

엘독사반정 (에독사반토실산염수화물)

【원료약품 및 그 분량】1정 중

- 엘독사반정30mg:**
- 유효성분 : 에독사반토실산염수화물(별규)..... 40.41mg(에독사반으로서 30mg)
 - 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
 - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03F640092), 저차한도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

엘독사반정60mg:

- 유효성분 : 에독사반토실산염수화물(별규)..... 80.82mg(에독사반으로서 60mg)
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03F620146), 저차한도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

【성 성】

엘독사반정30mg: 분홍색의 원형 필름코팅정

엘독사반정60mg: 노란색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

- 비만약성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

【용법·용량】

이 약은 식사와 상관없이 물과 함께 투여한다.

1. 성인

1) 비만약성 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.

- 중증증 - 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)

• P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네리돈, 에리트로미아신, 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) 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

최소 5일간의 비강구 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.

- 중증증 - 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)

• P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네리돈, 에리트로미아신, 케토코나졸) 병용

2. 약물의 전환

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 경우→ 항응고제(다비가트린, 라비록사반, 아픽사반)에 이 약으로의 전환

경구용 항응고제 치료를 중단하고, 경구용 항응고제의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.

3) 비강구 항응고제에서 이 약으로의 전환

(1) 저분자량 헤파린(LMMW): LMMW 투여를 중단하고, LMMVH의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.

(2) 미분획 헤파린(UFH): UFH 정맥 내 정적투여를 중단하고, 4시간 후에 이 약 투여를 시작한다.

2.2 이 약에서 다른 약물로 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) 경구약 선택 : 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.

(2) 비강구약 선택 : 이 약 투여를 중단하고 이 약의 다음 투여 시점에 비강구 항응고제와 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 30mg 투여 한다. 이 약 투여를 중단 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 15mg 투여한다.

병용되어 7일 14일에는 최소 3회(13시간 INR을 측정할 것) 권장되며 이 때, 이 약이 INR 측정에 미치는 영향을 최소화 하기 위해 이 약 투여 전에 측정해야 한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 이 약 투여를 중단하고 비타민 K 길항제 치료 를 지속한다.

(2) 비강구약 선택 : 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.

2) 이 약에서 비타민 K 길항제가 아닌 경우→ 항응고제(다비가트린, 라비록사반, 아픽사반)으로의 전환

이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 경구용 항응고제 투여를 시작한다.

3) 이 약에서 비강구 항응고제로의 전환

이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 비강구 항응고제 투여를 시작한다.

3. 신장애 환자

경증의 신장애 환자(50 < CrCL ≤ 80mL/min)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증증 - 중증의 신장애 환자(15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. 비만약성 심방세동 환자에서 뇌졸중 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 투여항 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.

5. 정제를 삼킬 수 없는 환자

정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료에 섞어서 경구로 투여할 수 있다. 또한, 이 약을 부수어 소량의 물에 현탁하여 구위영양관을 통해 투여한 후 구위영양관에 물을 흘려 보내야 한다. 분쇄한 이 약은 물과 사과소스에서 최대 4시간까지 안정적이다.

【사용상의 주의사항】
1. 경고 1) 이 약은 출혈의 위험을 증가시키 잠재적으로 치명적인 심각한 출혈을 일으킬 수 있다. 따라서 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약은 출혈 위험이 증가된 상태에서는 주의하여 사용해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 출혈은 아·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 출혈위험을 신속하게 조사해야 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

- 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 안정적으로 유한한 출혈 환자
- 말기신질환 환자(CrCL < 15 mL/min) 및 신장 투석 환자
- 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
- 중증 간장애 환자
- 비문과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자

가) 최근의 위장관 궤양 병력
다) 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)
나) 최근의 뇌 또는 척수 손상
다) 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
라) 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
로) 신도정맥류가 있거나 의심되는 경우
르) 동정맥기형(arteriovenous malformations)
레) 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
리) 척수내 또는 뇌내 혈관이상
거) 만성 항응고제의 병용치료: 미분획 헤파린(unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(에나사반린, 달테파린 등), 헤파린 유도제(판다파닉스 등), 경구용 항응고제(와파린, 다비가트린, 라비록사반, 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 이용하여 투여 투여하는 경우는 제외됨

8) 조절되지 않는 중증의 고혈압 환자

9) 중증증 - 중증의 심모판협착증 환자

10) 혈액학적으로 불안정하거나 혈전용해술 또는 폐동맥색전제기술을 받아야 하는 폐색전증 환자

1) 일부 및 수유부

12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에서는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 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
- P-gp 유도제와 이 약을 병용하는 환자
- 경증 - 중증증의 간장애 환자
- 간효소 상승 환자(ALT/AST > 2 x ULN) 또는 총 빌리루빈 ≥ 1.5 x ULN인 환자
- 크레아티닌 청소율이 높은 비만약성 심방세동 환자
- 다음의 질환으로 인하여 출혈 위험이 증가한 환자: 선천적 또는 후천적 응고 장애, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 최근의 상지 또는 하지 외상, 세균성 심내막염, 심도염, 위염 또는 위식도 역류
- 외과적 시술: 혈압이 높은 환자 및 혈전색전증에 대한 내인성 위험 인자를 가진 환자
- 항인지질종동균 환자: 이 약을 포함한 DOAC 제제(Direct acting Oral Anticoagulants, DOACs)는 항인지질종후군을 진단받은 혈전증의 이력이 있는 환자에게는 사용이 권장되지 않는다. 특히 3개의 항인지질항제(루루스 항응고제, 항다비도리인 항제 및 anti -beta-2-glycoprotein I 항제)에 모두 양성을 나타낸 환자의 경우, DOAC 제제로 치료 시 비타민 K 길항제 치료에 비해 재발성 혈전증 발생률이 증가할 수 있다.

4. 이상반응

1) 안전성 결과 요약

이 약에 대한 안전성은 2편의 3상 임상시험에서 평가되었다. 비만약성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서는 21,105명, 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험에서는 8,292명이 포함되었다. 이 약 60mg/30mg으로의 경량 포함에 대한 평균 노출 기간은 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험(7,012명에서 2.5년, Hokusai-VTE 임상시험(4,118명에서) 2.51이었다. ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 이 약 60mg/30mg으로의 경량 포함을 투여한 환자 중 2,256명(32.2%)이 이상반응을 경험하였고 Hokusai-VTE 임상시험에서는 1,249명(30.3%)이 이상반응을 경험하였다. 2편의 임상시험 모두에서 이 약 60mg 투여 시 발생한 출혈과 관련된 가장 흔한 이상반응은 피부 연조직 출혈(최대 5.9%), 비출혈(최대 4.7%)이었다 Hokusai-VTE 임상시험에서는 질출혈(9.0%)이 가장 흔하게 발생하였다. 이 약의 흔한 이상반응은 빈혈, 발진 및 간기능 장애 이상이었다.

2) 이상반응 목록

아래 표는 2편의 3상 임상시험(비만약성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험 및 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험)에서 보고된 이상반응을 나타낸다. 모든 이상반응은 각 발현빈도 (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 추정 불가).

기관계 (System Organ Class)	빈도	기관계 (System Organ Class)	빈도
혈액 및 림프계 이상		간담도계 이상	
빈혈	흔하게	혈중 빌리루빈 증가	흔하게
혈소판 감소증	흔하지 않게	감마-글루타밀트랜스페라제 증가	흔하게
면역계 이상		혈중 알카린 포스파타제 증가	흔하지 않게
과민증	흔하지 않게	트랜스아미나제 증가	흔하지 않게
아나필락시스 반응	드물게	아사파르테이트 아미노트랜스페라제 증가	흔하지 않게
알레르기성 부종	드물게	피부 및 피하 조직 이상	
신경계 이상		피부 연조직 출혈	흔하게
어지러움	흔하게	발진	흔하게
두통	흔하게	다각윤종	흔하게
두개내 출혈	흔하지 않게	두드러기	흔하지 않게
지주막하출혈	드물게	근골격계 및 결합조직 이상	
눈 이상		근육내 출혈(구획중추근 아님)	드물게
결막/공막 출혈	흔하지 않게	연골내 출혈	드물게
안구내 출혈	흔하지 않게	신장 및 비뇨기계 이상	
시각 이상		육안적 혈뇨/오도 출혈	흔하게
심장성 출혈		항응고제 관련 신장병증	알 수 없음
혈관 이상		생식계 및 유방 이상	
기타 출혈	흔하지 않게	질 출혈*	흔하게
호흡기, 흉부 및 중격동 이상		전신 및 투여 부위 상태	
비출혈	흔하게	천자 부위 출혈	흔하게
객혈	흔하지 않게	감사	
소화기계 이상		간 기능 검사 이상	흔하게
복통	흔하게	손상, 증독 및 시술상의 합병증	
하부 위장관 출혈	흔하게	수술 부위 출혈	흔하지 않게
상부 위장관 출혈	흔하게	경막하 출혈	드물게
구강/인두 출혈	흔하게	시술상 출혈	드물게
구역	흔하게		
복막뒤 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 정기간 투여 시 이 약 투여군은 비타민 K 길항제 투여군에 비해 정맥출혈에, 비출혈, 위장관계, 비노생식계 및 빈혈 이 더 자주 발생하였다. 혈장 출혈은 신생기나 연장될 수 있다. 항혈성 합병증은 하악혈, 천박혈, 어지러움, 두통 또는 설비되지 않은 부종, 호흡곤란 및 설명되지 않은 소르로 나타날 수 있다. 이 약 투여 후 구획중추근 및 관류허파로 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) 질질서 폐하천

객혈 또는 비표출혈이 때때로 동반되는 간질성 폐질환이 나타날 수 있다. 이 약 투여 시 임상중요심층, 호흡곤란, 기침, 발열 및 비정상 흉부음의 유무를 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) 신장애에 따른 국내 시판 후조사 결과

국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3,403명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.83%(913/3,403명, 1,608건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

전문의약품

4200748

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 1.09%(37/3,403명, 402건)	예상하지 못한 약물이상반응 3.14%(107/3,403명, 119건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	위장관계 장애	흑색변	소화불량, 변비
	심장 박동 장애		두근거림
	비노기계 질환		혈중크레아티닌증가
	전신적 질환	시각*	시각*
	피부와 부속기관 장애		간진, 피부질환
	근육-골격계 장애		골격통, 근육약
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움, 경련, 두통, 뇌간경색	감각이상, 경련, 감각저하, 하지불안, 뇌간경색
	시각장애		황반변성, 눈출혈
드물게 (0.01~0.1% 미만)	정신질환		불안증, 식욕부진, 발기부전
	위장관 장애	위장관출혈	설사, 위식도역류, 치질, 구강건조, 구내염, 위장지내과기침, 치아손상, 간염, 출혈성위염, 트림
	간 및 담도계 질환	간염	간염
	대사 및 영양 질환		당뇨병, 고요산혈증
	일반적 심혈관 질환		고혈압, 혈압변동, 동맥류
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	관상동맥질환	관상동맥질환
	심장박동 장애		부정맥
	혈관 질환	뇌경색, 두개강내출혈, 뇌출혈, 심부정맥혈전증	뇌경색, 흉조, 심부정맥혈전증
	호흡기계 질환	폐렴, 객혈, 기관지염	폐렴, 인두염, 기관지염, 천식, 흉막 심출, 빈호흡
	혈소관, 출혈, 응고장애		심장내혈전, 프로트롬빈증가
	비노기계 질환	신결석, 혈뇨	신결석, 배뇨곤란, 요로감염, 열근부종, 크레아티닌청소율상승, 요로결석
	생식기능 장애(남성)	전립선과형성	서혜부탈장, 전립선과형성
	신생물	대장암증	대장암증
	전신적 질환	기슴통증, 무력증, 열	기슴통증, 무력증, 말초부종, 독감유사증후, 심신, 전신쇠증
	방아기전 장애	패혈증, 농양	패혈증, 대상포진, 농양

*보고자에 의해 약물과의 인과관계 평가불가로 보고되었음

6) 국내 약학연구 결과에서 이 약을 복용한 여성환자에서 중증간장출혈 위험 증가가 관찰되었으며, 50세 미만 여성에서 그 위험이 증가되었다.

5. 일반적 주의

1) 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/재발 위험 감소를 위한 치료 기간은 출혈 위험 대비 치료의 이익성을 면밀하게 평가한 후 환자마다 개별화되어야 한다. 대기간 치료(최소 3개월)는 일시적인 위험 요소(예, 최근의 수술 병력, 외상, 부동 상태)에 근거하여 해당 장기기간 또는 영구적인 위험 요소 또는 특발성 심장성 정맥혈전증 또는 폐색전증에 근거해야 한다.

2) 크레아티닌 청소율이 높은 비만약성 심방세동 환자에서 이 약은 INR이 잘 관리된 와파린에 비해 유효성이 감소하는 경향을 보였다 (14. 전모기를 정보 중)3 임상시험 정보 1(ENGAGE AF-TIMI 연구 및 ③E314 연구 항 참조). 따라서 이러한 환자들의 경우 개인의 혈전 색전증 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 환자에서는 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, 광범 지사, 탈수, 특정 약물과의 병용투여 등)에서 신 기능을 검사해야 한다.

4) 이 약 투여 전 7간기능 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 가급적 이면 수술 또는 침습적 절차를 연기 가능하다. 24시간 이내에 이 약 투여를 중단해야 한다. 수술 또는 침습적 절차의 일정은 이 약 마지막 투여 후 24시간 이후로 연기될지 여부는 출혈 위험의 증가와 존재적 시술의 긴급성을 고려하여 판단해야 한다.

6) 수술 또는 침습적 절차 후 적절한 지혈 상태가 확립되어반로 이 약을 재투여해야 한다. 수술을 받는 동안 또는 수술 후에 경구 투여가 어려운 환자의 경우, 비강구 항응고제를 투여한 후 이 약으로의 전환을 고려할 수 있다.

7) 이 약과 비강구 항응고제를 동시에 투여해서는 안된다.

8) 중추 신경 마비증(경막외 마취) 또는 척수/경막외 전자를 시행 중인 환자에서 혈전색전현병증 예방을 위해 항혈전제 투여 시 장기적 또는 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경각이 모든 척수 출혈이 발생할 위험이 있다. 이런 위험은 수술 후에 유자·경막외/터치마의 사용 또는 그 자체로 영향을 주는 약물과 병용 투여 시 증가될 수 있다. 유자·경막외/경막내 카테터는 이 약 마지막 투여 후 적어도 12시간 이내에 제거해서는 안된다. 카테터 제거 후 적어도 2시간 이내에 이 약의 다음번 투여를 해서는 안된다. 이 위험은 외상성 또는 비발관 경막외 또는 척수 자극에 의해 증가될 수 있다. 환자들에게서 신경학적 손상(단파의 저림 또는 쇠약, 장 또는 방광기능 이상)의 증상 및 징후에 대해 주의 모니터링해야 한다. 만약 신장적인 증상이 발견되면, 이 소한 진단 및 치료 필요하다. 중추 신경 시술에 앞서 의사는 항응고제를 투여 중인 환자 또는 혈전예방 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 위험성 대 잠재적 이익의 양성에 대해 고려해야 한다.

9) 비만약성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고 요법 없이 이 약을 중단한 경우 허혈성 사건 발생의 위험이 증가한다. 이 약을 병리적인 출혈 위험 또는 치료 필요가 아닌 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.

10) 알을 동반한 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성 유효성은 확립되지 않았다.

11) 이 약의 약력학적 작용기전으로 인하여 모든 조직 또는 장기에 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 잠재혈증 또는 현성출혈의 위험 증가가 나타날 수 있다. 그 징후, 증상 및 중증도 신장기능 이상(단파는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 부위와 정도 또는 병원에 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 기술을 이용한 외과적 시술, 제재제, 혈액학적 지지요법, 혈액제제(관련된 빈혈 또는 응고장애)에 따라 농축 적혈구 또는 신선 동결 혈장) 및 혈소판과 같은 적절한 대용요법을 사용할 수 있다. 수혈 또는 지혈과 같은 방법으로 조절할 수 없는 생명을 위협하는 출혈의 경우, 4-factor 프로트롬빈 복합 농축물(POC 50)INR을 적절히 조정한 후 30분에 이 약의 복용이 역전되도록, 재조합 Factor VIIa (r-FVIIa)의 사용이 고려될 수 있으나 이 약을 투여한 환자에서의 임상적 사용경험은 제한적이다. 프로타민산정제는 비타민 K에 이 약의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여 중인 환자에게 항응용용해제(트라네사민산, 에피카프르산)를 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 중인 환자에서 전신적 지혈제(데스모프란신, 아프로티닌)를 사용한 경험이나 사용의 유효성에 대한 과학적 근거는 없다. 이 약은 혈전단백질합성을 높기 때문에 투석이 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 정량분석을 통해 항응고 효과를 평가하는 것이 임상적 결정을 내리는데 도움이 될 수 있다.

14) 이 약은 운전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미하다.

15) 심혈중환원이 필요한 환자의 경우 이 약의 투여를 시작하거나 계속 투여할 수 있다. 이전에 항응고제로 치료받지 않은 환자에서 트랜스 소파질 초음파 심장조영술(TEE, Transesophageal echocardiogram)로 유도된 심혈중둔환 시행의 경우, 적절한 항응고 작용을 위해 적어도 심혈중둔환 2시간 전 이 약으로의 치료를 시작해야 한다. 치료 당일 이 약을 투여한 후 12시간 이내에 심혈중둔환을 실시해야 한다. 심혈중둔환 전에 이 약이 처방대로 환자에게 투여되었는지 확인해야 한다. 이 약의 투여의 시작 및 투여 기간은 심혈중둔환을 받는 환자를 위한 항응고 투약에 대한 의사지침을 참고해야 한다.

16) 인공심장판막을 가진 환자에서 대한 안전성 유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

6. 사용용량

1) P-gp 저해제

이 약은 유속 전달체(efflux transporter)인 P-gp의 기질이다. 약동학적 시험에서 이 약과 P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네리돈, 에리트로미아신, 케토코나졸,