

의약품용 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고 첨부문서를 의약품과 함께 보관하여 주십시오.

파비스아픽사반정 2.5mg/5mg (아픽사반)

[의약품 및 분량] 1정 중 파비스아픽사반정 2.5mg , 유효성분: 아픽사반(별표) ~2.5mg(미분화) , 동등유효성분: 루루유당 [무당 (소, 우유), 젤라틴(타르소스) : 황색203호 , 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아리스산그네슬, 오파드라이11노란색 (32K620013)

[색상] 황색의 둥근 필름코팅

파비스아픽사반정 5mg , 유효성분: 아픽사반(별표) ~5mg(미분화) , 동등유효성분: 루루유당 [무당 (소, 우유), 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아리스산그네슬, 오파드라이11분홍색(32K640007)

[색상] 분홍색의 달걀형의 양면이 볼록한 필름코팅

[효능·효과] 1. 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
2. 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
3. 심재성 정맥혈전증 및 심색전증의 치료
4. 심재성 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 이 전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다.

1. 성인 1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방·관중용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다. 처음 시작용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여합니다. 고관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 39일입니다. 슬관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다.
2) 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소: 권장용량으로서 이 약 5 mg을 1일 2회 경구투여합니다. 다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비관막성 심방세동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다. 나) >80세, 체중 <60kg, 혹은 혈장 크레아티닌 >1.5 mg/dL (133 micromole/L). 치료는 시기간 동안 지속되어야 합니다.
3) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료: 급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 7일간 이 약 10mg을 1일 2회 경구 투여한 후, 5mg을 1일 2회 경구 투여하는 것입니다.
4) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소: 권장 용량으로서 이 약 2.5mg을 1일 2회 경구투여하며 이 약 또는 다른 항응고제로 6개월 이상의 치료를 마친 후에 투여해야 합니다.

2. 약물용 전환 비강구 항응고제 투여에서 이 약으로의 전환 또는 이 약에서 비강구 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, 오히려 다른 비타민 K 길항제 치료를 중지하고 국제준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.0 미만일 때 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 중지합니다. 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용 2일 후, 이 약의 예정된 투여 시간 직전에 INR 검사를 실시하고, INR이 2.0 이상이면 때까지 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용을 지속합니다.

3. 신장에 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 중증증의 신장에 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 이들 환자군에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여합니다.
2) 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소: 경증 또는 중증증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 그러나, 나) > 80세 또는 체중 < 60kg인 혈청 크레아티닌 >1.5 mg/dL (133 micromole/L)의 환자는 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여합니다. 중증의 신장애 환자크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서는 연령이나 체중과 상관 없이 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여합니다.
3) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소: 경증 또는 중증증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 이들 환자군에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여합니다.

4. 간장애 이 약은 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환이 있는 환자에서 투여해서는 안됩니다. 이 약은 경증 또는 중증도의 간장애 환자Child 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 환자에서 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 간기능 검사를 시행해야 합니다.

5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 소스와 같은 음료에 섞어서 경구로 투여할 수 있습니다. 또한 이 약을 부수어 60mL 물에 섞어서 커피용양과를 통해 투여할 수 있습니다.

[사용상의 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.
*1), 과량투여의 처치
참고: 1) 이 약의 치료시 정기적인 노출 모니터링이 필요하지는 않습니다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출 정보가 임상적 결점에, 과량투여 및 응급수술에 도움이 되는 경우 로타코agul-sint-Fx는 분석이 유용할 수 있습니다.

2. 다른 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) 과량과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성 증가된 환자
5) 최근의 위장관 대변 경색
6) 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
7) 척수나 또는 뇌내 혈관질환
8) 최근의 뇌, 척수 또는 인과 손상 병력
9) 최근의 뇌 또는 척수 손상
10) 척도정맥류가 있거나 의심되는 경우
1) 동정맥기형(arteriovenous malformations)
8) 혈관성 두혈관(vascular aneurysms)
9) 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)이 있는 환자

5) 다른 항응고제의 병용치로: 비분획 헤파린(unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도제(fondaparinux 등), 경구용 항응고제 (warfarin, maroxaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용조치 하는 경우, 단, 이 약과 서로 전환하는 경우나 비분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 문맥 카테터(open central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우는 제외함
6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당불내 효소결핍증(auga lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에서는 투여하면 안 됩니다.
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 중증의 신장애 환자크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상 경험에 따르면 이러한 환자에서 이 약의 혈중 농도가 증가하였으므로 이들 환자에게 이 약은 주의하여 투여합니다.
2) 간증 또는 중증도의 간장애 환자Child Pugh A 또는 B)에서 이 약투여 시 주의해야 합니다.
3) 간의 ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 1.5배 이상일 때에 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다.
3) 이 약과 아세틸살리실산을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 병용 투여 시 주의해야 합니다.
4) 고령자에서 이 약과 아세틸살리실산의 병용투여는 잠재적으로 더 높은 출혈 위험이 있으므로 주의하여 사용되어야 합니다.
5) 60kg 미만의 저체중 환자의 경우, 출혈의 위험이 증가할 수 있습니다.
6) 척수/경막의 마취 또는 척수: 척수 신경 마취(척수경막외 마취) 또는 척수/경막의 절차를 시행 중인 환자에서 혈전색전합병증 예방을 위해 항혈전제를 투여하지 않는 경우 신경 손상 또는 뇌졸중의 위험이 있을 경우와 같은 척수 혈종에 발생할 위험이 있습니다. 이런 위험은 수술 후에 유착-경막외카테터의 사용 또는 치료에 영향을 주는 약물의 병용투여 시 증가할 수 있습니다. 유착-경막외/경막내 카테터는 적어도 이 약 투여를 시작하기 5(5)일 전에 제거해야 합니다. 이 위험은 외상성 또는 반복된 경막외 또는 척수 천자에 의해 증가될 수 있습니다. 환자들은 신경학적 손상등의 재발 또는 뇌막, 장 또는 방광기능 이상의 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 투여할 환자에서 잠재적인 위험성 대비 이익성에 대해 고려해야 합니다.

유착-경막외 또는 경막외 카테터와 함께 이 약을 사용한 임상적 경험은 없습니다. 이와 같은 임상적 요구가 있고 이 약의 일반적인 적용학 특성 에 기초할 경우 아픽사반의 최종 투여와 카테터 제거사이에는 20-30(3)시간, 반감기의 2배의 간격이 필요하며, 카테터 제거 전 최소 1회의 아픽사반 투여가 생략되어야 합니다. 아픽사반은 카테터 제거 후 최소 5(5)간 이후에 투여할 수 있습니다. 다른 새로운 항응고 약물과 마찬가지로 신장독성 차단 경험은 제한적이므로 이 약을 신장독성 차단이 있는 상태에서 사용할 경우 면밀한 주의가 필요합니다.
7) 이 약은 혈액학적으

로 불안정하거나, 혈전형성을 해는 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 7건의 3상 임상시험에서 21,000명 이상의 환자를 대상으로 조사되었습니다(정맥혈전색전증 예방(VTEp) 시험에서 5,000명 이상의 환자, 비관막성 심방세동(NVAF) 시험에서 11,000명 이상의 환자, 정맥혈전색전증 치료(VTEt 시험에서 4,000명 이상의 환자 포함, 평균 총 노출 기간은 각각 20일, 1.7년, 22(일). 일반적인 이상반응은 출혈, 타박상, 코피 및 혈종이었습니다. VTEp 시험에서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여한 환자의 총 11%가 이상반응을 경험하였습니다. 이 약대 어세카판 임상시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 10%였습니다.

NVAF 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약대 와파린 임상시험에서는 24.3%, 이 약대 아스카린 임상시험에서는 9.6%였습니다. 이 약 대 와파린 임상시험에서 이 약으로 인한 ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) 주요 소혈관계 출혈상승 소혈기관, 허부 소혈기관 그리고 직장 출혈을 포함하는 발생률은 0.76%년이었습니다. 이 약으로 인한 ISTH 주요 안구내 출혈의 발생률은 0.16%년이었습니다. VTEt 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약대 어세카판/와파린 임상시험에서는 15.6%, 이 약 대 와파 임상시험에서는 13.3%였습니다.

표 1, 기간계(System Organ Class) 및 빈도에 따른 이상반응 분류에우 혼화지 (≥ 1/10; 혼화지 (≥ 1/100 ~ 1/10); 혼화지 않게 (≥ 1/1,000 ~ 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000 ~ 1/1,000); 매우 드물게 (1/10,000; 알 수 없음 (사슬 가능한 자료로부터 추정 불가)

기간계 (System/Organ/Class)	고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방	비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소
출혈 및 림프계 이상			
빈발	흔하게	-	-
혈소판 감소증	흔하지 않게	-	-
면역계 이상			
과민증, 알레르기성 부종 및 아나필락시스반응	드물게	흔하지 않게	-
신장계 이상			
뇌출혈	-	흔하지 않게	드물게
뇌출혈	-	-	-
안구 출혈(결막출혈 포함)	드물게	흔하게	흔하지 않게
출혈 이상			
출혈, 혈종	흔하게	흔하게	흔하게
저혈압(시술시 저혈압 포함)	흔하지 않게	-	-
복강내 출혈	-	흔하지 않게	-
출혈기, 흉부 및 종격동 이상			
비출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
각혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
기도 출혈	-	드물게	드물게
소혈관계 이상			
구역	흔하게	-	-
위장관 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
치질성 출혈, 구강 출혈	-	흔하지 않게	-
혈변	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
심장출혈, 잇몸 출혈	드물게	흔하게	흔하게
복강내 출혈	-	드물게	-
간·담도계 이상			
트랜스아미나제 증가, 아사파르미트/아미노트랜스페라제 증가, 갈라-글루타미드/트랜스퍼라제 증가, 간기능 검사 이상, 혈청 알라민 포스포타민 증가, 혈청 빌리루빈 증가	흔하지 않게	-	-
피부 및 피하 조직 이상			
피부 반점	-	흔하지 않게	-
근골격계 및 결합조직 이상			
근육 출혈	드물게	-	-
신장 및 비뇨기계 이상			
혈뇨	흔하지 않게	흔하게	흔하게
생식 및 유방 이상			
비정상적 질 출혈, 비노생식기 출혈	-	흔하지 않게	흔하지 않게
전안 및 투여 부위 상태	-	흔하지 않게	-
투여 부위 출혈	-	-	-
검사			
진상 양성	-	흔하지 않게	흔하지 않게
신상, 종동 및 시술시의 합병증			
타박상	흔하게	흔하게	흔하게
시술 후 출혈 (시술 후 혈종, 상처 출혈, 혈관 천자부위의 혈종, 카테터 부위의 출혈 포함), 상처부위 번비물, 절개 부위 출혈(절개부위 혈종 포함), 수술 출혈	흔하지 않게	-	-
위장성 출혈, 시술 후 출혈, 절개부위 출혈	-	흔하지 않게	흔하지 않게

이 약의 사용은 조직 및 기관에서의 혈장 및 혈성 출혈의 위험과 관련될 수 있으며, 이는 출혈 후 반향을 유발할 수 있습니다. 징후, 증상 및 중증도는 출혈의 부위, 정도 또는 범위에 따라 달라질 수 있습니다.
※ 국내 시간 후 조사결과) 국내에서 재심사를 위하여 5년 동안 3,139명*을 대상으로 실시한 시술 후 조사 결과, 임상사례의 발생률은 인과관계와 상관없이 34.25% (1,075/3,139명, 총 2,462건)로 보고되었다. 이 중 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 중대한 임상사례의 발현율은 17.81% (559/3,139명, 총 960건)로 보고되었으며, 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기간계명	인과관계에 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 3.95%(124/3,139명, 172건)
드물게 (0.1%미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애
	근육-골격계 장애	골절, 인대장애
	기타 용어	관상동맥수술, 수술수술용, 외상성출혈
	대사 및 영양 질환	고나트륨혈증, 대사성산증, 전신쇠약, 탈수
	방어기전 장애	폐출혈
	비뇨기계 질환	급성신부전, 소변정체, 신장결석, 신기능이상, 혈뇨
	생식기능 장애	자궁출혈, 질출혈
	시각 장애	결막염, 시각이상
	신장통	상세불명외신양증, 신장염, 쓸개관염증
	심근 심내막, 심막, 관막 질환	대동맥관기증후군, 대동맥염증, 동맥혈전, 심장막출혈, 협심증
	심장 변동 장애	동기능부전증후군, 심상실심방빈, 심장정지
	위장관계 장애	대장염, 위식도역류, 위염증, 직장출혈, 투혈, 혈문열장
	일반 심혈관 장애	심부전
	전신 질환	무력증, 사망, 상태악화, 열

때때로 (0.1~5%미만)	장신 질환	출혈
	중추 및 말초신경장애	경련, 다발신경병증, 두통, 반부전비마, 어지러움, 편마비, 혼수
	투여부위 장애	연조직염
	출혈 질환	기타막하출혈, 두개강내출혈, 유리체출혈
	혈소판, 출혈, 응고 장애	출혈
	출혈기계 질환	각혈, 코피, 폐기종, 흉막출혈
	기타 용어	낙상, 수술적중지
	대사 및 영양 질환	식사장애
	심장 변동 장애	심방세동
	위장관계 장애	위장관출혈, 출혈성위염증, 흑색변
때때로 (0.1~5%미만)	적혈구 장애	빈혈
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈
	혈소판, 출혈, 응고 장애	영신양된출혈
	호흡기계 질환	폐렴, 호흡곤란

또한, 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 예상하지 못한 임상사례의 발현율은 30.97% (972/3,139명, 총 2,178건)로 보고되었으며, 인과관계를 배제할 수 있는 예상하지 못한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기간계명	인과관계에 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 4.91%(154/3,139명, 195건)
드물게 (0.1%미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애, 상세불명외간기능검사이상
	근육-골격계 장애	골절, 인대장애
	기타 용어	관상동맥수술
	대사 및 영양 질환	고나트륨혈증, 대사성산증, 전신쇠약, 체중감소, 탈수
	방어기전 장애	폐출혈
	비뇨기계 질환	급성신부전, 배뇨곤란, 소변정체, 신기능이상
	생식기능 장애	신장전립선비대증
	시각 장애	결막염, 시각이상
	신장통	상세불명외신양증, 신장염, 쓸개관염증
	심근 심내막, 심막, 관막 질환	대동맥관기증후군, 대동맥염증, 동맥혈전, 심장막출혈, 협심증
	심장 변동 장애	동기능부전증후군, 심상실심방빈, 심장정지
	위장관계 장애	구토, 대장염, 설사, 식도염, 양성위장관신생물, 위식도역류, 위장관출혈, 위염증, 치아질환, 혈문열장
	일반 심혈관 장애	기립성저혈압, 심부전
	전신 질환	신기, 식도염, 심막, 관막 질환
때때로 (0.1~5%미만)	장신 질환	출혈
	중추 및 말초신경 장애	경련, 다발신경병증, 반부전비마, 편두통, 편마비, 혼수
	투여부위 장애	연조직염
	피부의 부속기관 장애	가려운발진, 반점피부
	혈관 질환	출혈, 흉조
	출혈기계 질환	각혈, 폐기종, 흉막출혈
	기타 용어	낙상, 수술적중지
	대사 및 영양 질환	식사장애
	비뇨기계 질환	급성신부전, 배뇨곤란, 소변정체, 신기능이상, 혈뇨
	심장 변동 장애	변비, 복통, 상세불명
때때로 (0.1~5%미만)	위장관계 장애	가슴통증, 열
	피부의 부속기관 장애	가려운출혈
	호흡기계 질환	폐렴, 호흡곤란
	적혈구 장애	빈혈
	신장통	상세불명외신양증, 신장염, 쓸개관염증
	심근 심내막, 심막, 관막 질환	대동맥관기증후군, 대동맥염증, 동맥혈전, 심장막출혈, 협심증

*안전성결과 조사대상자 수: 비관막성 심방세동(NVAF) 환자 3,012명, 정맥혈전색전증 치료(VTEt) 27명, 정맥혈전색전증 예방(VTEp) 100명.

5. 일반적 주의
1) 치환에 영향을 주는 다른 약물들과의 상호작용: 심방세동 환자에서 단독으로 또는 복수요법인 항혈소판 치료(dual antiplatelet therapy)가 필요한 경우, 이런 항혈소판 치료와 아픽사반의 병용투여하기 전에 잠재적 위험 대발 잠재적 유익에 대해 의의있게 평가해야 합니다. 심방세동 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 아세틸살리실산의 병용은 주요 출혈의 위험을 미사비군에서 1.8% 내에서 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(3.3%)이었습니다. 아세틸살리실산 또는 아세틸살리실산과 클로피도그렐을 병용하여 투여 중인, 다수의 임상시험 및 비임상시험 동안질환이 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 비스테로이드성 저체중과 이 약의 병용투여는 권장되지 않습니다.
2) 수술 및 침습적 시술: 중증도 또는 중증의 출혈 위험이 있는 수술 또는 침습적 시술 최소 48 시간 이전에 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이러한 시술이나 수술에는 임상적으로 중요한 출혈 기능성기 배제될 수 없거나 출혈 위험이 수술가능하지 않은 경우입니다. 이 약은 출혈 위험이 낮은 수술 또는 침습적 시술의 최소 24(2)시간 이전에 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이러한 시술이나 수술에는 수술 부위에서 출혈 위험이 낮거나 중요하지 않거나 쉽게 조절되는 것입니다.

만약 수술 또는 침습적 시술 병행을 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 치환이 있는 경우 기금적 병리 다시 투여를 시작해야 합니다.
3) 투여의 일시적 중지: 활성 출혈, 수술 또는 침습적 시술 등의 사유로 이 약을 포함한 항응고제가 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) 인공 관절 환자: 심방 세동이 있거나 없는 인공관절 환자에서 이 약의 안전성·유효성이 확립되지 않았기 때문에 이러한 환자에서 투여에 관한 정보가 없습니다.
7) 갑 갑 환자: 임을 동반한 심장성 질환혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았습니다.
8) 운전 및 기계 조작시에 대한 효과: 이 약은 운전 및 기계 조작자에 거의 영향을 주지 않습니다.
9) 심혈동질환: 비관막성심방세동 환자의 경우, 심혈동질환 중에 이 약을 계속 투여할 수 있다.

6. 상호작용
1) 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp) 저해제: 이 약을 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸 (400mg 1일 1회)과 병용투여시 평균 AUC의 2배 증가 및 평균 Cmax의 1.6배 증가를 유도한다. 이 약은 아졸제 항진균제(케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸 및 보코나졸) 및 H⁺ 펌프억제제(소스 저해제, 리토나비어와 같은 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제와 병용투여를 권고하지 않습니다. 이 약물은 아픽사반의 노출을 2배까지 증가시키거나 이 약의 노출을 증가시키는 부가적 요인 예, 중증의 신장애)에 존재할 경우에는 2배 이상 증가시킬 수 있습니다. CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제로 생각되지 않는 항생물질에, 덤티카네, 나프록센, 이피오데, 베타라딘, 퀴니딘은 이 약의 혈장농도를 더 적은 정도로 증가시킬 것으로 기대됩니다. 예를 들어 덤티카네 (360 mg 1일 1회 투여)는 중증도의 CYP3A4 및 P-gp 저해제로 여겨지며, 이 약의 평균 AUC를 1.4배 증가시키고, Cmax를 1.3배 증가시켰습니다. P-gp의 저해제이나 CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500 mg 단회투여)은 아픽사반의 평균 AUC를 1.5배 증가시키고, 평균 Cmax는 1.0배 증가시켰다. CYP3A4 및 또는 P-gp의 약한 저해제와 병용투여시 아픽사반의 용량조절은 필요치 않습니다.
2) CYP3A4 및 P-gp 유도제: CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제인 리판제인과 아픽사반의 병용투여시, 아픽사반의 평균 AUC 및 평균 Cmax를 대략 54% 및 42%정도로 각각 감소시켰습니다. 또한, 다른 CYP3A4 및 P-gp 의 강력한 유도제(페니토인, 카바마제핀, 페노바티탈, 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.
3) 소화성제 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, 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 또는 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소를 위해 이 약과 병용 투여 시 주의하

사용해야 합니다. CYP3A4 및 P-gp의 강한 유도제로 전신 치료를 받고 있는 환자에서 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위해 이 약과 병용 투여하는 것은 유효성이 감소할 수 있으므로 권장되지 않습니다.
3) 항응고제: 혈소판 응집 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs): 이 약(5 mg 단회투여)과 어세카판(40 mg 단회투여)의 병용투여시 anti-Factor Xa 혈상의 효과상승이 관찰되었습니다. 이 약과 아세틸살리실산(325 mg 1일 1회)의 병용투여시 약동학 또는 약력학적 상호작용은 명백하지 않습니다. 이 약을 클로피도그렐 75 mg 1일 1회의 병용 투여 시 또는 이 약을 클로피도그렐 75 mg 및 아세틸살리실산 162 mg 1일 1회와 병용 투여 시 또는 피라수그렐(60mg 투여 후 1 일 1회 10mg 투여)과 병용 투여 시, 이 약 없이 항혈소판제인 투여할 때와 비교하여 출혈 시간 또는 혈소판 응집의 추가적인 약화과 관련된 증가는 나타나지 않았습니다. 혈액응고검사PT, INR 및 aPTT에서의 증가는 이 약 단독 투여시와 일관되지 나타났습니다. P-gp저해제인 나프록센(500 mg)은 아픽사반의 평균 AUC 및 평균 Cmax를 각각 1.5배 및 1.6배 증가시켰으며, 이때 다른 아픽사반의 용고피드도에서의 증가도 관찰되었습니다. 이 약과 나프록센의 병용투여 후 아라키돈산-유도 혈소판응집에 대한 나프록센의 효과 변화는 관찰되지 않았고, 임상적으로 관련된 출혈시각의 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 복합요법에 서 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니다. 다음과 같은 중증 출혈과 연관된 약물은 이 약과 병용이 권장되지 않습니다: 항진통제제, GPⅡb/Ⅲa 수용체 저해제, 티에노피리딘(예, 클로피도그렐), 디피리다몰, 데스토란, 그리고 설판피라존
4) 다른 병용 요법들: 아테놀롤 또는 파피로딘과 아픽사반을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아픽사반 10 mg과 아테놀롤 100 mg의 병용투여시 아픽사반의 약동학에 임상적으로 관련된 영향은 없었습니다. 단독 투여시와 비교하여 두 약물을 병용투여 후 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 15% 및 18% 낮게 나타났습니다. 아픽사반 10 mg을 파피로딘 40 mg과 병용투여시 아픽사반의 AUC 또는 Cmax에 영향은 없었습니다.
5) 다른 약물들에 대한 아픽사반의 효과: 아픽사반 in vitro 실험은 환자에서 관찰된 최소 혈장농도보다 유의하게 높은 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (IC50) 45 μM)의 활성에 저해효과를 보이지 않았고, CYP2C19 (IC50) 20 μM)의 활성에 약한 저해효과를 보였습니다. 아픽사반은 20 μM 까지의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5를 유도하지 않았습니다. 따라서, 아픽사반은 이 효소들로 대사되는 약물들과 병용투여시 이 약물들의 대사적 청상속을 변경시키지 않을 것으로 기대됩니다. 아픽사반은 P-gp의 유의한 저해제가 아닙니다. 간간한 시험대상자에게, 아픽사반은 다국산, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다. - 다국산: 아픽사반(20 mg 1일 1회)과 다국산(0.25 mg 1일 1회)의 병용투여시, P-gp의 기질인 다국산의 AUC 또는 Cmax에 영향을 미치지 않았습니다. 따라서, 아픽사반은 P-gp이 매개된 기질 수송을 저해하지 않습니다. - 나프록센: 아픽사반(10 mg) 및 나프록센(500 mg