· 분류번호 333 : 혈액응고저지제 **전문의약품**

다비닥사 캡슐 110mg 150mg

(다비가트란에텍실레이트)

| 성분 · 함량

다비닥사캡슐 110mg

이 약 1캡슐 중

- 유효성분 : 다비가트란에텍실레이트(별규) ―――― 110.0 mg
- 타르색소 : 적색40호, 청색1호
- 첨가제 : 캡슐, 타르타르산, 탤크, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

다비닥사캡슐 150mg

이 약 1캡슐 중

- 유효성분 : 다비가트란에텍실레이트(별규) ―――― 150.0 mg
- 타르색소 : 적색40호, 청색1호, 황색5호
- 첨가제 : 캡슐, 타르타르산, 탤크, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

| 성상 : 다비닥사캡슐 110mg : 미황색의 펠렛이 충진된 상부 밝은 파란색, 하부 밝은 파란색의 경질캡슐제

다비닥사캡슐 150mg : 미황색의 펠렛이 충진된 상부 밝은 파란색, 하부 흰색의 경질 캡슐제

| 효능 · 효과

다비닥사캡슐 110mg

1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소
2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
4. 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방

다비닥사캡슐 150mg

1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소
2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

| 용법 · 용량

다비닥사캡슐 110mg

이 약은 식사와 상관없이 물과 함께 투여합니다.

1. 성인

(1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
1회 150 mg, 1일 2회 경구투여합니다.

(2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약을 1회 150mg, 1일 2회 경구투여합니다.

(3) 위 세 가지 효능효과에서 출혈의 위험이 증가할 수 있는 환자의 경우 (사용상의 주의 사항 중 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조) 1회 110 mg, 1일 2회 경구투여를 고려할 수 있습니다. 이러한 환자에서는 출혈 또는 빈혈의 징후 발생 여부 등이 임상적으로 주의 깊게 관찰되어야 하며, aPTT 검사와 같은 응고검사를 통하여 이 약의 과도한 노출로 인한 위험성 증가 여부를 확인합니다.

(4) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방

① 슬관절 치환술을 받은 환자
1회 220mg(110mg 2캡슐), 1일 1회 경구 투여합니다. 수술 완료 후 1~4시간 이내에 이 약 110mg 1캡슐로 투여를 시작하고 이후 총 10일 동안 1일 1회 220mg(110mg 2캡슐)을 투여합니다.

② 고관절 치환술을 받은 환자
1회 220mg(110mg 2캡슐), 1일 1회 경구 투여합니다. 수술 완료 후 1~4시간 이내에 이 약 110mg 1캡슐로 투여를 시작하고 이후 총 28~35일 동안 1일 1회 220mg(110mg 2캡슐)을 투여합니다.

③ 출혈의 위험이 증가할 수 있는 환자의 경우 (사용상의 주의 사항 중 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조) 1회 150 mg(75mg 2캡슐), 1일 2회 경구투여를 고려할 수 있습니다. 수술 완료 후 1~4시간 이내에 이 약 75mg 1캡슐로 투여를 시작하고 이후 총 10일(슬관절 치환술의 경우) 또는 총 28~35일(고관절 치환술의 경우) 동안 1일 1회 150mg(75mg 2캡슐)을 투여합니다.

④ 이 약 75mg 2캡슐 병용 투여와 이 약 150mg 1캡슐 투여의 생물학적동등성은 확립되지 않았으므로 이 약 150mg 투여 시 반드시 75mg 2캡슐을 투여해야 합니다.

⑤ 두 가지 수술 모두 지혈이 확실하게 되지 않은 경우에는 이 약 투여의 시작을 미뤄야 합니다. 만약 수술 당일에 투여를 시작하지 못했다면 1일 1회 2캡슐로 투여를 시작해야 합니다.

2. 약물의 전환

(1) 이 약에서 비경구용 항응고제로의 전환

① 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
이 약의 마지막 용량 복용 후 12시간 이후부터 비경구 항응고제의 투여를 시작합니다.

② 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
이 약의 마지막 용량 복용 후 24시간 이후부터 비경구 항응고제의 투여를 시작합니다.

(2) 비경구용 항응고제에서 이 약으로의 전환
현재 비경구 항응고제를 투여 중인 환자의 경우 비경구 항응고제의 다음 투여가 예정된 시점에서 0~2시간 전이나 연속투여(예: 미분획 헤파린 정맥투여) 중단 시점에 이 약을 투여하여야 합니다.

(3) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환

① 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
크레아티닌청소율(Creatinine Clearance, CrCl)에 따라서 비타민 K길항제의 투여 시작 시점을 다음과 같이 조절합니다.

- CrCl 50 mL/min 이상 : 이 약의 복용을 중단하기 3일 전부터 비타민K 길항제 투여를 시작합니다.
- CrCl ≥ 30~<50 mL/min : 이 약의 복용을 중단하기 2일 전부터 비타민K 길항제 투여를 시작합니다.

이 약은 INR을 상승시킬 수 있으므로 이 약을 중단한지 최소 2일 이후에 INR을 검사하는 것이 비타민 K 길항제의 효과를 잘 반영하므로 그 때까지는 INR 값을 주의하여 판단해야 합니다.

(4) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환

① 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비타민 K길항제를 중단하고, 그 INR이 2.0 미만인 경우에 즉시 이 약을 투여할 수 있습니다.

3. 신장애 환자

(1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
경증의 신장애 환자(50 ≤ CrCL ≤ 80 mL/min)에서 용량조절은 필요하지 않습니다. 중등도의 신장애 환자(30 ≤ CrCL < 50 mL/min)에서는 출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 1회 110 mg, 1일 2회 투여를 고려할 수 있습니다. 중증의 신장애 환자(CrCL < 30 mL/min)에게 이 약의 투여는 금기입니다.

(2) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
중등도의 신장애 환자(30 ≤ CrCL < 50 mL/min)에서는 출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 1회 150mg(75mg 2캡슐), 1일 1회 투여를 고려할 수 있습니다. 중등도의 신장애 환자가 이 약과 베라파밀을 병용투여하는 경우에는 1회 75mg, 1일 1회 투여를 고려할 수 있습니다. 중증의 신장애 환자(CrCL < 30 mL/min)에게 이 약의 투여는 금기입니다.

4. 75세 이상의 고령자

(1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 1회 110 mg, 1일 2회 투여를 고려할 수 있습니다.

(2) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 1회 150mg(75mg 2캡슐), 1일 1회 투여를 고려할 수 있습니다.

5. 이 약의 복용을 잊었을 경우

(1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
이 약의 복용을 잊었을 경우, 같은 날 가능한 한 빨리 복용하되, 다음 복용 예정 시점의 6시간 전까지 복용합니다. 놓친 용량을 보충하기 위해 1일 권장용량의 두배로 투여해서는 안 됩니다.

(2) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
다음 날 같은 시간에 이 약의 1일 권장용량을 복용합니다. 놓친 용량을 보충하기 위해 1일 권장용량의 두 배로 투여해서는 안 됩니다.

다비닥사캡슐 150mg

이 약은 식사와 상관없이 물과 함께 투여합니다.

1. 성인

(1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
1회 150 mg, 1일 2회 경구투여합니다.

(2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약을 1회 150mg, 1일 2회 경구투여합니다.

(3) 위 세 가지 효능효과에서 출혈의 위험이 증가할 수 있는 환자의 경우 (사용상의 주의 사항 중 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조) 1회 110 mg, 1일 2회 경구투여를 고려할 수 있습니다. 이러한 환자에서는 출혈 또는 빈혈의 징후 발생 여부 등이 임상적으로 주의 깊게 관찰되어야 하며, aPTT 검사와 같은 응고검사를 통하여 이 약의 과도한 노출로 인한 위험성 증가 여부를 확인합니다.

2. 약물의 전환

(1) 이 약에서 비경구용 항응고제로의 전환
이 약의 마지막 용량 복용 후 12시간 이후부터 비경구 항응고제의 투여를 시작합니다.

(2) 비경구용 항응고제에서 이 약으로의 전환
현재 비경구 항응고제를 투여 중인 환자의 경우 비경구 항응고제의 다음 투여가 예정된 시점에서 0~2시간 전이나 연속투여(예: 미분획 헤파린 정맥투여) 중단 시점에 이 약을 투여하여야 합니다.

(3) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환
크레아티닌청소율(Creatinine Clearance, CrCl)에 따라서 비타민 K길항제의 투여 시작 시점을 다음과 같이 조절합니다.

- CrCl 50 mL/min 이상 : 이 약의 복용을 중단하기 3일 전부터 비타민K 길항제 투여를 시작합니다.
- CrCl ≥ 30~<50 mL/min : 이 약의 복용을 중단하기 2일 전부터 비타민K 길항제 투여를 시작합니다.

이 약은 INR을 상승시킬 수 있으므로 이 약을 중단한지 최소 2일 이후에 INR을 검사하는 것이 비타민 K 길항제의 효과를 잘 반영하므로 그 때까지는 INR 값을 주의하여 판단해야 합니다.

(4) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
비타민 K길항제를 중단하고, 그 INR이 2.0 미만인 경우에 즉시 이 약을 투여할 수 있습니다.

3. 신장애 환자
경증의 신장애 환자(50 ≤ CrCL ≤ 80 mL/min)에서 용량조절은 필요하지 않습니다. 중등도의 신장애 환자(30 ≤ CrCL < 50 mL/min)에서는 출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 1회 110 mg, 1일 2회 투여를 고려할 수 있습니다. 중증의 신장애 환자(CrCL < 30 mL/min)에게 이 약의 투여는 금기입니다.

4. 75세 이상의 고령자
출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 1회 110 mg, 1일 2회 투여를 고려할 수 있습니다.

5. 이 약의 복용을 잊었을 경우
이 약의 복용을 잊었을 경우, 같은 날 가능한 한 빨리 복용하되, 다음 복용 예정 시점의 6시간 전까지 복용합니다. 놓친 용량을 보충하기 위해 1일 권장용량의 두배로 투여해서는 안 됩니다.

| 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 유의하고, 때때로 치명적인 출혈을 유발할 수 있습니다. 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약은 출혈 위험이 증가된 상태에서는 주의하여 사용하여야 합니다. 이 약으로 치료하는 동안 출혈은 어느 부위에서든 발생할 수 있습니다. 원인을 알 수 없는 헤모글로빈 및/또는 헤마토크릿의 감소 또는 혈압의 하강 시에는 출혈 부위에 대한 조사가 필요합니다.
2) 중대한 출혈이 발생한 때에는 이 약의 투여를 중단하고 출혈부위를 신속하게 조사하여야 합니다.
3) 특히 위험 요소가 복합적으로 존재할 경우, 전체 치료기간 동안 면밀한 임상적 조사(출혈 또는 빈혈의 징후 탐색)가 권장됩니다.
4) 급성 신부전이 발생한 환자는 이 약의 투여를 중단하여야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 중증 신장애 환자 (CrCL < 30 mL/min)
3) 임상적으로 유의한 출혈 환자
4) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
   ① 최근의 위장관 궤양 병력
   ② 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)
   ③ 최근의 뇌 또는 척수 손상
   ④ 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
   ⑤ 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
   ⑥ 식도정맥류가 있거나 의심되는 경우
   ⑦ 동정맥기형(arteriovenous malformations)
   ⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
   ⑨ 척수내 또는 뇌내 혈관이상
5) 다른 항응고제와의 병용치료: 미분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(에녹사파린, 달테파린 등), 헤파린 유도체(폰다파리눅스 등), 경구용 항응고제(와파린, 리바록사반, 아픽사반 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우나 미분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(open central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우는 제외합니다
6) 간장애 환자 또는 생존에 영향을 미칠 것으로 예상되는 간질환 환자
7) 강력한 P-gp 저해제(전신작용 케토코나졸, 싸이클로스포린, 이트라코나졸, 드로네다론 등) 병용투여 환자
8) P-gp 유도제(리팜피신, 세인트 존스 워트, 카르바제핀, 페니토인 등) 병용투여 환자
9) 항응고제 투여가 필요한 인공 심장판막 치환술을 받은 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여합니다.

1) 혈소판 응집 억제 작용으로 지혈에 영향을 미치는 약물을 병용하는 환자
2) 다음과 같은 요인으로 이 약의 혈장 농도가 증가할 수 있는 환자
   ① 중등도의 신장애(30 ≤ CrCL < 50 mL/min)
   ② 연령 75세 이상
   ③ 50kg 미만의 저체중
   ④ 경미하거나 중등도의 P-gp 저해제(예: 아미오다론, 퀴니딘 또는 베라파밀)와의 병용
   ⑤ 티카그렐러와의 병용
3) 다음과 같은 요인으로 이 약 투여 시 위장관계 출혈 위험이 증가할 수 있는 환자
   ① 연령 75세 이상
   ② 식도염, 위염 또는 위식도역류와 같은 질환
   ③ 아세틸살리실산(ASA), 클로피도그렐 또는 비스테로이드성 소염제(NSAID), 기타 지혈에 장애를 유발할 수 있는 약물과의 병용
4) 선택적 세로토닌 재흡수 저해제 (SSRI) 또는 선택적 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 저해제 (SNRI)와의 병용 투여로 출혈의 위험이 증가할 수 있는 환자
5) 다음의 질환으로 인하여 출혈 위험이 증가한 환자 : 선천적 또는 후천적 응고 장애, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 최근의 생검 또는 주요 외상, 세균성 심내막염, 식도염, 위염 또는 위식도 역류
6) 외과적 사망 위험이 높은 환자 및 혈전색전증에 대한 내인성 위험 인자를 가진 환자
7) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다. (150mg에 한함)

4. 이상반응

1) 안전성 결과 요약

고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방을 위한 6건의 활성약 대조 임상시험에서 총 10,795명의 환자가 다비가트란에텍실레이트를 투여 받았습니다. 그 중 6,684명이 150mg 또는 220mg을 1일 1회 투여 받았습니다.

심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소에 대해 조사한 주요 임상시험에서 총 12,042명의 환자가 다비가트란에텍실레이트를 투여 받았습니다. 그 중 6,059명이 다비가트란에텍실레이트 150mg을 1일 2회, 5,983명이 다비가트란에텍실레이트 110mg을 1일 2회 투여 받았습니다.

심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 2편의 활성약 대조 임상시험인 RE-COVER 및 RE-COVER Ⅱ 임상시험에서 총 2,553명의 환자가 다비가트란에텍실레이트의 안전성 분석에 포함되었습니다. 모든 환자는 다비가트란에텍실레이트 150mg을 1일 2회 투여 받았습니다. 다비가트란에텍실레이트와 와파린 투여군 모두에서의 이상반응은 비경구 항응고제 중단 후 다비가트란에텍실레이트 또는 와파린을 첫 투여했을 때부터, 즉 경구용 치료제 투여기간에 대해서만 조사했습니다. 여기에는 다비가트란에텍실레이트 투여 중 발생한 모든 이상반응이 포함됩니다. 와파린 투여기간 중에 발생한 이상반응은 와파린과 비경구 항응고제 중복 투여기간 동안에 발생한 것을 제외하고 모두 포함되었습니다.

심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소를 위한 활성약 대조 임상시험인 RE-MEDY와 위약 대조 임상시험인 RE-SONATE 임상시험에서 총 2,114명의 환자가 치료 받았으며, 모든 환자는 다비가트란에텍실레이트 150mg을 1일 2회 투여 받았습니다.

선택적 고관절 또는 슬관절 수술로 인해 다비가트란에텍실레이트로 치료한 환자(42일까지의 단기간 투여)의 9%, 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소를 위해 다비가트란에텍실레이트로 치료한 심방세동 환자(3년까지의 장기간 투여)의 22%, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위해 다비가트란에텍실레이트로 치료한 환자의 14% 및 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소를 위해 다비가트란에텍실레이트로 치료한 환자의 15%에서 이상반응을 경험하였습니다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 출혈이었으며, 이는 선택적 고관절 또는 슬관절 치환술로 인해 다비가트란에텍실레이트로 단기간 치료한 환자의 14%, 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소를 위해 다비가트란에텍실레이트로 장기간 치료한 심방세동 환자의 16.6%, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위해 다비가트란에텍실레이트로 치료한 환자의 14.4%에서 발생했습니다. 또한 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소에 대한 RE-MEDY 임상시험 환자의 19.4%, RE-SONATE 임상시험 환자의 10.5%에서 출혈이 발생했습니다.

세 가지의 효능 · 효과에 대해 치료 받은 환자군을 서로 비교할 수 없고 각 출혈사건이 다양한 신체 부위 (SOC, System Organ Classes)에 걸쳐 발생하였으므로 효능 · 효과 별로 발생한 주요출혈 및 모든 출혈에 대해 요약 기술하였습니다.(아래 표 참조)

비록 임상시험에서는 발생빈도가 낮았지만 주요 출혈 또는 중대한 출혈이 발생할 수 있으며 발생부위와 상관없이 장애를 일으키거나 생명을 위협하거나 심지어 치명적인 결과를 초래할 수도 있습니다.

2) 이상반응 목록

아래 표는 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방에 대한 임상시험, 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소에 대한 임상시험, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소에 대한 임상시험으로부터 확인된 이상반응을 나타냈습니다. 모든 이상반응은 각 발현부위 (SOC) 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었습니다: 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), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

발현부위 (SOC) / Preferred term	고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방	심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소	심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소
혈액 및 림프계 이상			
빈혈	흔하지 않게	흔하게	흔하지 않게
헤모글로빈 감소	흔하게	흔하지 않게	알 수 없음
혈소판 감소증	드물게	흔하지 않게	드물게
헤마토크릿 감소	흔하지 않게	드물게	알 수 없음
면역계 이상			
약물 과민반응	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
발진	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
소양증	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
아나필락시스양 반응	드물게	드물게	드물게
혈관 부종	드물게	드물게	드물게
두드러기	드물게	드물게	드물게
기관지경련	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음
신경계이상			
두개내 출혈	드물게	흔하지 않게	드물게
혈관계 이상			
혈종	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
출혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
상처 출혈	흔하지 않게	–	
호흡기, 흉부 및 종격동 이상			
비출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
객혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
위장관계 이상			
위장관계 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
복통	드물게	흔하게	흔하지 않게
설사	흔하지 않게	흔하게	흔하지 않게
소화불량	드물게	흔하게	흔하게
구역	흔하지 않게	흔하게	흔하지 않게
직장출혈	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게
치질출혈	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
식도궤양을 포함한 위장관계 궤양	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
식도염	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
위식도 역류질환	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
구토	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
연하곤란	드물게	흔하지 않게	드물게
간담도 이상			
간기능 이상/간기능검사 이상	흔하게	흔하지 않게	흔하지 않게
ALT 증가	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
AST 증가	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
간효소 증가	흔하지 않게	드물게	흔하지 않게
고빌리루빈혈증	흔하지 않게	드물게	알 수 없음
피부 및 피하조직 이상			
피부 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상			
혈관절증	흔하지 않게	드물게	흔하지 않게
신장 및 비뇨기계 이상			
혈뇨를 포함한 비뇨생식기계 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
일반적인 이상 및 투여부위 증상			
주사부위 출혈	드물게	드물게	드물게
카테터 부위 출혈	드물게	드물게	드물게
유혈 분비물	드물게	–	–
상처, 중독 및 시술 후 합병증			
외상성 출혈	흔하지 않게	드물게	흔하지 않게
절개부위 출혈	드물게	드물게	드물게
수술 후 혈종	흔하지 않게	–	–
수술 후 출혈	흔하지 않게	–	–
수술 후 빈혈	드물게	–	–
수술 후 분비물	흔하지 않게	–	–
상처 분비물	흔하지 않게	–	–
외과 및 의학적 처치			
상처 배액	드물게	–	–
수술 후 배액	드물게	–	–

3) 출혈

① 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
아래 표는 정맥혈전색전증 예방에 대한 2편의 주요 임상시험에서 치료기간 중 출혈의 이상반응을 경험한 환자 수(%)를 용량 별로 나타냈습니다.

	다비가트란에텍실레이트 150mg 1일 1회 투여	다비가트란에텍실레이트 220mg 1일 1회 투여	에녹사파린 투여
치료	1,866(100)	1,825(100)	1,848(100)
주요 출혈	24(1.3)	33(1.8)	27(1.5)
모든 출혈	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

RE-NOVATE 및 RE-MODEL 임상시험에서 이상반응으로 나타난 주요 출혈사건에 대한 정의는 다음과 같습니다:

- 치명적 출혈
- 리터 당 적어도 20g (1.24 mmol/L에 해당)에 해당하는 헤모글로빈 감소와 관련되는 임상적으로 뚜렷한 출혈
- 적어도 2 단위의 혈액 또는 충전세포 주입을 초래하는 임상적으로 뚜렷한 출혈
- 후복막, 두개 내, 안구 내 또는 척수 내 징후적 출혈
- 투여 중단을 요하는 출혈
- 재수술을 요하는 출혈

후복막 출혈(초음파 또는 CT 스캔), 두개 내 및 척수 내 출혈(CT 스캔 또는 MRI)에 대해서는 객관적인 시험이 요구되었습니다.

② 한 개 이상의 위험인자를 가진 비판막성 심방세동에서 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소
아래 표는 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소에 대한 주요 임상시험에서 주요출혈 및 모든 출혈로 분류된 출혈사건을 나타냈습니다.

	다비가트란에텍실레이트 110mg 1일 2회 투여	다비가트란에텍실레이트 150mg 1일 2회 투여	와파린 투여
무작위 배정된 시험대상자	6,015	6,076	6,022
주요 출혈	347 (2.92%)	409 (3.40%)	426 (3.61%)
두개내 출혈	27 (0.23%)	39 (0.32%)	91 (0.77%)
위장관계 출혈	134 (1.13%)	192 (1.60%)	128 (1.09%)
치명적 출혈	26 (0.22%)	30 (0.25%)	42 (0.36%)
경미한 출혈	1,566 (13.16%)	1,787 (14.85%)	1,931 (16.37%)
모든 출혈	1,759 (14.78%)	1,997 (16.60%)	2,169 (18.39%)

주요 출혈이란 다음 조건을 하나 이상 만족하는 것으로 정의합니다.

- 리터 당 적어도 20g에 해당하는 헤모글로빈 감소와 관련되거나 적어도 2 단위의 혈액 또는 충전세포 주입을 초래하는 출혈
- 주요 부위 또는 장기에서의 징후적 출혈: 구획증후군이 있는 안구 내, 두 개 내, 척수 내 또는 근육 내 출혈, 후복막 출혈, 관절내 출혈 또는 심장주위 출혈

주요출혈은 다음 조건을 하나 이상 만족하는 경우, 생명을 위협하는 것으로 분류합니다.

- 치명적 출혈; 징후적 두개내 출혈; 적어도 리터 당 50g의 헤모글로빈 감소; 적어도 4단위의 혈액 또는 충전세포의 주입; 정맥내 근수축제의 투여를 요하는 저혈압과 관련된 출혈; 수술적 중재를 요하는 출혈

다비가트란에텍실레이트 110mg 1일 2회 또는 150mg 1일 2회 투여군에 무작위 배정된 시험대상자들은 와파린 투여군 대비 생명을 위협하는 출혈 및 두개내 출혈 위험이 유의하게 낮았습니다(p < 0.05). 또한 다비가트란에텍실레이트의 두 용량군 모두 전체 출혈률이 통계적으로 유의하게 낮았습니다. 다비가트란에텍실레이트 110mg 1일 2회 투여군에 무작위 배정된 시험대상자는 와파린 투여군 대비 주요출혈위험이 유의하게 낮았습니다(위험비 0.81 [p = 0.0027]). 다비가트란에텍실레이트 150mg 1일 2회 투여군에 무작위 배정된 시험대상자는 와파린 투여군 대비 주요 위장관계 출혈 위험이 유의하게 높았습니다. (위험비 1.48 [p = 0.0005]). 이러한 양상은 75세 이상의 환자에서 주로 나타났습니다. 뇌졸중 및 전신색전증의 위험감소, 두개내 출혈 위험 감소와 관련하여 와파린 대비 다비가트란에텍실레이트의 임상적 유익성은 개별 하위군 (예: 신장애, 연령, 항혈소판제제 또는 P-gp 억제제 등의 병용약제) 전체에서 나타났습니다.

특정 환자 하위군에서 항응고제 투여 시 주요출혈 위험이 증가하였지만 다비가트란에텍실레이트의 추가적인 출혈위험은 투여 시작 후 최초 3~6개월 내에 일반적으로 관찰되는 위장관계 출혈에 기인합니다.

③ 성인 환자에서 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
아래 표는 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료에 대한 주요 임상시험인 RE-COVER 및 RE-COVER Ⅱ를 통합한 자료에서의 출혈사건을 나타냈습니다. 통합자료에서 주요 출혈의 일차 안전성 평가변수, 주요 또는 임상적으로 관련 있는 출혈 및 모든 출혈은 와파린 투여군 대비 5% 유의수준에서 낮게 나타났습니다.

	다비가트란에텍실레이트 150mg 1일 2회 투여군	와파린 투여군	와파린 대비 위험비 (95% 신뢰구간)
안전성 분석에 포함된 환자 수	2,456	2,462	
주요 출혈사건	24(1.0%)	40(1.6%)	0.60(0.36, 0.99)
두개내 출혈	2(0.1%)	4(0.2%)	0.50(0.09, 2.74)
주요 위장관계 출혈	10(0.4%)	12(0.5%)	0.83(0.36, 1.93)
생명을 위협하는 출혈	4(0.2%)	6(0.2%)	0.66(0.19, 2.36)
주요 출혈사건/임상적으로 관련 있는 출혈	109(4.4%)	189(7.7%)	0.56(0.45, 0.71)
모든 출혈	354(14.4%)	503(20.4%)	0.67(0.59, 0.77)
모든 위장관계 출혈	70(2.9%)	55(2.2%)	1.27(0.90, 1.82)

두 군 모두 출혈사건은 비경구 항응고제 중단 후 다비가트란에텍실레이트 또는 와파린을 첫 투여했을 때부터, 즉 경구용 치료제 투여기간에 대해서만 조사했습니다. 여기에는 다비가트란에텍실레이트 투여 중에 발생한 모든 출혈사건이 포함됩니다. 와파린 투여기간 중에 발생한 출혈사건은 와파린과 비경구 항응고제 중복 투여기간 동안에 발생한 것을 제외하고 모두 포함되었습니다. 주요 출혈이란 다음 조건을 하나 이상 만족하는 것으로 정의합니다:

- 치명적 출혈
- 주요 부위 또는 장기에서의 징후적 출혈: 구획증후군이 있는 안구 내, 두 개 내, 척수 내 또는 근육 내 출혈, 후복막 출혈, 관절내 출혈 또는 심장주위 출혈
- 리터 당 적어도 20g(1.24 mmol/L에 해당)에 해당하는 헤모글로빈 감소와 관련되거나 적어도 2 단위의 혈액 또는 충전세포 주입을 초래하는 출혈

아래 표는 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소에 대한 주요 임상시험인 RE-MEDY에서의 출혈사건을 나타냈습니다. 일부 출혈사건(주요출혈사건/임상적으로 관련 있는 출혈사건 및 모든 출혈)은 와파린 투여군 대비 다비가트란에텍실레이트 투여군이 5% 유의수준에서 낮게 나타났습니다.

	다비가트란에텍실레이트 150mg 1일 2회 투여군	와파린 투여군	와파린 대비 위험비 (95% 신뢰구간)
투여 환자 수	1,430	1,426	
주요 출혈사건	13(0.9%)	25(1.8%)	0.54 (0.25, 1.16)
두개내 출혈	2(0.1%)	4(0.3%)	측정불가*
주요 위장관계 출혈	4(0.3%)	8(0.5%)	측정불가*
생명을 위협하는 출혈	1(0.1%)	3(0.2%)	측정불가*
주요출혈사건/임상적으로 관련 있는 출혈	80(5.6%)	145(10.2%)	0.55 (0.41, 0.72)
모든 출혈	278(19.4%)	373(26.2%)	0.71 (0.61, 0.83)
모든 위장관계 출혈	45(3.1%)	32(2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

* 어느 하나의 코호트/치료군에서 사건이 발생하지 않아 위험비 측정 불가

주요 출혈 사건의 정의는 RE-COVER 및 RE-COVER Ⅱ와 동일합니다.

아래 표는 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소에 대한 주요 임상시험인 RE-SONATE에서의 출혈사건을 나타냈습니다. 주요출혈사건/임상적으로 관련이 있는 출혈사건의 통합 비율 및 모든 출혈 비율은 다비가트란에텍실레이트 투여군 대비 위약 투여군이 5% 유의수준에서 낮게 나타났습니다.

	다비가트란에텍실레이트 150mg 1일 2회 투여군	위약 투여군	위약 대비 위험비 (95% 신뢰구간)
투여 환자 수	684	659	
주요 출혈사건	2(0.3%)	0	측정불가*
두개내 출혈	0	0	측정불가*
주요 위장관계 출혈	2(0.3%)	0	측정불가*
생명을 위협하는 출혈	0	0	측정불가*
주요출혈사건/임상적으로 관련 있는 출혈	36(5.3%)	13(2.0%)	2.69 (1.43, 5.07)
모든 출혈	72(10.5%)	40(6.1%)	1.77 (1.20, 2.61)
모든 위장관계 출혈	5(0.7%)	2(0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

* 어느 하나의 치료군에서 사건이 발생하지 않아 위험비 측정 불가

주요 출혈 사건의 정의는 RE-COVER 및 RE-COVER Ⅱ와 동일합니다.

4) 심근경색

① 한 개 이상의 위험인자를 가진 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험감소
RE-LY 임상에서 와파린 대비 다비가트란에텍실레이트 투여군의 연간 심근경색 발생률은 더 높았습니다 (0.64%(와파린), 0.82%(다비가트란에텍실레이트 110mg 1일 2회 투여), 0.81%(다비가트란에텍실레이트 150mg 1일 2회 투여)).

② 성인 환자에서 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
3편의 활성약 대조 임상시험에서 와파린 투여군 대비 다비가트란에텍실레이트 투여군에서 심근경색 발생률이 더 높았습니다: 단기 임상시험인 RE-COVER 및 RE-COVER Ⅱ 에서 0.4% 대 0.2%; 장기 임상시험인 RE-MEDY에서는 0.8% 대 0.1%. 이러한 증가는 이 임상시험에서 통계학적으로 유의합니다(p=0.022).
다비가트란에텍실레이트와 위약을 비교한 RE-SONATE 임상시험에서 심근경색 발생률은 다비가트란에텍실레이트 투여군에서 0.1%, 위약 투여군에서 0.2%였습니다.

5) 시판 후 사용

※ 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 비판막성 심방세동 환자 3,053명을 대상으로 6년 동안 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 22.01% (672/3,053명, 총 871건)로 보고되었고, 이 중 126건은 중대한 이상사례였습니다. 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 3.41% (104/3,053명, 126건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.88% (27/3,053명, 32건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	소화불량, 위염, 위궤양, 허혈성대장염, 십이지장궤양출혈, 토혈, 미비성장폐쇄, 대장용종	소화불량, 위염, 위궤양, 십이지장궤양출혈, 토혈
	신경계 장애	어지러움, 두통, 치매, 발더듬증, 신전, 체위성어지럼증, 뇌간경색, 소뇌경색, 간질	일과성허혈발작, 발더듬증, 소뇌경색

| 제조의뢰자

Daewon 대원제약주식회사

본사 : 서울특별시 성동구 천호대로 386
공장 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 24

| 제조자

㈜다산제약

공장 : 충청남도 아산시 도고면 덕암산로 342

| 제조자

삼진제약㈜

공장 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 52