

사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 유의하고, 때때로 치명적인 출혈을 유발할 수 있다. 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) 특히 위험 요소가 복합적으로 존재할 경우, 전체 치료기간 동안 면밀한 임상적 조사(출혈 또는 빈혈의 징후 탐색)가 권장된다.

4) 급성 신부전이 발생한 환자는 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

5) 항인지질 증후군을 동반한 환자(특히, 항인지질항체가 삼중 양성(triple-positive)일 경우)의 경우 혈전색전증 발생 위험이 증가된다. 정맥혈전색전증의 치료 및 예방에 대한 이 약의 효능이 입증 되었으나, 항인지질 증후군을 가진 환자를 대상으로 하는 특이적인 소집단 연구가 진행된 바 없다.

따라서, 항인지질 증후군을 동반한 환자의 경우 이 약을 복용하기 전에, 모든 치료 요법(비타민 K 길항제와 같은 표준 요법 포함)에 대한 신중한 고려가 권고된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 중증 신장장애 환자 (CrCL < 30 mL/min)

3) 임상적으로 유의한 출혈 환자

4) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자

- ① 최근의 위장관 궤양 병력
- ② 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)
- ③ 최근의 뇌 또는 척수 손상
- ④ 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
- ⑤ 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
- ⑥ 식도정맥류가 있거나 의심되는 경우
- ⑦ 동정맥기형(arteriovenous malformations)
- ⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
- ⑨ 척수내 또는 뇌내 혈관이상

5) 다른 항응고제와의 병용치료: 미분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(에녹사파린, 달테파린 등), 헤파린 유도체(폰다파리녹스 등), 경구용 항응고제(와파린, 리바록사반, 아픽사반 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우나 미분획 헤파린(UFH)을 중심정맥 또는 동맥카테터의 개방(open central venous or arterial catheter)을 유지하기 위한 투여 또는 심방세동 환자에서 카테터절제술을 하는 동안의 투여에서 이 약과 서로 전환하는 경우는 제외함

6) 간장애 환자 또는 생존에 영향을 미칠 것으로 예상되는 간질환 환자

- 7) 강력한 P-gp 저해제(전신작용 케토코나졸, 싸이클로스포린, 이트라코나졸, 드로네다론 등) 병용투여 환자
- 8) P-gp 유도제(리팜피신, 세인트 존스 워트, 카르마제핀, 페니토인 등) 병용투여 환자
- 9) 항응고제 투여가 필요한 인공 심장판막 치환술을 받은 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 혈소판 응집 억제 작용으로 지혈에 영향을 미치는 약물을 병용하는 환자
- 2) 다음과 같은 요인으로 이 약의 혈장 농도가 증가할 수 있는 환자
 - ① 중등도의 신장장애($30 \leq \text{CrCL} < 50 \text{ mL/min}$)
 - ② 연령 75세 이상
 - ③ 50kg 미만의 저체중
 - ④ 경미하거나 중등도의 P-gp 저해제(예: 아미오다론, 퀴니딘 또는 베라파밀)와의 병용
 - ⑤ 티카그렐러와의 병용

3) 다음과 같은 요인으로 이 약 투여 시 위장관계 출혈 위험이 증가할 수 있는 환자

- ① 연령 75세 이상
- ② 식도염, 위염 또는 위식도역류와 같은 질환
- ③ 아세틸살리실산(ASA), 클로피도그렐 또는 비스테로이드성 소염제(NSAID), 기타 지혈에 장애를 유발할 수 있는 약물과의 병용

4) 선택적 세로토닌 재흡수 저해제 (SSRI) 또는 선택적 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 저해제 (SNRI)와의 병용투여로 출혈의 위험이 증가할 수 있는 환자

5) P-gp 저해제인 글레카프레비르/피브렌타스비르 고정용량복합제와의 병용투여로 출혈의 위험이 증가할 수 있는 환자(‘상호작용’ 항 참조)

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

4. 이상반응

1) 안전성 결과 요약

고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방을 위한 6건의 활성약 대조 임상시험에서 총 10,795명의 환자가 이 약을 투여 받았다. 그 중 6,684명이 150mg 또는 220mg을 1일 1회 투여 받았다.

심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소에 대해 조사한 주요 임상시험에서 총 12,042명의 환자가 이 약을 투여 받았다. 그 중 6,059명이 이 약 150mg을 1일 2회, 5,983명이 이 약 110mg을 1일 2회 투여 받았다.

심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 2편의 활성약 대조 임상시험인 RE-COVER 및 RE-COVER II 임상시험에서 총 2,553명의 환자가 이 약의 안전성 분석에 포함되었다. 모든 환자는 이 약 150mg을 1일 2회 투여 받았다. 이 약과 와파린 투여군 모두에서의 이상반응은 비경구 항응고제 중단 후 이 약 또는 와파린을 첫 투여했을 때부터, 즉 경구용 치료제 투여기간에 대해서만 조사했다. 여기에는 이 약 투여 중 발생한 모든 이상반응이 포함된다. 와파린 투여기간 중에 발생한 이상반응은 와파린과 비경구 항응고제 중복 투여기간 동안에 발생한 것을 제외하고 모두 포함되었다.

심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소를 위한 활성약 대조 임상시험인 RE-MEDY와 위약 대조 임상 시험인 RE-SONATE 임상시험에서 총 2,114명의 환자가 치료 받았으며, 모든 환자는 이 약 150mg을 1일 2 회 투여 받았다.

선택적 고관절 또는 슬관절 수술로 인해 이 약으로 치료한 환자(42일까지의 단기간 투여)의 9%, 뇌졸중 및 전 신 색전증의 위험 감소를 위해 이 약으로 치료한 심방세동 환자(3년까지의 장기간 투여)의 22%, 심재성 정맥 혈전증 및 폐색전증의 치료를 위해 이 약으로 치료한 환자의 14% 및 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위 험 감소를 위해 이 약으로 치료한 환자의 15%에서 이상반응을 경험하였다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 출혈이었으며, 이는 선택적 고관절 또는 슬관절 치환술로 인해 이 약으로 단기 간 치료한 환자의 14%, 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소를 위해 이 약으로 장기간 치료한 심방세동 환자의 16.6%, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위해 이 약으로 치료한 환자의 14.4%에서 발생했다. 또한 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소에 대한 RE-MEDY 임상시험 환자의 19.4%, RE-SONATE 임 상시험 환자의 10.5%에서 출혈이 발생했다.

세 가지의 효능·효과에 대해 치료 받은 환자군을 서로 비교할 수 없고 각 출혈사건이 다양한 신체 부위 (SOC, System Organ Classes)에 걸쳐 발생하였으므로 효능·효과 별로 발생한 주요출혈 및 모든 출혈에 대해 요약 기술하였다.(아래 표 참조)

비록 임상시험에서는 발생빈도가 낮았지만 주요 출혈 또는 중대한 출혈이 발생할 수 있으며 발생부위와 상관없 이 장애를 일으키거나 생명을 위협하거나 심지어 치명적인 결과를 초래할 수도 있다.

2) 이상반응 목록

아래 표는 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방에 대한 임상시험, 심방세동 환자 에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소에 대한 임상시험, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위 험 감소에 대한 임상시험 및 시판 후 데이터로부터 확인된 이상반응을 나타낸다. 모든 이상반응은 각 발현부위 (SOC) 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔 하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물 게($< 1/10,000$), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

발현부위 (SOC) / Preferred term	고관절 또는 슬관절 치환술을 받 은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방	심방세동 환자에서 뇌졸 중 및 전신색전증의 위험 감소	심재성 정맥혈전증 및 폐색 전증의 치료 및 재발 위험 감소
혈액 및 림프계 이상			
빈혈	흔하지 않게	흔하게	흔하지 않게
헤모글로빈 감 소	흔하게	흔하지 않게	알 수 없음
혈소판 감소증	드물게	흔하지 않게	드물게
헤마토크릿 감 소	흔하지 않게	드물게	알 수 없음
중성구감소증*	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음
무과립구증*	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음
면역계 이상			
약물 과민반응	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
발진	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
소양증	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
아나필락시스 양 반응*	드물게	드물게	드물게
혈관 부종*	드물게	드물게	드물게
두드러기	드물게	드물게	드물게
기관지경련*	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음
신경계이상			
두개내 출혈	드물게	흔하지 않게	드물게
혈관계 이상			

혈종	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
출혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
상처 출혈	흔하지 않게	-	
호흡기, 흉부 및 종격동 이상			
비출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
객혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
위장관계 이상			
위장관계 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
복통	드물게	흔하게	흔하지 않게
설사	흔하지 않게	흔하게	흔하지 않게
소화불량	드물게	흔하게	흔하게
구역	흔하지 않게	흔하게	흔하지 않게
직장출혈	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게
치질출혈	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
식도궤양을 포함한 위장관계 궤양	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
식도염	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
위식도 역류질환	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
구토	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
연하곤란	드물게	흔하지 않게	드물게
간담도 이상			
간기능 이상/간 기능검사 이상	흔하게	흔하지 않게	흔하지 않게
ALT 증가	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
AST 증가	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
간효소 증가	흔하지 않게	드물게	흔하지 않게
고빌리루빈혈증	흔하지 않게	드물게	알 수 없음
피부 및 피하조직 이상			
피부 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
탈모*	알 수 없음	흔하지 않게	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직 이상			
혈관절증	흔하지 않게	드물게	흔하지 않게
신장 및 비뇨기계 이상			
혈뇨를 포함한 비뇨생식기계 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
일반적인 이상 및 투여부위 증상			
주사부위 출혈	드물게	드물게	드물게
카테터 부위 출혈	드물게	드물게	드물게
유혈 분비물	드물게	-	-
상처, 중독 및 시술 후 합병증			
외상성 출혈	흔하지 않게	드물게	흔하지 않게
절개부위 출혈	드물게	드물게	드물게
수술 후 혈종	흔하지 않게	-	-

수술 후 출혈	흔하지 않게	-	-
수술 후 빈혈	드물게	-	-
수술 후 분비물	흔하지 않게	-	-
상처 분비물	흔하지 않게	-	-
외과 및 의학적 처치			
상처 배액	드물게	-	-
수술 후 배액	드물게	-	-

* 시판 후 경험에서도 보고된 이상반응

3) 출혈

① 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방

아래 표는 정맥혈전색전증 예방에 대한 2편의 주요 임상시험에서 치료기간 중 출혈의 이상반응을 경험한 환자 수(%)를 용량 별로 나타낸다.

	이 약 150mg 1일 1회 투여	이 약 220mg 1일 1회 투여	에녹사파린 투여
치료	1,866(100)	1,825(100)	1,848(100)
주요 출혈	24(1.3)	33(1.8)	27(1.5)
모든 출혈	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

RE-NOVATE 및 RE-MODEL 임상시험에서 이상반응으로 나타난 주요 출혈사건에 대한 정의는 다음과 같다;

* 치명적 출혈

* 리터 당 적어도 20g (1.24 mmol/L에 해당)에 해당하는 헤모글로빈 감소와 관련되는 임상적으로 뚜렷한 출혈

* 적어도 2 단위의 혈액 또는 충전세포 주입을 초래하는 임상적으로 뚜렷한 출혈

* 후복막, 두개 내, 안구 내 또는 척수 내 징후적 출혈

* 투여 중단을 요하는 출혈

* 재수술을 요하는 출혈

후복막 출혈(초음파 또는 CT 스캔), 두개 내 및 척수 내 출혈(CT 스캔 또는 MRI)에 대해서는 객관적인 시험이 요구되었다.

② 한 개 이상의 위험인자를 가진 비판막성 심방세동에서 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소

아래 표는 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소에 대한 주요 임상시험에서 주요출혈 및 모든 출혈로 분류된 출혈사건을 나타낸다.

	이 약 110mg 1일 2회 투여	이 약 150mg 1일 2회 투여	와파린 투여
무작위 배경된 시험대상자	6,015	6,076	6,022
주요 출혈	347 (2.92%)	409 (3.40%)	426 (3.61%)
두개내 출혈	27 (0.23%)	39 (0.32%)	91 (0.77%)
위장관계 출혈	134 (1.13%)	192 (1.60%)	128 (1.09%)
치명적 출혈	26 (0.22%)	30 (0.25%)	42 (0.36%)
경미한 출혈	1,566 (13.16%)	1,787 (14.85%)	1,931 (16.37%)
모든 출혈	1,759 (14.78%)	1,997 (16.60%)	2,169 (18.39%)

(여가박색육 yearly event rate(%) = (이상사례가 박색하 시험대상자 수 / 인-년) * 100)

* 리터 당 적어도 20g(1.24 mmol/L에 해당)에 해당하는 헤모글로빈 감소와 관련되거나 적어도 2 단위의 혈액 또는 충전세포 주입을 초래하는 출혈

아래 표는 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소에 대한 주요 임상시험인 RE-MEDY에서의 출혈사건을 나타낸다. 일부 출혈사건(주요출혈사건/임상적으로 관련 있는 출혈사건 및 모든 출혈)은 와파린 투여군 대비 이 약 투여군이 5% 유의수준에서 낮게 나타났다.

	이 약 150mg 1일 2회 투여군	와파린 투여군	와파린 대비 위험비 (95% 신뢰구간)
투여 환자 수	1,430	1,426	
주요 출혈사건	13(0.9%)	25(1.8%)	0.54 (0.25, 1.16)
두개내 출혈	2(0.1%)	4(0.3%)	측정불가*
주요 위장관계 출혈	4(0.3%)	8(0.5%)	측정불가*
생명을 위협하는 출혈	1(0.1%)	3(0.2%)	측정불가*
주요출혈사건/임상적으로 관련 있는 출혈	80(5.6%)	145 (10.2%)	0.55 (0.41, 0.72)
모든 출혈	278(19.4%)	373 (26.2%)	0.71 (0.61, 0.83)
모든 위장관계 출혈	45(3.1%)	32(2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

* 어느 하나의 코호트/치료군에서 사건이 발생하지 않아 위험비 측정 불가

주요 출혈 사건의 정의는 RE-COVER 및 RE-COVER II와 동일하다.

아래 표는 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소에 대한 주요 임상시험인 RE-SONATE에서의 출혈 사건을 나타낸다. 주요출혈사건/임상적으로 관련이 있는 출혈사건의 통합 비율 및 모든 출혈 비율은 이 약 투여군 대비 위약 투여군이 5% 유의수준에서 낮게 나타났다.

	이 약 150mg 1일 2회 투여군	위약 투여군	위약 대비 위험비 (95% 신뢰구간)
투여 환자 수	684	659	
주요 출혈사건	2(0.3%)	0	측정불가*
두개내 출혈	0	0	측정불가*
주요 위장관계 출혈	2(0.3%)	0	측정불가*
생명을 위협하는 출혈	0	0	측정불가*
주요출혈사건/임상적으로 관련 있는 출혈	36(5.3%)	13 (2.0%)	2.69 (1.43, 5.07)
모든 출혈	72(10.5%)	40 (6.1%)	1.77 (1.20, 2.61)
모든 위장관계 출혈	5(0.7%)	2(0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

* 어느 하나의 치료군에서 사건이 발생하지 않아 위험비 측정 불가

주요 출혈 사건의 정의는 RE-COVER 및 RE-COVER II와 동일하다.

4) 심근경색

① 한 개 이상의 위험인자를 가진 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험감소

RE-LY 임상에서 와파린 대비 이 약 투여군의 연간 심근경색 발생율은 더 높았다(0.64%(와파린), 0.82%(이 약 110mg 1일 2회 투여), 0.81%(이 약 150mg 1일 2회 투여)).

② 성인 환자에서 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

3편의 활성약 대조 임상시험에서 와파린 투여군 대비 이 약 투여군에서 심근경색 발생률이 더 높았다; 단기 임상시험인 RE-COVER 및 RE-COVER II 에서 0.4% 대 0.2%; 장기 임상시험인 RE-MEDY에서는 0.8% 대 0.1%; 이러한 증가는 이 임상시험에서 통계학적으로 유의하다($p=0.022$).

이 약과 위약을 비교한 RE-SONATE 임상시험에서 심근경색 발생률은 이 약 투여군에서 0.1%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

5) 시판 후 사용

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 비판막성 심방세동 환자 3,053명을 대상으로 6년 동안 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 22.01% (672/3,053명, 총 871건)로 보고되었고, 이 중 126건은 중대한 이상사례였다. 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 3.41%(104/3,053명, 126건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.88%(27/3,053명, 32건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	소화불량, 위염, 위궤양, 허혈성 대장염, 십이지장궤양출혈, 토혈, 마비성장폐쇄, 대장용종	소화불량, 위염, 위궤양, 십이지장궤양출혈, 토혈
	신경계 장애	어지러움, 두통, 치매, 말더듬증, 진전, 체위성어지럼증, 뇌간경색, 소뇌경색, 간질, 발작, 간질중첩증	일과성허혈발작, 말더듬증, 소뇌경색
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴불편함, 무력증, 부종, 사망	-
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	객혈, 흉막삼출, 만성폐쇄성폐질환, 운동성호흡곤란, 흡인성 폐렴	객혈, 흉막삼출
	심장 장애	심방조동, 협심증, 급성심근경색증, 율혈성심부전, 관상동맥질환, 심장막삼출, 동기능부전, 불안정협심증, 심장정지, 급성심부전, 심부전, 혼합성승모판질환	-
	근골격계 및 결합 조직 장애	등통증, 사지통증, 관절통, 관절염, 윤활낭염, 연조직괴사	사지통증, 윤활낭염
	감염 및 침습	폐렴, 호흡기결핵, 상기도감염, 간흡충증, 뇌염, 독감, 패혈증, 치아농양	-
	신장 및 비뇨기 장애	급성신손상	급성신손상
	혈관 장애	저혈압, 출혈, 대동맥류, 동맥파열	출혈, 동맥파열
	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 저나트륨혈증	고칼륨혈증, 저나트륨혈증
	손상, 중독 및 시술상 합병증	골절, 방사선직장염, 척추압박골절, 경막하혈증, 거미막하출혈	-
	시각장애	백내장	-
	신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	대장암, 전립선암, 직장암	-
	혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증	-
	간담도 장애	알코올성간질환, 담즙정체성황달	담즙정체성황달

때때로(0.1~5% 미만)	위장관계 장애	혈변	혈변
	신경계 장애	뇌경색, 일과성허혈발작, 뇌혈관사고	뇌경색, 뇌혈관사고
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	-
	심장 장애	심방세동	-
	감염 및 침습	연조직염	
	신장 및 비뇨기 장애	혈뇨	혈뇨

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

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 16.64%(508/3,053명, 648건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 7.11%(217/3,053명, 240건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	치질, 항문폴립, 허혈성대장염, 충치, 구강건조, 위기능장애, 마비성장폐쇄, 과민성대장증후군, 대장용종, 연하통, 치주질환	변비, 명치불편, 위기능장애, 연하통
	신경계 장애	운동실조, 체위성어지럼증, 실신, 작열감, 알츠하이머형치매, 간질, 감각저하, 요추신경뿌리병증, 편두통, 혼합성치매, 신경퇴행장애, 말초마비, 말초감각신경병증, 발작, 졸림, 간질중첩증, 긴장성두통, 중추신경계기원의현기증	감각이상, 치매, 말더듬증, 진전, 실신, 작열감, 요추신경뿌리병증, 편두통, 졸림
	전신장애 및 투여부위 상태	열감, 피로, 통증, 발열, 사망, 불편, 전신부종, 종괴, 이물감	무력증, 가슴통증, 말초부종, 피로, 통증, 불편, 전신부종, 이물감
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	입인두통증, 만성폐쇄성폐질환, 운동성호흡곤란, 천식, 입인두불편, 흡인성폐렴, 수면무호흡증후군	홍막삼출, 젖은기침, 입인두통증, 입인두불편
	심장 장애	울혈성심부전, 관상동맥질환, 심장막삼출, 동기능부전, 불안정협심증, 심장정지, 급성심부전, 심부전, 혼합성승모판질환	두근거림, 울혈성심부전
	근골격계 및 결합 조직 장애	사지불편, 근육골격통증, 근육통, 골관절염, 척추관협착, 척추통증, 관절염, 윤활낭염, 늑연골염, 허리척추관협착, 근골격불편, 골다공증, 족저근막염, 연조직괴사	등통증, 사지통증, 관절통, 윤활낭염
	감염 및 침습	폐렴, 호흡기결핵, 비염, 상기도감염, 기관지염, 간흡충증, 손톱백선증, 의료기구관련감염, 뇌염, 대상포진, 독감, 손발톱곰팡이증, 치주염, 인두염, 패혈증, 발백선증, 치아농양, 요로감염	-
	신장 및 비뇨기 장애	배뇨곤란, 급성신손상, 빈뇨증, 착색뇨, 과긴장성방광, 실금, 긴박뇨, 신증후군, 단백뇨, 신기능장애, 요관결석	급성신손상, 빈뇨증

	혈관 장애	홍조, 대동맥류, 동맥파열, 동맥경화증	홍조, 동맥파열
	피부 및 피하조직 장애	얼굴부종, 탈모, 피부염, 각화과다증, 장미증	탈모
	정신 장애	우울한기분, 환각, 환시, 신체형장애	불면증, 불안, 환각, 환시
	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 저혈당증, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 저나트륨혈증, 비만, 2형당뇨병	식욕감소, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비만
	손상, 중독 및 시술상 합병증	발목골절, 골절, 찢긴상처, 방사선직장염, 척추압박골절, 상처	타박상
	조사	혈중크레아티닌인산활성효소증가, 혈중칼륨감소, 혈압감소, 잠혈검사양성, 체중감소	혈중요소증가
	시각 장애	안검연축, 나이트게막, 눈가려움증, 눈부종, 사시	눈부종
	귀 및 미로 장애	현기증, 감각신경성청력손실, 급성난청, 귀울림, 체위성현기증	현기증
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	대장암, 전립선암, 직장암	-
	간담도 장애	알코올성간질환, 간지방증, 간염, 담즙정체성황달	담즙정체성황달
	생식계 및 유방 장애	발기기능장애, 유방비대	-
	수술 및 의학적 시술	치아적출	-
때때로(0.1~5%미만)	위장관계 장애	위장장애, 상복부통, 위염, 복부불쾌감, 변비, 명치불편	위장장애, 상복부통, 위염, 복부불쾌감
	신경계 장애	어지러움, 두통, 감각이상, 치매, 말더듬증, 진전	어지러움, 두통
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴불편함, 무력증, 가슴통증, 부종, 말초부종, 얼굴부종	가슴불편함, 부종, 얼굴부종
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란, 기침, 흉막삼출, 젖은기침	호흡곤란
	심장 장애	두근거림, 심방세동, 심방조동, 협심증	-
	근골격계 및 결합조직 장애	등통증, 사지통증, 관절통, 옆구리통증, 근위약	-
	감염 및 침습	비인두염, 연조직염	
	혈관 장애	고혈압, 저혈압	-
	정신 장애	불면증, 불안장애, 불안	-
	대사 및 영양 장애	고지혈증, 식욕감소	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상	
	조사	혈중크레아티닌증가, 혈중요소증가	혈중크레아티닌증가
	시각 장애	백내장	-

5. 일반적주의

1) 수술 후 완전히 지혈된 후에 이 약의 치료를 재개/시작한다.

2) 심혈동 전환 동안에는 이 약을 계속 투여할 수 있다.

3) 출혈 위험을 유의하게 증가시키는 손상, 상태, 절차 및/또는 약리학적 치료(비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs), 항혈소판제, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제 (SSRI) 또는 선택적 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 저해제 (SNRI) 등)를 동반하는 경우, 면밀한 유익성-위해성 평가가 요구된다. 이 약은 유익성이 출혈 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

4) 이 약은 일반적으로 일상적인 항응고제 모니터링을 요하지 않는다. 하지만 추가적인 위험 요인이 있을 경우, 이 약과 관련된 항응고 효과의 측정이 이 약의 과도한 노출을 피하는데 도움을 줄 수 있다. 이 약을 투여 중인 환자에서 INR 검사는 신뢰할 수 없으며 위양성 INR 상승치가 보고된 바 있다. 따라서 INR 검사는 수행하지 않는다. 희석된 트롬빈 시간 (dTT), 에카린 응고시간 (ECT) 및 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT)은 유용한 정보를 제공할 수 있으나 이러한 검사법들은 표준화되지 않았으므로 결과 해석 시 주의해야 한다.

5) 중증 신장장애 환자(CrCl 30 mL/min 미만)에게 이 약이 투여되는 것을 막기 위해, 이 약의 투여 전에 크레아티닌 청소율 계산을 통해 신기능을 검사하여야 한다. 또한, 이 약의 투여 중에는 1년에 1회 이상 신기능을 검사하며, 신기능이 감소하거나 악화될 것으로 의심되는 특정 임상 상황 (예: 혈량 저하, 탈수, 특정 약물과의 병용투여 등)에서 필요시 보다 자주 신기능을 검사하여야 한다.

6) 체중이 50kg 미만인 환자에서의 정보는 제한적이다.

7) 급성 허혈성 뇌졸중 치료 시 환자의 dTT, ECT 또는 aPTT가 국내 기준 범위의 정상상한치를 초과하지 않는 경우 섬유소용해제 사용을 고려할 수 있다.

8) 이 약을 투여 중인 환자가 수술 및 침습적 절차를 받는 경우 출혈위험이 증가하므로 수술적 중재가 있을 경우 이 약의 일시적인 중단이 요구된다. 수술로 인해 이 약을 일시적으로 중단하는 경우 주의를 요하며 항응고제 모니터링을 반드시 수행해야 한다. 신기능이 저하된 환자에서는 이 약의 소실에 더 오랜 시간이 소요될 수 있으므로 이러한 점이 모든 절차 전에 고려되어야 한다. 이러한 경우 지혈장애의 지속 여부를 판단하는데 혈액응고 시험이 도움이 될 수 있다.

심방세동을 위한 카테터절제술을 받은 환자에서 이 약의 치료(150 mg 1일 2회)를 중단하지 않아도 된다.

응급 수술 또는 긴급처치를 받는 경우 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈 및 응급수술/긴급처치로 인해 이 약의 항응고 작용에 대한 신속한 역전이 필요한 경우에는 이 약의 특이적 역전제(프락스바인드주사제, 이다루시주맙)를 사용할 수 있다.

이 약의 항응고 작용 역전 시 환자는 기저질환에 의한 혈전 위험에 노출된다. 따라서 환자가 임상적으로 안정되고 적절한 지혈이 이루어진 경우, 프락스바인드주사제(이다루시주맙) 투여 후 24시간이 경과되면 이 약 치료를 재개할 수 있다.

긴급한 수술이 요구되는 경우, 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 수술/중재는 가능하면 이 약의 마지막 투여 후 최소 12시간까지 연기되어야 한다. 수술을 연기 시킬 수 없는 경우 출혈 위험은 증가할 수 있다. 이러한 출혈 위험은 수술의 긴급성을 고려하여 판단되어야 한다.

9) 척수마취 등의 절차 시 완벽한 지혈기능을 갖추어야 한다. 외상성 또는 반복적 천자 및 경막외 카테터의 장기 사용에 의해 척추 또는 경막외 혈종 위험이 증가할 수 있다. 카테터 제거 후 이 약의 첫 투여 전까지 최소한 2시간이 경과되어야 한다. 이러한 환자들의 경우 신경학적 신호 및 척추 또는 경막외 혈종 증후에 대해 자주 관찰해야 한다.

10) 침습적 절차 또는 수술적 중재 이후 임상적 상황에 따라 적절한 지혈 상태가 확보되면 바로 이 약을 재투여해야 한다.

11) 암을 동반한 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

12) 고관절 골절 수술을 받은 환자에서 이 약을 사용한 정보는 없으므로 이러한 환자들에게 이 약 투여는 권장되지 않는다.

13) 위장관계 출혈을 예방하기 위해 프로톤 펌프 억제제(PPI) 투여를 고려할 수 있다.

14) 이 약은 운전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미하다.

15) 항인지질항체증후군(Antiphospholipid syndrome, APS)으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용은 권장되지 않는다. 특히 3가지 (루푸스항응고인자, 항카디오리핀 항체 및 항 베타2당단백1형항체) 모두 양성인 환자에게 DOACs의 투여는 비타민 K 길항제

와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다. APS 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

6. 상호작용

1) 항응고제 및 항혈소판 제제와의 병용

이 약과 다음 약물과의 병용투여는 사용 경험이 없거나 매우 제한적이며 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다: 미분획 헤파린 (UFH), 저분자 헤파린 (LMWH), 헤파린 유도체(폰다파리녹스, 데시루딘), 혈전용해제, 비타민 K 길항제, 리바록사반 또는 기타 경구용 항응고제 등의 항응고제 및 GPIIb/IIIa 수용체 길항제, 티클로피딘, 프라수그렐, 티카그렐러, 덱스트란, 설핀피라존 등의 혈소판응집제

심방세동 환자에 대한 3상 임상시험 RE-LY에서 수집된 제한적인 자료에 따르면 다른 경구용 또는 비경구용 항응고제와의 병용은 이 약 및 와파린 모두에서 주요 출혈위험을 대략 2.5배까지 증가시켰으며, 이는 주로 다른 항응고제로의 전환과 관련있었다.

3상 임상시험 RE-LY에서 수집된 자료에 따르면 아세틸살리실산(ASA) 또는 클로피도그렐과의 병용은 이 약과 와파린 모두에서 주요출혈 발생률을 약 2배 정도 증가시켰다.

① 클로피도그렐: 젊고 건강한 남성 자원자를 대상으로 실시한 1상 임상시험에서, 이 약과 클로피도그렐 병용투여는 클로피도그렐 단독투여와 비교 시 모세혈관 출혈시간을 추가로 연장시키지 않았다. 또한 각각의 단독투여와 병용투여 비교 시 이 약의 AUC_{0-12h} , C_{max} 및 이 약의 응고효과 또는 클로피도그렐의 혈소판 응집효과 측정치는 변하지 않고 유지되었다. 이 약을 클로피도그렐 300 mg 또는 600 mg 과 병용투여하였을 때, 이 약의 AUC_{0-12h} 및 C_{max} 는 약 30%~40% 증가되었다.

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

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

④ 저분자 헤파린 (LMWH): 에녹사파린과 같은 저분자 헤파린 (LMWH)과 이 약의 병용에 대해서는 별도로 연구되지 않았다.

2) 전달체 상호작용

① P-gp 저해제

이 약은 유출 전달체(efflux transporter)인 P-gp의 기질이다. P-gp 저해제(아미오다론, 베라파밀, 퀴니딘, 전신성 케토코나졸, 드로네다론, 티카그렐러 및 클래리트로마이신 그리고 고정용량복합제인 글레카프레비르/피브렌타스비르)와의 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상된다.

- 이 약(150mg)과 글레카프레비르/피브렌타스비르 고정용량복합제와의 병용요법 시 다비가트란의 노출 증가가 관찰되었으며, 이로 인해 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다.

이 약과 강력한 P-gp 저해제를 함께 투여하는 경우에는 면밀한 임상적 관찰(출혈징후 또는 빈혈에 대해 관찰)이 요구된다. 혈액 응고시험은 이 약의 노출 증가로 인한 환자에서의 출혈 위험 증가를 확인하는데 도움이 된다.

강력한 P-gp 저해제(전신작용 케토코나졸, 싸이클로스포린, 이트라코나졸 및 드로네다론)와의 병용은 금기이다. 타크롤리무스와 병용투여는 권장되지 않는다. 경미하거나 중등도의 P-gp 저해제(예: 아미오다론, 포사코나졸, 퀴니딘, 베라파밀 및 티카그렐러)와 함께 투여 시, 주의가 요구된다.

- 케토코나졸: 케토코나졸 400 mg을 단회 경구투여 했을때 이 약의 총 AUC 및 C_{max} 는 각각 138% 및 135%씩 증가하였고 400 mg을 1일 1회 반복투여 했을 때는 각각 153% 및 149%씩 증가하였다. 최고농도 도달시간, 소실반감기 및 평균체류시간은 케토코나졸에 의해 영향 받지 않았다. 이 약과 전신작용 케토코나졸과의 병용은 금기이다.

- 드로네다론: 이 약과 드로네다론을 동시에 투여하였을 때 드로네다론 400 mg를 1일 2회 반복 투여한 후 이 약의 총 AUC 및 Cmax는 각각 2.4배(136%), 2.3배(125%) 증가하였으며, 드로네다론 400 mg을 단회 투여한 후 이 약의 총 AUC 및 Cmax는 각각 2.1배(114%), 1.9배(87%) 증가하였다. 이 약의 소실반감기 및 신장 청소율은 드로네다론에 영향을 받지 않았다. 이 약을 투여하고 2시간 후에 드로네다론을 단회 및 반복 투여했을 때, 이 약의 총 AUC는 각각 1.3배와 1.6배 증가하였다. 이 약과 드로네다론과의 병용투여는 금기이다.

- 아미오다론: 이 약과 아미오다론 600mg을 단회 경구투여한 결과 아미오다론 및 그 활성 대사체 DEA의 흡수정도와 흡수율은 기본적으로 변하지 않았으며, 이 약의 AUC와 Cmax는 각각 60%, 50%씩 증가했다. 이러한 상호작용의 기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 아미오다론의 긴 반감기를 고려할 때, 이러한 약물상호작용은 아미오다론 중단 이후에도 수 주간 지속될 수 있다. 이 약과 아미오다론을 함께 투여할 경우, 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 현저히 나타날 수 있는 출혈발생에 대해 면밀한 임상적 조사를 실시해야 한다.

- 퀴니딘: 퀴니딘은 매 2시간마다 200 mg씩 1000 mg까지 투여한다. 이 약을 연속 3일 이상 투여하고 3일째 마지막 저녁 용량은 퀴니딘의 사전 투여와 함께 또는 퀴니딘 사전 투여 없이 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 Cmax는 퀴니딘 병용 시, 각각 평균 53%와 56%씩 증가되었다. 이 약과 퀴니딘을 함께 투여할 경우, 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 현저히 나타날 수 있는 출혈발생에 대해 면밀한 임상적 조사를 실시해야 한다.

- 베라파밀: 이 약(150mg)은 경구용 베라파밀과 함께 투여했을 때 베라파밀의 투여시점과 제제에 따라 이 약의 Cmax 및 AUC를 증가시켰다. 이 약 투여 1 시간 전에 속방성 베라파밀을 처음 투여했을 때 이 약의 노출이 최고로 증가하였다. (Cmax 및 AUC가 각각 180% 및 150%씩 증가). 이러한 작용은 서방성 베라파밀 투여(Cmax 및 AUC가 각각 90% 및 70%씩 증가) 또는 속방성 베라파밀을 반복투여했을 때(Cmax 및 AUC가 각각 60% 및 50%씩 증가) 현저하게 감소하였다. 따라서, 이 약과 베라파밀을 함께 투여할 경우, 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 현저히 나타날 수 있는 출혈발생에 대해 면밀한 임상적 조사를 실시해야 한다. 이 약 투여 2시간 후에 베라파밀을 투여한 경우 의미있는 상호작용은 관찰되지 않았다 (Cmax 및 AUC 각각 10%, 20%씩 증가).

- 클래리트로마이신: 건강한 자원자에게 이 약과 클래리트로마이신(500mg 1일 2회)을 함께 투여한 경우, AUC 및 Cmax는 각각 19%와 15% 증가되었으나 임상적 안전성에 대한 우려는 없었다. 그러나 이 약을 투여하는 환자에서 클래리트로마이신을 병용할 때 임상적으로 관련있는 상호작용에 대해 배제될 수 없다. 따라서, 이 약과 클래리트로마이신을 함께 투여할 경우, 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 현저히 나타날 수 있는 출혈발생에 대해 면밀한 임상적 조사를 실시해야 한다.

- 티카그렐러: 이 약 75mg을 티카그렐러 부하용량 180mg와 동시에 단회 투여한 경우, 이 약의 AUC와 Cmax는 각각 1.73배 및 1.95배(각각 73%, 95%) 증가하였다. 티카그렐러 90mg 1일 2회 반복투여 후 이 약의 AUC와 Cmax는 각각 1.46배 및 1.56배(각각 46% 및 56%) 증가하였다. 티카그렐러 부하용량 180mg과 이 약 110mg의 병용 투여는 이 약 단독 투여와 비교 시 AUC_{0-∞} 및 Cmax,ss가 각각 1.49배 및 1.65배(49% 및 65%) 증가하였다. 티카그렐러 180mg을 이 약 110mg을 투여하고 2시간 이후(항정상태)에 투여한 경우, 이 약의 AUC_{0-∞} 및 Cmax,ss는 단독 투여와 비교 시 각각 1.27배 및 1.23배(27% 및 23%) 감소하였다. 티카그렐러 부하 용량 최초 투여 시에는 이와 같은 교차 투여가 권장된다. 이 약 110mg과 티카그렐러 90mg 1일 2회(유지 용량) 동시 투여는 이 약 단독 투여와 비교 시 AUC_{0-∞} 및 Cmax,ss가 각각 1.26배 및 1.29배 증가하였다.

- 이트라코나졸, 사이클로스포린 등의 강력한 P-gp 저해제에 대해서는 임상적으로 연구되지 않았으나 시험관내 시험결과로부터 케토코나졸과 유사한 영향이 있을 것으로 예상된다. 이트라코나졸 및 사이클로스포린은 이 약과 병용 금기이다.

- 시험관내 시험에서 타크롤리무스의 P-gp 저해 효과는 이트라코나졸이나 사이클로스포린과 유사한 수준으로 나타났다. 이 약과 타크롤리무스의 병용은 임상적으로 연구된 바 없다. 그러나 다른 P-gp 기질 약물과의 제한된 임상자료로부터 타크롤리무스의 P-gp 억제효과는 다른 강력한 P-gp 저해제보다 약할 것으로 판단된다. 이러한 자료에 근거하여 이 약과 타크롤리무스의 병용투여는 권장되지 않는다.

- 포사코나졸도 P-gp를 어느 정도 저해하나 이에 대해서 임상적으로 연구된 바는 없다. 이 약과 포사코나졸 병용투여 시 주의를 기울여야 한다.

② P-gp 유도제

P-gp 유도제(리팜피신, 세인트 존스 워트, 카르바마제핀 또는 페니토인) 등의 P-gp 유도제와 이 약의 병용투여는 이 약의 농도를 감소시킬 것으로 예상되므로 병용하지 않는다.

- 리팜피신: 강력한 P-gp 유도제인 리팜피신 600 mg을 1일 1회 7일간 투여하고 이 약을 단회 투여했을 때 Cmax와 AUC는 각각 65.5%와 67% 감소하였다. 리팜피신 투여 중지 7일 후에 이 약의 노출은 정상 수준으로 돌아왔다.

③ 기타 P-gp에 영향을 미치는 약물

리토나비어를 포함한 프로테아제 저해제 및 다른 프로테아제 저해제와 이 약의 병용에 대한 연구는 없지만 P-gp에 영향을 미치므로 이 약과 이들의 병용은 권장되지 않는다.

④ P-gp 기질

디곡신: 건강한 시험대상자 24명이 참여한 시험에서 이 약과 디곡신을 병용투여하였을 때 디곡신의 농도에 변화가 없었으며, 이 약의 노출과 연관된 어떠한 임상적 변화도 관찰되지 않았다.

3) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 선택적세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRIs)와의 병용 투여

RE-LY 연구에서 SSRIs 및 SNRIs는 모든 투여군에서 출혈 위험을 증가시켰다.

4) 위의 산도

- 판토프라졸: 이 약을 판토프라졸과 병용투여 시, 이 약의 AUC는 약 30% 감소하였다. 임상시험에서 판토프라졸 및 기타 프로톤 펌프 억제제 (PPI)와 이 약을 병용 투여하였으나, 이로 인한 이 약의 유효성 감소는 나타나지 않았다.

- 라니티딘: 이 약과 라니티딘의 병용투여는 이 약의 흡수 정도에 임상적 영향을 미치지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 중 임신을 피해야 한다. 임부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 동물시험에서 생식발생독성이 관찰되었으며 사람에서의 잠재적인 위험은 알려지지 않았다. 이 약은 반드시 필요한 경우를 제외하고는 임신 중에 사용되어서는 안 된다.

2) 수유부

이 약이 유즙으로 분비되는지에 대한 임상자료가 없으므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단한다.

3) 수태능

사람을 대상으로한 임상 자료는 없다.

동물의 수태능 시험에서 암컷의 경우 70 mg/kg(환자의 혈장 노출보다 5배 높은 용량) 투여군에서 착상 감소 및 착상 전 손실 증가가 관찰되었고 그 외 다른 영향은 관찰되지 않았다. 수컷에서는 수태능에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 배태자 발생시험에서 모체에 독성을 나타내는 용량(환자의 혈장 노출보다 5~10배 높은 용량)에서, 태자 체중감소, 배태자 생존능 감소 및 태자 변이 증가가 설치류와 토끼 모두에서 관찰되었다. 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험에서 모체에 독성을 나타내는 용량(환자의 혈장 노출 보다 4배 높은 용량)에서 태자의 사망률이 증가하였다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되지 않았으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자를 대상으로 한 1상 임상시험에서 고령자는 성인에 비해 AUC가 40~60%, Cmax는 25% 증가하였다. 연령과 관련한 신기능 감소가 있는 환자에서 약물노출이 증가하는 것으로 나타났다.

RE-LY 연구의 전체 시험대상자 중 82%는 65세 이상이었으며 40%는 75세 이상이었다. 모든 치료군에서 출혈의 위험은 고령일수록 증가되었다. 와파린과 비교한 임상시험에서 이 약 150 mg 1일 2회 투여 시의 상대 출혈위험은 75세 이상의 환자에서 증가되는 것으로 관찰되었다. 이 약은 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있으며 이 약물에 대한 독성반응의 위험은 신기능 손상환자에서 더 크게 나타날 수 있다. 고령자의 경우 신기능이 저하될 가능성이 높으므로 용량선택에 주의를 기울여야 하며 신기능을 모니터링하는 것이 유용할 수 있다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

1상 임상시험에서 이 약의 노출도는 신기능이 저하될수록 증가하는 것으로 관찰되었다. 중등도 신장애환자($30 \leq \text{CrCL} < 50 \text{ mL/min}$)에서 이 약의 노출도는 신장애가 없는 환자보다 약 2.7배 높게 나타났다. 중증 신장애 환자($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$)에서 이 약의 노출도가 약 6배 높았고, 그 반감기는 약 2배 길었다.

RE-LY 시험에서의 CrCL 중앙값은 68.4 mL/min이었으며, 약 절반(45.8%)이 $50 < \text{CrCL} < 80 \text{ mL/min}$ 이었다. 신장애가 없는 환자($\text{CrCL} \geq 80 \text{ mL/min}$)와 비교했을 때, 중등도 신장애 환자($30 \leq \text{CrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$)는 투여 전과 투여 후의 이 약의 혈장 농도가 각각 2.29배 및 1.81배 높았다.

RE-COVER 시험에서의 CrCL 중앙값은 100.4 mL/min이었으며, 21.7%가 경증의 신장애 환자($50 < \text{CrCL} < 80 \text{ mL/min}$)였고 4.5%가 중등도 신장애 환자($30 \leq \text{CrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$)였다. 신장애가 없는 환자($\text{CrCL} \geq 80 \text{ mL/min}$)와 비교했을 때, 경증의 신장애 환자와 중등도 신장애 환자는 항정 상태에서 투여 전의 이 약의 혈장 농도가 각각 1.8배 및 3.6배 높았다. RE-COVER II 임상시험에서도 유사한 CrCL 값이 관찰되었다.

RE-MEDY 및 RE-SONATE 시험에서의 CrCL 중앙값은 각각 99.0 mL/min, 99.7 mL/min이었으며 경증의 신장애 환자($50 < \text{CrCL} < 80 \text{ mL/min}$)는 각각 22.9%, 22.5%였으며 중등도 신장애 환자($30 \leq \text{CrCL} \leq 50 \text{ mL/min}$)는 4.1%, 4.8%였다.

심방세동이 없는 말기신질환(ESRD, end-stage renal disease) 환자에서 혈액투석을 했을 때 이 약의 청소율에 대해 연구하였다. 4시간 동안 투석(투석액 유속 700 mL/min, 혈류 속도 200 mL/min 또는 350-390 mL/min)한 결과, 이 약 농도의 50~60%가 제거되었다. 투석을 통해 제거된 약물의 양은 혈류 속도에 비례한다. 혈장 농도가 감소함에 따라 이 약의 항응고 활성도 감소하였고, PK/PD 상관 관계는 투석 절차에 영향을 받지 않았다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자를 대상으로 한 약동학 시험결과, 중등도 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 이 약의 노출도는 정상인과 다르지 않았다.

간효소 상승($\geq 2 \text{ ULN}$)등의 활동성 간질환을 가진 환자 또는 A, B 또는 C형 간염환자는 치료적 확증 임상시험에서 제외되었다. 따라서 이러한 환자에서의 투여 경험이 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

12. 과량투여시의 처치

이 약의 권장용량을 초과하는 경우, 환자에서 출혈 위험이 증가한다. 과량투여가 의심될 경우, 혈액응고시험이 출혈위험을 판단하는데 도움이 된다. 검정된 정량적 dTT 시험 또는 반복적인 dTT 측정으로 이 약의 특정 농도 도달시점 및 투석 등의 추가 검사가 시작된 시점의 예측이 가능하다.

과도한 혈액응고는 이 약의 투여 중단을 필요로 할 수 있다. 출혈성 합병증이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중단하고 출혈의 근원을 조사한다. 이 약은 주로 뇨를 통해 배설되므로 적절한 이뇨제 투여를 지속해야만 한다. 단백결합률이 낮으므로 투석이 고려될 수 있으나, 임상적 경험이 매우 제한적이다('10. 신장애 환자에 대한 투여'항 참조). 임상적 상황에 따라, 의사의 판단 하에 수술적 지혈 및 혈량 대체 등의 적절한 보조요법을 시행해야 한다.

이 약의 항응고 작용에 대한 신속한 역전이 필요한 상황에서는 이 약의 약력학적 효과를 상쇄하는 특이적 역전제(프락스바인드주사제(이다루시주맵))를 사용할 수 있다.

응고인자 농축물(활성화 또는 비활성화) 또는 재조합 Factor VIIa가 고려될 수 있다. 이 약의 항응고 작용을 역전시키는 이러한 약물의 역할을 뒷받침하는 실험적 증거가 있으나 임상적 상황에서의 그 유용성 및 혈전색전증의 재발 위험의 가능성에 대한 자료는 제한적이다. 혈액응고시험은 제시된 항응고 작용 역전 약물 투여 후 믿을 만한 시험일 수 있으며 이러한 시험결과를 해석할 때는 주의가 필요하다. 혈소판감소증이 있거나, 장시간 작용하는 항혈소판 제제가 사용된 경우에는 혈소판 농축물 투여 또한 고려되어야 한다. 의사의 판단에 따라 모든 대증요법이 사용될 수 있다.

13. 적용상의 주의

1) 이 약의 캡슐을 열면 출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 캡슐을 열면 안된다.

2) 이 약을 블리스터에서 꺼낼 때 다음 사항을 주의한다.

가) 블리스터 카드의 절취선을 따라 블리스터 한 개를 잘라낸다.

나) 뒷부분의 호일을 벗겨내고 캡슐을 꺼낸다.

다) 캡슐을 블리스터 호일 밖으로 밀어 꺼내면 안된다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 직사광선을 피하고 될 수 있는 한 습기가 적은 서늘한 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

15. 임상시험정보

1) 스텐트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 환자에 대한 제한적 사용경험

스텐트 설치술로 경피적 관상동맥 중재술 (PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자 2725명을 대상으로 와파린 (INR 2.0-3.0) + 클로피도그렐 또는 티카그렐러 및 아스피린 3중요법과 비교하여 다비가트란 에텍실레이트 (110 mg 및 150 mg b.i.d.) + 클로피도그렐 또는 티카그렐러 (P2Y12 저해제)에 의한 이중항혈전치료를 평가하기 위한 전향적 무작위 배정, 공개형, 평가변수 눈가림 (PROBE) 시험 (3b 상)이 수행되었다 (RE-DUAL PCI). 환자들은 다비가트란 에텍실레이트 110mg b.i.d 이중항혈전치료군(이중요법), 다비가트란 에텍실레이트 150mg b.i.d 이중항혈전치료군(이중요법) 또는 와파린 삼중항혈전치료군(삼중요법)에 무작위 배정되었다. 미국 이외의 지역의 고령 환자들 (80세 이상인 모든 나라의 환자, 70세 이상인 일본 환자)은 다비가트란 에텍실레이트 110mg 이중요법군 또는 와파린 삼중요법군에 무작위배정 되었다. 1차 평가변수는 ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)의 정의에 따른 주요 출혈 또는 임상적으로 유의한 비치명적 출혈 사건 (CRNMBE) 발생까지의 시간의 안전성 통합변수였다.

다비가트란 에텍실레이트 110mg 이중요법 군에서의 1차 평가변수 발생은 15.4% (151 명) 이었고, 비교대상 와파린 삼중요법군에서의 발생은 26.9% (264 명) 이었다 (HR 0.52; 95% CI 0.42, 0.63 ; 비열등성 $P < 0.0001$, 우월성 $P < 0.0001$). 또한 다비가트란 에텍실레이트 150mg 이중요법 군에서의 1차 평가변수 발생은 20.2% (154 명) 이었고, 비교대상 와파린 삼중요법군에서의 발생은 25.7% (196 명) 이었다 (HR 0.72; 95% CI 0.58, 0.88; 비열등성 $P < 0.0001$, 기술적 분석결과(의 일부)로서, 두 용량 다비가트란 에텍실레이트 이중요법 군의 TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 주요 출혈 사건 발생이 와파린 삼중요법 군보다 낮게 나타났다: 다비가트란 에텍실레이트 110mg 이중요법 군 14 건 (1.4%) vs 비교대상 와파린 삼중요법 군 37 건 (3.8%) (HR 0.37; 95% CI 0.20, 0.68; $P = 0.002$) 그리고 다비가트란 에텍실레이트 150mg 이중요법 군 16 건 (2.1%) vs 비교대상 와파린 삼중요법 군 30 건 (3.9%) (HR 0.51; 95% CI 0.28, 0.93; $P = 0.03$). 두 용량의 다비가트란 에텍실레이트 이중요법 군에서 각각에 해당하는 와파린 삼중요법 군에 비해 낮은 두 개내출혈 발생률을 보였다: 다비가트란 에텍실레이트 110mg 이중요법 군 3 건 (0.3%) vs 비교대상 와파린 삼중요법 군 10 건 (1.0%) (HR 0.30; 95% CI 0.08, 1.07; $P = 0.06$) 그리고 다비가트란 에텍실레이트 150mg 이중요법 군 1 건 (0.1%) vs 와파린 삼중요법 군 8 건 (1.0%) (HR 0.12; 95% CI 0.02, 0.98; $P = 0.047$). 두 용량의 다비가트란 에텍실레이트 이중요법군을 합친 분석에서 사망, 혈전색전성 사례 (심근경색증, 뇌졸중, 또는 전신 색전증) 또는 계획되지 않은 혈관재개통술의 복합 유효성 평가변수는 와파린 삼중요법 군 대비 비열등

한 것으로 나타났다 (각각 13.7% vs. 13.4%; HR 1.04; 95% CI: 0.84, 1.29; 비열등성 $P=0.0047$). 사망 또는 혈전색전성 사례(심근경색증, 뇌졸중, 또는 전신 색전증)는 두 용량의 다비가트란 에텍실레이트 이중요법 군에서 9.6%, 와파린 삼중요법군에서 8.5% 였다.(HR 1.17; 95% CI: 0.90, 1.53; $p=0.1128$) 다비가트란 에텍실레이트 이중요법 군과 와파린 삼중요법 군 간 유효성 평가변수들의 각 구성요소에서 통계적 차이는 나타나지 않았다.

이 연구에서 다비가트란 에텍실레이트와 P2Y12 저해제의 이중요법은 와파린 삼중요법에 비해, 스텐트 설치술로 경피적 관상동맥 중재술 (PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자에서 유의하게 출혈 위험을 감소시켰고, 복합 혈전색전성 사례에 대한 비열등성을 입증하였다.