 노출을 증가시킬 수 있다는 것이 입증되었다. 39명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 5일간 이 약 75mg 1일 1회 투여와 OATP1B1 및 BCRP 기질인 로수바스타틴 10mg 단회 병용투여하였을 때, 로수바스타틴의 AUC$_{0-\infty}$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 약과 병용투여시 50%까지 용량 감소가 권장되었다.
3) UDP–gluguronosyl 전이효소(UGTs): 엘트롬보팍이 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 및 USG2B15, 아세트아미노펜, 마약, 비스테로이드성 소염제와 같은 다양한 약물의 대사에 관계하는 효소들의 저해제임이 in–vitro 시험에서 입증되었다. 이러한 억제가 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 클루쿠론산 포합을 담당하는 것으로 입증되었다. 중등도 또는 강력한 저해제 또는 유도제와 이 약의 병용투여가 이 약의 전신 노출에 미치는 유의성은 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) 다가 양이온(킬레이트화): 엘트롬보팍은 음식물, 미네랄 보충제 및 제산제 내의 철분, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 셀레늄, 아연과 같은 다가 양이온을 킬레이트화한다. 임상시험에서, 다가 양이온 함유 제산제(1,524mg 수산화알루미늄, 1,425mg 탄산마그네슘 및 알긴산 나트륨)와 이 약의 병용투여가 혈장 엘트롬보팍 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 제품이나 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 엘트롬보팍 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 2~3주 동안 최소 1주일에 한 번 혈소판 수치를 면밀하게 모니터링해야 한다. 다른 HIV 단백분해효소 억제제와의 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 엘트롬보팍 노출에 영향을 미치지 않았다.
7) 사이클로스포린: In vitro연구에서 엘트롬보팍이 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 기질이자 억제제임을 입증되었다. BCRP 저해제인 사이클로스포린 200mg 및 600mg를 이 약과 병용투여했을 때, 엘트롬보팍의 노출감소가 관찰되었다. 이 약 50mg를 사이클로스포린 200mg과 함께 단회투여하였을 때, 엘트롬보팍의 C_{max}는25%, AUC$_{0-\infty}$는 18% 감소하였으며 사이클로스포린 600mg과 함께 투여하였을 때에는 엘트롬보팍의 C_{max}는39%, AUC$_{0-\infty}$는 24% 감소하였다. 이 노출의 감소는 임상적으로 의미 있는 것으로 고려되지 않는다. 치료 중 환자의 혈소판 수에 따라 엘트롬보팍 용량 조절은 허용된다. 엘트롬보팍과 사이클로스포린을 병용투여시, 2–3주 동안 최소 1주일에 한 번 혈소판 수를 모니터링 해야한다. 엘트롬보팍 용량은 혈소판 수에 기초하여 증량이 필요할 수 있다.
8) HCV 단백질 분해효소 억제제: 이 약 200mg 단회투여와 보세프레비르 800mg 또는 텔라프레비르 750mg을 8시간 간격으로 반복 병용투여한 결과, 혈중 엘트롬보팍 노출은 임상적으로 유의한 정도로 변화하지 않았다. 텔라프레비르의 혈장노출은 변함없었고, 보세프레비르의 AUC$_{tau}$에는 변함이 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 고열량, 고지방 식이를 병용한 결과, 혈중 엘트롬보팍 AUCinf가 59%, C_{max}는 65% 감소하였다. 칼슘 함량이 적은 식사(칼슘 함량 <50mg)의 경우 열량 및 지방 함량에 관계없이 혈중 엘트롬보팍 노출에 미치는 영향은 크지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
   (1) 위험성 요약: 임부에서의 엘트롬보팍 사용에 대한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 동물에서의 생식 및 발생 독성 시험에서, 모체 독성 용량에서 배아치사와 태아 체중 감소의 증거가 있었다. 이 약은 임부에서 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.
   (2) 동물시험: 초기배 발생시험에서, 암컷 랫트에게 10, 20, 60mg/kg/day 용량(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.8배, 2배, 6배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.3배, 1배, 3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 모체 독성을 야기한 최고농도에서 착상 전, 후 손실 증가 및 태아 체중 감소가 관찰되었다. 수태한 랫트에게 10, 20, 60mg/kg/day 용량(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.8배, 2배, 6배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.3배, 1배, 3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 태아 체중 감소(6%~7%) 및 목갈비뼈 생성의 경미한 증가가 모체 독성을 야기한 최고농도에서 관찰되었다. 그러나, 주요 구조적 기형의 증거는 관찰되지 않았다. 수태한 토끼에게 30, 80, 150mg/kg/일 용량(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.04배, 0.3배, 0.5배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.02배, 0.1배, 0.3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 태아독성, 배아치사 또는 최기형성의 증거는 관찰되지 않았다.
   수태한 랫트(F0)를 대상으로 한 출생 전 · 후 발생 독성 시험에서, 최대 20mg/kg/일(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 2배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량과 유사) 용량에서 모체의 생식능 또는 자손(F1) 발생에 미치는 이상반응은 관찰되지 않았다. 엘트롬보팍은 자손(F1)의 혈장에서 검출되었다. 새끼에서의 혈장 농도가 어미(F0)에게 투여한 약물 용량에 따라 증가하였다.
2) 수유부
   엘트롬보팍이 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 하지만 엘트롬보팍은 산후 10일간 수유중인 랫트의 자손에게서 검출되었으므로, 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) 가임여성 및 남성
   (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 효과적인 피임법 (임신율1% 미만의 방법)을 사용하여야 한다.
   (2) 수태능: 동물시험 결과에 따르면, 이 약은 생식 능력에 영향을 미치지 않는다. 암컷 랫트의 경우 20mg/kg/day[AUC 기준으로 ITP 환자 용량(75mg/day)의 2배, 만성C형 간염 환자 용량(100mg/day)과 동등한 노출에 해당]로 투여했을 때, 수컷 랫트의 경우 40mg/kg/day[AUC 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.

8. 소아에의 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 중증 간장애 환자와 정상 간 기능 피험자에서 50mg 단회 투여에 따른 이 약의 특성이 비교되었다. 간장애의 정도는 Child–Pugh 점수에 근거하였다. 엘트롬보팍 혈장 AUC$_{0-\infty}$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 단백 결합 영향을 평가하지 않았다.

만성 간질환 혈소판감소증 환자에서의 엘트롬보팍 반복투여에 따른 집단 약동학 분석에서 유사한 결과가 관찰되었다. 그러나, 집단 약동학 분석에서 엘트롬보팍 혈장 AUC$_{0-\infty}$가 건강한 지원자들에 비해 경증 간장애 환자에서 87%–110% 더 높게 나타났고, 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 단백 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 모니터링 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 요구되는 바에 따라 결정해야 한다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 중증 신장애 환자에서의 이 약 50mg 단회 투여에 따른 이 약의 특성이 정상 신기능 피험자들과 비교되었다. 엘트롬보팍의 평균 총 혈장 AUC$_{0-\infty}$는 건강한 피험자들에 비해 경증~중등증 신장애 환자에서 32%~36% 더 낮았고, 중증 신장애 환자에서 60% 더 낮았다. 미결합(활성) 엘트롬보팍 노출에 대하여 신장애가 미치는 영향은 평가되지 않았다. 신장애 환자에서의 이 약 초기 용량의 조절은 필요하지 않다. 그러나 신장애 환자에서의 임상적 경험이 제한적이므로 이 약 투여 시 면밀히 모니터링해야 한다.

12. 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 재시작해야 한다. 이 약은 주로 신배설되는 약은 아니며, 주로 혈장 단백에 결합하므로, 혈액투석은 이 약의 제거를 향상시키는데 효과적인 방법은 아니다.
2) 이약 5,000mg을 섭취한 한 피험자에서 섭취 후 13일 째에 혈소판 수치가 최대 929×10^9/L로 상승한 사례가 보고 된 바 있다. 또한 환자는 발진, 서맥, ALT/AST 상승, 피로를 경험하였다. 간효소는 섭취후 2~18일 사이에 AST는 정상치상한의 1.6배, ALT는 정상치상한의 3.9배, 총빌리루빈은 정상치상한의 2.4배로 측정되었다. 이 환자는 위세척, 락툴로오스 경구 투여, 정맥용 수액, 오메프라졸, 아트로핀, 푸로세미드, 칼슘, 덱사메타손, 혈장분리교환술을 처치받았다. 그러나, 비정상적인 혈소판 수와 간기능검사 이상은 3주 동안 지속되었다. 추적 조사 2 개월 후, 모든 증상은 후유증없이 회복되었다.

13. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 레볼팍정50mg(엘트롬보팍올라민)[에스케이플라즈마㈜]과 대조약 레볼레이드정50mg (엘트롬보팍올라민)[한국노바티스㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 49명의 혈중 엘트롬보팍을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-96hr}$(㎍·hr/mL)	C_{max}(㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	레볼레이드정50mg (엘트롬보팍올라민) [한국노바티스㈜]	108.7±40.7	7.053±2.064	3.50 (1.50~6.00)	31.81±13.25
시험약	레볼팍정50mg (엘트롬보팍올라민) [에스케이플라즈마㈜]	116.2±35.7	7.563±1.764	3.50 (1.50~6.00)	30.72±8.52
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00~125.00%)		103.19~115.99%	102.51~117.31%	–	–

(AUC$_t$, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=49)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 레볼팍정25mg(엘트롬보팍올라민)[에스케이플라즈마㈜]은 대조약 레볼팍정50mg(엘트롬보팍올라민)[에스케이플라즈마㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【사용기한】 직접용기에 별도표기

【포장단위】 28정/상자 (7정/PTP×4)

90mm

448mm

294mm