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, 카르바마제핀, 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 체중
   - 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 병용투여로 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%)	38 (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 유의하였습니다(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, 마비성장폐색, 대장용종	소화불량, 위염, 위궤양, 십이지장궤양출혈, 토혈
	신경계 장애	어지러움, 두통, 치매, 말더듬증, 진전, 체위성어지럼증, 뇌간경색, 소뇌경색, 간질발작, 간질중첩증	일과성허혈발작, 말더듬증, 소뇌경색
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴불편함, 무력증, 부종, 사망	-
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	객혈, 흉막삼출, 만성폐쇄성폐질환, 운동성호흡곤란, 흡인성폐렴	객혈, 흉막삼출
	심장 장애	심방조동, 협심증, 급성심근경색증, 울혈성심부전, 관상동맥질환, 심장막삼출, 동기능부전, 불안정협심증, 심장정지, 급성심부전, 심부전, 혼합성승모판질환	-
	근골격계 및 결합 조직 장애	등통증, 사지통증, 관절통, 관절염, 윤활낭염, 연조직괴사	사지통증, 윤활낭염
	감염 및 침습	폐렴, 호흡기결핵, 상기도감염, 간농양증, 뇌염, 독감, 패혈증, 치아농양	-
	신장 및 비뇨기 장애	급성신손상	급성신손상
	혈관 장애	저혈압, 출혈, 대동맥류, 동맥파열	출혈, 동맥파열
	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 저나트륨혈증	고칼륨혈증, 저나트륨혈증
	손상, 중독 및 시술상 합병증	골절, 방사선직장염, 척추압박골절, 경막하혈종, 거미막하출혈	-
	시각장애	백내장	-
	신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	대장암, 전립선암, 직장암	-
	혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증	-
	간담도 장애	알코올성간질환, 담즙정체성황달	담즙정체성황달
때때로 (0.1~5% 미만)	위장관계 장애	혈변	혈변
	신경계 장애	뇌경색, 일과성허혈발작, 뇌혈관사고	뇌경색, 뇌혈관사고
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	-
	심장 장애	심방세동	-
	감염 및 침습	연조직염	-
	신장 및 비뇨기 장애	혈뇨	혈뇨

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 16.64% (508/3,053명, 648건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 7.11% (217/3,053명, 240건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	치질, 항문불편, 허혈성대장염, 충치, 구강건조, 위기능장애, 마비성장폐색, 과민성대장증후군, 대장용종, 연하통, 치주질환	변비, 명치불편, 위기능장애, 연하통
	신경계 장애	운동실조, 체위성어지럼증, 실신, 작열감, 알츠하이머형치매, 간질, 감각저하, 요추신경뿌리병증, 편두통, 혼합성치매, 신경퇴행장애, [illegible], 말초감각신경병증, 발작, 졸림, 간질중첩증, 긴장성두통, 중추신경계기원의현기증	감각이상, 치매, 말더듬증, 진전, 실신, 작열감, 요추신경뿌리병증, 편두통, 졸림
	전신장애 및 투여부위 상태	열감, 피로, 통증, 발열, 사망, 불편, 전신부종, [illegible], 이물감	무력증, 가슴통증, 말초부종, 피로, 통증, 불편, 전신부종, 이물감
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	입인두통증, 만성폐쇄성폐질환, 운동성호흡곤란, 천식, 입인두불편, 흡인성폐렴, 수면무호흡증후군	흉막삼출, 잦은기침, 입인두통증, 입인두불편
	심장 장애	울혈성심부전, 관상동맥질환, 심장막삼출, 동기능부전, 불안정협심증, 심장정지, 급성심부전, 심부전, 혼합성승모판질환	두근거림, 울혈성심부전
	근골격계 및 결합 조직 장애	사지불편, 근육골격통증, 근육통, 골관절염, 척추관협착, 척추통증, 관절염, 윤활낭염, 늑연골염, 허리척추관협착, 근골격불편, 골다공증, 족저근막염, 연조직괴사	등통증, 사지통증, 관절통, 윤활낭염
	감염 및 침습	폐렴, 호흡기결핵, 비염, 상기도감염, 기관지염, 간농양증, 손톱백선증, 의료기구관련감염, 뇌염, 대상포진, 독감, 손발톱곰팡이증, 치주염, 인두염, 패혈증, 발백선증, 치아농양, 요로감염	-
	신장 및 비뇨기 장애	배뇨곤란, 급성신손상, 빈뇨증, 착색뇨, 과민성방광, 실금, 긴박뇨, 신증후군, 단백뇨, 신기능장애, 요관결석	급성신손상, 빈뇨증
	혈관 장애	홍조, 대동맥류, 동맥파열, 동맥경화증	홍조, 동맥파열
	피부 및 피하조직 장애	얼굴부종, 탈모, 피부염, 각화과다증, 장미증	탈모
	정신 장애	우울한기분, 환각, 환시, 신체형장애	불면증, 불안, 환각, 환시
	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 저혈당증, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 저나트륨혈증, 비만, 2형당뇨병	식욕감소, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비만
	손상, 중독 및 시술상 합병증	발목골절, 골절, [illegible], 방사선직장염, 척추압박골절, 상처	타박상
	조사	혈중크레아틴인산활성효소증가, 혈중칼륨감소, 혈압감소, 잠혈검사양성, 체중감소	혈중요소증가
	시각 장애	안검연축, 나이테각막, 눈가려움증, 눈부종, 사시	눈부종
	귀 및 미로 장애	현기증, 감각신경성청력손실, 급성난청, 귀울림, 체위성현기증	현기증
	신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	대장암, 전립선암, 직장암	-
	간담도 장애	알코올성간질환, 간지방증, 간염, 담즙정체성황달	담즙정체성황달
	생식계 및 유방 장애	발기기능장애, 유방비대	-
	수술 및 의학적 시술	치아적출	-
때때로 (0.1~5% 미만)	위장관계 장애	위장장애, 상복부통, 위염, 복부불쾌감, 변비, 명치불편	위장장애, 상복부통, 위염, 복부불쾌감
	신경계 장애	어지러움, 두통, 감각이상, 치매, 말더듬증, 진전	어지러움, 두통
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴불편함, 무력증, 가슴통증, 부종, 말초부종, 얼굴부종	가슴불편함, 부종, 얼굴부종
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란, 기침, 흉막삼출, 잦은기침	호흡곤란
	심장 장애	두근거림, 심방세동, 심방조동, 협심증	-
	근골격계 및 결합조직 장애	등통증, 사지통증, 관절통, 엉덩이통증, 근위약	-
	감염 및 침습	비인두염, 연조직염	-
	혈관 장애	고혈압, 저혈압	-
	정신 장애	불면증, 불안장애, 불안	-
	대사 및 영양 장애	고지혈증, 식욕감소	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상	-
	조사	혈중크레아티닌증가, 혈중요소증가	혈중크레아티닌증가
	시각 장애	백내장	-

5. 일반적 주의

1) 수술 후 완전히 지혈된 후에 이 약의 치료를 재개합니다.
2) 심율동 전환 동안에는 이 약을 계속 투여할 수 있습니다.
3) 출혈 위험을 유의하게 증가시키는 손상, 상태, 절차 및/또는 약리학적 치료(비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 항혈소판제, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제 (SSRI) 또는 선택적 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 저해제 (SNRI) 등)를 동반하는 경우, 면밀한 유익성-위해성 평가가 요구됩니다. 이 약은 유익성이 출혈 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 합니다.
4) 이 약은 일반적으로 일상적인 항응고제 모니터링을 요하지 않습니다. 하지만 추가적인 위험 요인이 있을 경우, 이 약과 관련된 항응고 효과의 측정이 이 약의 과도한 노출을 피하는데 도움을 줄 수 있습니다. 이 약을 투여 중인 환자에서 INR 검사는 신뢰할 수 없으며 위양성 INR 상승치가 보고된 바 있습니다. 따라서 INR 검사는 수행하지 않습니다. 희석된 트롬빈 시간 (dTT), 에카린 응고시간 (ECT) 및 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT)은 유용한 정보를 제공할 수 있으나 이러한 검사법들은 표준화되지 않았으므로 결과 해석 시 주의해야 합니다.
5) 중증 신장애 환자(CrCl 30 mL/min 미만)에게 이 약이 투여되는 것을 막기 위해, 이 약의 투여 전에 크레아티닌 청소율을 계산을 통해 신기능을 검사하여야 합니다. 또한, 이 약의 투여 중에는 1년에 1회 이상 신기능을 검사하며, 신기능이 감소하거나 악화될 것으로 의심되는 특정 임상 상황 (예: 혈량 저하, 탈수, 특정 약물과의 병용투여 등)에서 필요시 보다 자주 신기능을 검사하여야 합니다.
6) 체중이 50kg 미만인 환자에서의 정보는 제한적입니다.
7) 급성 허혈성 뇌졸중 치료 시 환자의 dTT, ECT 또는 aPTT가 국내 기준 범위의 정상상한치를 초과하지 않는 경우 섬유소용해제 사용을 고려할 수 있습니다.
8) 이 약을 투여 중인 환자가 수술 및 침습적 절차를 받는 경우 출혈위험이 증가하므로 수술적 중재가 있을 경우 이 약의 일시적인 중단이 요구됩니다. 수술로 인해 이 약을 일시적으로 중단하는 경우 주의를 요하며 항응고제 모니터링을 반드시 수행해야 합니다. 신기능이 저하된 환자에서는 이 약의 소실에 더 오랜 시간이 소요될 수 있으므로 이러한 점이 모든 절차 전에 고려되어야 합니다. 이러한 경우 지혈장애적 지속 여부를 판단하는데 혈액응고 시험이 도움이 될 수 있습니다.
심방세동을 위한 카테터절제술을 받은 환자에서 이 약의 치료(150 mg 1일 2회)를 중단하지 않아도 됩니다.
응급 수술 또는 긴급처치를 받는 경우 이 약을 일시적으로 중단해야 합니다. 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈 및 응급수술/긴급처치로 인해 이 약의 항응고 작용에 대한 신속한 역전이 필요한 경우에는 이 약의 특이적 역전제(프락스바인드주사제, 이다루시주맙)를 사용할 수 있습니다.
이 약의 항응고 작용 역전 시 환자는 기저질환에 의한 혈전 위험에 노출됩니다. 따라서 환자가 임상적으로 안정되고 적절한 지혈이 이루어진 경우, 프락스바인드주사제(이다루시주맙) 투여 후 24시간이 경과되면 이 약의 치료를 재개할 수 있습니다.
긴급한 수술이 요구되는 경우, 이 약을 일시적으로 중단해야 합니다. 수술/중재는 가능하면 이 약의 마지막 투여 후 최소 12시간까지 연기되어야 합니다. 수술을 연기 시킬 수 없는 경우 출혈 위험은 증가할 수 있습니다. 이러한 출혈위험은 수술의 긴급성을 고려하여 판단되어야 합니다.
9) 척수마취 등의 절차 시 완벽한 지혈기능을 갖추어야 합니다. 외상성 또는 반복적 천자 및 경막외 카테터의 장기 사용에 의해 척수 또는 경막외 혈종 위험이 증가할 수 있습니다. 카테터 제거 후 이 약의 첫 투여 전까지 최소한 2시간이 경과되어야 합니다. 이러한 환자들의 경우 신경학적 신호 및 척수 또는 경막외 혈종 증후에 대해 자주 관찰해야 합니다.
10) 침습적 절차 또는 수술적 중재 이후 임상적 상황에 따라 적절한 지혈 상태가 확보되면 바로 이 약을 재투여해야 합니다.
11) 암을 동반한 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 다비가트란에텍실레이트의 안전성·유효성은 확립되지 않았습니다.
12) 고관절 골절 수술을 받은 환자에서 다비가트란에텍실레이트를 사용한 정보는 없으므로 이러한 환자들에게 다비가트란에텍실레이트 투여는 권장되지 않습니다.
13) 위장관계 출혈을 예방하기 위해 프로톤 펌프 억제제(PPI) 투여를 고려할 수 있습니다.
14) 이 약은 운전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미합니다.

6. 상호작용

1) 항응고제 및 항혈소판 제제와의 병용
다비가트란에텍실레이트와 다음 약물과의 병용투여는 사용 경험이 없거나 매우 제한적이며 출혈의 위험을 증가시킬 수 있습니다: 미분획 헤파린 (UFH), 저분자 헤파린 (LMWH), 헤파린 유도체(폰다파리눅스, 데시루딘), 혈전용해제, 비타민 K 길항제, 리바록사반 또는 기타 경구용 항응고제 등의 항응고제 및 GPIIb/IIIa 수용체 길항제, 티클로피딘, 프라수그렐, 티카그렐러, 덱스트란, 설핀피라존 등의 혈소판응집제제
심방세동 환자에 대한 3상 임상시험 RE-LY에서 수집된 제한적인 자료에 따르면 다른 경구용 또는 비경구용 항응고제와의 병용은 다비가트란에텍실레이트 및 와파린 모두에서 주요 출혈위험을 대략 2.5배까지 증가시켰으며, 이는 주로 다른 항응고제로의 전환과 관련되었습니다.
3상 임상시험 RE-LY에서 수집된 자료에 따르면 아세틸살리실산(ASA) 또는 클로피도그렐과의 병용은 다비가트란에텍실레이트와 와파린 모두에서 주요출혈 발생률을 약 2배 정도 증가시켰습니다.

① 클로피도그렐: 젊고 건강한 남성 자원자를 대상으로 실시한 1상 임상시험에서, 다비가트란에텍실레이트와 클로피도그렐 병용투여는 클로피도그렐 단독투여에 비교 시 모세혈관 출혈시간을 추가로 연장시키지 않았습니다. 또한 각각의 단독투여와 병용투여 비교 시 다비가트란에텍실레이트의 AUCτ,ss, Cmax,ss 및 다비가트란에텍실레이트의 응고효과 또는 클로피도그렐의 혈소판 응집효과 측정치는 변하지 않고 유지되었습니다. 다비가트란에텍실레이트를 클로피도그렐 300 mg 또는 600 mg과 병용투여하였을 때, 다비가트란에텍실레이트의 AUCτ,ss 및 Cmax,ss 는 약 30%~40% 증가되었습니다.

② 아세틸살리실산 (ASA): 다비가트란에텍실레이트와 ASA 병용요법의 출혈위험에 대한 영향은 심방세동 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 연구되었습니다. 로지스틱 회귀분석에 따르면, ASA와 다비가트란에텍실레이트 150 mg 1일 2회 병용요법은 전체 출혈위험을 12%에서 18%로 증가시킬 수 있으며 81mg 및 325 mg ASA 병용 투여 시 24%로 증가시킬 수 있습니다.

③ NSAIDs: 수술전후 진통제로 단기간 사용한 NSAIDs는 다비가트란에텍실레이트와 함께 투여 시 출혈위험 증가와 관련이 없었습니다. RE-LY 임상시험에서 장기간 사용한 경우, 다비가트란에텍실레이트와 와파린 투여군 모두에서 출혈위험이 대략 50% 증가하였습니다. 따라서 반감기가 12시간을 넘는 NSAIDs와 병용 투여 시 현저한 출혈 위험 때문에 출혈 징후에 대한 면밀한 관찰이 권장됩니다.

④ 저분자 헤파린 (LMWH): 에녹사파린과 같은 저분자 헤파린 (LMWH)과 다비가트란에텍실레이트의 병용에 대해서는 별도로 연구되지 않았습니다.

2) 전달체 상호작용

① P-gp 저해제
다비가트란에텍실레이트는 유출 전달체(efflux transporter)인 P-gp의 기질입니다. P-gp 저해제(아미오다론, 베라파밀, 퀴니딘, 전신성 케토코나졸, 드로네다론, 티카그렐러 및 클래리트로마이신)와의 병용투여는 다비가트란에텍실레이트의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상됩니다.
다비가트란에텍실레이트와 강력한 P-gp 저해제를 함께 투여하는 경우에는 면밀한 임상적 관찰(출혈징후 또는 빈혈)에 대해 관찰)이 요구됩니다. 혈액 응고시험은 다비가트란에텍실레이트 의 노출 증가로 인한 환자에서의 출혈 위험 증가를 확인하는데 도움이 됩니다.
강력한 P-gp 저해제(전신성 케토코나졸, 싸이클로스포린, 이트라코나졸 및 드로네다론)와의 병용은 금기입니다. 타크롤리무스와의 병용투여는 권장되지 않습니다. 경미하거나 중등도의 P-gp 저해제(예: 아미오다론, 포사코나졸, 퀴니딘, 베라파밀 및 티카그렐러)와 함께 투여 시, 주의가 요구됩니다.
- 케토코나졸: 케토코나졸 400 mg을 단회 경구투여 했을때 다비가트란에텍실레이트의 총 AUC 및 Cmax는 각각 138% 및 135%씩 증가하였고 400 mg을 1일 1회 반복투여 했을 때는 각각 153% 및 149%씩 증가하였습니다. 최고농도 도달시간, 소실반감기 및 평균체류시간은 케토코나졸에 의해 영향 받지 않았습니다. 다비가트란에텍실레이트와 전신작용 케토코나졸과의 병용은 금기입니다.
- 드로네다론: 다비가트란에텍실레이트와 드로네다론을 동시에 투여하였을 때 드로네다론 400 mg를 1일 2회 반복 투여한 후 다비가트란에텍실레이트의 총 AUC 및 Cmax는 각각 2.4배(136%), 2.3배(125%) 증가하였으며, 드로네다론 400 mg을 단회 투여한 후 다비가트란에텍실레이트의 총 AUC 및 Cmax는 각각 2.1배(114%), 1.9배(87%) 증가하였습니다. 다비가트란에텍실레이트의 소실반감기 및 신장 청소율은 드로네다론에 영향을 받지 않았습니다. 다비가트란에텍실레이트를 투여하고 2시간 후에 드로네다론을 단회 및 반복 투여했을 때, 다비가트란에텍실레이트의 총 AUC는 각각 1.3배와 1.6배 증가하였습니다. 다비가트란에텍실레이트와 드로네다론과의 병용투여는 금기입니다.
- 아미오다론: 다비가트란에텍실레이트와 아미오다론 600mg을 단회 경구투여한 결과 아미오다론 및 그 활성 대사체 DEA의 흡수정도와 흡수율은 기본적으로 변하지 않았으며, 다비가트란에텍실레이트의 AUC와 Cmax는 각각 60%, 50%씩 증가했습니다. 이러한 상호작용의 기전은 완전히 밝혀지지 않았습니다. 아미오다론의 긴 반감기를 고려할 때, 이러한 약물상호작용은 아미오다론 중단 이후에도 수 주간 지속될 수 있습니다. 다비가트란에텍실레이트와 아미오다론을 함께 투여할 경우, 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 현저히 나타날 수 있는 출혈발생에 대해 면밀한 임상적 조사를 실시해야 합니다.
- 퀴니딘: 퀴니딘은 매 2시간마다 200 mg씩 1000 mg까지 투여합니다. 다비가트란에텍실레이트를 연속 3일 이상 투여하고 3일째 마지막 저녁 용량은 퀴니딘의 사전 투여와 함께 또는 퀴니딘 사전 투여 없이 투여한 결과, 다비가트란에텍실레이트의 AUC 및 Cmax는 퀴니딘 병용 시, 각각 평균 53%와 56%씩 증가되었습니다. 다비가트란에텍실레이트와 퀴니딘을 함께 투여할 경우, 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 현저히 나타날 수 있는 출혈발생에 대해 면밀한 임상적 조사를 실시해야 합니다.
- 베라파밀: 다비가트란에텍실레이트(150mg)는 경구용 베라파밀과 함께 투여했을 때 베라파밀의 투여시점과 제제에 따라 다비가트란에텍실레이트의 Cmax 및 AUC를 증가시켰습니다. 다비가트란에텍실레이트 투여 1 시간 전에 속방성 베라파밀을 처음 투여했을 때 다비가트란에텍실레이트의 노출이 최고로 증가하였습니다. (Cmax 및 AUC가 각각 180% 및 150%씩 증가). 이러한 작용은 서방성 베라파밀 투여(Cmax 및 AUC가 각각 90% 및 70%씩 증가) 또는 속방성 베라파밀을 반복투여 했을 때(Cmax 및 AUC가 각각 60% 및 50%씩 증가) 현저하게 감소하였습니다. 따라서, 다비가트란에텍실레이트와 베라파밀을 함께 투여할 경우, 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 현저히 나타날 수 있는 출혈발생에 대해 면밀한 임상적 조사를 실시해야 합니다. 다비가트란에텍실레이트 투여 2시간 후에 베라파밀을 투여한 경우 의미있는 상호작용은 관찰되지 않았습니다 (Cmax 및 AUC 각각 10%, 20%씩 증가).
- 클래리트로마이신: 건강한 자원자에게 다비가트란에텍실레이트와 클래리트로마이신(500mg 1일 2회)을 함께 투여한 경우, AUC 및 Cmax는 각각 19%와 15% 증가되었으나 임상적 안전성에 대한 우려는 없었습니다. 그러나 다비가트란에텍실레이트를 투여하는 환자에서 클래리트로마이신을 병용할 때 임상적으로 관련있는 상호작용에 대해 배제할 수 없습니다. 따라서, 다비가트란에텍실레이트와 클래리트로마이신을 함께 투여할 경우, 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 현저히 나타날 수 있는 출혈발생에 대해 면밀한 임상적 조사를 실시해야 합니다.
- 티카그렐러: 다비가트란에텍실레이트 75mg을 티카그렐러 부하용량 180mg과 동시에 단회 투여한 경우, 다비가트란에텍실레이트의 AUC와 Cmax는 각각 1.73배 및 1.95배(각각 73%, 95%) 증가하였습니다. 티카그렐러 90mg 1일 2회 반복투여 후 다비가트란에텍실레이트의 AUC와 Cmax는 각각 1.46배 및 1.56배(각각 46% 및 56%) 증가하였습니다. 티카그렐러 부하용량 180mg과 다비가트란에텍실레이트 110mg의 병용투여는 다비가트란에텍실레이트 단독 투여와 비교 시 AUCτ,ss 및 Cmax,ss가 각각 1.49배 및 1.65배(49% 및 65%) 증가하였습니다. 티카그렐러 180mg을 다비가트란에텍실레이트 110mg을 투여하고 2시간 이후(항정상태)에 투여한 경우, 다비가트란에텍실레이트의 AUCτ,ss 및 Cmax,ss는 단독 투여와 비교 시 각각 1.27배 및 1.23배(27% 및 23%) 감소하였습니다. 티카그렐러 부하 용량 최초 투여 시에는 이와 같은 교차투여가 권장됩니다. 다비가트란에텍실레이트 110mg과 티카그렐러 90mg 1일 2회(유지 용량) 동시 투여는 다비가트란에텍실레이트 단독 투여와 비교 시 AUCτ,ss 및 Cmax,ss가 각각 1.26배 및 1.29배 증가하였습니다.
- 이트라코나졸, 사이클로스포린 등의 강력한 P-gp 저해제에 대해서는 임상적으로 연구되지 않았으나 시험관내 시험결과로부터 케토코나졸과 유사한 영향이 있을 것으로 예상됩니다. 이트라코나졸 및 사이클로스포린은 다비가트란에텍실레이트와 병용 금기입니다.
- 시험관내 시험에서 타크롤리무스의 P-gp 저해 효과는 이트라코나졸이나 사이클로스포린과 유사한 수준으로 나타났습니다. 다비가트란에텍실레이트와 타크롤리무스의 병용은 임상적으로 연구된 바 없습니다. 그러나 다른 P-gp 기질 약물과의 제한된 임상자료로부터 타크롤리무스의 P-gp 억제효과는 다른 강력한 P-gp 저해제보다 약할 것으로 판단됩니다. 이러한 자료에 근거하여 다비가트란에텍실레이트와 타크롤리무스의 병용투여는 권장되지 않습니다.
- 포사코나졸도 P-gp를 어느 정도 저해하나 이에 대해서는 임상적으로 연구된 바는 없습니다. 다비가트란에텍실레이트와 포사코나졸 병용투여 시 주의를 기울여야 합니다.

② P-gp 유도제
P-gp 유도제(리팜피신, 세인트 존스 워트, 카르바마제핀 또는 페니토인) 등의 P-gp 유도제와 다비가트란에텍실레이트의 병용투여는 다비가트란에텍실레이트의 농도를 감소시킬 것으로 예상되므로 병용하지 않습니다.
- 리팜피신: 강력한 P-gp 유도제인 리팜피신 600 mg을 1일 1회 7일간 투여하고 다비가트란에텍실레이트를 단회 투여했을 때 Cmax와 AUC는 각각 65.5%와 67% 감소하였습니다. 리팜피신 투여 중지 7일 후에 다비가트란에텍실레이트의 노출은 정상 수준으로 돌아왔습니다.

③ 기타 P-gp에 영향을 미치는 약물
리토나비어를 포함한 프로테아제 저해제 및 다른 프로테아제 저해제와 다비가트란에텍실레이트 의 병용에 대한 연구는 없지만 P-gp에 영향을 미치므로 다비가트란에텍실레이트와 이들의 병용은 권장되지 않습니다.

④ P-gp 기질
디곡신: 건강한 시험대상자 24명이 참여한 시험에서 다비가트란에텍실레이트와 디곡신을 병용투여하였을 때 디곡신의 농도에 변화가 없었으며, 다비가트란에텍실레이트의 노출과 연관된 어떠한 임상적 변화도 관찰되지 않았습니다.

3) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 선택적세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRIs)와의 병용투여
RE-LY 연구에서 SSRIs 및 SNRIs는 모든 투여군에서 출혈 위험을 증가시켰습니다.

4) 위의 산도
- 판토프라졸: 다비가트란에텍실레이트를 판토프라졸과 병용투여 시, 다비가트란에텍실레이트 의 AUC는 약 30% 감소하였습니다. 임상시험에서 판토프라졸 및 기타 프로톤 펌프 억제제 (PPI)와 다비가트란에텍실레이트를 병용 투여하였으나, 이로 인한 다비가트란에텍실레이트의 유효성 감소는 나타나지 않았습니다.
- 라니티딘: 다비가트란에텍실레이트와 라니티딘의 병용투여는 다비가트란에텍실레이트의 흡수 정도에 임상적 영향을 미치지 않았습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 중 임신을 피해야 합니다. 임부에서 이 약 의 사용에 대한 자료는 제한적입니다. 동물시험에서 생식발생독성이 관찰되었으며 사람에서의 잠재적인 위험은 알려지지 않았습니다. 이 약은 반드시 필요한 경우를 제외하고는 임신 중에 사용되어서는 안 됩니다.

2) 수유부
이 약이 유즙으로 분비되는지에 대한 임상자료가 없으므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단합니다.

3) 수태능
사람을 대상으로한 임상 자료는 없습니다.
동물의 수태능 시험에서 암컷의 경우 70 mg/kg(환자의 혈장 노출보다 5배 높은 용량) 투여군에서 착상 감소 및 착상 전 손실 증가가 관찰되었고 그 외 다른 영향은 관찰되지 않았습니다. 수컷에서는 수태능에 대한 영향이 관찰되지 않았습니다. 배태자 발생시험에서 모체에 독성을 나타내는 용량(환자의 혈장 노출 보다 5~10배 높은 용량)에서, 태자 체중감소, 배태자 생존률 감소 및 태자 변이 증가가 설치류와 토끼 모두에서 관찰되었습니다. 출생 전후 발생 및 모체기능 시험에서 모체에 독성을 나타내는 용량(환자의 혈장 노출 보다 4배 높은 용량)에서 태자의 사망률이 증가하였습니다.

8. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되지 않았으므로 이 약의 투여가 권장되지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여
고령자를 대상으로 한 1상 임상시험에서 고령자는 성인에 비해 AUC가 40~60%, Cmax는 25% 증가하였습니다. 연령과 관련된 신기능 감소가 있는 환자에서 약물노출이 증가하는 것으로 나타났습니다.
RE-LY 연구의 전체 시험대상자 중 82%는 65세 이상이었으며 40%는 75세 이상이었습니다. 모든 치료군에서 출혈의 위험은 고령일수록 증가하였습니다. 와파린과 비교한 임상시험에서 다비가트란에텍실레이트 150 mg 1일 2회 투여 시 와 같이 주요 출혈위험은 75세 이상의 환자에서 증가하는 것으로 관찰되었습니다. 다비가트란에텍실레이트는 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있으며 이 약물에 대한 독성반응의 위험은 신기능 손상환자에서 더 크게 나타날 수 있습니다. 고령자의 경우 신기능이 저하될 가능성이 높으므로 용량선택에 주의를 기울여야 하며 신기능을 모니터하는 것이 유용할 수 있습니다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
1상 임상시험에서 다비가트란에텍실레이트의 노출도는 신기능이 저하될수록 증가하는 것으로 관찰되었습니다. 중등도 신장애환자 (30 ≤ CrCL < 50 mL/min)에서 다비가트란에텍실레이트의 노출도는 신장애가 없는 환자보다 약 2.7배 높게 나타났습니다. 중증 신장애 환자 (CrCL < 30 mL/min)에서 다비가트란에텍실레이트의 노출도가 약 6배 높았고, 그 반감기는 약 2배 길었습니다.
RE-LY 시험에서의 CrCL 중앙값은 68.4 mL/min이었으며, 약 절반(45.8%)이 50 < CrCL < 80 mL/min이었습니다. 신장애가 없는 환자 (CrCL ≥80 mL/min)와 비교했을 때, 중등도 신장애 환자(30 ≤ CrCL ≤ 50 mL/min)는 투여 전과 투여 후의 다비가트란에텍실레이트의 혈장 농도가 각각 2.29배 및 1.81배 높았습니다.
RE-COVER 시험에서의 CrCL 중앙값은 100.4 mL/min이었으며, 21.7%가 경증의 신장애 환자(50 < CrCL < 80 mL/min)였고 4.5%가 중등도 신장애 환자(30 ≤ CrCL ≤ 50 mL/min)였습니다. 신장애가 없는 환자 (CrCL ≥80 mL/min)와 비교했을 때, 경증의 신장애 환자와 중등도 신장애 환자는 항정 상태에서 투여 전의 다비가트란에텍실레이트의 혈장 농도가 각각 1.8배 및 3.6배 높았습니다. RE-COVER II 임상시험에서도 유사한 CrCL 값이 관찰되었습니다.
RE-MEDY 및 RE-SONATE 시험에서의 CrCL 중앙값은 각각 99.0 mL/min, 99.7 mL/min이었으며 경증의 신장애 환자(50 < CrCL < 80 mL/min)는 각각 22.9%, 22.5%였으며 중등도 신장애 환자(30 ≤ CrCL ≤ 50 mL/min)는 4.1%, 4.8%였습니다.
심방세동이 없는 말기신질환(ESRD, end-stage renal disease) 환자에서 혈액투석을 했을 때 다비가트란에텍실레이트의 청소율에 대해 연구하였습니다. 4시간 동안 투석(투석액 유속 700 mL/min, 혈류 속도 200 mL/min 또는 350~390 mL/min)한 결과, 다비가트란에텍실레이트 농도의 50~60%가 제거되었습니다. 투석을 통해 제거된 약물의 양은 혈류 속도에 비례합니다. 혈장 농도가 감소함에 따라 다비가트란에텍실레이트의 항응고 활성도 감소하였고, PK/PD 상관 관계는 투석 절차에 영향을 받지 않았습니다.

11. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자를 대상으로 한 약동학 시험결과, 중등도 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 다비가트란에텍실레이트의 노출도는 정상인과 다르지 않았습니다.
간효소 상승(≥2 ULN)등의 활동성 간질환을 가진 환자 또는 A, B 또는 C형 간염환자는 치료적 확증 임상시험에서 제외되었습니다. 따라서 이러한 환자에서의 투여 경험이 없으므로 다비가트란에텍실레이트의 투여가 권장되지 않습니다.

12. 과량투여시의 처치
이 약의 권장용량을 초과하는 경우, 환자에서 출혈 위험이 증가합니다. 과량투여가 의심될 경우, 혈액응고시험이 출혈위험을 판단하는데 도움이 됩니다. 검정된 정량적 dTT 시험 또는 반복적인 dTT 측정으로 이 약의 특정 농도 도달시점 및 투석 등의 추가 검사가 시작된 시점의 예측이 가능합니다.
과도한 혈액응고는 이 약의 투여 중단을 필요로 할 수 있습니다. 출혈성 합병증이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중단하고 출혈의 근원을 조사합니다. 이 약은 주로 뇨를 통해 배설되므로 적절한 이뇨제 투여를 지속해야만 합니다. 단백결합률이 낮으므로 투석이 고려될 수 있으나, 임상적 경험이 매우 제한적입니다 (10. 신장애 환자에 대한 투여 항 참조). 임상적 상황에 따라, 의사의 판단 하에 수술적 지혈 및 혈량 대체 등의 적절한 보조요법을 시행해야 합니다.
이 약의 항응고 작용에 대한 신속한 역전이 필요한 상황에서는 이 약의 약력학적 효과를 상쇄하는 특이적 역전제(프락스바인드주사제(이다루시주맙))를 사용할 수 있습니다.
응고인자 농축물(활성화 또는 비활성화) 또는 재조합 Factor VIIa가 고려될 수 있습니다. 다비가트란에텍실레이트의 항응고 작용을 역전시키는 이러한 약물의 역할을 뒷받침하는 실험적 증거가 있으나 임상적 상황에서의 그 유용성 및 혈전색전증의 재발 위험의 가능성에 대한 자료는 제한적입니다. 혈액응고시험은 제시된 항응고 작용 역전 약물 투여 후 믿을 만한 시험일 수 있으며 이러한 시험결과를 해석할 때는 주의가 필요합니다. 혈소판감소증이 있거나, 장시간 작용하는 항혈소판 제제가 사용된 경우에는 혈소판 농축물 투여 또한 고려되어야 합니다. 의사의 판단에 따라 모든 대증요법이 사용될 수 있습니다.

13. 적용상의 주의
1) 이 약의 캡슐을 열면 출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 캡슐을 열면 안됩니다.
2) 이 약을 블리스터에서 꺼낼 때 다음 사항을 주의합니다.
   - 가) 블리스터 카드의 절취선을 따라 블리스터 한 개를 잘라냅니다.
   - 나) 뒷부분의 호일을 벗겨내고 캡슐을 꺼냅니다.
   - 다) 캡슐을 블리스터 호일 밖으로 밀어 꺼내면 안됩니다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 직사일광을 피하고 될 수 있는 한 습기가 적은 서늘한 곳에 보관합니다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보
시험약 다비듈캡슐150밀리그램(다비가트란에텍실레이트)주[(주)다산제약]과 대조약 프라닥사캡슐150밀리그램(다비가트란에텍실레이트메실산염)[한국베링거인겔하임(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1 캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 63명의 혈장 중 다비가트란에텍실레이트를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로서 약동학적으로 동등함을 입증하였습니다.

(total dabigatran)

구분		비교평가항목 AUC$_{0-tlast}$ (ng·hr/mL)	비교평가항목 C$_{max}$ (ng/mL)	참고평가항목 T$_{max}$ (hr)	참고평가항목 t$_{1/2}$ (hr)
대조약	프라닥사캡슐150밀리그램 [한국베링거인겔하임(주)]	943.71 ± 477.67	115.63 ± 62.05	2.00 (1.00~4.00)	8.48 ± 1.16
시험약	다비듈캡슐150밀리그램 (다비가트란에텍실레이트) [(주)다산제약]	951.89 ± 471.04	119.30 ± 61.84	2.00 (1.50~4.00)	8.51 ± 0.98
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8 ~ log1.25)		0.8706 ~1.1604	0.8723 ~ 1.2016	-	-

AUCt, Cmax, t1/2 : 평균값±표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n=63
AUClast : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

(Free dabigatran)

구분		비교평가항목 AUC$_{0-tlast}$ (ng·hr/mL)	비교평가항목 C$_{max}$ (ng/mL)	참고평가항목 T$_{max}$ (hr)	참고평가항목 t$_{1/2}$ (hr)
대조약	프라닥사캡슐150밀리그램 [한국베링거인겔하임(주)]	756.29 ± 382.12	90.62 ± 48.55	2.00 (1.5~4.00)	8.20 ± 1.18
시험약	다비듈캡슐150밀리그램 (다비가트란에텍실레이트) [(주)다산제약]	766.74 ± 377.61	94.49 ± 48.42	2.00 (1.5~4.00)	8.22 ± 1.00
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8 ~ log1.25)		0.8782 ~1.1636	0.8905 ~ 1.2142	-	-

AUCt, Cmax, t1/2 : 평균값±표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n=63
AUClast : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간
** 이 약은 (주)다산제약의 다비듈캡슐150밀리그램, 110밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 (주)다산제약 및 삼진제약㈜에 위탁제조하였습니다.

| 저장방법 : 실온(1~30℃)보관, 기밀용기, 습기를 피해 보관하십시오.

| 사용기한 : 제조일로부터 18개월

| 포장단위 : 다비닥사캡슐 110mg : 60캡슐(10캡슐/PTP(Al-Al) x 6), 다비닥사캡슐 150mg : 60캡슐(10캡슐/PTP(Al-Al) x 6)

※ 본 의약품은 KGMP(우수의약품제조 및 품질관리기준)적격업체에서 생산되어 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과 되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 어린 아이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
※ 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.co.kr) 나 전화(080-[illegible])에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 복약설명 및 기타 자세한 의약품정보는 [illegible](http://drug.[illegible]) 제품별 정보를 참조하세요. • 작성일자 : 2016. 11. 22.

| 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