관리번호	0404 l 240500
크기	180*240mm
재질	모조70
식별표시	식별표시 미확정

전문의약품

리사반정 2.5밀리그램
(아픽사반)

0404 l 240500

【원료약품 및 분량 : 1정 중】
- 유효성분 : 아픽사반(별규)············ 2.5mg
- 동물유래성분 : 무수유당(건강한 소의 우유)
- 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II노란색(32K620013), 크로스카르멜로오스나트륨

【성 상】 황색의 둥근 필름코팅정

【효능·효과】
1. 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
2. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 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 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다.

1. 성인
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.

급성관상동맥증후군 그리고/또는 경피적 관상동맥중재술 시행을 동반한 비판막성 심방세동 환자에서 지혈이 이루어진 후 이 약 권장용량을 항혈소판제와 같이 병용 투여한 제한된 경험이 있습니다. (사용상의 주의사항 중 '5. 일반적 주의, 1) 지혈에 영향을 주는 다른 약물들과의 상호작용' 및 '12. 임상시험 정보, 2) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, AUGUSTUS 시험' 항 참고)

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. 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, 와파린 혹은 다른 비타민 K 길항제 치료를 중지하고 국제표준화비율(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 지속합니다. 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용 2일 후, 이 약의 예정된 투여시간 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 중등증의 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 중등증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 그러나, 나이 ≥ 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 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)는 연령이나 체중과 상관없이 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여합니다.

3) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/ 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

경증 또는 중등증의 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.

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.

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 코위영양관을 통해 투여할 수 있습니다.

5. 정제를 삼킬 수 없는 환자
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 코위영양관을 통해 투여할 수 있습니다.

【사용상의주의사항】
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 경우나 비분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(open central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우는 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 증가하였으므로 이들 환자에게 이 약은 주의하여 투여합니다.

2) 경증 또는 중등도의 간장애 환자(Child Pugh A 또는 B)에게 이 약 투여 시 주의해야 합니다. 간의 ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 1.5배 이상인 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다.

3) 이 약과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs), 또는 아세틸살리실산을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 병용 투여 시 주의해야 합니다.

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

5) 60kg 미만의 저체중 환자의 경우, 출혈의 위험이 증가할 수 있습니다.

6) 척수/경막의 마취 또는 천자: 중추 신경 마취(척수/경막의 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 유익성에 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.

7) 이 약은 혈역학적으로 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.

8) 암 환자

활동성 암 환자는 정맥 혈전색전증(VTE)과 출혈의 위험이 높습니다. 암 환자에서 심재성 정맥혈전증(DVT) 또는 폐색전증(PE) 치료를 위해 아픽사반을 고려할 때 위험성 대비 유익성에 대한 평가가 주의 깊게 진행되어야 합니다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조)

4. 이상반응
이 약의 안전성은 7편의 3상 임상시험에서 21,000명 이상의 환자를 대상으로 조사되었습니다(정맥혈전색전증 예방(VTEp) 시험에서 5,000명 이상의 환자, 비판막성 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 2.5 mg을 1일 2회 투여한 환자의 총 11%가 이상반응을 경험하였습니다. 이 약 대 에녹사파린 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%, 이 약 대 아스피린 임상시험에서는 9.6%였습니다. 이 약 대 와파린 임상시험에서 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 안구내 출혈의 발생률은 0.18%/년 이었습니다.

VTEt 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약 대 에녹사파린/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 정맥혈전색전증의 예방	비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소
혈액 및 림프계 이상			
빈혈	흔하게	-	-
혈소판 감소증	흔하지 않게	-	-
면역계 이상			
과민증, 알레르기성 부종 및 아나필락시스 반응	드물게	흔하지 않게	-
신경계 이상			
뇌출혈	-	흔하지 않게	드물게
눈 이상			
안구 출혈(결막출혈 포함)	드물게	흔하게	흔하지 않게
혈관 이상			
출혈, 혈종	흔하게	흔하게	흔하게
저혈압(시술시 저혈압 포함)	흔하지 않게	-	-
복강내 출혈	-	흔하지 않게	-
호흡기, 흉부 및 종격동 이상			
비출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
객혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
기도 출혈	-	드물게	드물게
소화기계 이상			
구역	흔하게	-	-
위장관 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
치질성 출혈, 구강 출혈	-	흔하지 않게	-
혈변	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
직장출혈, 잇몸 출혈	드물게	흔하게	흔하게
복막뒤 출혈	-	드물게	-
간 · 담도계 이상			
트랜스아미나제 증가, 아스파르테이트 아미노트랜스페라제 증가, 감마-글루타밀트랜스페라제 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 알카린 포스파타제 증가, 혈중 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
생식계 및 유방 이상			
비정상적 질 출혈, 비뇨생식기 출혈	-	흔하지 않게	흔하지 않게
전신 및 투여 부위 상태			
투여 부위 출혈	-	흔하지 않게	-
검사			
잠혈 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 잠혈 및 현성 출혈의 위험과 관련될 수 있으며, 이는 출혈 후 빈혈을 유발할 수 있습니다. 징후, 증상 및 중증도는 출혈의 부위, 정도 또는 범위에 따라 달라질 수 있습니다.

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,139명*을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 34.25% (1,075/3,139명, 총 2,462건)로 보고되었다. 이 중 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 중대한 이상사례의 발현율은 17.81% (559/3,139명, 총 960건)로 보고되었으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계를 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, 수술후출혈, 외상성혈종
	대사 및 영양 질환	고나트륨혈증, 대사성산증, 전신쇠약, 탈수
	방어기전 장애	패혈증
	비뇨기계 질환	급성신부전, 소변정체, 신경색증, 신기능이상, 혈뇨
	생식기능 장애	자궁출혈, 질출혈
	시각 장애	결막염, 시각이상
	신생물	상세불명의선암종, 신장암, 쓸개관암종
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	대동맥판막기능부전, 대동맥협착, 동맥협착, 심장막삼출, 협심증
	심장 박동 장애	동기능부전증후군, 상심실성빈맥, 심장정지
	위장관계 장애	대장염, 위식도역류, 위장염, 직장출혈, 토혈, 항문열창
	일반 심혈관 장애	심부전
	전신 질환	무력증, 사망, 상태악화, 열
	정신 질환	졸림
	중추 및 말초신경계장애	경련, 다발신경병증, 두통, 반부전마비, 어지러움, 편마비, 혼수
	투여부위 장애	연조직염
	혈관 질환	거미막하출혈, 두개강내출혈, 유리체출혈
	혈소판, 출혈, 응고 장애	혈종
	호흡기계 질환	객혈, 코피, 폐기종, 흉막삼출
때때로 (0.1~5%미만)	기타 용어	낙상, 수술적중재
	대사 및 영양 질환	식사장애
	심장 박동 장애	심방세동
	위장관계 장애	위장관출혈, 출혈성위궤양, 흑색변
	적혈구 장애	빈혈
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈
	혈소판, 출혈, 응고 장애	명시안된출혈
	호흡기계 질환	폐렴, 호흡곤란

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

발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 4.91%(154/3,139명, 195건)
드물게 (0.1%미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애, 상세불명의 간기능 검사이상
	근육-골격계 장애	골절, 인대장애
	기타 용어	관상동맥수술
	대사 및 영양 질환	고나트륨혈증, 대사성산증, 전신쇠약, 체중감소, 탈수
	방어기전 장애	패혈증
	비뇨기계 질환	급성신부전, 배뇨곤란, 소변정체, 신기능이상
	생식기능 장애	양성전립선비대증
	시각 장애	결막염, 시각이상
	신생물	상세불명의선암종, 신장암, 쓸개관암종
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	대동맥판막기능부전, 대동맥협착, 동맥협착, 심장막삼출, 협심증
	심장 박동 장애	동기능부전증후군, 상심실성빈맥, 심장정지
	위장관계 장애	구토, 대장염, 설사, 식도염, 양성위장관신생물, 위식도역류, 위장관출혈, 위장염, 치아질환, 항문열창
	일반 심혈관 장애	기립성저혈압, 심부전
	전신 질환	다리통증, 말초부종, 무력증, 복부팽만,사망, 상태악화, 피로
	정신 질환	불면증, 식욕부진, 졸림
	중추 및 말초신경계 장애	경련, 다발신경병증, 반부전마비, 편두통, 편마비, 혼수
	투여부위 장애	연조직염
	피부와 부속기관 장애	가려운발진, 반점피부
	혈관 질환	충혈, 홍조
	호흡기계 질환	객혈, 폐기종, 흉막삼출
때때로 (0.1~5%미만)	기타 용어	낙상, 수술적중재
	대사 및 영양 질환	식사장애
	비뇨기계 질환	혈중크레아티닌 증가
	심장 박동 장애	두근거림, 심방세동
	위장관계 장애	변비, 복통, 소화불량
	전신 질환	가슴통증, 열
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 어지러움
	피부와 부속기관 장애	가려움증
	호흡기계 질환	폐렴, 호흡곤란

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

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, 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.

급성관상동맥증후군(ACS) 그리고/또는 경피적 관상동맥중재술(PCI) 시행을 동반한 심방세동 환자 중6개월 동안P2Y12 저해제와 경구용 항응고제(이 약 또는 비타민K길항제(VKA)) 투여가 예정되어 있는 환자를 대상으로 아세틸살리실산을 병용하거나 하지 않고 임상시험을 진행하였습니다. 아픽사반을 투여받은 환자에서 아세틸살리실산의 병용투여는ISTH(International Society on Thrombosis and Hemostasis) 주요 출혈 또는 임상적으로 관련된 주요하지 않은(CRNM) 출혈의 위험을16.4%/년에서33.1%/년으로 증가시켰습니다. ('12. 임상시험 정보' 참고)

아세틸살리실산 또는 아세틸살리실산과 클로피도그렐을 병용하여 투여중인, 다수의 심인성 및 비심인성 동반질환이 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

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) 인공 판막 환자

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

7) 운전 및 기계 조작시에 대한 효과

이 약은 운전 및 기계조작시에 거의 영향을 주지 않습니다.

8) 심율동전환 환자

심율동전환(Cardioversion)이 필요한 비판막성 심방세동 환자의 경우 이 약의 투여를 시작하거나 계속 투여할 수 있습니다.

경구용 항응고제 치료 경험이 없거나48시간 이전에 치료된 심율동전환이 예정된 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 수행된 탐색적 연구에서, 항응고제 치료를 이전에 받은적이 없는 환자의 경우 적절한 항응고를 보장하기 위해 이 약5mg을1일2회(용량 감량에 적합한 환자의 경우2.5mg으로1일2회)로 심율동전환 이전에 최소5번 투여 하였습니다.

만약 심율동전환이 이 약5번 투여 전에 필요하다면, 10mg의 부하용량(Loading Dose)을 투여 후1일2회5mg을 투여하였습니다. 만약 용량 감량 기준에 해당하는 경우, 5mg의 부하용량 투여 후 1일2회2.5mg을 투여하였습니다. 부하용량은 심율동전환 최소2시간 전에 투여하였습니다. (12. 임상시험 정보 'EMANATE 시험'항 참고)

심율동전환 전에 이 약이 처방대로 환자에게 투여되었는지 확인해야 합니다.

치료의 시작 및 치료기간은 항응고 치료에 대한 가이드라인 권고를 참고해야 합니다.

9) 항인지질항체증후군 환자

항인지질항체증후군(Antiphospholipid syndrome, APS)으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한DOACs(Direct Acting Oral Anticoagulants)의 사용은 권장되지 않습니다. 특히3가지(루푸스항응고인자, 항카디오리핀 항체 및 항베타2당단백1형항체) 모두 양성인 환자에게DOACs의 투여는 비타민K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있습니다. APS 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았습니다.

6. 상호작용
1) 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp) 저해제: 이 약을 CYP3A4 및 P-gp 모두에 대한 강력한 저해제인 케토코나졸(400 mg 1일 1회)과의 병용투여시 평균 AUC의 2배 증가 및 평균 C_{max}의 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-gp 모두에 대한 강력한 저해제로 생각되지 않는 활성물질(예, 딜티아젬, 나프록센, 클래리트로마이신, 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, C_{max}를 1.3배 증가시킵니다. P-gp의 저해제이나 CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500 mg 단회투여)은 아픽사반 평균 AUC를 1.5배 증가시키고, 평균 C_{max}는 1.6배 증가시킵니다. P-gp의 저해제이면서 강력한CYP3A4 저해제인 클래리트로마이신(500mg, 1일2회)은 이 약의 평균AUC 및Cmax를 각각1.6배 및1.3배 증가시킵니다. CYP3A4 및 CYP3A4 및P-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 C_{max}를 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.

CYP3A4 및 P-gp의 강한 유도제로 전신 치료를 받고 있는 환자에서 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 후 정맥혈전색전증의 예방, 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 또는 심재성 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 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위해 이 약과 병용 투여하는 것은 유효성이 감소할 수 있으므로 권장되지 않습니다.

3) 항응고제, 혈소판 응집 저해제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) 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 병용 투여 시 또는 이 약을 클로피도그렐 75 mg 및 아세틸살리실산 162 mg 1일 1회와 병용 투여 시 또는 프라수그렐(60mg 투여 후 1일 1회 10mg 투여)과 병용 투여 시, 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 나타났습니다.

P-gp저해제인 나프록센(500 mg)은 아픽사반 평균 AUC 및 평균 C_{max}를 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. SSRIs/SNRIs, 비스테로이드성 소염진통제, 아세틸살리실산, 또는 P2Y12 저해제와 병용투여시 이런 약물들이 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 합니다. 급성 관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아픽사반, 아세틸살리실산, 클로피도그렐의3제 복합요법에서 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니다.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, 덱스트란, 그리고 설핀피라존

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 C_{max}는 각각 15% 및 18% 낮게 나타났습니다. 아픽사반 10 mg을 파모티딘 40 mg과 병용투여시 아픽사반의 AUC 또는 C_{max}에 영향은 없었습니다.

5) 다른 약물들에 대한 아픽사반의 효과: 아픽사반 In vitro 실험은 환자에서 관찰된 최고 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 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 시험대상자에서, 아픽사반은 디곡신, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다.
- 디곡신: 아픽사반(20 mg 1일 1회)과 디곡신(0.25 mg 1일 1회)의 병용투여시, P-gp의 기질인 디곡신의 AUC 또는 C_{max}에 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 C_{max}에 영향을 미치지 않았습니다.
- 아테놀롤: 아픽사반(10 mg) 및 아테놀롤(100 mg)의 단회 병용투여는 일반적인 베타차단제인 아테놀롤의 약동학을 변화시키지 않았습니다.

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

3) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료와 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소: 고령자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않습니다.

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 시험대상자에게 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 10배)하였을 때 임상적으로 관련된 이상반응이 나타나지 않았습니다.

3) 건강한 시험대상자에서, 이 약 20mg 투여 2시간 및 6시간 후 약용탄의 투여는 이 약 AUC를 각각 평균 50% 및 27%까지 감소시켰고 C_{max}에는 아무런 영향이 없었습니다. 이 약의 평균 반감기는 이 약 단독 투여시의 13.4시간에서 이 약 투여 2시간 및 6시간 후 약용탄 투여시 각각 5.3시간 및 4.9시간으로 감소시켰습니다. 따라서 약용탄은 이 약의 과량 투여 혹은 우발적인 투여시 유용할 것입니다.

4) 생명을 위협하는 출혈이 위의 방법으로는 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축물 (PCCs, Prothrombin Complex Concentrates) 또는 재조합 factor VIIa의 투여가 고려될 수 있습니다. 건강한 시험대상자에게 4-factor PCC를 30분 동안 점적주입 하였을 때 이 약의 약력학적 효과의 역전은 트롬빈 생성 분석에서의 변화에 의해 증명되었듯이 점적주입 후반에 분명하게 나타났으며 주입을 시작한 후 4시간 이내에 기저치에 도달하였습니다. 그러나 이 약을 투여받은 개인에게 지혈을 위해 4-factor PCC 제품을 사용한 임상적 경험은 없습니다. 현재 이 약을 투여받은 개인에서 재조합 factor VIIa의 사용경험은 없습니다. 출혈의 개선에 따라 재조합 factor VIIa의 재투여가 고려될 수 있고 용량 적정을 할 수 있습니다.

12. 의약품동등성시험 정보[주1]
가. 시험약 아피퀴스정5밀리그램[㈜휴온스]과 대조약 엘리퀴스정5밀리그램(아픽사반)[(유)한국비엠에스제약]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 29명의 혈중 아픽사반을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr}(ng · hr/mL)	C_{max}(ng /mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	엘리퀴스정5밀리그램[(유)한국비엠에스제약]	1561±250	157.9±29.2	2.50 (1.00~4.00)	6.87±1.36
시험약	아피퀴스정5밀리그램[㈜휴온스]	1588±225	162.7±28.2	2.50 (1.00~4.00)	7.02±1.35
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9918 ~ 1.0477	log0.9779 ~ 1.0876	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=29)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 아피퀴스정2.5밀리그램[㈜휴온스]은 대조약 아피퀴스정5밀리그램[㈜휴온스]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주1. 이 약은 ㈜휴온스 아피퀴스정2.5밀리그램 및 아피퀴스정5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 ㈜휴온스에 위탁 제조하였음.

13. 기타(비임상 안전성)
전형적인 안전성 약리학, 반복투여독성, 유전독성, 발암성, 수태능, 배태자 발생 및 발육기 독성시험(juvenile toxicity)의 비임상연구에 근거하면 인체에 특이적인 위해성은 발견되지 않았습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1-30℃)보관

【포장단위】 60 정/상자((10정/PTPX6))

【사용(유효)기간】 제조일로부터 36 개월

※ 자세한 품목허가 또는 신고사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 의약품 등 정보 참조.
※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 오용(잘못 사용)을 피하고 품질을 보호·유지하기 위해 다른 용기에 넣지 마십시오.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.
※ 본 의약품은 우수의약품 제조관리 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 엄격한 제조관리와 품질관리를 거쳐 생산된 의약품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통해 교환하여 드립니다. ♣ 소비자상담실 : 080-388-3333 (수신자부담)
※ 의약품의 정상적인 사용임에도 불구하고, 부작용이 발생하는 경우 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)에 할 수 있습니다.
※ 본 의약품을 사용(복용)하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 항상 본 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 이 약의 복용 시 포장재를 함께 섭취하지 않도록 주의하십시오.

제정연월일 : 2024년 07월 15일

ILHWA Ph.

• 제조의뢰자 : ㈜일화 / 강원특별자치도 춘천시 동내면 거두단지2길 55
• https://www.ilhwa.co.kr
• 제조자 : ㈜휴온스 / 충청북도 제천시 바이오밸리로 100