

심방세동 관리를 위한 항응고제

에독스반

정 15mg 30mg 60mg

(에독스반베실산염수화물)

|               |  |
|---------------|--|
| <span></span> |  |
| <span></span> |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <div><div><b><span>[</span>치료약물의 분류<span>]</span></b>이 약 정 중</div><div> <div>에독스반정 15밀리그램</div> <div>유효성분<span> </span>: 에독스반베실산염수화물(별구).....19.823mg(에독스반으로서 15mg)</div> <div>참가제동물유래성분<span> </span>: 유당수화물(소, 우유)</div> <div>기타 참가제<span> </span>: 규화미결정셀룰로오스, 스테아르산아그네스, 오파드라이 20A630010, 주황색, 전호화탄분, 크로스보비든, 히드록시프로필셀룰로오스</div></div></div> |  |
| <div><div><b><span>[</span>에독스반정 30밀리그램</b></div> <div>유효성분<span> </span>: 에독스반베실산염수화물(별구).....30.645mg(에독스반으로서 30mg)</div> <div>참가제동물유래성분<span> </span>: 유당수화물(소, 우유)</div> <div>기타 참가제<span> </span>: 규화미결정셀룰로오스, 스테아르산아그네스, 오파드라이 20A460002, 분홍색, 전호화탄분, 크로스보비든, 히드록시프로필셀룰로오스</div></div>                                                     |  |
| <div><div><b><span>[</span>에독스반정 60밀리그램</b></div> <div>유효성분<span> </span>: 에독스반베실산염수화물(별구).....79.29mg(에독스반으로서 60mg)</div> <div>참가제동물유래성분<span> </span>: 유당수화물(소, 우유)</div> <div>기타 참가제<span> </span>: 규화미결정셀룰로오스, 스테아르산아그네스, 오파드라이 20A4620034, 노란색, 전호화탄분, 크로스보비든, 히드록시프로필셀룰로오스</div></div>                                                     |  |

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b><span>[</span>성상<span>]</span></b>      |
| 에독스반정15밀리그램 <span> </span> : 주황색의 원형 필름코팅정 |
| 에독스반정30밀리그램 <span> </span> : 분홍색의 원형 필름코팅정 |
| 에독스반정60밀리그램 <span> </span> : 노란색의 원형 필름코팅정 |

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b><span>[</span>효능·효과<span>]</span></b> |
| 1. 비편막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소     |
| 2. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료                  |
| 3. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><span>[</span>용법·용량<span>]</span></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 이 약은 식사와 상관없이 물과 함께 투여한다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 1. 성인 <div> <div>1) 비편막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 <ul style="list-style-type: none"><li>체중 60kg 이하<span> </span>: 이 약의 권장용량은 일 회 30mg이다.</li> <li>체중 60kg 초과<span> </span>: 이 약의 권장용량은 일 회 60mg이다.</li></ul></div> <div>다만 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 일 회 30mg이다. <ul style="list-style-type: none"><li>-중등증 ~ 중증의 신장애 (5 ≤ CrCL ≤ 50ml/min)</li> <li>-P-gp 저해제(사이클로스포린, 드레나토론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용</li></ul></div> <div>출혈 위험성이 높은 고령자의 경우 연령 및 상태에 따라 일 회 15mg으로 투여할 수 있다.(사용상의 주의사항) 고령자에 대한 투여 항 참조)</div> <div>2) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 <ul style="list-style-type: none"><li>최소 일간의 비강구 항응고제 사용 후 이 약을 투여한다.</li> <li>체중 60kg 이하<span> </span>: 이 약의 권장용량은 일 회 30mg이다.</li> <li>체중 60kg 초과<span> </span>: 이 약의 권장용량은 일 회 60mg이다.</li></ul></div> <div>다만 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 일 회 30mg이다. <ul style="list-style-type: none"><li>-중등증 ~ 중증의 신장애 (5 ≤ CrCL ≤ 50ml/min)</li> <li>-P-gp 저해제(사이클로스포린, 드레나토론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용</li></ul></div></div> |
| 2. 약물의 전환                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 21 다른 약물에서 이 약으로의 전환 <div> <div>1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환<span> </span>: 비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.5 이하일 때 이 약 투여를 시작한다.</div> <div>2) 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 라베록사빈, 아파사반)에서 이 약으로의 전환<span> </span>: 경구용 항응고제 치료를 중단하고, 경구용 응고제와의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.</div> <div>3) 비강구 항응고제에서 이 약으로의 전환 <ul style="list-style-type: none"><li>1) 제논지방 해매린(LMMH)<span> </span>: LMMH 투여를 중단하고, LMMH의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.</li> <li>2) 미분획 해매린(LUH)<span> </span>: LUH 정맥 내 정맥투여를 중단하고, 4시간 후에 이 약 투여를 시작한다.</li></ul></div></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 22 이 약에서 다른 약물로의 전환 <div> <div>1) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환 <ul style="list-style-type: none"><li>이 약에서 비타민 K 길항제로 전환하는 동안 부적절한 항응고기 일할 수 있다. 다음 항응고제로 전환하는 동안에는 적절한 항응고 효과가 지속되도록 유지되어야 한다.</li> <li>1) 강구적 선택<span> </span>: 이 약 60mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약물 일 회 30mg 투여한다. 이 약 30mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약물 일 회 15mg 투여한다.</li> <li>병용투여 기간의 첫 일에는 최소 3회 이상 INR을 측정할 것이 권장되며 이때, 이 약이 INR 측정에 미치는 영향을 최소화하기 위해 이 약 투여 전에 측정해야 한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 이 약 투여를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다.</li> <li>2) 비강구적 선택<span> </span>: 이 약 투여를 중단하고 이 약의 다음 투여 시점에 비강구 항응고제와 비타민 K 길항제를 투여한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 비강구 항응고제를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다.</li></ul></div> <div>2) 이 약에서 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제로의 전환 <ul style="list-style-type: none"><li>이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 경구용 항응고제 투여를 시작한다.</li></ul></div> <div>3) 이 약에서 비강구 항응고제로의 전환 <ul style="list-style-type: none"><li>이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 비강구 항응고제 투여를 시작한다.</li></ul></div></div>                              |

|                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><span>[</span>3단계 환자<span>]</span></b>                                                                                                                               |
| 중증의 신장애 환자(50 <span> </span> ( CrCL ≤ 80ml/min)에서 이 약의 용조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 신장애 환자(15 ≤ CrCL ≤ 50ml/min)에서 이 약의 권장용량은 일 회 30mg이다.                                    |
| 비편막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소를 위해 크레아티닌 청소율이 15 ≤ CrCL <span> </span> ( 30ml/min)인 출혈 위험성이 높은 고령자의 경우 연령 및 상태에 따라 일 회 15mg 투여를 고려해야 한다.(사용상의 주의사항) 고령자에 대한 투여 항 참조) |
| <b><span>[</span>4. 이 약의 복용을 잊었을 경우<span>]</span></b>                                                                                                                   |
| 이 약의 복용을 잊었을 경우에는 당일 즉시 이 약을 복용해야 하며 그 다음날에는 권장되는 용법·용량에 따라 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 일 권장용량의 두 배로 복용해서는 안된다.                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><span>[</span>사용상의 주의사항<span>]</span></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 1. 경고 <div> <div>1) 이 약은 출혈의 위험을 증가시켜 장막으로 치명적인 심각한 출혈을 일으킬 수 있다. 따라서 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약은 출혈 위험이 증가된 상태에서는 주의하여 사용해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 출혈은 어느 부위에서든 발생할 수 있다. 환자를 알 수 없는 헤모글로빈 및/또는 헤마토크릿의 감소 또는 혈압의 하강 시에는 출혈 부위에 대한 조사가 필요하다.</div> <div>2) 중대한 출혈이 발생한 때에는 이 약의 투여를 중단하고 출혈부위를 신속하게 조치하여야 한다.</div> <div>3) 출혈 위험성이 높은 환자의 경우, 이 약 투여를 시작한 후 출혈 및 빈혈의 징후 및 증상을 면밀하게 관찰해야 한다.</div></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. <div> <div>1) 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자</div> <div>2) 임상적으로 유의한 혈장 환자</div> <div>3) 말기신질환 환자(CrCL<span> </span>( 15mL/min) 및 신장 투석 환자</div> <div>4) 할혈응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험과 관련된 기질한 환자</div> <div>5) 중증 간장애 환자</div> <div>6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자 <ul style="list-style-type: none"><li>① 최근의 위장관 대장 병력</li> <li>② 출혈 위험이 높은 양성 종양(neoplasm)</li> <li>③ 최근의 뇌 뇌는 척수 손상</li> <li>④ 최근의 뇌 척수 또는 안과 수술 병력</li> <li>⑤ 최근의 두개 내 또는 뇌내 출혈 병력</li></ul></div> <div>⑥ 식도정맥류/기거나 외상도 병</div> <div>⑦ 동맥막/정(arteriovenous malformations)</div> <div>⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)</div> <div>⑨ 척수나 또는 뇌내 혈관 이상</div> <div>기타 다른 항응고제와의 병용치료, 미분획 해매린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 해매린(에나베린, 엘레파린 등), 해매린 유도체(에나파리나스 등), 경구용 항응고제(와파린, 다비가트란, 라베록사빈, 아파사반 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우, 단, 이 약과 서로 전환하는 경우나 미분획 해매린(LUH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(open central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우는 제외함</div> <div>8) 조절되지 않는 중증의 고혈압 환자</div> <div>9) 중등증 ~ 중증의 심모반혈관증 환자</div> <div>10) 할혈전적으로 불안정하거나 혈전용해술 또는 폐동맥색전제기술을 받아야 하는 폐색전증 환자</div> <div>11) 알약 및 수은</div> <div>12) 이 약을 유용성을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.</div></div> |
| 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 <div> <div>1) 아세틸살리실산(ASA), 항혈소판제, 항혈전제, 섬유소 용해제, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지혈에 영향을 미치는 약물과 이 약을 병용하는 환자</div> <div>2) P-gp 유도제와 이 약을 병용하는 환자</div> <div>3) 경증 ~ 중등증의 간장애 환자</div> <div>4) 간효소 상승 환자(ALT/AST)<span> </span>2 x ULN) 또는 총 빌리루빈 ≥ 1.5 x ULN인 환자</div> <div>5) 크레아티닌 청소율이 높은 비편막성 심방세동 환자</div> <div>6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험이 증가한 환자<span> </span>: 선택적 또는 후천적 응고 장애, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 최근의 생검 또는 주요 외상, 세균성 심부패원, 식도염 위험 또는 위산도 역류</div> <div>7) 외과적 사망 위험이 높은 환자 및 할혈전증에 대한 신장 위험 인자를 가진 환자</div> <div>8) 항인지질중추근화 환자<span> </span>: 이 약을 포함한 DOAC 제제(Direct acting Oral Anticoagulants, DOACs)는 항인지질중추근을 조단백은 혈전증의 이력이 있는 환자에게는 사용이 권장되지 않는다. 특히, 3회 이상의 항인지질혈중추루무스 항응고제, 항디코아린과 함께 및 anti-beta-2-glycoprotein I 항체에 모두 양성을 나타낸 환자의 경우, DOAC 제제로 치료 시 비타민 K 길항제 치료에 비해 재발성 출혈 발생률이 증가할 수 있다.</div></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><span>[</span>아사반용<span>]</span></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 1) 안전성 결과 요약 <span> </span> : 에독스반에 대한 안전성은 3년 3상 임상시험에서 평가되었다. 비편막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서는 2X연동, 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험에서는 8.22%만이 포함되었다. <div> <div>에독스반60mg/30mg으로의 강량 포합에 대한 평균 노출 기간은 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험7.02연에서 2.5년, Hokusai-VTE 임상시험4.17연에서 2.5일이었다.</div> <div>ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 에독스반 60mg/30mg으로의 강량 포합을 투여한 환자 중 2,255명(32.2%)이 이상반응을 경험하였고 Hokusai-VTE 임상시험에서는 1,249명(30.3%)이 이상반응을 경험하였다.</div> <div>2연의 임상시험 모두에서 에독스반 60mg 투여 시 발생한 출혈과 관련된 가장 흔한 이상반응은 피부 연조직 출혈(최대 15.9%), 비출혈(최대 4.7%)이었다와 Hokusai-VTE 임상시험에서는 질출혈(30.9%)이 가장 흔하게 발생하였다.</div> <div>에독스반의 흔한 이상반응은 빈혈, 발진 및 27기는 감시 이상이었다.</div></div> |
| 2) 이상반응 목록 <span> </span> : 아래 표는 2연의 3상 임상시험(비편막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험 및 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험에서 보고된 이상반응을 나열한다. 모든 이상반응은 각 발현부위(SOC)별로 발현빈도)가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다. 매우 흔하게는 ≥1/10, 흔하게는 ≥1/100 ~ <1/10, 흔하지 않게는 ≥1/1,000 ~ <1/100, 매우 드물게는 <1/1,000, 알 수 없음/사상 가능한 자료로부터 추정함).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| 기관계 (System Organ Class) | 빈도  |
|--------------------------|-----|
| 빈혈                       | 흔하게 |
| 혈액 및 림프계 이상              |     |
| 빈혈                       | 흔하게 |

| 혈소판 감소증               | 흔하지 않게 |
|-----------------------|--------|
| 면역계 이상                |        |
| 과민증                   | 흔하지 않게 |
| 아나필락시스 반응             | 드물게    |
| 알레르기성 부종              | 드물게    |
| 신경계이상                 |        |
| 어지러움                  | 흔하게    |
| 두통                    | 흔하게    |
| 두개내 출혈                | 흔하지 않게 |
| 지주막하출혈                | 드물게    |
| 눈이상                   |        |
| 결막/공막 출혈              | 흔하지 않게 |
| 안구내 출혈                | 흔하지 않게 |
| 심장 이상                 |        |
| 심장막 출혈                | 드물게    |
| 혈관 이상                 |        |
| 가타 출혈                 | 흔하지 않게 |
| 호흡기, 흉부 및 종격동 이상      |        |
| 비출혈                   | 흔하게    |
| 개혈                    | 흔하지 않게 |
| 소화기계 이상               |        |
| 부통                    | 흔하게    |
| 하부 위장관 출혈             | 흔하게    |
| 상부 위장관 출혈             | 흔하게    |
| 구강/인두 출혈              | 흔하게    |
| 구역                    | 흔하게    |
| 복막위 출혈                | 드물게    |
| 간담도계 이상               |        |
| 혈중 빌리루빈 증가            | 흔하게    |
| 감마-글루타밀트랜스페라제 증가      | 흔하게    |
| 혈중 알파리 포스파타제 증가       | 흔하지 않게 |
| 트랜스아미나제 증가            | 흔하지 않게 |
| 아스포타스테이트 아마노트랜스페라제 증가 | 흔하지 않게 |
| 피부 및 피하 조직 이상         |        |
| 피부 연조직 출혈             | 흔하게    |
| 발진                    | 흔하게    |
| 가려움증                  | 흔하게    |
| 두드러기                  | 흔하지 않게 |
| 근골격계 및 결합조직 이상        |        |
| 근육내 출혈 (구획증후군 아님)     | 드물게    |
| 연골내 출혈                | 드물게    |
| 신장 및 비뇨기계 이상          |        |
| 육안적 혈뇨/오도 출혈          | 흔하게    |
| 항응고제 관련 신장병증          | 알 수 없음 |
| 생식계 및 유행 이상           |        |
| 질 출혈*                 | 흔하게    |
| 전신 및 투여 부위 상태         |        |
| 천자 부위 출혈              | 흔하게    |
| 검사                    |        |
| 간 기능 검사 이상            | 흔하게    |
| 손상, 중독 및 시술상의 합병증     |        |
| 수술 부위 출혈              | 흔하지 않게 |
| 경막하 출혈                | 드물게    |
| 시술시 출혈                | 드물게    |

\* 이상반응 보고율은 임상시험에 참여한 여성 시판대상제들에서 발생한 비율을 근거로 한다. 질 출혈은 50세 미만 여성에서는 흔하게 보고된 반면, 50세 이상 여성에서는 흔하지 않았다.

3. 출혈·임상시험에서 장기간 투여 시 에독스반 투여군에 비타민 K 길항제 투여군에 비해 첨가출혈에 비출혈, 위장관계 비노출성 위 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 출혈 합병증은 심해지거나 연장될 수 있다. 출혈성 합병증은 하위함, 청혈, 어지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡관련 및 설명되지 않는 스코르 나타날 수 있다.

이 약 투여 후 구혈증후군 및 관련증후군 인턴 산발되는 항응고제 관련 신장병증과 같이 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 합병증이 보고되었다. 따라서 항응고제를 사용하는 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성을 고려해야 한다.

4. 간질성 폐질환 : 기침 또는 폐포출혈이 때때로 동반되는 간질성 폐질환이 나타날 수 있다. 에독스반 투여 시 임상증상(산혈, 호흡관련, 기침, 발열 및 비정상 흉부음의 유무)을 충분히 관찰하고 필요 시 흉부 X선 검사, 흉부 CT 검사 등의 검사를 행한다. 감시 결과 간질성 폐질환이 의심되는 경우에는 즉시 이 약 투여를 중지하고 스테로이드 치료 등의 적절한 처치를 실시한다.

5. 국내 약역연구 결과에서 이 약을 복용한 여성환자에서 중증지주막출혈 위험 증가가 관찰되었으며, 50세 미만 여성에서 그 위험이 증가되었다.

##### 5. 일반적 주의

- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/재발 위험 감소를 위한 치료 기간은 출혈 위험 대비 치료의 유익성을 면밀하게 평가한 후 환자마다 개별화되어야 한다. 단기간 치료(최소 3개월)는 일시적인 위험 요소에, 최근의 수술 병력, 외상, 부종 상태에 관계하여 하려 장기간 치료는 영구적인 위험 요소 또는 특별한 심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증에 관계하여 한다.
- 크레아티닌 청소율이 높은 비편막성 심방세동 환자에서 에독스반은 INR이 잘 관리된 와파린에 비해 유효성이 감소되는 경향을 보였다.4. 전문가용 정보 중 3 임상시험 정보 ① ENGAGE-AF-TIMI 연구 및 ③ E34 연구 항 참조) 따라서 이러한 환자들의 경우 2연의 혈전 색전성 위험 및 출혈 위험을 면밀하게 평가한 후 사용해야 한다.
- 말기신질환 환자(CrCL ( 15mL/min)에게 이 약이 투여되는 것을 막고 크레아티닌 청소율이 높은 환자에서는 이 약 투여 여부를 결정하기 위해 모든 환자들은 이 약 투여 전 크레아티닌 청소를 계산을 통해 신기능을 검사해야 한다. 또한 이 약 투여 중에 신기능이 감소하거나 악화될 것으로 의심되는 특정 임상 상황 (예, 혈압 저하, 탈수, 특정 약물의 병용투여 등)에서도 신기능을 검사해야 한다.
- 이 약 투여 전 27기는 감사를 실시해야 한다. 또한 2년 이상 이 약을 투여하는 환자들의 경우 주기적인 27기는 모니터링이 권장된다.
- 이 약을 투여 중인 환자가 수술 또는 침습적 절차를 받는 경우 출혈위험을 줄이기 위해 가능한 빨리 이 약 투여를 중단해야 하며 급격히면 수술 또는 침습적 절차를 하기 최소 24시간 전에 이 약 투여를 중단해야 한다. 수술 또는 침습적 절차의 일주일 이 약 마지막 투여 후 24시간 이후로 안정하지 못하는 출혈 위험의 증가와 중재적 시술의 2급성을 고려하여 판단해야 한다.
- 수술 또는 침습적 절차 후 적절한 지혈 성상이 확보되지 바로 이 약을 재투여해야 한다. 수술을 받는 동안 또는 수술 후에 경구 투여가 어려운 환자의 경우, 항응고제제를 투여한 후 이 약으로의 전환을 고려할 수 있다.
- 이 약과 비강구 항응고제를 동시에 투여해서는 안된다.
- 중추 신경 기하위척수/경막의 마취 또는 척수/경막의 전자를 시행 중인 환자에게 혈전색전병증 예방을 위해 항혈전제 투여 시 장기간 또는 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경의와 또는 척수 혈종이 발생할 위험이 있다. 이런 위험은 수술 후에 유착-경막외마비의 사용 또는 지혈에 영향을 주는 약물과 병용 투여 시 증가할 수 있다. 유착-경막외/경막내 카테터는 이 약 마지막 투여 후 적어도 2시간 내에 제거해야 하는 것이다. 카테터 제거 후 적어도 24시간 내에 이 약의 다음번 투여를 해서는 안된다. 이 위험은 외상성 또는 반복적인 경막외 또는 척수 천공 천공에 의해 증가될 수 있다. 환자들에서 신경학적 손상(다리의 저림 또는 소아, 장 또는 방광)이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 만약 신경학적 위험이 발견되면, 신속한 진단 및 치료가 필요하다. 중추 신경 시술에 앞서 의사는 항응고제를 투여 중인 환자 또는 혈전예방 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 위험성 대비 잠재적인 유익성에 대해 고려해야 한다.
- 비편막성 심방세동 환자에서 적절한 대제 항응고 요법 없이 이 약을 중단할 경우 허혈성 사건 발생의 위험이 증가한다. 이 약을 병리적인 출혈 위험 또는 치료 중과가 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
- 알을 동반한 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성, 유효성은 확인되지 않았다.
- 이 약의 약리적 작용기전으로 인하여 모든 조직 또는 장/폐에 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 잠재출혈 또는 현상출혈의 위험 증가가 나타날 수 있다. 그 징후, 증상 및 중증도(치명적인 결과 포함)는 출혈 및 빈혈이 발생하는 부위와 정도 또는 빈위에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 이 약 투여 시 적절한 임상적 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿의 임상실적 감사를 통해 잠재출혈 유무를 평가하는 것이 바람직하다.
- 이 약 투여 중 출혈 합병증이 발생한 경우, 이 약 투여를 적절히 중단해야 한다. 출혈에 대한 관리는 부위 및 중증도에 따라 개별적으로 해야 한다. 필요에 따라 기계적 압박에, 중증의 비출혈, 출혈 조절 시술을 이용한 외과적 지혈, 제맥학, 혈역학적 지지요법, 혈액교환관련된 빈혈 또는 응고병증에 따라 농축 정혈구 또는 신선 동혈 혈장 및 혈소판과 같은 적절한 대증요법을 사용할 수 있다.

수혈 또는 지혈과 같은 방법으로 조절할 수 없는 생명을 위협하는 출혈의 경우, 4-factor 프로트롬빈 복합 농축물(PCC) 50 IU/kg을 정맥 주입한 후 30분에 이 약의 작용이 역전되었다.

재조혈 Factor Vlla (r-Vlla)의 사용이 고려될 수 있으나 이 약을 투여한 환자에서의 임상적 사용경험은 제한적이다.

프로트롬빈화시험 및 비타민인 는 이 약의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여 중인 환자에게 항응응소응해제제(리나시나, 아비노프르산)를 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 중인 환자에서 전신적 지혈제 디스모프라신, 이프르타리신을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다. 이 약은 혈장전백결합물이 높기 때문에 투약이 될 것으로 예상되지 않는다.

13) 이 약은 일반적으로 임상적인 항응고제 모니터링을 필요로 하지 않는다. 그러나 과량 투여나 응급 수술과 같은 예외적인 경우에는 anti-Factor Xa 평량분석을 통해 항응고 효력을 평가하는 것이 임상적 결정을 내리는 데 도움이 될 수 있다.

14) 이 약은 온전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미하다.

15) 심혈동중환이 필요한 환자의 경우 이 약의 투여를 시작하거나 계속 투여할 수 있다. 이전에 항응고제로 치료받지 않은 환자에서 트랜세소파질 초음파 심장진단도(TTE, Transesophageal echocardiogram)로 유도된 심혈동전환 시술의 경우, 적절한 항응고 작용을 위해 적어도 심혈동전환 24시간 전 이 약으로의 치료를 시작해야 한다. 치료 당일 이 약을 투여한 후 24시간 이내에 심혈동전환을 실시해야 한다.

심혈동전환 전이 이 약이 처방된 환자에게 투여되었는지 확인해야 한다. 이 약의 투약의 시작 및 투약 기간은 심혈동전환을 받는 환자를 위한 항응고 요법에 대한 기교요법을 참고해야 한다.

16) 인공심판막을 가진 환자에 대한 안전성, 유효성이 확인되어 있지 않다. 따라서 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

##### 6. 상호작용

1) P-gp 저해제 : 에독스반은 소염 전달체(eflux transporter)인 P-gp의 기질이다. 약동학적 시험에서 에독스반과 P-gp 저해제(사이클로스포린, 드레나토론, 에리트로마이신, 케토코나졸, 퀴나딘, 또는 베리타밀)를 병용 투여한 결과, 이 약의 혈장 농도가 증가하였다.

–사이클로스포린 : 에독스반 60mg과 사이클로스포린 500mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독스반의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 73% 및 74%씩 증가하였다.

–드레나토론 : 드레나토론 400mg을 일 회 2회 일간 병용 투여하고 투여 9일째에 에독스반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독스반의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 68% 및 48%씩 증가하였다.

–에리트로마이신 : 에리트로마이신 500mg을 일 회 2회 일간 반복 투여하고 투여 7일째에 에독스반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독스반의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 68% 및 68%씩 증가하였다.

–케토코나졸 : 케토코나졸 400mg을 일 회 2회 일간 반복 투여하고 투여 4일째에 에독스반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독스반의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 87% 및 88%씩 증가하였다.

–퀴나딘 : 퀴나딘 300mg을 투여 일때 및 투여 29일째 및 32일째에는 일 회 3회 투여하고 투여 32일째에 에독스반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 24시간 후 에독스반의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 74% 및 88%씩 증가하였다. 에독스반은 퀴나딘의 AUC 및 C<sub>max</sub>에 영향을 미치지 않았다.

–베리타밀 : 베리타밀 240mg을 일 회 1회 동안 반복투여하고 투여 10일째에 에독스반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독스반의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 약 53%씩 증가하였다. 에독스반에 의해 베리타밀의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 8% 및 14%씩 감소하였다.

–이미오딘 : 에독스반 60mg 일 회 투여와 이미오딘 400mg 일 회 투여를 병용한 결과, 에독스반의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 40% 및 68%씩 증가하였다. 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 2주되었다. 비편막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 이미오딘을 병용 투여한 환자화 그렇지 않은 환자의 안전성 및 유효성의 결과는 유사하였다.

–H-V 단백질분해소 저해제제를 포함한 다른 P-gp 저해제와 에독스반의 병용 투여에 대해서는 연구된 바 없다.

2) P-gp 유도제 : 에독스반과 P-gp 유도제인 리탐프렌을 병용 투여한 결과, 에독스반의 평균 AUC 및 반감기는 감소하였고 이에 따라 약역학적 효과도 감소할 가능성이 있다. 에독스반을 다른 P-gp 유도제에 페니토인, 카르바마제핀, 페니바비탈 또는 세이토 존스 유티와 병용 투여할 경우 에독스반의 혈장 농도가 감소할 수 있다.

3) P-gp 기질

–미국산 : 에독스반 60mg을 일 회 14일간 반복 투여하면서 투여 9일째와 92일째에는 미국산의 일 회 2회, 1회 0.25mg을 병용 투여하고 투여 10일째부터 14일째에는 미국산의 일 회 1회 0.25mg 병용 투여한 결과, 에독스반의 C<sub>max</sub>는 17% 증가하였고 정상상태에서의 AUC 또는 신장청소율은 유의한 변화가 없었다. 에독스반에 의해 미국산의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 7% 및 28%씩 증가하였다. 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 2주되었다.

4) 항혈소판제 및 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)

–아세틸살리실산(ASA) : 에독스반과 ASA(100mg 또는 325mg) 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 에독스반과 고용량의 ASA(325mg)를 병용 투여한 결과, 정상상태에서 에독스반의 C<sub>max</sub> 및 AUC가 각각 35% 및 32%씩 증가하였다. 만성적인 고용량의 아세틸살리실산(ASA, 325mg)과 에독스반의 병용 투여는 권장되지 않는다. 에독스반과 ASA, 100mg 이상을 병용하는 경우에는 의학적 감독 하에야만 투여해야 한다.

임상시험에서 에독스반과 ASA(저용량≤100mg/day), 기타 항혈소판제 및 타노노리과제와 약물의 병용 투여가 허용되었고 병용 투여하지 않은 경우에 비해 주요 출혈이 (약 2배 이상 증가)하였으나 이는 에독스반 투여군과 와파린 투여군에서 유사한 수준으로 발생하였다.

–항혈소판제 : ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 에독스반과 타이노리과제에 의혈에, 플로피도마이드 단일요법의 병용 투여가 허용되었으며 그 결과, 와파린에 비해 이 약의 출혈 위험은 낮았으나 임상적으로 유의한 출혈은 증가하였다.

–비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 에독스반과 나프록센 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 나프록센은 에독스반의 C<sub>max</sub> 및 AUC에 영향을 미치지 않았다. 임상시험에서 에독스반과 NSAIDs를 병용 투여한 경우 임상적으로 유의한 출혈이 증가하였다. 에독스반과 만성적인 NSAIDs의 병용 투여는 권장되지 않는다.

5) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) : 다른 항응고제와 마찬가지로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)의 혈소판에 대한 영향으로 인하여, 에독스반과 병용 투여 시 출혈 위험이 증가될 수도 있다.

##### 7. 알약 및 수유, 기밀여부에 대한 투여

1) 알약 : 알약에서의 안전성 및 유효성은 확인되지 않았으며 동물시험에서 에독스반의 생식독성이 관찰되었다. 에독스반의 잠재적인 생식독성 출혈에 대한 노안성 위험, 동물시험에서 나타난 태반 손상을 고려하여 이 약을 임부에게

