

## 전문 의약품

# 휴독사정 30밀리그램 (에독사반토실산염수화물)

| Hudoxa Tab. 30mg (Edoxaban Tosylate Hydrate)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.</div> <div>※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.</div> <div>※ 의약품을 사용하는 동안에는 청부사증을 함께 보관하시기 바랍니다.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <div><b>【현료약품 및 그 분량】</b></div> <div>휴독사정 30밀리그램 1정 중</div> <div>유효성분: 에독사반토실산염수화물(별명)..... 40.41mg (에독사반으로서 30mg)</div> <div>첨가제: D-만니톨, 스테아르산마그네슘, 시트르산, 오파르데이 KB 3104540017 분홍색, 전호화전분, 크로스비비온, 히드록시 프로필셀룰로오스</div> <div>휴독사정 60밀리그램 1정 중</div> <div>유효성분: 에독사반토실산염수화물(별명)..... 80.82mg (에독사반으로서 60mg)</div> <div>첨가제: D-만니톨, 스테아르산마그네슘, 시트르산, 오파르데이 KB 3104220000 노란색, 전호화전분, 크로스비비온, 히드록시 프로필셀룰로오스</div> |
| <div><b>【성상】</b></div> <div>휴독사정 30밀리그램: 분홍색의 원형 필름코팅정</div> <div>휴독사정 60밀리그램: 노란색의 원형 필름코팅정</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <div><b>【효능·효과】</b></div> <div>1. 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소</div> <div>2. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 위험 감소</div> <div>3. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소</div>                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 【성상】

휴독사정 30밀리그램: 분홍색의 원형 필름코팅정

휴독사정 60밀리그램: 노란색의 원형 필름코팅정

- 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 위험 감소
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

## 【용법·용량】

이 약은 식사와 상관없이 물과 함께 투여한다.

- 성인
  - 비만맥성 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 < 30mL/min)
    - P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로나데론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
  - 최소 일간의 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 < 30mL/min)
    - P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로나데론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용

- 약물의 전환
  - 다른 약물에서 이 약으로의 전환
    - 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.
    - 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 라바록사반, 아픽사반)에서 이 약으로의 전환
      - 경구용 항응고제 치료를 중단하고, 경구용 항응고제의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.
  - 비강구 항응고제에서 이 약으로의 전환
    - 1) 저분자량 헤파린(LMWH)
      - LMWH 투여를 중단하고, LMWH의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.
    - 미분획 헤파린(UFH)
      - UFH 정맥 내 정적투여를 중단하고, 4시간 후에 이 약 투여를 시작한다.
  - 이 약에서 다른 약물의 전환
    - 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환
      - 이 약에서 비타민 K 길항제 전환하는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 전환하는 동안에는 적절한 항응고 효과가 지속적으로 유지되어야 한다.
      - 간격적 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 15mg 투여한다.
      - 병용투여 기간의 첫 14일에는 최소 3회 이상 INR을 측정할 것이 권장되며 이 때, 이 약이 INR 측정에 미치는 영향을 최소화하기 위해 이 약 투여에 중絶하여야 한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 이 약 투여를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다.
    - 비강구적 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.
  - 이 약에서 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 라바록사반, 아픽사반)로의 전환
    - 이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 경구용 항응고제 투여를 시작한다.
- 이 약에서 비강구 항응고제로의 전환
  - 이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 비강구 항응고제 투여를 시작한다.

- 신장애 환자
  - 경증의 신장애 환자(50 < CrCL ≤ 80mL/min)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증증 ~ 중증의 신장애 환자(15 ≤ CrCL < 30mL/min)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.
  - 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소를 위해 크레아티닌 청소율이 15 ≤ CrCL ( 30mL/min)인 출혈 위험성이 높은 고령자의 경우 연령 및 상태에 따라 1일 1회 15mg 투여를 고려해야 한다(사용상의 주의사항). 고령자에 대한 투여할 참조.
- 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.
- 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 한타하여 코위양관경을 통해 투여한 후 코위양관경에 물을 흘려 보내야 한다. 본색한 이 약은 물과 사과소스에서 최대 시간까지 안정적이다.

## 【사용상의 주의사항】

- 경고
  - 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 이의 부위에서도 발생할 수 있다. 위안을 들 수 없는 헤모글로빈 및/또는 헤모토키트와 같은 또는 혈질의 하강 시에는 출혈 부위에 대한 조사가 필요하다.
  - 중대한 출혈이 발생한 때에는 이 약의 투여를 중단하고 출혈부위를 신속하게 조사하여야 한다.
  - 출혈 위험성이 높은 환자들의 경우, 이 약 투여를 시작한 후에 출혈 및 빈혈의 징후 및 증상을 면밀하게 관찰해야 한다.
- 다음 환자에는 투여하지 말 것
  - 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
  - 임상적으로 유의한 출혈 환자
  - 말기신질환 환자(CrCL < 15 mL/min) 및 신장 투석 환자
  - 혈액응고장애 및 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
  - 중증 간장애 환자
  - 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
    - 최근의 위장관 궤양 병력
    - 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)
    - 최근의 뇌 뇌는 척수 손상
    - 최근의 뇌, 척수 또는 안구 수술 병력
    - 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
    - 신도정맥류가 있거나 의심되는 경우
    - 동정맥기(arteriovenous malformations)
    - 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
    - 척수내 또는 뇌내 혈관이상
  - 다른 항응고제와의 병용치료: 미분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(에픽사반, 달테파린 등), 헤파린 유도체(폰다파리누스 등), 경구용 항응고제와피판, 다비가트란, 라바록사반, 아픽사반 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우, 단, 이 약과 병용 전하는 경우나 미분획 헤파린(UFH)을 개방 정맥 주입 또는

# 휴독사정 60밀리그램 (에독사반토실산염수화물)

| Hudoxa Tab. 60mg (Edoxaban Tosylate Hydrate)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>동맥 카테터(open central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우는 제외함</div> <div>조절되지 않는 중증의 고혈압 환자</div> <div>중증증 ~ 중증의 심모반혈전증 환자</div> <div>혈역학적으로 불안정하거나 혈전용해술 또는 폐동맥색전제기술을 받아야 하는 폐색전증 환자</div> <div>임부 및 수유부</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <div><b>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</b></div> <div>1) 아세탈살리산산(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 ~ 중증증의 간장애 환자</div> <div>4) 간호소 상승 환자(ALT/AST ) 2 x ULN) 또는 총 빌리루빈≥ 1.5 x ULN인 환자</div> <div>5) 크레아티닌 청소율이 높은 비만맥성 심방세동 환자</div> <div>6) 다량의 질환으로 인하여 출혈 위험이 증가한 환자: 선천적 또는 후천적 응고 장애, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 최근의 생경 또는 주요 외상, 세균성 심내막염, 식도염, 위염 또는 위식도 역류</div> <div>7) 외과적 사망 위험이 높은 환자 및 혈전색전증에 대한 내인성 위험 인자를 가진 환자</div> <div>8) 항인지질흡수군 환자: 이 약을 포함한 DOAC 제제(Direct acting Oral Anticoagulants, DOACs)는 항인지질흡수군을 진단받은 혈전증의 이력이 있는 환자에게는 사용이 권장되지 않는다. 특히 3개의 항인지질항제(루푸스 항응고제, 항파지오리핀 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 증가 할 수 있다.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <div><b>4. 이상반응</b></div> <div>1) 안전성 결과 요약 <ul style="list-style-type: none"><li>이 약에 대한 안전성은 2편의 3상 임상시험에서 평가되었다. 비만맥성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서는 21,05명, 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험에서 8,292명이 포함되었다.</li> <li>이 약 60mg/30mg으로의 강령 포합에 대한 평균 노출 기간은 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험(7,012명)에서 2.5년, Hokusai-VTE 임상시험(4,118명)에서 251일이었다.</li> <li>ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 이 약 60mg/30mg으로의 강령 포합을 투여한 환자 중 2,256명 (32.2%)이 이상 반응을 경험하였고 Hokusai-VTE 임상시험에서는 1,249명(30.3%)이 이상반응을 경험하였다.</li> <li>2편의 임상시험 모두에서 이 약 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.</li> <li>이 약의 안전성 이상반응은 빈혈, 발진 및 간기능 검사 이상이었다.</li></ul> <li>이상반응 목록 <ul style="list-style-type: none"><li>약제 또는 2편의 3상 임상시험(비만맥성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험 및 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험)에서 보고된 이상반응을 나열한다. 모든 이상반응은 각 발현부위 (SOC) 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ &lt; 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ &lt; 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ &lt; 1/1,000), 매우 드물게(≥ 1/10,000, 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정됨)).</li></ul></li> </div> |

| 기관계 (System Organ Class) | 빈도     | 기관계 (System Organ Class) | 빈도     |
|--------------------------|--------|--------------------------|--------|
| 혈액 및 림프계 이상              |        | 복막암 출혈                   | 드물게    |
| 빈혈                       | 흔하게    | 간담도계 이상                  |        |
| 혈소판 감소증                  | 흔하지 않게 | 혈중 빌리루빈 증가               | 흔하게    |
| 면역계 이상                   |        | 간암-글루타릴트랜스페라제 증가         | 흔하게    |
| 과민증                      | 흔하지 않게 | 혈중 알카린 포스파타제 증가          | 흔하지 않게 |
| 아나필락시스 반응                | 드물게    | 트랜스아미나제 증가               | 흔하지 않게 |
| 알레르기성 부종                 | 드물게    | 아스파르테이트 아미노트랜스페라제 증가     | 흔하지 않게 |
| 신장계 이상                   |        | 피부 및 피하 조직 이상            |        |
| 이차리움                     | 흔하게    | 피부 연조직 출혈                | 흔하게    |
| 두통                       | 흔하게    | 빈진                       | 흔하게    |
| 두개내 출혈                   | 흔하지 않게 | 기려움증                     | 흔하게    |
| 치아박락출혈                   | 드물게    | 두드러기                     | 흔하지 않게 |
| 눈 이상                     |        | 근골격계 및 결합조직 이상           |        |
| 골막/골막 출혈                 | 흔하지 않게 | 근육내 출혈(구획증후군 아님)         | 드물게    |
| 안구내 출혈                   | 흔하지 않게 | 연골내 출혈                   | 드물게    |
| 신장 이상                    |        | 신장 및 비뇨기계 이상             |        |
| 심장암 출혈                   | 드물게    | 육안적 혈뇨/오도 출혈             | 흔하게    |
| 혈관 이상                    |        | 항응고제 관련 신장병증             | 알 수 없음 |
| 기타 출혈                    | 흔하지 않게 | 생식기 및 유방 이상              |        |
| 호흡기, 흉부 및 종격동 이상         |        | 질 출혈*                    | 흔하게    |
| 비출혈                      | 흔하게    | 전신 및 투여 부위 상태            |        |
| 격혈                       | 흔하지 않게 | 전자 부위 출혈                 | 흔하게    |
| 소화기계 이상                  |        | 경사                       |        |
| 복통                       | 흔하게    | 간 기능 검사 이상               | 흔하게    |
| 하부 위장관 출혈                | 흔하게    | 손상, 종독 및 시술의 합병증         |        |
| 상부 위장관 출혈                | 흔하게    | 수술 부위 출혈                 | 흔하지 않게 |
| 구강/인두 출혈                 | 흔하게    | 경막하 출혈                   | 드물게    |
| 구역                       | 흔하게    | 시술시 출혈                   | 드물게    |

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

- 출혈
  - 임상시험에서 장기간 투여 시 이 약 투여군은 비타민 K 길항제 투여군에 비해 정맥출혈에, 비출혈, 위장관계, 비뇨 생식기계 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 월경 출혈은 심해지거나 연장될 수 있다. 출혈성 합병증은 하악혈, 장벽혈, 어지러움, 두통 또는 살덩이질 없는 부종, 호흡곤란 및 살덩이질 없는 쇼크로 나타날 수 있다.
  - 이 약 투여 후 구획증후군 인한 신부전 또는 항응고제 관련 신장병증과 같이 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 합병증이 보고되었다. 따라서 항응고제를 사용하는 환자의 상태를 평가 할 때 출혈 가능성을 고려해야 한다.
- 간질성 폐질환
  - 격혈 또는 폐포출혈이 때때로 동반되는 간질성 폐질환이 나타날 수 있다. 이 약 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.
- 대상사에 따른 국내 시판 후 조사 결과
  - 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 3,403명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 16.86%(913/3,403명, 1.606건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| 발현빈도               | 기관계                | 중대한 약물이상반응 1.09%(37/3,403명, 40건) | 예상하지 못한 약물이상반응 3.14%(107/3,403명, 119건)                  |
|--------------------|--------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 흔하지 않게 (0.1~1%미만)  | 위장관장애 장애           | 흑색변                              | 소화불량, 변비                                                |
|                    | 심장 박동 장애           | 두근거림                             | 두근거림                                                    |
|                    | 비뇨기계 질환            | 혈중크레아티닌증가                        |                                                         |
|                    | 전신적 질환             | 사망*                              | 사망*                                                     |
|                    | 피부와 부속기관 장애        | 간선, 피부발진                         | 간선, 피부발진                                                |
| 드물게 (0.01~0.1% 미만) | 근육-골격계 장애          | 골격통, 근위약                         | 골격통, 근위약                                                |
|                    | 중추 및 말초신경계 장애      | 어지러움, 경련, 두통, 뇌간장애               | 감각이상, 경련, 감각저하, 하지불안, 뇌간장애                              |
|                    | 사각장애               | 황반변성, 눈출혈                        | 황반변성, 눈출혈                                               |
|                    | 정신질환               | 불면증, 식욕부진, 발기부전                  | 불면증, 식욕부진, 발기부전                                         |
|                    | 위장관 장애             | 위장관출혈                            | 설사, 위식도역류, 지질, 구강건조, 구내염, 위장자극성기관, 치아손상, 작강염, 출혈성위염, 트림 |
|                    | 간 및 담도계 질환         | 간염                               | 간염                                                      |
|                    | 대사 및 영양 질환         | 당뇨병, 고요산혈증                       | 당뇨병, 고요산혈증                                              |
|                    | 일반적 심혈관 질환         | 고혈압, 혈압변동, 동맥류                   | 고혈압, 혈압변동, 동맥류                                          |
|                    | 심근, 심내막, 심막, 빈발 출혈 | 관상동맥질환                           | 관상동맥질환                                                  |
|                    | 심장정맥 장애            | 부정맥                              | 부정맥                                                     |

| 혈관 질환         | 뇌경색, 두개강내출혈, 뇌출혈, 심부정맥혈전증 | 뇌경색, 흉조, 심부정맥혈전증                         |
|---------------|---------------------------|------------------------------------------|
| 호흡기계 질환       | 폐렴, 격혈, 기관지염              | 폐렴, 인두염, 기관지염, 천식, 흉막출혈, 빈호흡             |
| 혈소판, 출혈, 응고장애 |                           | 심장내출혈, 프로트롬빈증가                           |
| 비뇨기계 질환       | 신결석, 혈뇨                   | 신결석, 배뇨곤란, 요로감염, 갈색부종, 크레아티닌청소율 감소, 요로혈학 |
| 생식기능 장애(남성)   | 전립선과형성                    | 서혜부발진, 전립선과형성                            |
| 신장질환          | 대장양종                      | 대장양종                                     |
| 전신적 질환        | 가슴통증, 무력증, 열              | 가슴통증, 무력증, 말초부종, 독감 유사증후, 실신, 전신부종       |
| 받아기전 장애       | 패혈증, 농양                   | 패혈증, 대상포진, 농양                            |

\*보고자에 의해 약물과의 인과관계 평가불가로 보고되었음.

## 5. 일반적 주의

- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/재발 위험 감소를 위한 치료 기간은 출혈 위험 대비 치료의 이익성을 면밀하게 평가한 후 환자마다 개별화되어야 한다. 다년간 치료(최소 3개월)는 일시적인 위험 요소(예. 최근의 수술 병력, 외상, 부동 상태에 근거하여 하며 장기간 치료는 영구적인 위험 요소 또는 특발성 심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증에 근거하여 한다.
- 크레아티닌 청소율이 높은 비만맥성 심방세동 환자에서 이 약은 INR이 잘 관리된 와파린에 비해 유효성이 감소하는 경향을 보였다\*14. 전문가용 정보 중 3) 임상시험 정보 ①ENGAGE-AF-TIMI 연구 및 ③C314 연구 항 참조. 따라서 이러한 환자들의 경우 개인의 혈전 색전성 위험 및 출혈 위험을 면밀하게 평가한 후 사용해야 한다.
- 말기신질환 환자(CrCL < 15 mL/min)에게 이 약이 투여되는 것을 막고 크레아티닌 청소율이 높은 환자에서의 이 약 및 여부를 결정하기 위해 모든 환자들은 이 약 투여 전 크레아티닌 청소를 개선을 위해 신기능을 검사해야 한다. 또한, 이 약 투여 전에 신기능이 감소하거나 악화될 것으로 의심되는 특정 임상 상황 (예: 혈량 저하, 탈수, 특정 약물과의 병용투여 등)에서도 신기능을 검사해야 한다.
- 이 약 투여 전 간기능 검사를 실시해야 한다. 또한 1년 이상 이 약을 투여하는 환자들의 경우 주기적인 간기능 모니터링이 권장된다.
- 이 약을 투여 중인 환자가 수술 또는 침습적 절차를 받는 경우 출혈위험을 줄이기 위해 가능한 빨리 이 약 투여를 중단해야 하며 기급적이며 수술 또는 침습적 절차를 받기 최소 2시간 전에 이 약 투여를 중단하여야 한다. 수술 또는 침습적 절차의 일종인 이 약 마지하 투여 후 2시간 이후로 연기하지 여부는 출혈 위험의 증가와 중재적 시술의 긴급성을 고려하여 판단해야 한다.
- 수술 또는 침습적 절차 후 적절한 환자 상태가 확보되면 바로 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.
- 이 약과 비강구 항응고제를 동시에 투여해서는 안된다.
- 중증 신장 마취술(경막외 마취) 또는 척수/경막외 주사를 시행 중인 환자에게 혈전색전합병증 예방을 위해 항혈전제 투여 시 장기간 또는 영구적 마비를 일으킬 수 있는 경향이 있는 척수 블록이 발생할 위험이 있다. 이런 위험은 수술 후에 유자-경막외/경막외의 사용 또는 지혈에 영향을 주는 약물과 병용 투여 시 증가할 수 있다. 유자-경막외/경막외 제거되는 이 약 마지하 투여 후 최대 12시간 내에 제거해서는 안된다. 카테터 제거 후 적어도 2시간 내에 이 약의 다음번 투여를 해서는 안된다. 이 위험은 임상성 또는 반복도 경막외의 또는 척수 처치에 의해 증가될 수 있다. 환자들에서 신장학적 손상과/또는 저혈 또는 쇼크, 장 또는 비장파괴 이상의 증상 및 징후에 대해 추가 모니터링해야 한다. 신장학적 위위이 발견되면, 신축한 진단 및 치료가 필요하다. 중추 신장 시술에 앞서 의사는 항응고제 투여 중인 환자 또는 혈관내강 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 위험성 대비 잠재적인 이익성에 대해 고려해야 한다.
- 비만맥성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고 요법 없이 이 약을 중단할 경우 허혈성 사건 발생의 위험이 증가한다. 이 약을 병리인간 출혈 위험 또는 치료 강도가 아닌 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
- 임을 동반한 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성유효성은 확립되지 않았다.
- 이 약의 약리적 작용기전으로 인하여 모든 조직 또는 장기에서 출혈 후 반발을 초월할 수 있는 잠재출혈 또는 현성 출혈의 위험 증가가 나타날 수 있다. 그 중중, 중상 및 중증도(중요한 결과 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 약위와 정도 또는 병태에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 이 약 투여 시 적절한 임상적 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토키트의 실험실적 검사를 통해 잠재출혈 유무를 평가하는 것이 바람직하다.
- 이 약 투여 중 출혈이 발생중인 경우, 이 약의 다음번 투여를 늦추거나 이 약 투여를 적절히 중단해야 한다. 출혈에 대한 관리는 부위 및 중증도에 따라 개별적으로 고려해야 한다. 필요에 따라 기계적 압박(예: 중증의 비출혈), 출혈 조절 시술을 이용한 외과적 지혈, 체액대류, 혈액학적 지지요법, 혈액학적(관련된 빈혈 또는 증고병증에 따라 중요 제혈구 또는 신신 동결 혈장) 및 혈소판과 같은 적절한 대용요법을 사용할 수 있다. 수술 또는 지혈과 같은 방법으로 조절할 수 없는 병증을 위협하는 출혈의 경우, 4-factor 프로트롬빈 복합 농축물 (PCC) 50 IU/kg을 정적 주입한 후 30분에 이 약의 작용이 역전되었다. 제조상 Factor VIIa (r-FVIIa)의 사용이 고려될 수 있으나 이 약을 투여한 환자에서의 임상적 사용경험은 제한적이다. 프로트롬빈산염 및 비타민 K는 이 약의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여 중인 환자에게 항응유소용해제(트레파리나신, 아미노카프론산)를 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 중인 환자에서 전신적 지혈제(데소모프린산, 아프로타닌)를 사용한 경험이나 신장의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다. 이 약은 혈전면역 결합물이 높기 때문에 투여시 될 것으로 예상되지 않는다.
- 이 약은 일반적으로 임상적인 항응고효과 모니터링을 필요로 하지 않는다. 그러나 과량 투여나 응급 수술과 같은 예외적인 경우에는 anti-Factor Xa 항체분율을 통해 항응고 효과를 평가하는 것이 임상적 결정을 내리는 데 도움이 될 수 있다.
- 이 약은 운전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미하다.
- 심물중독환이 필요한 환자의 경우 이 약의 투여를 시작하거나 계속 투여할 수 있다. 이전에 항응고제로 치료받지 않은 환자에서 트랜세소파질 초음파 심장단면도(TTE, Transeosophal echocardiogram)로 유도된 심물중독환 시합의 경우, 적절한 항응고 작용을 위해 적어도 심물중독 2시간 전 이 약으로의 치료를 시작해야 한다. 치료 당일 이 약을 투여한 후 12시간 이내에 심물중독환을 실시해야 한다.
- 심물중독환 전에 이 약이 처방대로 환자에서 투여되었는지 확인해야 한다. 이 약의 투여의 시작 및 투약 기간은 심물중독환을 받는 환자를 위한 항응고 투여에 대한 가이드라인을 참고해야 한다.
- 인공신장막기를 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에서 이약의 투여는 권장되지 않는다.

## 6. 상호작용

- P-gp 저해제
  - 이 약은 유출 전달체(efflux transporter)인 P-gp의 기질이다. 약동학적 시험에서 이 약과 P-gp 저해제(사이크로스 포린, 드로나데론, 에리트로마이신, 케토코나졸, 퀴니딘, 또는 베라파밀)를 병용 투여한 결과, 이 약의 혈장 농도가 증가하였다.
  - 사이클로스포린: 이 약 60mg과 사이클로스포린 500mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 73% 및 74%씩 증가하였다.
  - 드로나데론: 드로나데론 400mg을 1일 2회 7일간 반복 투여하고 투여 5일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 85% 및 46%씩 증가하였다.
  - 에리트로마이신: 에리트로마이신 500mg을 1일 4회 8일간 반복 투여하고 투여 7일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 85% 및 68%씩 증가하였다.
  - 케토코나졸: 케토코나졸 400mg을 1일 1회 7일간 반복 투여하고 투여 4일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 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 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 24시간 후 이 약의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 77% 및 85%씩 증가하였다. 이 약은 퀴니딘의 AUC 및 C<sub>max</sub>에 영향을 미치지 않았다.
  - 베라파밀: 베라파밀 240mg을 1일 1회 1일 동안 반복투여하고 투여 10일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 약 53%씩 증가하였다. 이 약에 의해 베라파밀의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 16% 및 14%씩 감소하였다.
  - 이미다졸린: 이 약 60mg 1일 1회 투여와 이미다졸린 40mg 1일 1회 투여를 병용한 결과, 이 약의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 40% 및 68%씩 증가하였다. 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다. 비만맥성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 이미다졸린을 병용 투여한 환자의 그늘지 않은 환자의 안전성 및 유효성의 결과는 유사하였다.
  - HIV 연립제:헤오소 저해제를 포함한 다른 P-gp 저해제와 이 약의 병용 투여에 대해서는 연구된 바 없다.
  - 클레르트로마이신: 10일간 클레르트로마이신 (500 mg 1일 2회) 투여 시 9일차에 에독사반토실산염 60 mg 1회 병용은 에독사반토실산염 AUC 및 C<sub>max</sub>를 각각 약 53%, 27% 증가시켰다.
- P-gp 유도제
  - 이 약과 P-gp 유도제인 리판미신을 병용 투여한 결과, 이 약의 평균 AUC 및 반감기가 감소하였고 이에 따라 약력학적 효과도 감소할 가능성이 있다. 이 약을 다른 P-gp 유도제(예. 페니토인, 카르바마제핀, 페노바비탈 또는 세인트 존스 윌트)와 병용 투여할 경우 이 약의 혈장 농도가 감소할 수 있다.
- P-gp 기질
  - 디곡신: 이 약 60mg을 1일 1회 14일간 반복 투여하면서 투여 8일째와 9일째에는 디곡신을 1일 1회, 1회 0.25mg을 병용 투여하고 투여 10일째부터 14일째까지는 디곡신을 1일 1회 0.25mg 병용 투여한 결과, 이 약의 C<sub>max</sub>는 17% 증가하였고 정상상태에서의 AUC 또는 신장청소율은 유의한 변화가 없었다. 이 약에 의해 디곡신의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 7% 및 28%씩 증가하였다. 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다.
- 항혈소판제 및 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)
  - 아세탈살리산산(ASA): 이 약과 ASA(100mg 또는 325mg) 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 이 약과 고령환의 ASA(325mg)를 병용 투여한 결과, 정상상태에서 이 약의 C<sub>max</sub> 및 AUC가 각각 35% 및 32%씩 증가하였다. 만성적인 고용량의 아세탈살리산산(ASA, 325mg)과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다. 이 약과 ASA 100mg 이상을 병용하는 경우에는 의학적 감독 하에서만 투여해야 한다.
  - 임상시험에서 이 약과 ASA저용량(≤100mg/day), 기타 항혈소판제 및 티레노피라딘계 약물의 병용 투여가 허용되었고 병용 투여하지 않은 경우와 비해 주요 출혈이 대략 2배 이상 증가하였으며 이는 이 약 투여군과 와파린 투여군에서 유사한 수준으로 발생하였다.

- 항혈소판제: ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 이 약과 티레노피라딘계 약물(예. 클로피도그렐) 단일요법의 병용 투여가 허용되었으며 그 결과, 와파린에 비해 이 약의 출혈 위험은 낮았으나 임상적으로 유의한 출혈은 증가하였다.
- 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 이 약과 나프록센 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 나프록센은 이 약의 C<sub>max</sub> 및 AUC에 영향을 미치지 않았다. 임상시험에서 이 약과 NSAIDs를 병용 투여한 경우 임상적으로 유의한 출혈이 증가하였다. 이 약과 만성적인 NSAIDs의 병용 투여는 권장되지 않는다.
- 이 약과 이중 항혈소판제 요법 또는 섬유소 용해제와의 병용 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다.
- 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, 이 약과 병용 투여 시 출혈 위험이 증가할 수도 있다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부
  - 임부에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 동물시험에서 이 약의 생식독성이 관찰되었다. 이 약의 잠재적인 생식독성, 출혈에 대한 내인성 위험, 동물시험에서 나타난 태반 통과를 고려하여 이 약을 임부에 투여해서는 안된다. 또한 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 중 임신을 피해야 한다.
- 수유부
  - 수유부에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 동물시험에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.
- 수태능
  - 사람을 대상으로 한 임상 자료는 없다. 랫 및 수컷 켄트를 대상으로 한 시험에서 이 약이 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.