전문의약품

라이트에독사반정 60밀리그램, 30밀리그램, 15밀리그램

(에독사반베실산염수화물)

○ **라이트에독사반정60밀리그램(에독사반베실산염수화물)**

【원료약품 및 분량】 이 약1정(416mg) 중

- 유효성분 : 에독사반베실산염수화물(별규) ····· 79.29mg (에독사반으로서 60mg)
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이20A620034 노란색, 전호화전분, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

○ **라이트에독사반정30밀리그램(에독사반베실산염수화물)**

【원료약품 및 분량】 이 약1정(208mg) 중

- 유효성분 : 에독사반베실산염수화물(별규) ····· 39.645mg (에독사반으로서 30mg)
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이20A640022 분홍색, 전호화전분, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

○ **라이트에독사반정15밀리그램(에독사반베실산염수화물)**

【원료약품 및 분량】 이 약1정(104mg) 중

- 유효성분 : 에독사반베실산염수화물(별규) ····· 19.823mg (에독사반으로서 15mg)
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이20A630010 주황색, 전호화전분, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】

라이트에독사반정60밀리그램(에독사반베실산염수화물) : 노란색 원형의 필름코팅정

라이트에독사반정30밀리그램(에독사반베실산염수화물) : 분홍색의 원형 필름코팅정

라이트에독사반정15밀리그램(에독사반베실산염수화물) : 주황색의 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】

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】

이 약은 식사와 상관없이 물과 함께 투여한다.

1. 성인

1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소
   - 체중 60kg 이하 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.
   - 체중 60kg 초과 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다.

   다만, 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.
   ▶ 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)
   ▶ P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용

   출혈 위험성이 높은 고령자의 경우 연령 및 상태에 따라 1일 1회 15mg으로 투여할 수 있다.
   (사용상의 주의사항'9. 고령자에 대한 투여'항 참조)
2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
   최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약을 투여한다.
   - 체중 60kg 이하 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.
   - 체중 60kg 초과 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다.

   다만, 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.
   ▶ 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)
   ▶ P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용

2. 약물의 전환

2.1 다른 약물에서 이 약으로의 전환

1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
   비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.5 이하일 때 이 약 투여를 시작한다.
2) 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반)에서 이 약으로의 전환
   경구용 항응고제 치료를 중단하고, 경구용 항응고제의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.
3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환
   (1) 저분자량 헤파린(LMWH)
   LMWH 투여를 중단하고, LMWH의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.
   (2) 미분획 헤파린(UFH)
   UFH 정맥 내 점적투여를 중단하고, 4시간 후에 이 약 투여를 시작한다.

2.2 이 약에서 다른 약물로의 전환

1) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환
   이 약에서 비타민 K 길항제로 전환하는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 전환하는 동안에는 적절한 항응고 효과가 지속적으로 유지되어야 한다.
   (1) 경구적 선택
   이 약 60mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 30mg 투여한다.
   이 약 30mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 15 mg 투여한다.
   병용투여 기간의 첫 14일에는 최소 3회 이상 INR을 측정할 것이 권장되며 이 때, 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.
   (2) 비경구적 선택
   이 약 투여를 중단하고 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제와 비타민 K 길항제를 투여한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 비경구 항응고제를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다.
2) 이 약에서 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반)로의 전환
   이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 경구용 항응고제 투여를 시작한다.
3) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
   이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제 투여를 시작한다.

3. 신장애 환자

경증의 신장애 환자(50 < CrCL ≤ 80mL/min)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 신장애 환자(15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.

비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸증 및 전신색전증의 위험 감소를 위해 크레아티닌 청소율이 15 ≤ CrCL < 30mL/min인 출혈 위험성이 높은 고령자의 경우 연령 및 상태에 따라 1일 1회 15mg 투여를 고려해야 한다(사용상의 주의사항'9. 고령자에 대한 투여'항 참조).

4. 이 약의 복용을 잊었을 경우

이 약의 복용을 잊었을 경우에는 당일 즉시 이 약을 복용해야 하며 그 다음날에는 권장되는 용법 · 용량에 따라 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 1일 권장용량의 두 배로 복용해서는 안된다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 이 약은 출혈의 위험을 증가시켜 잠재적으로 치명적인 심각한 출혈을 일으킬 수 있다. 따라서 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약은 출혈 위험이 증가된 상태에서는 주의하여 사용하여야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 출혈은 어느 부위에서든 발생할 수 있다. 원인을 알 수 없는 헤모글로빈 및/또는 헤마토크릿의 감소 또는 혈압의 하강 시에는 출혈 부위에 대한 조사가 필요하다.
2) 중대한 출혈이 발생한 때에는 이 약의 투여를 중단하고 출혈부위를 신속하게 조사하여야 한다.
3) 출혈 위험성이 높은 환자들의 경우, 이 약 투여를 시작한 후에 출혈 및 빈혈의 징후 및 증상을 면밀하게 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임상적으로 유의한 출혈 환자
3) 말기신질환 환자(CrCL < 15 mL/min) 및 신장 투석 환자
4) 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
5) 중증 간장애 환자
6) 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
7) 다른 항응고제와의 병용치료: 미분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(에녹사파린, 달테파린 등), 헤파린 유도체(폰다파리눅스 등), 경구용 항응고제(와파린, 다비가트란, 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 제외함
8) 조절되지 않는 중증의 고혈압 환자
9) 중등증 ~ 중증의 승모판협착증 환자
10) 혈역학적으로 불안정하거나 혈전용해술 또는 폐동맥색전제거술을 받아야 하는 폐색전증 환자
11) 임부 및 수유부
12) 이 약은 유당을 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

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
2) P-gp 유도제와 이 약을 병용하는 환자
3) 경증 ~ 중등증의 간장애 환자
4) 간효소 상승 환자(ALT/AST 〉 2 x ULN) 또는 총 빌리루빈 ≥ 1.5 x ULN인 환자
5) 크레아티닌 청소율이 높은 비판막성 심방세동 환자
6) 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
7) 외과적 사망 위험이 높은 환자 및 혈전색전증에 대한 내인성 위험 인자를 가진 환자
8) 항인지질증후군 환자: 이 약을 포함한 DOAC 제제(Direct acting Oral Anticoagulants, DOACs)는 항인지질증후군을 진단받은 혈전증의 이력이 있는 환자에게는 사용이 권장되지 않는다. 특히 3개의 항인지질항체(루푸스 항응고제, 항카디오리핀 항체 및 anti-beta-2-glycoprotein I 항체)에 모두 양성을 나타내 환자의 경우, DOAC 제제로 치료 시 비타민 K 길항제 치료에 비해 재발성 혈전증 발생률이 증가할 수 있다.

4. 이상반응

1) 안전성 결과 요약
   에독사반에 대한 안전성은 2편의 3상 임상시험에서 평가되었다. 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서는 21,105명, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험에서는 8,292명이 포함되었다.
   에독사반60mg(30mg으로의 감량 포함)에 대한 평균 노출 기간은 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험(7,012명)에서 2.5년, Hokusai-VTE 임상시험(4,118명)에서 251일이었다.
   ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 에독사반 60mg(30mg으로의 감량 포함)을 투여한 환자 중 2,256명(32.2%)이 이상반응을 경험하였고 Hokusai-VTE 임상시험에서는 1,249명(30.3%)이 이상반응을 경험하였다.
   2편의 임상시험 모두에서 에독사반 60mg 투여 시 발생한 출혈과 관련된 가장 흔한 이상반응은 피부 연조직 출혈(최대 5.9%), 비출혈(최대 4.7%)이었으며 Hokusai-VTE 임상시험에서는 질출혈(9.0%)이 가장 흔하게 발생하였다.
   에독사반의 흔한 이상반응은 빈혈, 발진 및 간기능 검사 이상이었다.
2) 이상반응 목록
   아래 표는 2편의 3상 임상시험(비판막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험 및 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험)에서 보고된 이상반응을 나타낸다. 모든 이상반응은 각 발현부위 (SOC) 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다: 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 추정불가).

기관계 (System Organ Class)	빈도
혈액 및 림프계 이상	
빈혈	흔하게
혈소판 감소증	흔하지 않게
면역계 이상	
과민증	흔하지 않게
아나필락시스 반응	드물게
알레르기성 부종	드물게
신경계 이상	
어지러움	흔하게
두통	흔하게
두개내 출혈	흔하지 않게
지주막하출혈	드물게
눈 이상	
결막/공막 출혈	흔하지 않게
안구내 출혈	흔하지 않게
심장 이상	
심장막 출혈	드물게
혈관 이상	
기타 출혈	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	
비출혈	흔하게
객혈	흔하지 않게
소화기계 이상	
복통	흔하게
하부 위장관 출혈	흔하게
상부 위장관 출혈	흔하게
구강/인두 출혈	흔하게
구역	흔하게
복막뒤 출혈	드물게
간담도계 이상	
혈중 빌리루빈 증가	흔하게
감마-글루타밀트랜스페라제 증가	흔하게
혈중 알카린 포스파타제 증가	흔하지 않게
트랜스아미나제 증가	흔하지 않게
아스파르테이트 아미노트랜스페라제 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/요도 출혈	흔하게
항응고제 관련 신장병증	알 수 없음
생식계 및 유방 이상	
질 출혈*	흔하게
전신 및 투여 부위 상태	
천자 부위 출혈	흔하게
검사	
간 기능 검사 이상	흔하게
손상, 중독 및 시술시의 합병증	
수술 부위 출혈	흔하지 않게
경막하 출혈	드물게
시술시 출혈	드물게

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

3) 출혈
   임상시험에서 장기간 투여 시 에독사반 투여군은 비타민 K 길항제 투여군에 비해 점막출혈(예, 비출혈, 위장관계, 비뇨생식계) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 월경 출혈은 심해지거나 연장될 수 있다. 출혈성 합병증은 허약함, 창백함, 어지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 및 설명되지 않는 쇼크로 나타날 수 있다.
   이 약 투여 후 구획증후군 및 관류저하로 인한 신부전 또는 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
   객혈 또는 폐포출혈이 때때로 동반되는 간질성 폐질환이 나타날 수 있다. 에독사반 투여 시 임상증상(숨참, 호흡곤란, 기침, 발열 및 비정상 흉부음의 유무)을 충분히 관찰하고 필요 시 흉부 X선 검사, 흉부 CT 검사 등의 검사를 행한다. 검사 결과 간질성 폐질환이 의심되는 경우에는 즉시 이 약 투여를 중지하고 스테로이드 치료 등의 적절한 처치를 실시한다.
5) 국내 역학연구 결과에서 이 약을 복용한 여성환자에서 중증두개강출혈 위험 증가가 관찰되었으며, 50세 미만 여성에서 그 위험이 증가되었다.

5. 일반적 주의

1) 심재성 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 요소(예, 최근의 수술 병력, 외상, 부동 상태)에 근거해야 하며 장기간 치료는 영구적인 위험 요소 또는 특발성 심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증에 근거해야 한다.
2) 크레아티닌 청소율이 높은 비판막성 심방세동 환자에서 에독사반은 INR이 잘 관리된 와파린에 비해 유효성이 감소하는 경향을 보였다('14. 전문가용 정보 중 3) 임상시험 정보 ①ENGAGE-AF-TIMI 연구 및 ③E314 연구' 항 참조). 따라서 이러한 환자들의 경우 개인의 혈전 색전성 위험 및 출혈 위험을 면밀하게 평가한 후 사용해야 한다.
3) 말기신질환 환자(CrCl < 15 mL/min)에게 이 약이 투여되는 것을 막고 크레아티닌 청소율이 높은 환자에서의 이 약 투여 여부를 결정하기 위해 모든 환자들은 이 약 투여 전 크레아티닌 청소율 계산을 통해 신기능을 검사해야 한다. 또한, 이 약 투여 중에 신기능이 감소하거나 악화될 것으로 의심되는 특정 임상 상황 (예: 혈량 저하, 탈수, 특정 약물과의 병용투여 등)에서도 신기능을 검사해야 한다.
4) 이 약 투여 전 간기능 검사를 실시해야 한다. 또한 1년 이상 이 약을 투여하는 환자들의 경우 주기적인 간기능 모니터링이 권장된다.
5) 이 약을 투여 중인 환자가 수술 또는 침습적 절차를 받는 경우 출혈위험을 줄이기 위해 가능한 빨리 이 약 투여를 중단해야 하며 가급적이면 수술 또는 침습적 절차를 받기 최소 24시간 전에 이 약 투여를 중단해야 한다. 수술 또는 침습적 절차의 일정을 이 약 마지막 투여 후 24시간 이후로 연기할지 여부는 출혈 위험의 증가와 중재적 시술의 긴급성을 고려하여 판단해야 한다.
6) 수술 또는 침습적 절차 후 적절한 지혈 상태가 확보되면 바로 이 약을 재투여해야 한다. 수술을 받는 동안 또는 수술 후에 경구 투여가 어려운 환자의 경우, 비경구 항응고제를 투여한 후 이 약으로의 전환을 고려할 수 있다.
7) 이 약과 비경구 항응고제를 동시에 투여해서는 안된다.
8) 중추 신경 마취(척수/경막외 마취) 또는 척수/경막외 천자를 시행 중인 환자에게 혈전색전합병증 예방을 위해 항혈전제 투여 시 장기적 또는 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경막외 또는 척수 혈종이 발생할 위험이 있다. 이런 위험은 수술 후에 유치-경막외카테터의 사용 또는 지혈에 영향을 주는 약물과 병용 투여 시 증가할 수 있다. 유치-경막외/경막내 카테터는 이 약 마지막 투여 후 적어도 12시간 내에 제거해서는 안된다. 카테터 제거 후 적어도 2시간 내에 이 약의 다음번 투여를 해서는 안된다. 이 위험은 외상성 또는 반복된 경막외 또는 척수 천자에 의해 증가될 수 있다. 환자들에서 신경학적 손상(다리의 저림 또는 쇠약, 장 또는 방광기능 이상)의 증상 및 징후에 대해 자주 모니터링해야 한다. 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.
9) 비판막성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고 요법 없이 이 약을 중단할 경우 허혈성 사건 발생의 위험이 증가한다. 이 약을 병리적인 출혈 위험 또는 치료 종료가 아닌 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
10) 암을 동반한 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다.
11) 이 약의 약리적 작용기전으로 인하여 모든 조직 또는 장기에서 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 잠재출혈 또는 현성출혈의 위험 증가가 나타날 수 있다. 그 징후, 증상 및 중증도(치명적인 결과 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 부위와 정도 또는 범위에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 이 약 투여 시 적절한 임상적 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿의 실험실적 검사를 통해 잠재출혈 유무를 평가하는 것이 바람직하다.
12) 이 약 투여 중 출혈 합병증이 발생한 경우, 이 약의 다음번 투여를 늦추거나 이 약 투여를 적절히 중단해야 한다. 출혈에 대한 관리는 부위 및 중증도에 따라 개별적으로 해야 한다. 필요에 따라 기계적 압박(예, 중증의 비출혈), 출혈 조절 시술을 이용한 외과적 지혈, 체액대체, 혈액학적 지지요법, 혈액제제(관련된 빈혈 또는 응고병증에 따라 농축 적혈구 또는 신선 동결 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 점적 주입한 후 30분에 이 약의 작용이 역전되었다.
    재조합 Factor Vlla (r-FVlla)의 사용이 고려될 수 있으나 이 약을 투여한 환자에서의 임상적 사용 경험은 제한적이다.
    프로타민황산염 및 비타민 K는 이 약의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여 중인 환자에게 항섬유소용해제(트라넥사민산, 아미노카프론산)를 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 중인 환자에게 전신적 지혈제(데스모프레신, 아프로티닌)를 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다. 이 약은 혈장단백결합률이 높기 때문에 투석이 될 것으로 예상되지 않는다.
13) 이 약은 일반적으로 일상적인 항응고제 모니터링을 필요로 하지 않는다. 그러나 과량 투여나 응급수술과 같은 예외적인 경우에는 anti-Factor Xa 정량분석을 통해 항응고 효과를 평가하는 것이 임상적 결정을 내리는데 도움이 될 수 있다.
14) 이 약은 운전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미하다.
15) 심율동전환이 필요한 환자의 경우 이 약의 투여를 시작하거나 계속 투여할 수 있다. 이전에 항응고제로 치료받지 않은 환자에서 트랜세소파질 초음파 심장단층도(TEE, Transesophageal echocardiogram)로 유도된 심율동전환 시행의 경우, 적절한 항응고 작용을 위해 적어도 심율동전환 2시간 전 이 약으로의 치료를 시작해야 한다. 치료 당일 이 약을 투여한 후 12시간 이내에 심율동전환을 실시해야 한다.
    심율동전환 전에 이 약이 처방대로 환자에게 투여되었는지 확인해야 한다. 이 약의 투약의 시작 및 투약 기간은 심율동전환을 받는 환자를 위한 항응고 투약에 대한 가이드라인을 참고해야 한다.
16) 인공심장판막을 가진 환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

6. 상호작용

1) P-gp 저해제
   에독사반은 유출 전달체(efflux transporter)인 P-gp의 기질이다. 약동학적 시험에서 에독사반과 P-gp 저해제(사이크로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸, 퀴니딘, 또는 베라파밀)를 병용 투여한 결과, 이 약의 혈장 농도가 증가하였다.
   - 사이클로스포린: 에독사반 60mg과 사이클로스포린 500mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독사반의 AUC 및 Cmax는 각각 73% 및 74%씩 증가하였다.
   - 드로네다론: 드로네다론 400mg을 1일 2회 7일간 반복 투여하고 투여 5일째에 에독사반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독사반의 AUC 및 Cmax는 각각 85% 및 46%씩 증가하였다.
   - 에리트로마이신: 에리트로마이신 500mg을 1일 4회 8일간 반복 투여하고 투여 7일째에 에독사반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독사반의 AUC 및 Cmax는 각각 85% 및 68%씩 증가하였다.
   - 케토코나졸: 케토코나졸 400mg을 1일 1회 7일간 반복 투여하고 투여 4일째에 에독사반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독사반의 AUC 및 Cmax는 각각 87% 및 89%씩 증가하였다.
   - 퀴니딘: 퀴니딘 300mg을 투여 1일째 및 투여 4일째에는 1일 1회, 투여 2일째 및 3일째에는 1일 3회 투여하고 투여 3일째에 에독사반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 24시간 후 에독사반의 AUC 및 Cmax는 각각 77% 및 85%씩 증가하였다. 에독사반은 퀴니딘의 AUC 및 Cmax에 영향을 미치지 않았다.
   - 베라파밀: 베라파밀 240mg을 1일 1회 11일 동안 반복투여하고 투여 10일째에 에독사반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독사반의 AUC 및 Cmax는 약 53%씩 증가하였다. 에독사반에 의해 베라파밀의 AUC 및 Cmax는 각각 16% 및 14%씩 감소하였다.
   - 아미오다론: 에독사반 60mg 1일 1회 투여와 아미오다론 400mg 1일 1회 투여를 병용한 결과, 에독사반의 AUC 및 Cmax는 각각 40% 및 66%씩 증가하였다. 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다. 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 아미오다론을 병용 투여한 환자와 그렇지 않은 환자의 안전성 및 유효성의 결과는 유사하였다.
   - HIV 단백분해효소 저해제를 포함한 다른 P-gp 저해제와 에독사반의 병용 투여에 대해서는 연구된 바 없다.
2) P-gp 유도제
   에독사반과 P-gp 유도제인 리팜피신을 병용 투여한 결과, 에독사반의 평균 AUC 및 반감기가 감소하였고 이에 따라 약력학적 효과도 감소할 가능성이 있다. 에독사반을 다른 P-gp 유도제(예. 페니토인, 카르바마제핀, 페노바비탈 또는 세인트 존스 워트)와 병용 투여할 경우 에독사반의 혈장 농도가 감소할 수 있다.
3) P-gp 기질
   - 디곡신: 에독사반 60mg을 1일 1회 14일간 반복 투여하면서 투여 8일째와 9일째에는 디곡신을 1일 2회, 1회 0.25mg을 병용 투여하고 투여 10일째부터 14일째까지는 디곡신을 1일 1회 0.25mg 병용 투여한 결과, 에독사반의 Cmax는 17% 증가하였고 정상상태에서의 AUC 또는 신장청소율은 유의한 변화가 없었다. 에독사반에 의해 디곡신의 AUC 및 Cmax는 각각 7% 및 28%씩 증가하였다. 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다.
4) 항혈소판제 및 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)
   - 아세틸살리실산(ASA): 에독사반과 ASA(100mg 또는 325mg) 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 에독사반과 고용량의 ASA(325mg)를 병용 투여한 결과, 정상상태에서 에독사반의 Cmax 및 AUC가 각각 35% 및 32%씩 증가하였다. 만성적인 고용량의 아세틸살리실산(ASA, 325mg)과 에독사반의 병용 투여는 권장되지 않는다. 에독사반과 ASA 100mg 이상을 병용하는 경우에는 의학적 감독 하에서만 투여해야 한다.
     임상시험에서 에독사반과 ASA(저용량≤100mg/day), 기타 항혈소판제 및 티에노피리딘계 약물의 병용 투여가 허용되었고 병용 투여하지 않은 경우에 비해 주요 출혈이 대략 2배 이상 증가하였으며 이는 에독사반 투여군과 와파린 투여군에서 유사한 수준으로 발생하였다.
   - 항혈소판제: ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 에독사반과 티에노피리딘계 약물(예, 클로피도그렐) 단일요법의 병용 투여가 허용되었으며 그 결과, 와파린에 비해 이 약의 출혈 위험은 낮았으나 임상적으로 유의한 출혈은 증가하였다.
   - 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 에독사반과 나프록센 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 나프록센은 에독사반의 Cmax 및 AUC에 영향을 미치지 않았다. 임상시험에서 에독사반과 NSAIDs를 병용 투여한 경우 임상적으로 유의한 출혈이 증가하였다. 에독사반과 만성적인 NSAIDs의 병용 투여는 권장되지 않는다.
   - 에독사반과 이중 항혈소판제 요법 또는 섬유소 용해제와의 병용 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다.
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, 에독사반과 병용 투여 시 출혈 위험이 증가할 수도 있다.

7. 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부
   임부에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 동물시험에서 에독사반의 생식독성이 관찰되었다. 에독사반의 잠재적인 생식독성, 출혈에 대한 내인성 위험, 동물시험에서 나타난 태반 통과를 고려하여 이 약을 임부에게 투여해서는 안된다. 또한 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 중 임신을 피해야 한다.
2) 수유부
   수유부에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 동물시험에서 에독사반은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.
3) 수태능
   사람을 대상으로 한 임상 자료는 없다. 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 한 시험에서 에독사반이 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.
4) 가임여성
   항응고제가 필요한 가임기 여성은 임신 계획에 대해 의사와 상의하여야 한다. 가임기 여성 및 이상자궁 출혈을 동반한 여성에서 경구용 항응고제와 관련하여 확인된, 부인과 수술이 필요할 수 있는, 임상적으로 중대한 자궁 출혈의 위험을 평가하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
일반적으로 이 약은 고령자에게 용법용량에 따라 투여한다.
고령자에서 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min) 그리고/또는 체중 60kg 이하, 그리고/또는 P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우에는 1일 1회 30mg 투여가 권장된다.
비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소를 위해 다음 기준 모두(1), 2))에 해당하는 고령자(약 80세 이상)에서 치료에 따른 유익성과 출혈 위험성을 고려하여 이 약 투여의 적절성을 주의하여 결정해야 한다. 투여가 필요한 경우 이 약 1일 1회 15mg 경구 투여를 고려해야 한다.
1) 출혈 위험성으로 인해 이 약의 상용량 또는 다른 경구용 항응고제의 허가된 용량을 투여할 수 없는 경우
2) 다음의 출혈 경향 중 한 가지 이상을 가지고 있는 경우:
- 두개 내 출혈, 안구 내 출혈, 위장관 출혈을 포함한 중요 장기의 출혈 병력
- 저체중 (≤45 kg)
- 크레아티닌 청소율 : 15 ≤ CrCL < 30mL/min
- 비스테로이드성 소염제의 주기적인 사용
- 항혈소판제의 사용

10. 신장애 환자에 대한 투여
경증 신장애 환자(50 < CrCL ≤ 80mL/min), 중등증 신장애 환자(30 ≤ CrCL ≤ 50 mL/min) 및 중증 신장애 환자(CrCL < 30 mL/min 단, 신장 투석은 하지 않음)에서 에독사반의 혈장 AUC는 정상 신기능 환자에 비해 각각 32%, 74% 및 72%씩 증가하였다.

11. 임상검사치에의 영향
이 약은 FXa를 저해하므로 프로트롬빈 시간(PT), INR 및 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)과 같은 표준 응고 시험을 연장시킨다. 예상된 치료용량 투여 시 이러한 응고시험에서 관찰된 변화는 작았으며, 변동성이 높을 것으로 예상된다. 따라서 이러한 검사법은 이 약의 항응고 효과를 모니터링 할 때에 유용하지 않다.

12. 과량 투여시의 처치
1) 이 약을 과량 투여하는 경우, 환자에서 출혈 위험이 증가한다. 에독사반의 과량 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다.
2) 이 약에 대한 해독제는 없다. 이 약을 과량 투여한 경우, 흡수를 줄이기 위해 활성탄을 조기 투여하는 것이 고려될 수 있다. 에독사반 약물 과량 투여 시의 표준 치료법 및 유사 성분으로부터 얻어진 정보에 근거한 것이며 에독사반의 임상 프로그램에서 구체적으로 연구된 것은 아니다.

13. 적용상의 주의
1) 이 약 15mg 정제는 이 약에서 비타민 K 길항제로 전환 시에 사용한다.(용법 · 용량 중 '2. 약물의 전환' 참조)

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리학적 정보
에독사반은 응고 경로의 최종 공통 경로에 위치한 세린 프로테아제인 Xa 인자에 대해 매우 선택적이며 직접적이고 가역적인 억제제이다. 에독사반은 유리인자 Xa 및 프로트롬빈나제의 활성을 억제한다. 응고 경로에서 인자 Xa의 억제는 트롬빈 생성을 감소시키고 응고 시간을 연장시키며, 형성 또는 자극된 혈전 형성의 위험을 감소시킨다.
2) 약동학적 정보[주1]
가. 시험약 엑시아반정60밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)과 대조약 릭시아나정60밀리그램(한국다이이찌산쿄㈜)를 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 단회 경구투여하여 56명에게 혈중 에독사반을 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치의 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	릭시아나정 60밀리그램 (에독사반토실산염수화물) (한국다이이찌산쿄㈜)	1727 ± 370	308.9 ± 99.6	1.13 ± 0.63	7.94 ± 3.47
시험약	엑시아반정60밀리그램 (에독사반베실산염수화물) (㈜제뉴원사이언스)	1816 ± 460	319.2 ± 123.3	1.44 ± 1.08	7.11 ± 1.04
90% 신뢰구간* (기준: log0.8 ~ log1.25)		log 0.9790 ~ log 1.1012	log 0.8523 ~ log 1.1029	–	–

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 56)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 엑시아반정30밀리그램 및 엑시아반정15밀리그램은 대조약 엑시아반정60밀리그램[주식회사제뉴원사이언스]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.
주1. 이 약은 ㈜제뉴원사이언스 엑시아반정60밀리그램(에독사반베실산염수화물), 엑시아반정30밀리그램(에독사반베실산염수화물), 엔시아반정15밀리그램(에독사반베실산염수화물)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜제뉴원사이언스에 위탁 제조하였음.
3) 임상시험 정보
[릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)]
[비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소]
① ENGAGE-AF-TIMI 연구
심방세동에 대한 에독사반의 임상시험연구는 뇌졸중/전신색전증이 발생할 위험성이 중등도 내지 고위험도인 비판막성 심방세동 환자에서 와파린과 비교하여 에독사반 두 가지 용량의 유효성과 안전성을 입증하기 위해 설계되었다.
ENGAGE-AF-TIMI 연구에서 평균 CHADS2 점수가 2.8인 시험대상자 21,105명을 1일 1회 에독사반 30mg 투여군, 1일 1회 에독사반 60mg 투여군 또는 와파린 투여군에 무작위 배정하였다. 에독사반 30mg 투여군과 60mg 투여군의 시험대상자는 다음의 임상 요인이 하나 이상 존재하는 경우 용량을 반으로 감량하였다; 중등도 신부전(CrCL 30-50mL/분), 저체중(≤60kg) 또는 특정 P-gp 억제제(베라파밀, 퀴니딘, 드로네다론)의 병용.
1차 유효성 평가변수는 뇌졸중 및 전신색전증의 복합평가였다. 2차 유효성 평가변수는 다음과 같다; ① 뇌졸중, 전신색전증 및 심혈관계질환 사망률의 복합 평가; ② 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 전신색전증 및 심혈관계질환으로 인한 또는 출혈로 인한 사망의 심혈관 사건(MACE)의 복합 평가; ③ 뇌졸중, 전신색전증 및 모든 원인으로 인한 사망률의 복합평가.
에독사반 60mg 및 30mg 투여군에 대한 약물 노출 중앙값은 2.5년이었다. 에독사반 60mg 및 30mg 투여군에 대한 시험 추적관찰기간 중앙값은 2.8년이었다. 연간 투약된 시험대상자(subject-year-exposure)의 중앙값은 60mg 및 30mg 투여군에 대하여 각각 15,471 및 15,840이었다. 연간 추적관찰된 시험대상자(subject-year-exposure)의 중앙값은 60mg 및 30mg 투여군에 대하여 각각 19,191 및 19,2160이었다.
투약기간 동안 mITT (Modified-Intent-to-Treat)군 분석
투약기간동안 mITT군의 분석 결과, 에독사반 60mg군은 사전에 규정된 비열등성 한계 1.38 보다 낮은 97.5% CI의 상한치를 보여 와파린 대비 비열등함이 확인되었다. 와파린군에서 TTR(Time in Therapeutic Range, INR 2.0 ~ 3.0을 보이는 치료 범위에 충족되는 기간)의 중앙값은 68.4% 였다.
투약 기간 동안의 mITT군에서 판결된 뇌졸중 또는 전신색전증은 에독사반 60mg군에서 182명(연간 1.18%), 와파린군에서 232명(연간 1.50%) 발생했다. 와파린군과 비교 시 에독사반 60mg군의 위험비(Hazard Ratio, HR)는 0.79 (97.5% CI, 0.63, 0.99, 비열등성의 경우 p<0.0001)였다.
[ENGAGE-AF-TIMI 48 연구의 유효성 결과(투약기간 동안 mITT군 분석)]

1차 평가변수	에독사반 60mg (용량감소의 경우 30mg) 투여군 (N=7,012)	와파린 투여군 (N=7,012)
첫 번째 뇌졸중 또는 전신색전증[a]		
n (%/년)	182 (1.18)	232 (1.50)
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
p-값[c]	<0.0001	
첫 번째 허혈성 뇌졸중		
n (%/년) [b]	135 (0.87)	144 (0.93)
HR (95% CI)	0.94 (0.75, 1.19)	
첫 번째 출혈성 뇌졸중		
n (%/년) [b]	40 (0.26)	76 (0.49)
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
첫 번째 전신색전증		
n (%/년) [b]	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

약어: HR = 와파린 대비 위험비, CI = 신뢰구간, n = 사건 수, mITT = modified Intent-To-Treat, N = mITT 분석군의 시험대상자의 수.
a: 한 명의 시험대상자가 여러 결과에 포함될 수 있다.
b: 사건발생율(%/년)은 "사건/투약된 연간 시험대상자수(subject-year-exposure)"로 계산한다.
c: 양측 p-값은 비열등성 한계 1.38에 근거한다.
에독사반 30mg (60mg 투여군에서 용량 감소군)을 투여받은 시험대상자는 1차 평가변수에 대하여 연간 1.79%의 사건 발생률을 보였고, 이에 대응하는 와파린군의 연간 사건 발생률은 2.21%였다. 와파린군과 비교 시 에독사반 30mg(60mg 투여군에서 용량 감소군)군의 위험비(HR)는 0.81(95% CI: 0.58, 1.13)이었다.
1차 안전성 평가 변수는 중대한 출혈이었다. 2차 안전성 평가 변수는 주요한 출혈 또는 임상 관련비 주요 (CRNM, Clinical Relevant Non-Major bleeding) 출혈이었다.
아래 표는 투약 기간 동안 안전성 분석군에 대하여 출혈 사건을 요약하였다. 주요 출혈에 대하여 와파린군(연간 3.43%), 에독사반 60mg군(연간 2.75%), [HR (95% CI): 0.80 (0.71, 0.91), p=0.0009], ICH에 대하여 와파린군(0.85 %), 에독사반 60 mg군(0.39%), [HR (95% CI): 0.47 (0.34, 0.63), p<0.0001], 그리고 다른 출혈 종류에서 에독사반 60mg군은 와파린 대비 선호되는 유의적인 위험감소가 있었다.
치명적인 출혈은 와파린군(0.38%)에 비해 에독사반 60mg군(0.21%)에서 유의하게 감소하였으며 [HR (95% CI): 0.55(0.36, 0.84); 우월성을 위한 p=0.0059, 주로 치명적인 두 개내 출혈의 감소에 기인하였다.[HR (95% CI): 0.58(0.35, 0.95); p=0.0312]]
[ENGAGE-AF-TIMI 48 연구의 투약기간 동안 출혈 사건]

안전성 결과	에독사반 60mg (용량감소의 경우 30mg) 투여군 (N=7,012)	와파린 투여군 (N=7,012)
주요 출혈		
n	418	524
발생률(%/년)[a]	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p-값	0.0009	
ICH[b]		
n	61	132
발생률(%/년)[a]	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
치명적인 출혈		
n	32	59
발생률(%/년)[a]	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
ICH[b]		
n	24	42
발생률(%/년)[a]	0.15	0.27
HR (95% CI)	0.58 (0.35, 0.95)	
CRNM 출혈		
n	1214	1396
발생률(%/년)[a]	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
모든 확인된 출혈[c]		
n	1865	2114
발생률(%/년)[a]	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

약어: ICH = 두 개내 출혈, HR = 와파린 대비 위험비, CI = 신뢰구간, n = 사건 수, N = 안전성 평가군의 시험대상자 수
a 사건발생율(%/년)은 "사건/시험대상자-년 노출(subject-year-exposure)"로 계산한다.
b 두 개 내 출혈은 주요 출혈성 뇌졸중, 지주막하 출혈, epi/subdural 출혈 및 주요 출혈 전환을 동반한 허혈성 뇌졸중이 포함된다. Adjudicated Cerebrovascular 및 Non-Intracranial blled eCase Report form에 보고된 모든 ICH는 ICH 사건 수에 포함된다.
c '모든 확인된 출혈'은 판결자가 임상적으로 명백하다고 정의한 것을 포함한다.
참고: 해당 범주에 대한 사건이 있는 경우, 시험대상자는 여러 하위 범주에 포함될 수 있다. 각 카테고리의 첫 번째 사건이 분석에 포함된다.
에독사반 60mg 군 시험대상자 중 용량을 감량하여 30mg을 투여받은 시험대상자는 주요출혈에 대해 연 3.05%의 발생률을 나타냈고, 와파린군에서 에독사반을 감량한 시험대상자와 매치되는 발생률은 연 4.85%였다. 와파린군과 비교하여 에독사반30mg (60mg 군에서 투여량 감소군)의 위험비는 0.63 (95% CI: 0.50, 0.81)이었다.
② ENSURE-AF 연구
심율동전환이 예정된 비판막성 심방세동 환자 2,199명(이전에 경구용 항응고제를 투약한 환자 및 투약하지 않은 환자 포함)을 대상으로 1일 1회 에독사반 60mg 투여군과 INR 2.0 ~ 3.0 범위에 들도록 용량 조절 와파린 투여군의 심혈관계 질환 예방 효과를 비교하기 위해, 1:1로 무작위 배정하여 평가변수 눈가림 평가를 포함한 다기관, 전향적, 무작위 배정, 공개시험을 수행하였다. 총 2,149명이 에독사반(N=1,067) 또는 와파린(N=1,082)을 투약받았다. 에독사반군의 시험대상자는 다음의 임상 요인이 하나 이상 존재하는 경우 에독사반 30mg을 1일 1회 투여하였다: 중등도 신부전(CrCL 30-50mL/분), 저체중(≤60kg) 또는 특정 P-gp 억제제(베라파밀, 퀴니딘, 드로네다론)의 병용. 에독사반군과 와파린군의 대부분은 심율동전환을 받았거나(각 83.7% 및 78.9%) 또는 자동 전환(각 6.6% 및 8.6%)되었다. TEE 유도(투약 후 3일 이내) 또는 기존의 심율동전환(최소 21일간의 전투여)이 사용되었다. 시험대상자는 심율동전환 후 28일 동안 투약받았다.
1차 유효성 결과는 모든 뇌졸중, 전신색전증, 심근경색 및 심혈관계 사망률의 복합으로 평가하였다. 전체 시험 기간 동안 ITT군의 분석 결과, 에독사반군(N=1,095)에서 총 5건(0.5%, 95% CI 0.15% – 1.06%) 발생하였고, 와파린군(N=1,104)에서 11건(1.0%, 95% CI 0.50%-1.78%)이 발생하였다. 오즈비는 0.46 (95% CI 0.12-1.43)이었다.
1차 안전성 결과는 주요출혈 및 CRNM 출혈(임상적으로 의미있는 비주요 출혈)의 복합으로 평가하였다. 투약 기간 동안 ITT군의 분석 결과, 에독사반군(N=1,067)에서 총 16건(1.5%, 95% CI 0.86%-2.42%) 발생하였고, 와파린군(N=1,082)에서 11건(1.0%, 95% CI 0.51%-1.81%)이 발생하였다. 오즈비는 1.48 (95% CI 0.64-3.55)이었다. 두 군 모두 ICH 출혈(두개 내 출혈)은 없었다. 모든 출혈은 에독사반군에서 32명(3.0%), 와파린군에서 35명(3.2%)이 발생한 것으로 보고되었다.
수행된 탐색적 임상시험은 심율동전환의 두 치료군에서 낮은 주요 및 CRNM 출혈, 혈전색전증 발생률을 보여주었다.
③ E314 연구
크레아티닌 청소율이 높은(Cockcroft-Gault 공식으로 측정 시 CrCl)100mL/min) 607명의 비판막성 심방세동(NVAF) 환자에서 에독사반 60mg 1일 1회 요법과 75mg 1일 1회 요법의 약동학/약력학을 평가하는 것을 1차 목적으로 하는 무작위배정, 이중맹검 시험(E314)을 수행하였다. 1차 약동학/약력학 평가 변수 외에, 이 임상시험에서는 12개월의 치료 기간에 걸친 뇌졸중 및 출혈 임상평가 변수의 평가가 포함되었다.
예상한대로 크레아티닌 청소율이 높은 하위군(CrCl)100mL/min)에서 에독사반 75mg 1일 1회 투여는 에독사반 60mg을 1일 1회 투여하는 것에 비해 노출을 약 25% 증가시켰다.
뇌졸중/일과성 허혈 발작(TIA)/전신 색전증(SEE) 유효성 사건의 판정된 복합 평가 변수를 경험한 시험대상자 수는 제한적이었으며, 뇌졸중 사건은 에독사반 60mg 투여군에서 2건(0.7%; 95% CI: 0.1%~2.4%), 에독사반 75mg 투여군에서 3건(1% 95% CI: 0.2%~2.9%)이었다.
판정된 주요 출혈 사건은 에독사반 60mg 투여군 시험대상자 중 2명(0.7%; 95% CI: 0.1%~2.4%), 에독사반 75mg 투여군 시험대상자 중 3명(1.0%; 95% CI: 0.2%~2.9%)에서 발생했다. 에독사반 60mg 투여군의 주요 출혈 2건 중, 1건은 주요 부위/장기(안구 내)에서 발생했으며 다른 주요 출혈은 근육 내 출혈이었다. 에독사반 75mg 투여군의 주요 출혈 3건 중, 2건은 주요 부위/장기(뇌내/치명적 결과 1건)에서 발생했으며 1건은 상부 위장관(GI) 출혈(생명을 위협하는)이었다. 임상적으로 의미있는 비-주요(CRNM) 출혈은 에독사반 60mg 투여군에서 9건(3%), 에독사반 75mg 투여군에서 7건(2.3%) 있었다.
E314 임상시험에 더하여, 유럽 10개국에서 시험대상자 13,980명을 대상으로 전향적, 다기관, 시판 후 관찰연구(ETNA-AF)를 수행하였다. 이 시험군에서 크레아티닌 청소율)100ml/min인 시험대상자는 1,826명이었으며, 이들에게 투여 기준에 따라 에독사반 60mg을 투여하였다. 허혈성 뇌졸중 또는 전신 색전증 복합 연간 발생률은 0.39%/년이었으며, 주요 출혈 사건은 0.73%/년이었다.
ENGAGE-AF, E314, ETNA-AF의 데이터를 종합적으로 고찰했을 때, 에독사반 60mg으로 치료받은 크레아티닌 청소율이 높은 NVAF 환자의 허혈성 뇌졸중/전신 색전증 연간 발생률은 ≤1%일 것으로 예상된다. 크레아티닌 청소율이 높은(CrCl)100mL/min) NVAF 환자에서 60mg 이상으로 용량을 증가시켜도 뇌졸중 예방 효과는 높아지지 않을 것으로 예상되며, 증가된 이상 반응과 관련될 수 있다. 따라서, 이러한 환자들에게는 개인의 혈전 색전성 위험 및 출혈 위험을 면밀하게 평가한 후 에독사반 60mg 1일 1회 용법이 권장된다.
④ ELDERCARE-AF 연구
일본에서 실시한 3상 이중 눈가림 임상시험에서, 출혈 위험성이 높고(해당 기준은 '9. 고령자에 대한 투여' 항 참조) 허가된 용법·용량에 따라 기존의 경구용 항응고제 투여가 어려운 비판막성 심방세동이 있는 80세 이상 환자들은(984명은 유효성을 평가하였고 982명은 안전성을 평가함) 1일 1회 경구 에독사반 15mg 또는 위약을 투여 받았다. 관찰기간 중앙값은 1.3년이었다. 1차 평가변수인 뇌졸중 또는 전신색전증 발생률에 대해, 에독사반군의 우월성이 확인되었다.
[심방세동 환자에서 유효성 평가변수와 주요 출혈 발생률]

평가변수	사건을 경험한 시험대상자 수/시험대상자 수 (연간 발생률)		HR (95% CI)
	에독사반군	위약 투여군	
뇌졸중/전신색전증[a]	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19, 0.61)
주요 출혈[b]	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)	1.87 (0.90, 3.89)

약어: HR=위험비, CI=신뢰구간
a: ITT(무작위 배정된 모든 시험대상자), 무작위 배정을 한 후 시험약 투약 종료 후 또는 투약 중단 시 검사를 통해 분석.
b: 안전성 분석군, 시험약 투약 기간+3일 동안 분석.
이상반응 발현 빈도는 에독사반군에서 11.4% (492명 중 56명)였다. 주요 이상반응으로는 빈혈(3.3%, 492명 중 16명)과 혈뇨(1.2%, 492명 중 6명)가 있었다.
[심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소]
① Hokusai VTE 연구
정맥혈전색전증(VTE)에 대한 에독사반 임상 연구는 심부정맥 혈전증(DVT) 및 폐색전증(PE)의 치료 및 재발성 DVT 및 PE의 예방에서 에독사반의 유효성과 안전성을 입증하기 위해 설계되었다.
Hokusai VTE 연구에서 8,292명의 시험대상자가 초기 헤파린 요법(에녹사파린 또는 비분획 헤파린) 후 에독사반 60mg 1일 1회 투여군 또는 대조약 투여군에 무작위 배정되었다. 대조약 투여군의 시험대상자는 초기 헤파린 요법과 와파린 투여를 병행하였고, 목표 INR인 2.0 ~ 3.0에 도달하면 와파린 단독 투여를 받았다. 치료 기간은 3개월에서 최대 12개월까지 환자의 임상 특징에 따라 연구자가 결정하였다.
1차 유효성 평가 변수는 증상이 있는 VTE의 재발로 그 정의는 다음과 같다: 12개월의 시험 기간 동안 발생한 재발의 증상이 있는 DVT, 치명적이지 않은 증상이 있는 PE 및 치명적인 PE의 복합 평가. 2차 유효성 결과는 재발성 VTE와 모든 원인으로 인한 사망률의 복합 임상 결과가 포함되었다. 에독사반 60mg 투여군의 시험대상자는 다음의 임상 요인이 하나 이상 존재하는 경우 용량을 30mg으로 감량하였다; 중등도 신부전(CrCL 30-50mL/분), 저체중(≤60kg) 또는 특정 P-gp 억제제 병용.
전체 시험 기간동안 mITT (Modified-Intent-To-Treat)군 분석
Hokusai VTE 연구에서 1차 유효성 결과인 재발성 VTE에 대하여 에독사반은 와파린 대비 비열등함이 확인되었다. 재발성 VTE는 와파린군 4,122명 중 146명(3.5%), 에독사반군 4,118명 중 130명(3.2%)에게서 발생하였다[HR (95% CI): 0.89 (0.70, 1.13); p<0.0001 (사전 규정된 비열등성 한계 1.5)].
와파린군에서 TTR(Time in Therapeutic Range, INR 2.0 ~ 3.0을 보이는 치료 범위에 충족되는 기간)의 중앙값은 65.6%였다. DVT를 동반하거나 동반하지 않은 PE의 증상이 있었던 시험대상자의 경우, 에독사반군의 47명(2.8%), 와파린군의 65명(3.9%)에서 재발성 VTE가 발생하였다[HR (95% CI): 0.73 (0.50, 1.06)].
30mg을 투여한 시험대상자(주로 체중≤60kg 또는 중등도 신부전 때문에 감량함)의 경우, 에독사반군 15명(2.1%), 와파린군 22명(3.1%)에게서 재발성 VTE가 발생하였다.
재발성 VTE와 모든 원인으로 인한 사망의 복합 평가로, 에독사반군에서 228명(5.5%), 와파린군에서 228명(5.5%) 발생하였다[HR (95% CI): 1.00 (0.83, 1.20)].
[Hokusai VTE 연구의 유효성 결과(전체 시험기간에서 mITT군 분석 결과)]

	에독사반 60mg (용량감소의 경우 30mg) 투여군 (N=4,118)	와파린 투여군 (N=4,122)	에독사반 대 와파린 HR (95% CI)
증상이 있는 재발성 VTE가 있는 모든 시험대상자[a], n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70, 1.13) p<0.0001 (비열등성)
DVT 증상을 동반하거나 동반하지 않은 PE	73 (1.8)	83 (2.0)	
치명적인 PE 및 PE를 배제할 수 없는 사망	24 (0.6)	24 (0.6)	
비치명적 PE	49 (1.2)	59 (1.4)	
DVT 증상에 국한됨	57 (1.4)	63 (1.5)	

약어: mITT = modified-Intent-to-Treat, HR = 와파린 대비 위험비, CI = 신뢰구간, N = mITT 분석군의 시험대상자의 수, n = 사건 수
a 1차 유효성 평가 변수: 증상이 있는 재발성 VTE (즉, DVT, 비치명적 PE 및 치명적 PE의 복합 평가변수).
주요 안전성 평가 변수는 투약을 중단한 기간 또는 중단 후 3일 이내에 발생하는 임상적으로 의미있는 출혈(주요 또는 임상적으로 의미있는 비-주요)이었다.
아래 표에 투약 기간 동안 안전성 평가군에 대하여 출혈 사건을 요약하였다. 1차 안전성 평가 변수인 임상적으로 의미있는 출혈, 주요 출혈 또는 임상적으로 의미있는 비-주요 출혈(CRNM)의 복합에 대하여 에독사반(에독사반군 4118명 중 349명에서 발생함(8.5 %))은 와파린(와파린군 4122명 중 423명에서 발생함(10.3 %)) 대비 선호되는 유의적인 위험감소가 있었다. [HR (95 % CI): 0.81(0.71, 0.94)]; 우월성을 위한 p=0.004].
[Hokusai VTE 연구의 투약 기간 동안의 출혈 사건]

	에독사반 60mg (용량감소의 경우 30mg) 투여군 (N=4,118)	와파린 투여군 (N=4,122)	에독사반 대 와파린 HR (95% CI)
임상적으로 의미있는 출혈 (주요 및 CRNM)[a], n (%)	349 (8.5)	423 (10.3)	0.81 (0.71, 0.94) p-값=0.004 (우월성을 위함)
주요 출혈 n(%)	56 (1.4)	66 (1.6)	
치명적인 ICH	0	6 (0.1)	
비치명적인 ICH	5 (0.1)	12 (0.3)	
CRNM 출혈	298 (7.2)	368 (8.9)	
모든 출혈	1056 (25.6)	1056 (25.6)	

약어: ICH = 두 개내 출혈, HR = 와파린 대비 위험비, CI = 신뢰구간, n = 사건 수, N = 안전성 분석군의 시험대상자의 수
a 1차 안전성 평가 변수: 임상적으로 의미있는 출혈(주요 출혈 및 임상 관련 비 주요 출혈의 복합)
에독사반 60mg 군 시험대상자 중 용량을 감량하여 30mg을 투여받은 시험대상자는 임상적으로 의미있는 출혈(주요 또는 임상적으로 의미있는 비-주요출혈 발생률이 7.9%였고, 와파린군에서는 12.8% 였다. 와파린군과 비교하여 에독사반 30mg (60mg 군에서 투여량 감소군)의 위험비는 0.62 (95% CI: 0.44, 0.86)이었다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용(유효)기간】 제조일로부터 36 개월

【포장단위】 30정/병

【제조의뢰자】 (주)라이트팜텍 경기도 평택시 청북읍 고렴산단로 89

【제조자】 (주)제뉴원사이언스 세종특별자치시 전의면 산단길 245

※ 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 이 약을 사용하시기 전에 반드시 본 설명서를 읽어주시기 바랍니다.
※ 본 설명서를 잘 보관하여 필요한 경우 참조하시기 바랍니다.
※ 이 제품 설명서 작성년월일 이후 변경된 내용은 소비자상담실(02-801-8570)로 문의하시거나 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.
※ 부작용 피해구제 신청을 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)에서 할 수 있습니다.
※ 육안으로 이물질이 발견될 시 사용하지 마십시오.

문서관리번호: OPIS131(00)
작성연월일: 2026년 08월 11일

【제조의뢰자】 Bio Frontier LitePharmTech (주)라이트팜텍 【제조자】 (주)제뉴원사이언스