

전문 의약품

유한 아픽사반정 2.5mg, 5mg

분류번호:333(혈액응고저지제)

【성분·형량】1정 중

- 유효성분
유한아픽사반정 2.5mg：아픽사반(별규)-----2.5mg
유한아픽사반정 5mg：아픽사반(1별규)-----5mg
- 첨가제(동물용례 성분)
유한아픽사반정 2.5mg, 5mg(공통)：무수유당(기원동물：소, 사용부위：우유)
- 기타 첨가제
유한아픽사반정 2.5mg：미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오나트륨, 라우릴황산나트륨, 폴리이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ노란색(32K620013)
- 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ분홍색(32K640002)
- 유한아픽사반정 5mg：미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오나트륨, 라우릴황산나트륨, 폴리이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ분홍색(32K640002)

【성 상】

유한아픽사반정 2.5mg：연한 노란색의 원형 필름코팅정

유한아픽사반정 5mg：분홍색의 달걀형의 양쪽이 볼록한 필름코팅정

유한아픽사반정 2.5mg		유한아픽사반정 5mg	
앞 면	뒷 면	앞 면	뒷 면
			

【효능·효과】

- 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
- 비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

【용법·용량】

이 약은 음식물과 상관없이 물과 함께 복용합니다.

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

1. 성인

- 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
관상동맥용로서 이 약 2.5mg을 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.
- 비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
관상동맥용으로서 이 약 5mg을 1일 2회 경구투여합니다.
다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비만막성 심방세동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5mg을 1일 2회 경구투여합니다. 나이≥80세, 체중 ≤60kg, 혹은 혈청 크레아티닌 ≥1.5mg/dL (133 micromole/L).
치르는 장기간 동안 지속되어야 합니다.
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
급성 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 7일간 이 약 10mg을 1일 2회 경구 투여한 후, 5mg을 1일 2회 경구 투여하는 것입니다.
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
관상 동맥용으로서 이 약 2.5mg을 1일 2회 경구투여하며 이 약 또는 다른 항응고제로 6개월 이상의 치료를 마친 후에 투여해야 합니다.

2. 약물의 전환

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

- 비타민 K 길항제 치료에서 이 약으로의 전환
비타민 K 길항제 치료에서 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 와파린 혹은 다른 비타민 K 길항제 치료를 중지하고 국제화농비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.0 미만일 때 이 약의 투여를 시작합니다.
- 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 이하가 될 때까지 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용을 지속합니다.

3. 신장애

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

- 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
경증 또는 중증증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈청 농도가 이들 환자에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여합니다.
- 비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
경증 또는 중증증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 그러나, 나이 ≥ 80세 또는 체중 ≤ 60kg인 혈청 크레아티닌 ≥1.5mg/dL (133micromole/L)의 환자는 이 약 2.5mg을 1일 2회 투여합니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29mL/min)는 연령이나 체중과 상관없이 이 약 2.5mg을 1일 2회 투여합니다.
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/ 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
경증 또는 중증증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈청 농도가 이들 환자에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여합니다.
- 간장애
이 약은 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환이 있는 환자에는 투여해서는 안됩니다. 이 약은 경증 또는 중증도의 간장애 환자(Child Pugh A 또는 B)에서 용량조절은 필요하지 않습니다. 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.
- 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사후 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 소스와 같은 용료에 섞어서 경구로 투여할 수 있습니다. 또한 이 약을 부수어 60mL 물에 섞어서 구위영양관을 통해 투여할 수 있습니다.

【사용상의주의사항】

- 경고
1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의하게 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 치료 시 장기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않습니다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출 정보가 임상적 결정(예, 과량투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 로타코플® anti-FXa 분석이 유용할 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 임상적으로 유의한 활성 출혈 환자
- 혈액응고장애 및 임상적으로 의미 있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
- 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성 증가된 환자
 - 최근의 위장관 궤양 병력
 - 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - 척수내 또는 뇌내 혈관이상
 - 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
 - 최근의 뇌 또는 척수 손상
 - 신드롬혈류가 있거나 의심되는 경우
 - 동정맥기형(arteriovenous malformations)
 - 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
 - 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)이 있는 환자
- 다른 항응고제와 병용치료 : 비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도제(fondaparinux 등), 경구용 항응고제 (warfarin, rivaroxaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우, 단, 이 약과 서로 전환하는 경우나 비분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(open central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우는 제외합니다.
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소결핍증(Lapp deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29mL/min)에 대한 제한적인 임상 경험에 따르면 이러한 환자에서 이 약의 혈장 농도가 증가하였으므로 이들 환자에게 이 약은 주의하여 투여합니다.
- 경증 또는 중증도의 간장애 환자(Child Pugh A 또는 B)에서 용량조절은 필요하지 않습니다. 간의 ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 1.5배 이상인 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다.
- 이 약과 아세틸살리산산을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 병용 투여 시 주의해야 합니다.
- 간질환에서 이 약과 아세틸살리산산의 병용투여는 잠재적으로 더 높은 출혈 위험이 있으므로 주의하여 사용하여야 합니다.
- 60kg 미만의 저체중 환자의 경우, 출혈의 위험이 증가할 수 있습니다.
- 척수/경막의 마취 또는 천자：중증 신부(척수/경막의 마취) 또는 척수/경막의 천자를 시행 중인 환자에서 혈액전환합중 예방을 위해 혈청혈전을 투여시 장기적 또는 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경막외 또는 척수 혈종이 발생할 위험이 있습니다. 이런 위험은 수술 후에 유자-경막외카테터의 사용 또는 지혈에 영향을 주는 약물의 병용투여시 증가할 수 있습니다. 유자-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. 중증신경 손상(intervention)에 앞서, 외하는 항응고제를 투여해야 있는 환자 또는 혈전예방 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 잠재적 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 합니다.
- 유자-경막내 또는 경막외 카테터와 함께 이 약을 사용한 임상적 경험은 없습니다. 이와 같은 임상적 요구가 있고 이 약의 일반적 약동학 특성상 기초할 경우 아픽사반의 최종 투여와 카테터 제거사이에는 20-30시간(즉, 만감기의 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 신장속 차단 경험은 제한적이므로 이 약을 신장속 차단이 있는 상태에서 사용할 경우 면밀한 주의가 필요합니다.
- 이 약은 혈액학적으로 불안정하거나, 혈전용해술 또는 폐색전 제거술을 받아야 하는 폐색전증 환자와 같은 임상적 상황에서 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 이러한 환자들에게 비분획 헤파린의 대체제로 이 약을 권장하지 않습니다.

4. 이상반응

이 약의 안전성은 7편의 3상 임상시험에서 21,000명 이상의 환자를 대상으로 조사되었습니다(정맥혈전색전증 예방(VTEp) 시험에서 5,000명 이상의 환자, 비만막성 심방세동(NVAF) 시험에서 11,000명 이상의 환자, 정맥혈전색전증 치료(VTEt) 시험에서 4,000명 이상의 환자 포함, 평균 총 노출 기간은 각각 20일, 1.7년, 221일). 일반적인 이상반응은 출혈, 타박상, 코피 및 혈종이었습니다. VTEp 시험에서 이 약 2.5mg을 1일 2회 투여한 환자의 총 11%가 이상반응을 경험하였습니다. 이 약 대 예복사파린 임상시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 10%였습니다. NVAF 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약 대 와파린 임상시험에서는 24.3%, 임상시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약으로 인한 ISTH(International Society on Thrombosis and Haemostasis) 주요 소화기계 출혈(상부 소화기관, 하부 소화기관 그리고 직장 출혈을 포함하는)의 발생률은 0.76%/년이었습니다. 이 약으로 인한 ISTH 주요 연구내 출혈의 발생률은 0.18%/년이었습니다. VTEt 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약 대 예복사파린/와파린 임상시험에서는 15.6%, 이 약 대 위약 임상시험에서는 13.3%였습니다.

표 1. 기관계(System Organ Class) 및 빈도에 따른 이상반응 분류(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)	고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전 색전증의 예방	비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험	심장성 정맥혈전증 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전 색전증의 예방	심장성 정맥혈전증 치환술을 받은 성인 환자에서 뇌졸중 및 폐색전증의 치료
혈액 및 림프계 이상				
빈혈	흔하게	-	-	-
혈소판 감소증	흔하지 않게	-	-	-
면역계 이상				
과민성, 알레르기성 부종 및 아나필락시스 반응	드물게	흔하지 않게	-	-
신경계 이상				
뇌출혈	-	흔하지 않게	드물게	-
뇌 이상				
안구 출혈(결막출혈 포함)	드물게	흔하게	흔하지 않게	흔하지 않게
혈관 이상				
출혈, 혈종	흔하게	흔하게	흔하게	흔하게
지혈안(시술시 지혈안 포함)	흔하지 않게	-	-	-
벽강내 출혈	-	흔하지 않게	-	-
호흡기, 흉부 및 중격동 이상				
비출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게	흔하게
객혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
기도 출혈	-	드물게	드물게	-
소화기계 이상				
구역	흔하게	-	-	-
위장관 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게	흔하게
치질성 출혈, 구강 출혈	-	흔하지 않게	-	-
절편	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
정맥출혈, 잇몸 출혈	드물게	드물게	흔하게	-
복막위 출혈	-	드물게	-	-
간·담도계 이상				
트랜스아미나제 증가, 아스파르테이트 아미노 트랜스퍼라제 증가, 감마-글루타밀트랜스 페라제 증가, 간기능 검사 이상, 혈청 알파권 소파티라제 증가, 혈청 빌리루빈 증가	흔하지 않게	-	-	-
피부 및 피하 조직 이상				
피부 발진	-	흔하지 않게	-	-
근골격계 및 결합조직 이상				
근육 출혈	드물게	-	-	-

신장 및 비뇨기계 이상			
혈뇨	흔하지 않게	흔하게	흔하게
상식계 및 유방 이상			
비정상적 질 출혈, 비노생식기 출혈	-	흔하지 않게	흔하지 않게
전신 및 투여 부위 상태			
투여 부위 출혈	-	흔하지 않게	-
검사			
집합 양성	-	흔하지 않게	흔하지 않게
손상, 중독 및 시술시의 합병증			
타박상	흔하게	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	흔하지 않게

이 약의 사용은 조직 및 기관에서의 집합 및 현성 출혈의 위험과 관련될 수 있으며, 이는 출혈 후 병환을 유발할 수 있습니다. 청후, 증상 및 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 유익에 대해 주의깊게 평가해야 합니다.

심방세동 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 아세틸살리산산의 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. 아세틸살리산산 또는 아세틸살리산산과 플리피도그릴을 병용하여 투여중인, 다수의 심인성 및 비심인성 등반질환이 있는 고위험의 급성 관상동맥증후군 후 환자를 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
중증 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 있거나 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 있다면, 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

항성 출혈, 수술 또는 침습적 시술 등의 사유로 이 약을 포함한 항응고제의 투여중단은 환자에게 혈전증 증가의 위험이 있습니다. 치료 중절(lapses in therapy)는 피해야 하고 만약 어떠한 이유로 이 약을 통한 항응고가 일시적으로 중지되었을 경우, 지지는 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 골절

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

6) 인공 판막 환자

심방 세동이 있거나 없는 인공판막 환자에서 이 약의 안전성·유효성이 확립되어 있지 않기 때문에 이러한 환자에서 투여를 권장하지 않습니다.

7) 암 환자

암을 동반한 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았습니다.

8) 운전 및 기계 조작에 대한 효과
이 약은 운전 및 기계조작시에 거의 영향을 주지 않습니다.

9) 심혈동전환

비만막성심방세동 환자의 경우, 심혈동전환 중에 이 약을 계속 투여할 수 있습니다.

6. 상호작용

- 사이토롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp) 저해제：이 약을 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸(400mg 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, 리토나비라)와 같은 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제와 병용투여를 권고하지 않습니다. 이 약물들은 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 할사졸람(예, 델타아젤, 나프록센, 아이오다론, 베리파필, 퀴티딘)은 이 약의 혈장농도를 더 적은 정도로 증가시킬 것으로 기대됩니다. 예를 들어 델타아젤(360mg 1일 1회 투여)은 중증도의 CYP3A4 및 약한 P-gp저해제로 여겨지며, 이 약의 평균 AUC를 1.4배 증가시키고, Cmax를 1.3배 증가시킵니다. P-gp의 저해제이나 CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500mg 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.
- CYP3A4 및 P-gp 유도제：CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제인 리탐파신과 아픽사반의 병용투여시, 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 대략 54% 및 42%정도로 각각 감소시킵니다. 또한, 다른 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제(페니토인, 카바마제핀, 페노바비펜, 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. 심장세동 환자에서의 임상시험에서 아픽사반 단독 투여와 비교하여 아픽사반과 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제를 병용 투여시 효과 감소 및 더 높은 출혈 위험이 관찰되었습니다.

- CYP3A4 및 P-gp의 강한 유도제로 전신 치료를 받고 있는 환자에서 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 후 정맥혈전색전증의 예방, 비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 또는 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소를 위해 이 약과 병용 투여 시 주의해서 사용해야 합니다. CYP3A4 및 P-gp의 강한 유도제로 전신 치료를 받고 있는 환자에서 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위해 이 약과 병용 투여하는 것은 유효성이 감소할 수 있으므로 권장되지 않습니다.
- 항응고제, 혈소판 응집 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)：이 약(5mg 단회투여)과 예복사파린(40mg 단회투여)의 병용투여시 anti-Factor Xa 활성의 효과승인이 관찰되었습니다. 이 약과 아세틸살리산산(325mg 1일 1회)의 병용투여시 약동학 또는 약력학적 상호작용은 명백하지 않습니다. 이 약을 클로피도그릴 75mg 1일 1회와 병용 투여 시 또는 이 약을 클로피도그릴 75mg 및 아세틸살리산산 162mg 1일 1회와 병용 투여 시 또는 프라수그렐(60mg 투여 후 1일 1회 10mg 투여)과 병용 투여 시, 이 약 없이 항혈소판만 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 나타났습니다. P-gp저해제인 나프록센(500mg)은 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 각각 1.5배 및 1.6배 증가시켰으며, 이에 따른 아픽사반의 옹고분포인자의 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(아세틸살리산산을 포함한 NSAIDs)와 병용투여시 이런 약물들이 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 합니다. 급성 관상증후군 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아픽사반, 아세틸살리산산, 클로피도그릴의 3제 복합요법에 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니다. 다음과 같은 중증 출혈과 연관된 약물들은 이 약과 병용이 권장되지 않습니다：혈전용해제, GPIIb/IIIa 수용체 저해제, 티아노피리딘(예, 클로피도그릴), 디피리다몰, 엑스트란, 그리고 셀린피라존
- 다른 병용 요법들：아테놀롤 또는 파르티딘과 아픽사반을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아픽사반 10mg과 아테놀롤 100mg의 병용투여시 아픽사반의 약동학적 임상적으로 연관된 영향은 없었습니다. 단독 투여시와 비교하여 두 약물을 병용투여 후 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 15% 및 18% 낮게 나타났습니다. 아픽사반 10mg을 파르티딘 40mg과 병용투여시 아픽사반의 AUC 또는 Cmax에 영향은 없었습니다.

- 다른 약물들에 대한 아픽사반의 효과：아픽사반 In vitro 실험은 환자에서 관찰된 최고 혈장농도보다 유의하게 높은 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (IC50 45μM)의 활성에 저해효과를 보이지 않았고, CYP2C19 (IC50 20μM)의 활성에 약한 저해효과를 보였습니다. 아픽사반은 20μM까지의 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 시험대상자에서, 아픽사반은 디곡신, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다.

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

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

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

6) 황상탄：황상탄 투여는 아픽사반 노출을 감소시킵니다(*11, 과량 투여시의 처치*항 참고).

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 일부：이 약의 일부에 대한 자료는 없습니다. 동물실험에서 생식독성의 직접적 혹은 간접적 영향은 보이지 않았습니다. 이 약의 일부에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
- 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

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

- 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방：고령자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않습니다.
- 비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소：80세 이상의 고령자에서, 60kg 이하의 체중 그리고/또는 혈청 크레아티닌 ≤ 1.5mg/dL (133micromole/L)인 경우를 제외하고는 용량조절은 필요하지 않습니다(*용법·용량*항 참고).
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료와 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소：고령자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않습니다.
- 임상대상자에서의 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

- 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.
- 대조시험에서, 건강한 시험대상자에게 이 약을 경구로 1일 최대 50mg의 용량으로 3~7일 동안 투여(25mg 1일 2회)를 7일 혹은 50mg 1일 1회를 3일 투여, 인체 1일 권장 최대용량의 10배)하였을 때 임상적으로 관련된 이상반응이 나타나