

■ 레블레이드정 (엘트롬보파울라민) - 25mg, 50mg

▶ 원료약품의 분량

- 25mg

이 약 1 정(364mg) 중

주성분 : 엘트롬보파울라민(별규) 31.9 밀리그램
(엘트롬보파울라민으로서 25mg)

- 50mg

이 약 1 정(364mg) 중

주성분 : 엘트롬보파울라민(별규) 63.8 밀리그램
(엘트롬보파울라민으로서 50mg)

▶ 성상

- 25mg : 흰색의 양면이 불록한 원형 필름 코팅 정제
- 50mg : 갈색의 양면이 불록한 원형 필름 코팅 정제

▶ 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 $75 \times 10^9/L$ 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. 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 4 주 동안 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 모니터링한다.

공복(식사 1 시간 전 또는 식사 2 시간 후)에 이 약을 복용해야 한다. 이 약 과 다른 약제(예, 제산제), 칼슘이 풍부한 음식(예, 유제품 및 칼슘 보강 주스), 또는 철분, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 셀레늄, 아연과 같은 다가 양이온을 포함한 보충제를 복용하기 최소 2 시간 전 또는 복용하고 최소 4 시간 후에 이 약을 투여한다.

1. 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증

출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수($\geq 50 \times 10^9/L$)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 1-2 주 내에 혈소판 수가 상승하였고, 이 약의 투여 중단 후 1-2 주 내에 감소하였다.

초기 용량

이 약 25mg 을 1 일 1 회 투여한다.

용량 조절

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

1 일 50mg 을 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, 임상시험에서 혈소판 수를 기준으로 용량 증감량 또는 투여 중단을 결정한다.

이 약으로 치료하는 동안, 안정된 혈소판 수(최소한 4 주 동안, $50 \times 10^9/L$ 이상)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 2 주 동안 투여 후 $50 \times 10^9/L$ 미만인 경우	25mg 씩 최대 50mg/일로 1 일 용량을 증가 ※ 25mg 격일 투여로 감량했던 환자의 경우, 25mg/일 용법으로 증가하여 투여하는 것을 고려한다.
$200 \times 10^9/L$ 이상 ~ $400 \times 10^9/L$ 이하인 경우	25mg 씩 1 일 용량을 감소시킨다. 2 주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다. ※ 25mg/일 용법으로 투여 받던 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 감량하는 것을 고려한다.
$400 \times 10^9/L$ 초과인 경우	이 약의 투여를 중단한다. 1 주에 2 회로 혈소판 수 모니터링 횟수를 증가시킨다.

	<p>혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만이면, 투여를 재시작하며, 25mg 투여 또는 25mg 격일 투여로 투여를 재시작하는 것을 고려한다.</p>
<p>이 약의 최저 용량으로 2 주 투여 후 $400 \times 10^9/L$ 초과인 경우</p>	<p>이 약의 투여를 중단</p>

이 약으로의 치료 기간 동안, 혈소판 수의 과도한 증가를 막기 위하여 병용하는 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 치료제의 용량을 임상적으로 적절히 조절해야 한다. 24 시간 내에 이 약의 1 회 용량 보다 많은 용량을 투여해서는 안 된다.

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

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 투여 중단

이 약의 1 일 최대 용량 50mg 으로 4 주간 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 25mg/일을 격일 투여한다. 간장애 환자(Child-Pugh 등급 A, B, C)의 경우 초기용량 또는 이후 용량 증가 후에는 3 주 후부터 다음 용량으로 증가하는 것을 권장한다.

2. 만성 C 형 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 1 주 내에 혈소판 수가 상승하였다.

초기용량

이 약 25mg 을 1 일 1 회 투여한다.

용량 조절

항바이러스 요법을 시작하기 위한 목표 혈소판 수에 도달하기 위해 2 주마다 25mg 씩 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. 1 일 75mg 을 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 C 형 간염 성인에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
이 약으로 최소 2 주 동안 투여 후 $50 \times 10^9/L$ 미만인 경우	25mg 씩 최대 75mg/일로 1 일 용량을 증가.
$200 \times 10^9/L$ 이상 ~ $400 \times 10^9/L$ 이하인 경우	25mg 씩 1 일 용량을 감소시킨다. 2 주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다. 1 일 1 회 25mg 을 투여 받은 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 감량하는 것을 고려한다.
$400 \times 10^9/L$ 초과인 경우	이 약의 투여를 중단한다. 1 주에 2 회로 혈소판 수 모니터링 횟수를 증가시킨다. 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만이 되면, 1 일 용량을 25mg 감량하여 투여를 재시작한다. 1 일 1 회 25mg 을 투여 받은 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 투여를 재시작한다.
이 약의 최저 용량으로 2 주 투여 후 $400 \times 10^9/L$ 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

초기 용량

이 약 25mg 을 1 일 1 회 투여한다.

용량 조절

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

필수적인 혈소판 수($50 \times 10^9/L$ 이상)에 도달 및 유지하기 위해 2 주마다 25mg 씩 용량을 조절한다. 1 일 100mg 을 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 3. 중증 재생불량성 빈혈 성인에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
이 약으로 최소 2 주 동안 투여 후 $50 \times 10^9/L$ 미만인 경우	25mg 씩 최대 100mg/일로 1 일 용량을 증가.
$200 \times 10^9/L$ 이상 ~ $400 \times 10^9/L$ 이하인 경우	25mg 씩 1 일 용량을 감소시킨다. 2 주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다.
$400 \times 10^9/L$ 초과인 경우	1 주간 이 약의 투여를 중단한다. 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만이 되면, 투여를 재시작하며, 25mg 씩 감량된 용량으로 투여를 재시작하는 것을 고려한다.
이 약의 최저 용량으로 2 주 투여 후 $400 \times 10^9/L$ 초과인 경우	이 약의 투여를 중단

혈액세포(Tri-lineage; 백혈구, 적혈구, 혈소판)반응자에 대한 점진적 감량(Tapering)

혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 를 초과하고, 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 10 g/dL 를 초과하며 절대호중구수(ANC)가 8 주 이상 $1 \times 10^9/L$ 를 초과하는 환자의 경우, 이 약의 용량은 50%까지 감량 조절해야 한다. 감량된 용량에서 8 주 이후에도 혈소판 수가 안정적으로 유지된다면, 이 약의 투여를 중단하고 혈구 수치를 모니터링해야 한다.

혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 미만 또는 헤모글로빈 수치가 9g/dL 미만 또는 절대호중구수(ANC)가 $0.5 \times 10^9/L$ 미만으로 떨어지면, 이 약은 이전의 용량으로 재투여할 수 있다.

이 약의 투여 중단

이 약으로 투여 16 주 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 간담증성 장애에 대한 보고율을 통합 분석한 결과, 백인보다 동아시아인에서 더 높게 발생하는 경향이 관찰되었다.

이 약의 투여 개시 전, 용량 조절 기간동안 2 주마다 그리고, 고정 용량이 확립된 후에는 매달 혈청 ALT, AST 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 빌리루빈이 상승하는 경우에는 분획 검사를 실시한다. 비정상적인 간 기능이 관찰될 경우, 3 일에서 5 일안에 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 ALT 수치가 정상치상한의 3 배 이상으로 증가하거나, 약물 복용 전 아미노전이효소 상승 환자에서 ALT 수치가 기저치의 3 배 이상 또는 정상치상한의 5 배 초과(어느 것이든 낮은 경우)로 증가하는 경우, 그리고 다음과 같은 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

- 진행성 또는
- 4 주 이상 지속성 또는
- 직접형(direct) 빌리루빈의 증가를 동반 또는
- 간손상의 임상적 증상 또는 대상부전 간질환의 증거를 동반

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. 이 약 투여개시 후 약 3 개월 후에 간 수치의 상승이 발생하였고, 모든 사례는 이 약을 중단 한 이후에 해결되었다.

2) 만성 C 형 간염 환자에서의 간 대상부전

만성 C 형 간염 환자에서 이 약과 인터페론/리바비린과 병용시 간 대상부전의 위험을 증가시킬 수 있다. 간경변이 있는 만성 C 형 간염 환자는 인터페론 알파 투여시, 간 대상부전 및 사망 위험이 있다. 만성 C 형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한 2 건의 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 만성 C 형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한 2 건의 대조임상에서 간 대상부전을 암시하는 안전성결과가 위약군(7%)보다 이 약 투여군(13%)에서 빈번하게 보고되었다. 낮은 알부민 수치(3.5g/dL 미만) 또는 베이스라인에서 MELD(Model for End-Stage Liver Disease) score 가 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, 151 명의 환자가 골수 생검을 받았고 그물체 증가 및 콜라겐섬유 축적에 대해 평가되었다. 치료 1년 후 실시된 골수 생검에서 151 명의 환자 중 140 명(93%)에서 등급 1 또는 미만의 골수섬유증이 현저하게 나타났다. 등급 2의 골수섬유증 환자는 151 명 중 11 명(7%)이었다. 4 명의 환자에서 콜라겐축적이 보고되었다. 기존에 등급 1 골수섬유증을 가진 1 명의 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

혈전색전성 이상반응은 특발성 혈소판 감소증 환자에서 나타날 수 있다. 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 446 명중 17 명(3.8%)에서 21 건의 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 특발성 혈소판 감소증 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 1 일 1 회 75mg 씩 14 일 동안 투여 받은 환자 군에서 문맥혈전증의 위험이 증가하였다. 이 약 복용 중인 만성간질환 성인 환자 143 명 중 6 명(4%)이 혈전색전증 이상반응을 경험하였고(모두 문맥계), 위약군 환자 145 명 중 2 명(1%)이 혈전색전증 이상반응을 경험하였다(1 명은 문맥계, 1 명은 심근경색증). 혈전색전증을 나타낸 이 약 투여 환자 중 5 명은 이 약 투여 완료 기간인 14 일 이내에 본 이상반응을 경험하였고 혈소판 수치는 200,000 μ 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 6 주기 동안 이 약 또는 위약을 시작용량 200mg 1 일 1 회에서 최고용량 300mg 1 일 1 회를 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 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 임상적 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 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:

임상시험에서, 출혈이 가장 흔한 중대한 이상반응이었고, 대부분의 출혈은 이 약의 투여 중단 후
발생하였다. 다른 중대한 이상반응에는 간기능검사 이상과 혈전성/혈전색전성 합병증이
포함되었다. 아래 제시된 결과들은 18 세~85 세의 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증(ITP) 환자
환자에게 이 약 투여시의 결과를 반영하고 있으며, 이 중 66%는 여성이었다. 3 건의
위약대조임상시험을 포함한 ITP 임상 개발 프로그램 전반에 걸쳐 이 약은 최소 6 개월 동안
330 명의 환자들에게 투여되었고, 최소 1 년 동안 218 명의 환자들에게 투여되었다.
3 건의 위약 대조 임상시험에서 위약에 비해 이 약 투여군에서 더 높은 빈도로 관찰된 가장 흔한
이상반응(이 약을 투여 받은 환자 중 3% 이상에서 발생)을 표 1.에 나타내었다.

표 1. 3 건의 위약-대조 임상시험에서의 이상반응(≥3%)

	이 약 50mg n=241 (%)	위약 n=128 (%)
오심	9	3
설사	9	7
상기도감염	7	6
구토	6	<1
ALT 증가	5	3
근육통	5	2
요로감염	5	4
입인두통증	4	3

AST 증가	4	2
인두염	4	2
등통증	3	2
인플루엔자	3	2
감각이상	3	2
발진	3	2

3 건의 위약 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 2%에서 탈모증, 근골격계 통증, 혈액 중 알칼리성 포스파타제 증가, 구강건조가 이상반응으로 보고되었으며, 위약을 투여받은 환자에서는 없었다.

단일군 연장 임상시험에서 이 약을 투여받은 만성 ITP 환자 302 명 중에서 위약-대조 임상시험에서 관찰된 이상반응과 유사한 양상으로 이상반응이 발생하였다.

연장 시험에서의 가장 흔한 약물 관련 이상 반응(이 약을 투여 받은 환자 중 3% 이상에서 발생)을 표 2.에 나타내었다.

표 2. 연장시험에서의 약물 관련 이상 반응($\geq 3\%$)

	이 약 50mg n=302 (%)
두통	10
고빌리루빈혈증	3
ALT 증가	5
백내장	5
AST 증가	5
피로	5
오심	4
혈중 빌리루빈 증가	3
설사	3

만성 ITP(immune (idiopathic) thrombocytopenia) 대조임상시험에서, 1 명의 환자가 이 약으로의 치료 기간 동안 4 등급(NCI CTCAE 독성 등급)의 혈청 간기능 검사 수치 증가를 보였고, 사전에 동반한 심폐성질환이 악화되었으며 사망하였다. 위약군에서는 1 명의 환자가 4 등급의 간기능 검사 이상을 경험하였다. 3 건의 만성 ITP 대조임상시험에서, 혈청 간 기능 검사 이상(주로 2 등급 또는 미만의 중증도)은 이 약 투여군과 위약군에서 각각 11%, 7%로

보고되었다. 이 약을 투여받은 4 명(1%)의 환자와 위약군의 3 명(2%)의 환자가 간담도 검사 이상으로 약물 투여를 중단하였다. 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 간담도 검사 이상을 보인 17 명의 환자가 연장된 시험에서 이 약을 재투여받았다. 이들 중 8 명이 간기능검사 이상(3 등급 이하)을 다시 경험하였고 1 명의 환자는 이 약의 투여를 중단하였다. 만성 ITP 연장 시험에서, 추가적으로 6 명의 환자가 간기능검사이상(3 등급 이하)으로 이 약의 투여를 중단하였다.

3 개의 만성 ITP 대조임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 7% 및 위약군 7%에서 백내장이 발생 또는 악화되었다. 모든 환자는 코르티코스테로이드 사용을 포함한 백내장 발생에 대한 기존의 위험인자를 문서화했다. 연장 시험에서 이 약으로 치료하기 전에 안구검사를 받은 환자의 11%에서 백내장이 발생하거나 악화되었다. 환자의 72%가 코르티코스테로이드 사용을 포함한 기존의 위험인자를 가지고 있었다.

이 약의 안전성은 7 개의 성인 대상 ITP 임상시험에서 평가되었다 (이 약 투여군 763 명/ 위약 투여군 179 명). Kaplan-Meier 분석법에 의한 이상반응 누적 발생률(%)은 색전증이 이 약 투여군에서 4.7%, 위약 투여군에서 0%, 급성 신부전을 동반한 혈전성 미소혈관증이 이 약 투여군에서 0.1%, 위약 투여군에서 0%이었다.

만성 ITP 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 한명(<1%)이 약물 유래 간손상을 경험하였다.

만성 간장애틀 지닌 비-ITP 혈소판 감소증 환자를 대상으로 한 이 약의 위약 대조 임상 시험에서 이 약 투여 환자 6 명과 위약 군 환자 1 명에서 문맥혈전증이 발생하였다.

만성 C 형 간염과 연관된 저혈소판증:

2 건의 위약-대조 시험에서, 만성 C 형 간염과 연관된 저혈소판증 환자 955 명이 이 약을 투여받았다. 가장 흔한 이상반응(위약에 비해 이 약을 투여 받은 환자 중 10% 이상에서 발생)을 표 3 에 나타내었다.

표 3. 만성 C 형 간염 성인을 대상으로 한 2 건의 위약-대조 시험에서 확인된 이상반응(10% 이상, 위약에 비해 이 약 투여군에서 더 높은 빈도)

	이 약 + 페그인터페론/리바비린 n=955 (%)	위약 + 페그인터페론/리바비린 n=484 (%)
빈혈	40	35
발열	30	24
피로	28	23
두통	21	20

오심	19	14
설사	19	11
식욕부진	18	14
인플루엔자 유사 질환	18	16
무력증	16	13
불면증	16	15
기침	15	12
소양증	15	13
오한	14	9
근육통	12	10
탈모	10	6
말초 부종	10	5

이 약 투여군 9% 및 위약군 7%에서 발진이 보고되었다.

또한, 만성 C형 간염 환자를 대상으로 한 2건의 대조 임상시험에서, 고빌리루빈혈증이 보고되었다(이 약 투여군의 8%, 위약군의 3%). 정상치상한의 1.5 배 이상인 총빌리루빈이 이 약 투여군 76% 및 위약군 50%에서 보고되었다. 정상치상한의 3 배 이상인 ALT 또는 AST 가 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 34%, 38%로 보고되었다.

만성 C형간염 환자를 대상으로 한 2건의 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 8% 및 위약군 5%에서 백내장이 발생 또는 악화되었다.

만성 C형간염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약을 투여받은 11 명의 환자(1%)가 약물유래 간손상을 경험하였다.

이 약의 안전성은 2 개의 임상시험에서 이 약으로 치료받은 모든 환자에게 평가되었다. (이 약을 초기 항 바이러스제 치료 전단계부터 투여받은 환자 및 나중에 위약군으로 무작위 배정된 환자군 1520 명 / 위약군 484 명). Kaplan-Meier 분석법에 의한 이상반응 누적 발생률(%)은 간부전이 이 약 투여군에서 1.1%, 위약 투여군에서 0.4%이었다.

중증 재생불량성 빈혈:

중증 재생불량성 빈혈 환자대상, 단일, 공개라벨시험에서, 43 명이 이 약을 투여 받았고, 이 중 11 명의 환자(26%)는 6 개월 이상 치료받았고 7 명의 환자(16%)는 1 년 이상 치료받았다. 흔한 이상반응(이 약을 투여 받은 환자 중 10% 이상에서 발생)을 표 4 에 나타내었다. 가장 흔한 이상반응은(20% 이상) 오심, 피로, 기침, 설사, 두통이었다.

표 4. 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자대상 공개라벨시험에서의 이상 반응(≥10%)

	이 약 n=43 (%)
오심	33
피로	28
기침	23
설사	21
두통	21
팔다리통증	19
발열	14
어지러움	14
입인두통증	14
복통	12
근육연축	12
트랜스아미나제 증가	12
관절통	12
콧물	12

환자의 7%에서 발진이 보고되었고, 환자의 2%에서 백내장이 보고되었다.

이 임상시험의 5%의 환자에게서 정상치 상한의 3 배 이상인 ALT 또는 AST 상승과 정상치 상한의 1.5 배 이상의 총 빌리루빈 (간접) 수치의 동반 상승이 관찰되었다. 정상치 상한 1.5 배 이상의 총 빌리루빈 수치 상승은 14%의 환자에서 보고되었다.

이 연구에서 세포유전학적 이상을 평가하기 위해 골수천자를 수행했고, 염색체 7 번의 복합적 변화를 가진 5 명을 포함한 8 명의 환자에서 치료 중 새로운 세포유전학적 이상을 보였다. 일본의 단일, 공개라벨 임상시험에서 중증 재생불량성 빈혈 환자(6 명)의 안전성 (52 주차까지) 정보 중 이상반응(AE)은 100%(6/6 명)에게서, 약물관련 이상반응(ADR)은 66.7%(4/6 명)에게서 확인되었다. 2 명 이상의 시험대상자에게서 보고된 이상반응을 표 5 에 나타내었다.

사망 사례는 확인되지 않았다. 중대한 이상반응은 16.7%(1 명: 통증)에서 확인되었으나 시험약과의 관련성은 없었다.

투여 중지로 이어진 이상반응은 16.7%(1 명: 간 기능 이상)에서 확인되었으며, 시험약과의 관련성을 부정할 수 없으며 시험 약 투여 중지 후 회복되었다.

표 5. 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

<시판후 조사>

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

4. 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 UGT1A1 와 OATP1B1 을 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 2 건의 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.

5. 상호작용

1) 사이토크롬 P450

In vitro 시험에서 CYP1A2 와 CYP2C8 이 엘트롬보팍의 산화적 대사와 관련되어 있음이 입증되었다. 이 약을 CYP1A2 또는 CYP2C8 의 중등도 또는 강력한 저해제와 병용 투여할 시에는 과도한 엘트롬보팍 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 모니터링 해야 한다. 이 약과 ① CYP1A2 의 중등도 또는 강력한 저해제(예, 시프로플록사신, 플루복사민) 및 CYP2C8 의 중등도 또는 강력한 저해제(예, 겐피브로질, 트리메토프림) 또는 ② CYP1A2 유도제(예, 담배, 오메프라졸) 및 CYP2C8 의 유도제 (예, 리팜피신) 또는 ③ 이러한 CYP 효소의 다른 기질과 병용투여시 이 약의 전신노출에 미치는 유의성은 임상시험에서 확립되지 않았다. 이 약을 CYP1A2 또는 CYP2C8 의 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 CYP2C9 의 저해제이다. 24 명의 건강한 남성 지원자를 대상으로 이 약 75mg 을 7 일간 1 일 1 회 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 CYP450 의 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, 메토티렉세이트, 나테글리니드, 레파글리니드, 리팜피신, 독소루비신)의 전신 노출을 증가시킬 수 있다는 것이 입증되었다. 39 명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 5 일간 이 약 75mg 1 일 1 회 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 BCRP 의 기질인 약물을 병용 투여할 때에는 주의해야 한다. 해당되는 경우, OATP1B1 또는 BCRP 의 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-glucuronosyl 전이효소(UGTs)

엘트롬보팍이 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 및 UGT2B15, 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 모니터링해야 한다. *In vitro* 시험에서 UGT1A1 과 UGT1A3 이 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 UGT1A3 의 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 2 시간 전 또는 복용하고 최소 4 시간 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/RTV 를 병용 투여시, 용량 조절은 권고되지 않는다. 그러나 LPV/RTV 의 치료를 시작하거나 중단하는 경우에는 이 약 용량을 의학적으로 적절히 관리하기 위해 2~3 주 동안 최소 1 주일에 한 번 혈소판 수치를 면밀하게 모니터링해야 한다. 다른 HIV 단백질해효소 억제제와의 상호작용은 아직 평가되지 않았다.

6) 페그인터페론 알파 2a/b 요법

만성 C 형 간염 성인 환자를 대상으로 한, 2 건의 무작위, 이중맹검, 위약-대조 시험에서, 페그인터페론 알파 2a 또는 2b 와의 병용 투여는 엘트롬보팍 노출에 영향을 미치지 않았다.

7) 사이클로스포린: *In vitro* 연구에서 엘트롬보팍이 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 기질이자 억제제임을 입증되었다. BCRP 저해제인 사이클로스포린 200mg 및 600mg 를 이 약과 병용투여했을 때, 엘트롬보팍의 노출강도가 관찰되었다. 이 약 50mg 를 사이클로스포린 200mg 과 함께 단회투여하였을 때, 엘트롬보팍의 Cmax 는 25%, AUC0-∞는 18% 감소하였으며 사이클로스포린 600mg 과 함께 투여하였을 때에는 엘트롬보팍의 Cmax 는 39%, AUC0-∞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, 2-3 주 동안 최소 1 주일에 한 번 혈소판 수를 모니터링해야 한다. 엘트롬보팍 용량은 혈소판 수에 기초하여 증량이 필요할 수 있다.

8) HCV 단백질 분해효소 억제제: 이 약 200mg 단회투여와 보세프레비르 800mg 또는 텔라프레비르 750mg 을 8 시간 간격으로 반복병용투여한 결과, 혈중 엘트롬보팍 노출은 임상적으로 유의한 정도로 변화하지 않았다. 텔라프레비르의 혈장노출은 변함 없었고, 보세프레비르의 AUCtau 에는 변함이 없었으나 Cmax 는 19% 증가하고 Cmin 은 32% 감소하였다. 이 약을 텔라프레비르 또는 보세프레비르와 병용투여할 시 용량 조절은 필요하지 않다.

6. 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/day 를 투여받는 ITP 환자의 AUC 에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.8 배, 2 배, 6 배 그리고, 100mg/day 를 투여받는 만성 C 형 간염 환자의 AUC 에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.3 배, 1 배, 3 배)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/day 를 투여받는 ITP 환자의 AUC 에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.8 배, 2 배, 6 배 그리고, 100mg/day 를 투여받는 만성 C 형 간염 환자의 AUC 에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.3 배, 1 배, 3 배)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/day 를 투여받는 ITP 환자의 AUC 에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.04 배, 0.3 배, 0.5 배 그리고, 100mg/day 를 투여받는 만성 C 형 간염 환자의 AUC 에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.02 배, 0.1 배, 0.3 배)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/day 를 투여받는 ITP 환자의 AUC 에 근거하여 사람 임상 노출량의 2 배 그리고, 100mg/day 를 투여받는 만성 C 형 간염 환자의 AUC 에 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 10 일간 수유중인 랫트의 자손에게서 검출되었으며, 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 (임신율 1% 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 환자용량(75mg/day)의 2 배, 만성 C형 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 3 배, 만성 C형 간염 환자 용량(100mg/day)의 2 배 노출에 해당]로 투여했을 때 이 약은 수태능에 영향을 미치지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 50mg 용량에 대한 2건의 무작위 배정 만성 ITP 임상시험에서의 106 명의 환자 중 22%는 65 세 이상이었고, 9%는 75 세 이상이었다. 만성 C형 간염 및 저혈소판증 환자에 대한 2건의 무작위 배정 임상시험에서 7%는 65 세 이상이었고, 1% 미만은 75 세 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.

9. 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 2 배 더 높았다. 이러한 환자들에서 이 약의 반감기가 2 배 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 3 배 연장되었고, 중등증 간장애 환자에서 4 배 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.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 중증 신장애 환자에서의 이 약 50mg 단위 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.

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

2) 이 약 5,000mg 을 섭취한 한 피험자에서 섭취 후 13 일 때에 혈소판 수치가 최대 $929 \times 10^9/L$ 로 상승한 사례가 보고 된 바 있다. 또한 환자는 발진, 서맥, ALT/AST 상승, 피로를 경험하였다. 간효소는 섭취후 2~18 일 사이에 AST는 정상치상한의 1.6 배, ALT는 정상치상한의 3.9 배, 총빌리루빈은 정상치상한의 2.4 배로 측정되었다. 이 환자는 위세척, 락툴로오스 경구 투여, 정맥용 수액, 오메프라졸, 아트로핀, 푸로세미드, 칼슘, 덱사메타손, 혈장분리교환술을 처치받았다. 그러나, 비정상적인 혈소판 수와 간기능검사 이상은 3 주 동안 지속되었다. 추적 조사 2 개월 후, 모든 증상은 후유증없이 회복되었다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 미국에서의 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 임상시험

이 약은 혈소판수 $30 \times 10^9/L$ 이하이고 적어도 하나의 이전 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않는 43 명의 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 단일군, 단일기관, 공개라벨 임상시험으로 연구되었다. 이 약은 시작용량 1 일 50mg 으로 2 주 동안 투여되었고 2 주 이후에 최대용량 1 일 150mg 까지 증량하였다. 일차 평가변수는 이 약 치료 12 주 후에 평가된 혈액학적 반응이었다. 혈액학적 반응은 다음의 기준에서 하나 이상을 충족하는 것으로 정의되었다.

- 1) 최소 8 주 동안 수혈 없이 안정적 혈소판수이거나 기저치 이상으로 $20 \times 10^9/L$ 까지 혈소판수가 증가한 경우.
- 2) 연속 8 주동안 적혈구 수혈이 4 단위가상으로 감소하거나 헤모글로빈이 1.5g/dL 초과하여 증가한 경우.
- 3) 절대호중구수 100% 증가하거나 절대호중구수 $0.5 \times 10^9/L$ 초과하여 증가한 경우.

이 약은 혈액학적 반응이 없는 경우, 16 주 후에 중단되었다. 반응한 환자는 이 연구의 연장단계에서 치료를 지속하였다.

치료된 모집단은 중앙값 45 세(17 세~77 세)이고 환자의 56%는 남성이었다. 기저치에서, 혈소판수 중앙값은 $20 \times 10^9/L$, 헤모글로빈은 8.4 g/dL, 절대호중구수는 $0.58 \times 10^9/L$ 이었다. 환자의 86%는 적혈구 수혈에 의존적이었고 91%는 혈소판 수혈에 의존적이었다. 대부분의 환자(84%)는 이전에 적어도 2 개의 면역억제요법을 받았다. 3 명의 환자는 기저치에서 세포유전학적 이상을 보였다.

혈액학적 반응률은 40%(17/43 환자; 98%CI:25,56)이었다. 2 개 또는 3 개의 혈액세포 반응은 초기반응평가에서 17 명 중 4 명(24%)반응자에서, 마지막 평가에서는 17 명 중 8 명(47%)반응자에서 관찰되었다. 반응자의 최장 혈소판 무수혈 기간은 중앙값 약 200 일로, 8 일에서 1,096 일의 범위였다. 반응자의 최장 적혈구 무수혈 기간은 중앙값 약 208 일로, 15 일에서 1,082 일의 범위였다. 3 개의 혈액세포 반응으로, 이 약의 치료를 점점 줄였던 4 명의 환자는 중앙값 8 개월의 후속조치기간 동안 반응을 유지하였다.

② 일본에서의 재생불량성 빈혈 환자에 대한 임상시험

또한 이 약은 일본에서 혈소판수 $30 \times 10^9/L$ 이하이고 항흉선세포 면역 글로불린에 대한 치료 저항성 내지는 재발, 또는 항흉선세포 면역 글로불린 치료를 받을 수 없는 21 명의 재생불량성 빈혈 환자(중등도 이상)에 대한 단일군, 단일기관, 공개라벨 임상시험으로 연구되었다.

이 약은 시작용량 1 일 25mg 으로 공복 시에 경구 투여하고, 혈소판 수에 따라 2 주마다 25 mg 씩, 최대용량 1 일 100 mg 까지 용량을 조절했다. 일차 평가변수는 이 약 치료 26 주 후에 평가된 혈액학적 반응이었다. 혈액학적 반응은 다음의 기준에서 하나 이상을 충족하는 것으로 정의되었다.

- 1) 최소 8 주 동안 수혈 없이 안정적 혈소판수이거나 기저치 이상으로 $20 \times 10^9/L$ 까지 혈소판수가 증가한 경우.

2) 연속 8 주동안 적혈구 수혈이 4 단위이상으로 감소하거나 헤모글로빈이 1.5g/dL 초과하여 증가한 경우.

3) 절대호중구수 100% 증가하거나 절대호중구수 $0.5 \times 10^9/L$ 초과하여 증가한 경우.

21 명의 재생불량성 빈혈 환자(중등도 이상) 결과 중 중증 사례인 6 명의 결과를 분석하였을 때, 투여 26 주 때의 혈액학적 반응을[95 % 신뢰 구간]은 33.3% [4.3, 77.7]였다. 또한 투여 26 주 시점에서 2 개의 혈액학적 반응을 보인 1 명에게서는 투여 52 주 시점에서 3 개의 혈액학적 반응이 관찰되었다.

2) 독성시험 정보

① 신세뇨관 독성

신세뇨관 독성은 마우스 및 랫드에서 최대 14 일 기간까지 관찰되었다. 신세뇨관 독성은 2 년 경구 발암성 시험의 마우스에서 25, 75, 150mg/kg/일 용량에서 관찰되었다. 신세뇨관 독성은 낮은 용량에서 심각하지 않은 독성을 나타냈으며, 재생성 변화의 스펙트럼이라는 특징을 보였다. 최저 용량에서의 노출은 AUC 에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 1.2 배, 100mg/일의 HCV 환자의 0.6 배였다. 28 주 이후의 랫드(AUC 에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 4 배 및 100mg/일의 HCV 환자의 2 배)와 52 주 이후의 개(AUC 에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 2 배 및 100mg/일의 HCV 환자의 1 배)에서 신장에 대한 영향은 발견되지 않았다.

② 광독성

엘트롬보팍의 *in vitro* 시험에서 광독성을 시사하였다. 그러나 설치류에서는 피부 광독성 (AUC 에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 10 배, 100mg/일의 HCV 환자의 5 배) 또는 눈 광독성(AUC 에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 4 배 이상, 100mg/일의 HCV 환자의 3 배)에 대한 증거가 없었다.

더불어, 36 명을 대상으로 한 임상시험에서 엘트롬보팍 75mg 투여 후에 광독성이 증가함을 보이지 않으며, 이는 지연된 광독성 지수(delayed phototoxic index)로 측정되었다. 그럼에도 불구하고, 특정 비임상 연구가 수행되지 않았기에 광독성에 대한 잠재적 위해성은 배제할 수 없다.

③ 골내 과골증

골내 과골증은 랫드에서 60mg/kg/일의 내약성이 없는 용량을 투여한 28 주 독성시험에서 관찰되었다 (AUC 에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 6 배, 100mg/일의 HCV 환자의 3 배). 생애노출(2 년) 후 마우스 또는 랫드에서 뼈의 변화는 관찰되지 않았다(AUC 에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 4 배, 100mg/일의 HCV 환자의 2 배).

▶ 저장방법

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

❖ 최종개정년월일

2018-11-20