

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013년 1월 2일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	한국비엠에스제약(유)	② 문서번호	20120087637(2012.07.06)
③ 제 품 명	엘리퀴스정 5밀리그램	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호: 혈액응고저지제(333)
⑤ 원료약품분량	1정(104 mg 중) 아픽사반 5 mg		
⑥ 성 상	황색 둥근 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	<p>1. 선택적 고관절 혹은 슬관절 치환술을 시행중인 성인환자에서 정맥혈전색전증(VTE)의 예방</p> <p>2. 비판막성 심방세동(NVAF) 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 예방 (이전에 뇌졸중 혹은 일과성 허혈 발작(TIA); ≥75세; 고혈압; 당뇨병; 증상성 심부전 (NYHA Class ≥ II)과 같은 하나 이상의 위험요소를 가진 환자)</p>		
⑧ 신청용법·용량	<p>1. 성인</p> <p><u>정맥혈전색전증(VTE)의 예방: 선택적 고관절 혹은 슬관절 치환술</u> 권장용량으로서 이 약 2.5 mg 을 1일 2회 경구 투여합니다. 처음 시작용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여합니다.</p> <p>고관절 치환술을 시행중인 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 38일입니다.</p> <p>슬관절 치환술을 시행중인 환자에서, 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다.</p>		

비판막성 심방세동(NVAF) 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 예방

권장용량으로서 이 약 5 mg 을 1일 2회 경구 투여합니다.

다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비판막성 심방세동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5mg을 1일 2회 경구 투여합니다.

- 나이 ≥80세, 체중 ≤60Kg, 혹은 혈청 크레아티닌 ≥1.5 mg/dl (133 micromole/l),

치료는 장기간 동안 지속되어야 합니다.

환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다. 이 약은 음식물과 상관없이 물과 함께 복용합니다.

2. 약물의 전환

비경구 항응고제 투여에서 아픽사반으로의 전환 또는 아픽사반에서 비경구 항응고제로의 전환시, 바로 다음 투여부터 전환할 수 있습니다.

비타민 K 길항제(VKA) 치료에서 이 약으로의 전환

비타민 K 길항제 치료에서 이 약으로 전환시, 국제표준화비율(INR, International Normalized Ration)이 2.0 미만일 때 와파린 혹은 다른 비타민 K 길항제의 치료를 중지하고 이 약의 투여를 시작합니다.

이 약에서 비타민 K 길항제 치료로의 전환

이 약에서 비타민 K 길항제 치료로 전환시, 비타민 K 길항제의 투여 시작 후 2일 동안은 이 약의 투여를 지속합니다. 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용 2일 후, 이 약의 투여 전에 국제표준화비율(INR)을 확인하고 국제표준화비율(INR)이 2.0 이상이 될 때까지 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용을 지속합니다.

3. 신 장애

투석 환자 또는 크레아티닌 청소율이 15 ml/min 미만인 환자에 대한 임상시험자료는 없으므로, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

정맥혈전색전증의 예방(VTEp): 선택적 고관절 혹은 슬관절 치환술

경증 혹은 중등도의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 ml/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 아픽사반의 혈중 농도가 이들 환자군에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여합니다.

비판막성 심방세동(NVAF) 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 예방

	<p>경증 혹은 중등도의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다.</p> <p>나이 \geq 80세 혹은 체중 \leq 60Kg와 복합된 혈청 크레아티닌 \geq 1.5mg/dL (133 micromol/l)의 환자는 저용량인 이 약 2.5mg을 하루 두 번 투여합니다. 또한 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 ml/min) 역시 저용량인 이 약 2.5mg 을 하루 두 번 투여합니다.</p> <p>4. 간 장애</p> <p>이 약은 응고병증 및 임상적으로 연관된 출혈위험과 관련된 간질환이 있는 환자에는 금기입니다.</p> <p>이 약은 경증, 중등도의 간장애 환자(Child Pugh A or B)에서 용량 조절은 필요치 않으나, 주의하여 투여합니다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.</p> <p>이 약의 투여를 시작하기 전에, 간기능 검사를 시행해야 합니다.</p>
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 기밀용기, 실온보관, 36개월
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 효능효과를 추가하고자 함 (비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 예방)
<p>⑪ 약리작용기전</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 응고요소 Xa(FXa) 저해제, 트롬빈 형성 저해
<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 국내 : 엘리퀴스정2.5밀리그램 (2011.11.30) ◦ 영국 : Eliquis 2.5mg (2011.5.18 최초 허가) Eliquis 5mg (EMA 승인 및 ABPI 수재, 2012.12.3) ◦ FDA : Eliquis 2.5mg, 5mg (2012.12.28)
<p>⑬ 관련조항</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 제25조제2항제7호
<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합 <시정사항> 붙임 1. 참조</p>

<붙임 1> 시정사항 [(유)한국비엠에스제약-엘리퀴스정2.5밀리그램(아픽사반)]

효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였음

○ 효능효과

1. 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
2. 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소

○ 용법용량

1. 성인

이 약은 음식물과 상관없이 물과 함께 복용합니다.

1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방

권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다. 처음 시작용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여합니다.

고관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 38일입니다.

슬관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다.

2) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소

권장용량으로서 이 약 5 mg을 1일 2회 경구투여합니다.

다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비판막성 심방세동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다.; 나이 ≥ 80세, 체중 ≤ 60kg, 혹은 혈청 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL (133 micromole/L).

치료는 장기간 동안 지속되어야 합니다.

환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다.

2. 약물의 전환

비경구 항응고제 투여에서 이 약으로의 전환 또는 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환시, 바로 다음 투여부터 전환할 수 있습니다.

1) 비타민 K 길항제 치료에서 이 약으로의 전환

비타민 K 길항제 치료에서 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.0 미만일 때 와파린 혹은 다른 비타민 K 길항제 치료를 중지하고 이 약의 투여를 시작합니다.

2) 이 약에서 비타민 K 길항제 치료로의 전환

이 약에서 비타민 K 길항제 치료로 전환하고자 하는 경우, 비타민 K 길항제의 투여 시작 후 2일 동안은 이 약의 투여를 지속합니다. 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용 2일 후, 이 약의 예정된 투여 시간 직전에 INR 검사를 실시하고, INR이 2.0 이상이 될 때까지 이 약과

비타민 K 길항제 치료 병용을 지속합니다.

3. 신장애

투석 환자 또는 크레아티닌 청소율이 15 mL/min 미만인 환자에 대한 임상경험이 없으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방

경증 또는 중등도의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 이들 환자군에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여합니다.

2) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소

경증 또는 중등도의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 그러나, 나이 \geq 80세 또는 체중 \leq 60kg인 혈청 크레아티닌 \geq 1.5 mg/dL (133 micromole/L)의 환자는 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여합니다.

중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)는 연령이나 체중과 상관없이 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여합니다.

4. 간장애

이 약은 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환이 있는 환자에는 투여해서는 안됩니다.

이 약은 경증 또는 중등도의 간장애 환자(Child Pugh A 또는 B)에서 용량조절은 필요치 않으나, 주의하여 투여합니다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

간의 ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 1.5배 이상인 환자는 임상시험에서 제외되었으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 간기능 검사를 시행해야 합니다.

○ 사용상 주의사항

1. 경고

- 1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 합니다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여합니다.
- 2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단합니다('11. 과량투여시의 처치'항 참고). 이 약의 치료시 정기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않습니다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출 정보가 임상적 결정(예, 과량투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 로타크롬® anti-FXa 분석이 유용할 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임상적으로 유의한 활성 출혈 환자
- 3) 혈액응고장애 및 임상적으로 의미 있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
- 4) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성 증가된 환자
 - ① 최근의 위장관 궤양 병력
 - ② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - ③ 척수내 또는 뇌내 혈관이상
 - ④ 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
 - ⑤ 최근의 뇌 또는 척수 손상
 - ⑥ 식도정맥류가 있거나 의심되는 경우
 - ⑦ 동정맥기형(arteriovenous malformations)
 - ⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
 - ⑨ 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)이 있는 환자
- 5) 다른 항응고제의 병용치료: 비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제 (warfarin, rivaroxaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patent central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함

6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29 mL/min)에 대한 제한적인 임상 경험에 따르면 이러한 환자에서 이 약의 혈장 농도가 증가하였습니다. 따라서, '고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방' 목적으로 투여시 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29 mL/min)에서 출혈 위험이 높아질 가능성이 있으므로 이 약 단독 또는 아세틸살리실산(ASA)과 병용시 주의하여 사용합니다.

2) 고령자에서 이 약과 아세틸살리실산의 병용투여는 잠재적으로 더 높은 출혈 위험이 있으므로 주의하여 사용하여야 합니다.

3) 척수/경막외 마취 또는 천자: 중추 신경 마취(척수/경막외 마취) 또는 척수/경막외 천자를 시행 중인 환자에서 혈전색전합병증 예방을 위해 항혈전제를 투여시 장기적 또는 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경막외 또는 척수 혈종이 발생할 위험이 있습니다. 이런 위험은 수술 후에 유치-경막외카테터의 사용 또는 지혈에 영향을 주는 약물의 병용투여시 증가할 수 있습니다. 유치-경막외/경막내 카테터는 적어도 이 약 투여를 시작하기 5시간 전에 제거해야 합니다. 이 위험은 외상성 또는 반복된 경막외 또는 척수 천자에 의해 증가될 수 있습니다. 환자들은 신경학적 손상(다리의 저림 또는 쇠약, 장 또는 방광기능 이상)의 증상 및 징후에 대해 자주 모니터링되어야 합니다. 만약 신경학적 위험이 발견되면, 신속한 진단 및 치료가 필요합니다. 중추신경 시술(intervention)에 앞서, 의사는 항응고제를 투여받고 있는 환자 또는 혈전예방 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 잠재적 위험성 대비 유의성에 대해 고려해야 합니다.

유치-경막내 또는 경막외 카테터와 함께 이 약을 사용한 임상적 경험은 없습니다. 이와 같은 임상적 요구가 있고 이 약의 일반적 약동학 특성에 기초할 경우 아픽사반의 최종 투여와 카테터 제거사이에는 20-30시간(즉, 반감기의 2배)의 간격이 필요하며, 카테터 제거 전 최소 1회의 아픽사반 투여가 생략되어야 합니다. 아픽사반은 카테터 제거 후 최소 5시간 이후에 투여될 수 있습니다. 다른 새로운 항응고 약물과 마찬가지로 신경축 차단 경험은 제한적이므로 이 약을 신경축 차단이 있는 상태에서 사용할 경우 면밀한 주의가 필요합니다.

4. 이상반응

정맥혈전색전증 예방(VTEp) 시험에서 5,924명 및 비판막성 심방세동(NVAF) 시험에서 11,886명의 환자에서 평균 총 노출 각각 20일 및 1.7년의 기간 동안 이 약의 안전성을 조사하였습니다. VTEp 시험에서 이 약 2.5 mg 하루 두 번 투여한 피험자의 총 11%가 이상반응을 경험하였습니다. 일반적인 이상반응은 빈혈, 출혈, 타박상 및 구역이었습니다.

NVAF에서 2개의 제3상 임상시험에서 아픽사반(5 mg 및 2.5 mg)을 1일 2회 투여한 환자의 9.6%(아픽사반 대 아스피린 임상시험) 및 24.4%(아픽사반 대 와파린 임상시험)가 이상반응을 경험하였습니다.

아픽사반에 대한 일반적인 이상반응은 비출혈, 타박상, 혈뇨, 혈종, 안출혈, 그리고 소화기계 출혈이었습니다.

아픽사반의 출혈과 관련된 이상반응의 전반적인 발생은 아픽사반 대 와파린 임상시험에서 24.3%였고, 아픽사반 대 아스피린 임상시험에서 9.6%이었습니다.

아픽사반 대 와파린 임상시험에서, 아픽사반의 ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) 주요 소화기계 출혈(상부 소화기관, 하부 소화기관 그리고 직장 출혈을 포함하는)의 발생은 0.76%/년 이었습니다. 아픽사반의 ISTH 주요 안구내 출혈의 발생은 0.18%/년 이었습니다.

[표1] VTEp* 및 NVAF**에서 나타난 이상반응을 기관계(System Organ Class) 및 빈도에 따른 분류(매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$): 알려지지 않은 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없을 때))

기관계 (System Organ Class)	VTEp* (정형외과)	NVAF**
혈액 및 림프계 이상		
빈혈 (수술 후 및 출혈성 빈혈, 각 실험실 측정치 포함)	흔하게	
혈소판감소증 (혈소판 수 감소 포함)	흔하지 않게	
면역계 이상		
과민증(피부 발진, 아나필락시스 반응 및 알레르기성 부종을 포함)		흔하지 않게
과민증	드물게	

신경계 이상		
뇌출혈, 기타 두개내 또는 척수내 출혈 (경막하 혈종, 지주막하 출혈, 척수 혈종 포함)		흔하지 않게
눈 이상		
안 출혈 (결막출혈 포함)		흔하게
안구 출혈 (결막출혈 포함)	드물게	
혈관 이상		
출혈 (혈종, 질 및 요도출혈 포함)	흔하게	
기타 출혈, 혈종		흔하게
저혈압 (시술시 저혈압 포함)	흔하지 않게	
복강내 출혈		흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격동 이상		
비출혈	흔하지 않게	흔하게
객혈	드물게	
기도 출혈 (폐포 출혈, 후두 출혈, 인두 출혈 포함)		드물게
소화기계 이상		
구역	흔하게	
위장관 출혈 (토혈 및 흑색변 포함), 직장출혈, 잇몸 출혈		흔하게
위장관 출혈 (토혈 및 흑색변 포함), 혈변	흔하지 않게	
치질성 출혈, 혈변, 구강 출혈		흔하지 않게
직장출혈, 잇몸 출혈	드물게	
복막뒤 출혈		드물게
간·담도계 이상		
트랜스아미나제 증가 (알라닌 아미노트랜스페라제 증가 및 알라닌 아미노트랜스페라제 이상 포함), 아스파르테이트 아미노트랜스페라제 증가, 감마-글루타밀트랜스페라제 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 알카린 포스파타제 증가, 혈중 빌리루빈 증가	흔하지 않게	
근골격계 및 결합조직 이상		
근육 출혈	드물게	
신장 및 비뇨기계 이상		

혈뇨		흔하게
혈뇨 (각 실험실 파라미터 포함)	흔하지 않게	
생식계 및 유방 이상		
비정상적 질 출혈, 비노생식기 출혈		흔하지 않게
전신 및 투여 부위 상태		
투여 부위 출혈		흔하지 않게
검사		
잠혈 양성		흔하지 않게
손상, 중독 및 시술시의 합병증		
타박상	흔하게	흔하게
시술 후 출혈 (시술 후 혈종, 상처 출혈, 혈관 천자부위의 혈종, 카테터 부위의 출혈 포함), 상처부위 분비물, 절개 부위 출혈(절개부위 혈종 포함), 수술 출혈	흔하지 않게	
외상성 출혈, 시술 후 출혈, 절개 부위 출혈		흔하지 않게

*VTEp: 고관절 또는 슬관절 치환술을 받는 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방

**NVAf: 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소

이 약의 사용은 조직 및 기관에서의 잠혈 및 현성 출혈의 위험과 관련될 수 있으며, 이는 출혈 후 빈혈을 유발할 수 있습니다. 징후 및 증상, 중증도는 출혈의 부위, 정도 또는 범위에 따라 달라질 수 있습니다.

5. 일반적 주의

1) 지혈에 영향을 주는 다른 약물들과의 상호작용

심방세동 환자에서 단독요법 또는 복수요법의 항혈소판 치료(dual antiplatelet therapy)가 필요한 경우, 이런 항혈소판 치료제와 아픽사반을 병용투여하기 전에 잠재적 위험 대비 잠재적 이익에 대해 주의깊게 평가해야 합니다.

심방세동 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 아세틸살리실산의 병용은 주요 출혈의 위험을 아픽사반군에서 1.8%/년에서 3.4%/년으로 증가시켰고 와파린군에서 2.7%/년에서 4.6%/년으로 증가시켰습니다. 이 임상시험에서 이 약과 복수요법의 항혈소판 치료제(dual antiplatelet therapy)의 병용투여는 제한적(2.3%)이었습니다.

아세틸살리실산 혹은 또는 아세틸살리실산과 클로피도그렐을 병용하여 투여중인, 다수의 심인

성 및 비심인성 동반질환이 있는 고위험의 급성 관상동맥증후군 후 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 위약군(2.04%/년)과 비교하여 이 약 투여군(5.13%/년)에서 ISTH 주요 출혈 위험의 증가가 보고되었습니다.

수술 후, 다른 혈소판 응집 저해제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않습니다.

2) 수술 및 침습적 시술

중등도 또는 중증의 출혈 위험이 있는 수술 또는 침습적 시술 최소 48시간 이전에 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이러한 시술이나 수술에는 임상적으로 중요한 출혈 가능성이 배제될 수 없거나 출혈 위험이 수용가능하지 않은 경우입니다.

이 약은 출혈 위험이 낮은 수술 또는 침습적 시술의 최소 24시간 이전에 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이러한 시술이나 수술에는 수술 부위에서 출혈 위험이 낮거나 중요하지 않거나 쉽게 조절되는 것입니다.

만약 수술 또는 침습적 시술 일정을 미룰 수 없다면, 출혈 위험이 증가할 수 있으므로 주의해야 합니다. 수술이나 시술의 긴급성은 출혈 위험을 고려하여 판단되어야 합니다.

이 약은 침습적 시술 또는 외과적 중재 후에 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 되는 경우 가급적 빨리 다시 투여를 시작해야 합니다.

3) 투여의 일시적 중지

활성 출혈, 수술 또는 침습적 시술 등의 사유로 이 약을 포함한 항응고제의 투여중단은 환자에게 혈전증 증가의 위험이 있습니다. 치료 중지(lapses in therapy)는 피해야 하고 만약 어떠한 이유로 이 약을 통한 항응고가 일시적으로 중지되었을 경우, 치료는 가능한 빨리 다시 시작되어야 합니다.

4) 급성 허혈성 뇌졸중 치료를 위해 혈전 용해제의 사용

이 약을 투여하는 환자에서 급성 허혈성 뇌졸중의 치료를 위한 혈전 용해제의 사용 경험은 매우 제한적입니다.

5) 고관절 골절술

이 약은 고관절 골절술을 시행중인 환자에서의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 임상시험이 시행되지 않았습니다. 따라서, 이런 환자들에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

6) 인공관막 환자에서 안전성·유효성이 확립되어 있지 않기 때문에 이러한 환자에서 투여를 권장하지 않습니다.

6. 상호작용

1) 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp) 저해제: 이 약을 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸(400 mg 1일 1회)과의 병용투여시 평균 AUC의 2배 증가 및 평균 Cmax의 1.6배 증가를 유도합니다. 이 약은 아졸계 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸 및 포사코나졸) 및 HIV 단백분해효소 저해제(예, 리토나비어)와 같은 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제와 병용투여를 권고하지 않습니다. 이 약들은 아픽사반의 노출을 2배까지 증가시키거나 이 약의 노출을 증가시키는 부가적 요인(예, 중증의 신장애)이 존재할 경우에는 2배 이상 증가시킬 수 있습니다.

CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제로 생각되지 않는 활성물질(예, 딜티아젬, 나프록센, 아미오다론, 베라파밀, 퀴니딘)은 이 약의 혈장농도를 더 적은 정도로 증가시킬 것으로 기대됩니다. 예를 들어 딜티아젬(360 mg 1일 1회 투여)은 중등도의 CYP3A4 및 약한 P-gp저해제로 여겨지며, 이 약의 평균 AUC를 1.4배 증가시키고, Cmax를 1.3배 증가시킵니다. P-gp의 저해제이나 CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500 mg 단회투여)은 아픽사반 평균 AUC를 1.5배 증가시키고, 평균 Cmax는 1.6배 증가시킵니다. CYP3A4 및/또는 P-gp의 약한 저해제와 병용투여시 아픽사반의 용량조절은 필요치 않습니다.

2) CYP3A4 및 P-gp 유도제: CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제인 리팜피신과 아픽사반의 병용투여시, 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 대략 54% 및 42%정도로 각각 감소시켰습니다. 또한, 다른 CYP3A4 및 P-gp 의 강력한 유도제(페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈, 또는 St. John's Wort)와의 병용투여도 아픽사반의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 이런 약물들과 병용투여시 아픽사반의 용량조절은 필요치 않으나, CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제와 병용투여시 주의하여야 합니다. 심방세동 환자에서의 임상시험에서 아픽사반 단독 투여와 비교하여 아픽사반과 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제를 병용 투여시 효과 감소 및 더 높은 출혈 위험이 관찰되었습니다.

3) 항응고제, 혈소판 응집 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs): 이 약(5 mg 단회투여)과 에녹사파린(40 mg 단회투여)의 병용투여시 anti-Factor Xa 활성의 효과상승이 관찰되었습니다.

이 약과 아세틸살리실산(325 mg 1일 1회)의 병용투여시 약동학 또는 약력학적 상호작용은 명백하지 않습니다. 이 약을 클로피도그렐 75 mg 1일 1회와 병용투여시 또는 이 약을 클로피도그렐 75 mg 및 아세틸살리실산 162 mg 1일 1회와 병용투여시 이 약 없이 항혈소판제만 투여할 때와 비교하여 출혈 시간 또는 혈소판 응집의 추가적인 억제와 관련된 증가는 나타나지 않았습니다. 혈액응고검사(PT, INR 및 aPTT)에서의 증가는 이 약 단독 투여시와 일관되게 나타

났습니다.

P-gp저해제인 나프록센(500 mg)은 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 각각 1.5배 및 1.6배 증가시켰으며, 이에 따른 아픽사반의 응고테스트에서의 증가도 관찰되었습니다. 이 약과 나프록센의 병용투여 후 아라키돈산-유도 혈소판응집에 대한 나프록센의 효과 변화는 관찰되지 않았고, 임상적으로 관련된 출혈시간의 연장도 관찰되지 않았습니다.

이런 결과들에도 불구하고, 항혈소판제와 이 약의 병용투여시 개개인에 따라 약력학적 반응이 더 뚜렷하게 나타날 수 있습니다. 비스테로이드성 소염진통제(아세틸살리실산을 포함한 NSAIDs)와 병용투여시 이런 약물들이 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 합니다. 급성 관상증후군 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아픽사반, 아세틸살리실산, 클로피도그렐의 3제 복합요법에서 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니다.

다음과 같은 중증 출혈과 연관된 약물은 이 약과 병용이 권장되지 않습니다: 혈전용해제, GPIIb/IIIa 수용체 저해제, 티에노피리딘(예, 클로피도그렐), 디피리다몰, 텍스트란, 그리고 설핀 피라존

4) 다른 병용 요법들: 아테놀롤 또는 파모티딘과 아픽사반을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아픽사반 10 mg과 아테놀롤 100 mg의 병용투여시 아픽사반의 약동학에 임상적으로 연관된 영향은 없었습니다. 단독 투여시와 비교하여 두 약물을 병용투여 후 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 15% 및 18% 낮게 나타났습니다. 아픽사반 10 mg을 파모티딘 40 mg과 병용투여시 아픽사반의 AUC 또는 Cmax에 영향은 없었습니다.

5) 다른 약물들에 대한 아픽사반의 효과: 아픽사반 In vitro 실험은 환자에서 관찰된 최고 혈장 농도보다 유의하게 높은 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (IC50 > 45 µM)의 활성화에 저해효과를 보이지 않았고, CYP2C19 (IC50 > 20 µM)의 활성화에 약한 저해효과를 보였습니다. 아픽사반은 20 µM까지의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5를 유도하지 않았습니다. 따라서, 아픽사반은 이 효소들로 대사되는 약물들과 병용투여시 이 약물들의 대사적 청소율을 변경시키지 않을 것으로 기대됩니다. 아픽사반은 P-gp의 유의한 저해제가 아닙니다.

건강한 피험자에서, 아픽사반은 디곡신, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다.

- 디곡신: 아픽사반(20 mg 1일 1회)과 디곡신(0.25 mg 1일 1회)의 병용투여시, aP-gp의 기질인 디곡신의 AUC 또는 Cmax에 영향을 미치지 않았습니다. 따라서, 아픽사반은 P-gp이 매개된

기질 수송을 저해하지 않습니다.

- 나프록센: 아픽사반(10 mg) 및 나프록센(500 mg)의 단회 병용투여는, 일반적으로 사용되는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)인 나프록센의 AUC 및 Cmax에 영향을 미치지 않았습니다.

- 아테놀롤: 아픽사반(10 mg) 및 아테놀롤(100 mg)의 단회 병용투여는 일반적인 베타차단제인 아테놀롤의 약동학을 변화시키지 않았습니다.

6) 활성탄: 활성탄 투여는 아픽사반 노출을 감소시킵니다('11. 과량 투여시의 처치'항 참조).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약의 임부에 대한 자료는 없습니다. 동물실험에서 생식독성의 직접적 혹은 간접적 영향은 보여지지 않습니다. 이 약의 임부에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

2) 수유부: 이 약 또는 이 약의 대사체가 인간 유즙으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 동물실험 자료에서 이 약은 유즙으로 분비되었습니다. 신생아 및 영아에 대한 위험은 배제할 수 없습니다. 따라서, 이 약을 투여시 수유를 중단하거나 수유를 계속할 경우 이 약의 투여를 중단합니다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 소아 및 청소년 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방: 고령자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않습니다.

2) 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소: 80세 이상의 고령자에서, 60kg 이하의 체중 그리고/또는 혈청 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL (133 micromole/L)인 경우를 제외하고는 용량조절은 필요하지 않습니다('용법용량'항 참조).

10. 임상검사치에의 영향

이 약의 작용기전으로 예상된 바와 같이 응고시험(PT, INR, aPTT)은 영향을 받았습니다. 예상된 치료용량의 투여시 이런 응고시험에서 관찰된 변화는 작았고, 변동성이 높을 것으로 예상됩니다.

11. 과량 투여시의 처치

- 1) 이 약의 해독제는 없습니다. 이 약의 과량투여는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있습니다. 출혈성 합병증이 있는 경우, 반드시 이 약의 투여를 중단하고 출혈의 원인에 대해 조사되어야 합니다. 또한, 적절한 치료의 시작(예, 외과적 지혈 또는 신선 냉동혈장의 수혈)이 고려되어야 합니다.
- 2) 대조시험에서, 건강한 피험자에게 이 약을 경구로 1일 최대 50 mg의 용량으로 3~7일 동안 투여(25 mg 1일 2회를 7일 혹은 50 mg 1일 1회를 3 일 투여, 인체 1일 권장 최대용량의 10 배)하였을 때 임상적으로 관련된 이상반응이 나타나지 않았습니다.
- 3) 건강한 피험자에서, 이 약 20mg 투여 2시간 및 6시간 후 활성탄의 투여는 이 약 AUC를 각각 평균 50% 및 27%까지 감소시켰고 Cmax에는 아무런 영향이 없었습니다. 이 약의 평균 반감기는 이 약 단독 투여시의 13.4시간에서 이 약 투여 2시간 및 6시간 후 활성탄 투여시 각각 5.3시간 및 4.9시간으로 감소시켰습니다. 따라서 활성탄은 이 약의 과량 투여 혹은 우발적인 투여시 유용할 것입니다.
- 4) 생명을 위협하는 출혈이 위의 방법으로는 조절되지 않는 경우, 재조합 factor VIIa의 투여가 고려될 수 있습니다. 그러나, 이 약을 투여받은 개개인에서 재조합 factor VIIa의 사용경험은 없습니다. 출혈의 개선에 따라 재조합 factor VIIa의 재투여가 고려될 수 있고 용량 적정을 할 수 있습니다.

12. 운전 및 기계 조작시에 대한 효과

이 약은 운전 및 기계조작시에 거의 영향을 주지 않습니다.

13. 기타(비임상 안전성)

전형적인 안전성 약리학, 반복투여독성, 유전독성, 발암성, 수태능, 배태자 발생 및 발육기 독성 시험(juvenile toxicity)의 비임상연구에 근거하면 인체에 특이적인 위해성은 발견되지 않았습니다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) 제25조제2항제7호
 - 임상시험성적자료 제출

<심사자 종합적 검토의견> 시정적합

- 신청 효능효과, 용법용량에 대하여 2개의 치료적 확증시험에서 총 23,799명의 심방세동 환자 대상으로 한 유효성 및 안전성에 대한 자료를 포함하여 총 8건의 임상자료를 제출하였으며 허가사항 설정의 근거자료로서 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : ‘비판막성 심방세동환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 예방’에 대한 효능효과를 추가하고자 함
- 작용기전 : 선택적, 가역적 응고인자 Xa 저해제.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 해당없음

3. 안정성시험자료 : 해당없음

4. 독성에 관한 자료

1. 반복투여독성시험자료

- ① 유체 랫트(JUVENILE RATS)에서 3개월 동안 경구로 반복 투여 후 1개월 회복기까지 수행한 발달 독성 연구

5. 약리에 관한 자료

5.1 효력시험

- 총 11건

연번	시험번호	시험제목
1	930037330	Apixaban: 실험실 동물종에서 Factor Xa에 대한 결합력
2	930015740	BMS-562247의 M1 대사체인 BMS-730823의 효소 저해 활성의 in vitro 평가
3	930028738	토끼에서 항혈소판 및 항지혈 작용
4	930028740	in vitro에서 apixaban은 인체 혈병 결합 인자 Xa 활성을 저해한다.
5	930028741	in vitro에서 조직 인자로 유도된 인체 혈소판에 대한 apixaban의 영향

6	930028744	apixaban: in vitro에서 단백질 가수분해 효소에 대한 결합력
7	930028745	APIXABAN: Factor Xa인 prothrombinase의 저해 기전 및 측정된 트롬빈 생성의 저해에 대한 예측 모델 개발
8	390028747	인체 혈장에서의 표준 응고 시험에서 BMS-562247의 영향
9	930028749	개에서 antithrombotic 및 antihemostatic 효과
10	930028752	혈전증 및 지혈의 랫트 모델에서 Apixaban의 영향
11	930028753	당뇨/비만 마우스에서 혈전 생체 표지 상승에 대한 factor Xa 저해제인 apixaban의 영향

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 임상시험

- 검토의견 : 적합

- 임상시험성적자료 : 총 8건(1상 임상자료 3건, 2상 임상자료 1건, 3상 임상자료 4건)

연번	임상단계	시험번호	시험제목
1	1상	CV185029	건강한 피험자에서 아픽사반 정제와 비교한 아픽사반 용액 제형의 생체 이용률 연구
2	1상	CV185066	성인과 소아의 혈장에서 아픽사반 활성의 체외 비교
3	1상	CV185074	건강한 피험자에서 아픽사반과 리바록사반의 다중 용량의 약동학과 약력학 평가
4	2상	CV185067	제 2b상, 무작위, 부분맹검(와파린 공개), 활성 대조약 (Active-Controlled, 와파린), 다기관연구, 비관막성 심방세동(NVAF) 환자에서 12주 동안 아픽사반의 2가지 용량과 와파린의 안전성과 유효성 평가
5	3상 (Efficacy)	CV185030	비관막성 심방세동이 있는 피험자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 예방에 대한 아픽사반의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제 3상, 활성약(와파린) 대조, 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험
6	3상 (Efficacy)	CV185048	비타민 K 길항제 치료에 실패했거나 부적합한 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위한 아픽사반 대 아세틸살리실산(Acetylsalicylic Acid, ASA) 치료: 무작위 이중 눈가림 연구
7	3상 (Safety)	CV185068	최근 급성관상동맥증후군을 경험한 피험자에서 아픽사반의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제 3상, 무작위배정, 이중맹검 시험
8	3상	population PK	심방세동 환자에서 아픽사반의 집단 약동학과 노출반응 분석

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- 국외현황 :

- FDA 및 EMA에서 신청 효능효과 승인됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료