

엔빅사정 2.5밀리그램, 5밀리그램

(아프사반)

【원료약물 및 그 분량】 1정 중 엔빅사정 2.5밀리그램(아프사반)	
* 유효성분 : 아프사반(발구) 　　.....25mg	
* 첨가제(동용유래성분) : 무수유당(소, 우유)	
* 기타첨가제 : 리우릴황산나트륨, 미결정셀룰로스, 스테아르산디글리세르 오파드레이 노란색(32×620013), 클로이드성아산화규소, 크로스카로멜로스나트륨	
엔빅사정5밀리그램(아프사반)	
* 유효성분 : 아프사반(발구) 　　.....5mg	
* 첨가제(동용유래성분) : 무수유당(소, 우유)	
* 기타첨가제 : 리우릴황산나트륨, 미결정셀룰로스, 스테아르산디글리세르 오파드레이 분홍색(32×640002), 클로이드성아산화규소, 크로스카로멜로스나트륨	

【생성】
엔빅사정2.5밀리그램(아프사반)
연한 노란색의 원형 밀랍코팅정

엔빅사정5밀리그램(아프사반)
분홍색의 달걀형의 원형이 복록한 밀랍코팅정

【효능·효과】

- 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 심인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
- 비판적성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

【용법·용량】

이 약은 음식물과 상관없이 하루 2회 복용합니다.

환자가 만약 복용불능을 잇을경우에는 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이만처한 1일 2회 투여를 계속합니다.

1 성인

- 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 심인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
관강용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다. 처음 사용용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여합니다. 고관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 38일입니다.
슬관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다.
- 비판적성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
관강용량으로서 이 약 5 mg을 1일 2회 경구투여합니다.
다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특성을 가진 비판적성 심방세동 환자는 관강용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다.
1)나이≥80세, 체중 <60kg, 혹은 혈장 크레아티닌 >1.5 mg/dL (133 micromole/L)
- 치료를 할기간 동안 지속되어야 함이다.

- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
관강 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 7일간 이 약 10mg을 1일 2회 경구 투여한 후, 5mg을 1일 2회 경구 투여하는 것입니다.
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
관강 용량으로서 이 약 2.5mg을 1일 2회 경구투여하여 이 약 또는 다른 항혈고제로 6개월 이상의 치료를 마친 후에 투여해야 함이다.
- 약물의 전하

비강구 항응고제 투여에서 이 약으로의 전환 또는 이 약에서 비강구 항응고제로의 전환시, 비로 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 길 항제 치료를 중지하고 국제표준화비율(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 후2일 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 이상이면 약까지 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용을 지속합니다.
- 신장애
특수 환자 또는 크레아티닌 청소율이 15 mL/min 미만인 환자에 대한 임상경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
- 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 심인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
경증 또는 중증증의 신장애 환자에에 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 비추면 이 약의 혈장 농도가 이들 환자에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의해야 투여합니다.
- 비판적성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
경증 또는 중증증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않습니다. 그러나 나이 ≥ 80세 또는 체중 < 60kg인 혈장 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 연령이 더 젊고 신장애가 완고하고 심한 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여합니다.
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
경증 또는 중증증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈장 농도가 이들 환자에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의해야 투여합니다.
- 간장애
이 약은 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환이 있는 환자에는 투여해서는 안됩니다.
이 약은 경증 또는 중증도의 간장애(Child Pugh A 또는 B에서 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 15배 이상인 환자는 임상시험에서 제외되었으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 간기능 검사를 시행해야 합니다.
- 정맥을 삼킬 수 없는 환자일 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 소스와 같은 용매에 섞어서 경구 투여할 수 있습니다. 또한 이 약을 부수어 60mL 물에 섞어서 코형영양제를 통해 투여할 수 있습니다.

【사용상의 주의사항】

- 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 나타나거나 또는 이 약의 투여를 중단한다(1). 과량투여시의 대처할 함고, 이 약의 치료시 장기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않습니다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출 정도가 임상적 결정에, 과량투여 및 응급수술에 도움이 되는 경우 로티록스[®] anti-FXa 분석이 유용할 수 있습니다.

2 다른 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 구성분 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
① 최근의 위궤단 궤양 병력
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 척수나 또는 뇌내 혈관이상
④ 최근의 뇌, 척수 또는 연골 수술 병력
⑤ 최근의 뇌 또는 척수 손상
⑥ 심도정맥류가 있거나 의심되는 경우
⑦ 동정맥기혈(arteriovenous malformations)
⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
⑨ 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasia)이 있는 환자
- 다른 항응고제의 병용치료 : 비분획 헤파린(unfractionated Heparin, UFH), 저분자 헤파린(enoxaparin, daheparin 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 제외함
- 이 약은 유당증 함유하고 있으므로 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

- 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 중(하)용량으로 이들 환자에게 이 약은 주의하여 투여합니다.
- 경증 또는 중증도의 간장애 환자(Child Pugh A 또는 B)에게 이 약 투여시 주의해야 합니다. 간의 ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 15배에 이상인 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다.

- 이 약과 아세틸살리실산을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 병용 투여시 주의해야 합니다.
- 고형자에서 이 약과 아세틸살리실산의 병용투여는 잠재적으로 더 높은 출혈 위험이 있으므로 주의하여 사용해야 합니다.
5) 60kg 미만인 체중 환자 경우 출혈의 위험이 증가할 수 있습니다.
- 6) 척수/경막외 마취 또는 전신 중추 신경 마취(척수/경막외 마취) 또는 척수/경막외 전치를 시행 중인 환자에서 혈전형성항병증 예방을 위해 항혈전제를 투여시 장기적 또는 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경각과 또는 척수/출혈이 발생할 위험이 있습니다. 이런 위험은 수술 후에 유지-경막외/카테터의 사용 또는 지혈에 영향을 주는 약물의 병용투여시 증가할 수 있습니다. 유지-경막외/경막내 카테터는 적어도 이 약 투여를 시작하기 5시간 전에 제거해야 합니다. 이 위험을 최소화 또는 반복적 경막외 또는 척수 전치에 의해 증가할 수 있습니다. 환자들은 신경학적 증상(다리의 저림 또는 쇠약, 중 또는 발강)기능 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 혈전(예를 바적으로 항응고제를 투여한) 환자에서 잠재적 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 합니다.
유지-경막내 또는 경막외 카테터와 함께 이 약을 사용한 임상적 경험은 없습니다. 이와 같은 임상적 요구가 있고 이 약의 일반적인 약동학 특성에 기초할 경우 아프사반의 최종 투여와 카테터 제거사이에는 20~30시간(즉, 반감기의 2배)의 간격이 필요하여, 카테터 제거 전 최소 1일의 아프사반 투여가 선행되어야 합니다. 아파사반은 카테터 제거 후 최소 5시간 이후에 투여할 수 있습니다. 다른 새로운 항응고 약물과 마찬가지로 신장속 차단 경험은 제한적이므로 이 약을 신장속 차단이 있는 상태에서 사용할 경우 면밀한 주의가 필요합니다.
7) 이 약은 혈액학적으로 불안정하거나, 혈전용해술 또는 폐색전 제거술을 받아야 하는 폐색전증 환자와 같은 임상적 상황에서 안전성-유효성이 확립되지 않았으므로 이러한 환자들에게 비특히 폐색전의 대체제로 이 약을 사용하지 않습니다.
- 4 성상작용
이 약의 안전성은 7건의 3상 임상시험에서 21,000명 이상의 환자를 대상으로 조사되었습니다(정맥혈전색전증 예방(VTEp) 시험에서 5,000명 이상의 환자, 비판적성 심방세동(NVAF) 시험에서 11,000명 이상의 환자, 정맥혈전색전증 치료(VTEt) 시험에서 4,000명 이상의 환자 포함, 평균 노출 기간은 각각 20일, 17년, 22일).

- 1) 기관계(System Organ Class) 및 빈도에 따른 이상반응을 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))
VTEp 시험에서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여한 환자의 총 11%가 이상반응을 경험하였습니다. 이 약 대 예사파린 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 연구군 출혈의 발생률은 0.18%/년이었습니다.

- 1) 기관계(System Organ Class) 및 빈도에 따른 이상반응을 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))
VTEt 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약 대 예사파린과파린 임상시험에서는 15.6%, 이 약 대 위약 임상시험에서는 13.3%였습니다.

기관계 (System Organ Class)	고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 심인 환자에서 정맥혈전 색전증의 예방	비판적성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소
혈액 및 림프계 이상			
비혈	흔히	-	-
혈소판 감소증	흔하지 않게	-	-
면역계 이상			
과민성, 알러르기성 반응 및 아나필락시스 반응	드물게	흔하지 않게	-
신장계 이상			
노출할	-	흔하지 않게	드물게
뇌 이상			
인구 출혈관리출혈 포함	드물게	흔하게	흔하지 않게
혈관 이상			
출혈, 혈종	흔히	흔하게	흔하게
지혈제(사혈시 저혈압 포함)	흔하지 않게	-	-
복강내 출혈	-	흔하지 않게	-
출혈기, 흉부 및 종격막 이상			
비흉부	흔하지 않게	흔하게	흔하게
객혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
기타 출혈	-	드물게	드물게
소화기계 이상			
구역	흔히	-	-
위장관 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
치질성 출혈, 구강 출혈	-	흔하지 않게	-
혈변	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
신장출혈, 잇몸 출혈	드물게	흔하게	흔하게
복막내 출혈	-	드물게	-
간·갑상계 이상			
위장관 이상	흔히	-	-
치질성 출혈, 구강 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
생식기 및 유방 이상			
비정형적 질 출혈, 비노생식기 출혈	-	흔하지 않게	흔하지 않게
전신 및 투여 부위 상태			
투여 부위 출혈	-	흔하지 않게	-
감사			
감열양성	-	흔하지 않게	흔하지 않게
응상, 중독 및 수술시의 협동성			
타사성	흔히	흔하게	흔하게
수술 후 출혈(수술 후 혈종, 상처 출혈, 혈관 전치)의 위험, 카테터 부위의 출혈 포함, 상처부위 분비물, 절개 부위 출혈(누유) 혈종 포함, 수술 출혈	흔하지 않게	-	-
외상성 출혈, 수술 후 출혈, 절개 부위 출혈	-	흔하지 않게	흔하지 않게

이 약의 사용은 조직 및 기관에서의 잘된 혈전 형성 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.

※ 고대 시술 후 조사결과
국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3139명*을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 34.25% (967/3139명, 총 2,462건)로 보고되었다. 이 중 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 총대한 이상사례의 발현율은 17.81% (599/3139명, 0.0053건/명)로 보고되었으며, 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응을 발현 한도 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 3,069건(124.3, 139명, 172건)
드물게 (0.1~1%미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애
	근육-골격계 장애	관통, 인대파열
	기타 용어	관상동맥수술, 수술출혈, 과잉출혈
	대사 및 영양 질환	고트루프혈증, 대사산성증, 전산소혈, 탈수
	방사선 치료 장애	과잉출혈
	비노기계 질환	금상(부전, 소변장애, 신장장애, 신기능이상, 혈뇨
	생식기 장애	자궁출혈, 질출혈
	신장 장애	관변염, 사구신염
	신장증	상해(염증)신염증, 신장염, 골다공증
	신근, 신장막, 신막, 신관 질환	대동맥류(기능부전, 대동맥확장, 동맥확장, 신장기능이상, 협심증
	신장 병변 장애	동기능부전후군, 신상신장염, 신장염
	위장관계 장애	대장염, 위산도역류, 위장염, 직장염, 소화, 항문염창
	일반 심혈관 장애	심부전

	전신 질환	무력증, 사망, 신장악화, 열
	전신 질환	출혈
	중추 및 말초신경계장애	경련, 신경성경증, 두통, 반동전파, 저지려움, 편마비, 혼수
	투여부위 장애	외상치상
	혈관 질환	가파른출혈, 두근거림, 수술, 유리체출혈
	혈소판, 출혈, 동맥 장애	혈종
	로름기계 질환	객혈, 코피, 폐기혈, 흉터출혈
	기타 용어	낙상, 수술장애
	대사 및 영양 질환	식사장애
	심장 병변 장애	심방세동
	위장관계 장애	위장관출혈, 출혈위장염, 흑색변
	치혈기 장애	빈혈
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈
	혈소판, 출혈, 동맥 장애	중산전출혈
	출혈기계 질환	배변, 호흡곤란

또한 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 30.97% (972/3139명, 총 2178건)로 보고되었으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 4,914건(154.3, 139명, 196건)
드물게 (0.1~1%미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애, 상사혈관구조기능이상
	근육-골격계 장애	관통, 인대파열
	기타 용어	관상동맥수술
	대사 및 영양 질환	고트루프혈증, 대사산성증, 전산소혈, 저장소혈, 탈수
	방사선 치료 장애	과잉출혈
	비노기계 질환	금상(부전, 반노관, 소변장애, 신기능이상, 혈뇨
	생식기계 장애	임상신장염, 자궁출혈
	신장 장애	관변염, 사구신염
	신장증	상해(염증)신염증, 신장염, 골다공증
	신근, 신장막, 신막, 신관 질환	대동맥류(기능부전, 대동맥확장, 동맥확장, 신장기능이상, 협심증
	신장 병변 장애	동기능부전후군, 신상신장염, 신장염
	위장관계 장애	대장염, 위산도역, 위장염, 위장기능이상신증, 위염, 항문염창
	일반 심혈관 장애	심부전
	전신 질환	대동맥, 관상동맥, 두근거림, 심방세동
	전신 질환	관통, 인대파열, 저지려움, 편마비, 혼수
	중추 및 말초신경계 장애	경련, 신경성경증, 반동전파, 두통, 편마비, 혼수
	투여부위 장애	외상치상
	위관 및 근육기관 장애	가파른출혈, 인대파열
	혈관 질환	출혈, 흉종
	출혈기계 질환	객혈, 폐기혈, 흉터출혈
	기타 용어	낙상, 수술장애
	대사 및 영양 질환	식사장애
	비노기계 질환	혈종(크레아티닌증)
	신장 장애	두근거림, 심방세동
	위장관계 장애	변비, 복통, 소화불량
	전신 질환	가슴통증, 열
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 저지려움
	위관 및 근육기관 장애	가파른출혈
	출혈기계 질환	배변, 호흡곤란

- 1) 임상시험에서 조사대상자 수 : 비판적성 심방세동(NVAF) 환자 3,012명, 정맥혈전색전증 치료(VTEt) 27명, 정맥혈전색전증 예방(VTEp) 10명
- 5 일반적 주의
1) 지혈에 영향을 주는 다른 약물들과의 상호작용
심방세동 환자에서 단독요법 또는 복요법인 항혈소판 치료(dual antiplatelet therapy)가 필요한 경우, 이런 항혈소판 치료제와 아프사반을 병용투여하기 전에 잠재적 위험 대비 잠재적 유익에 대해 주의깊게 평가해야 합니다.
심방세동 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 아세틸살리실산의 병용은 주요 출혈의 위험을 아프사반군에서 1.8%(에서 3.4%)(으로 증가시켰고 외과민군에서 2.7%(에서 4.6%)(으로 증가시켰습니다. 이 임상시험에서 이 약과 복요법인 항혈소판 치료제(dual antiplatelet therapy)의 병용투여는 제1점(2.3%)이었습니다.
아세틸살리실산* 또는 아세틸살리실산과 클로피도그렐을 병용하여 투여중인, 다수의 임상신 및 비임상신 동반질환이 있는 고위험의 급성 관상동맥증후군 후 환자를 대상으로 한 임상시험에서 위관근(2.04%/년)과 비로하여 이 약 투여군(5.13%)(에서 ISTH 주요 출혈 위험의 증가가 보고되었습니다.
수술 후, 다른 혈소판 응집 지해제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않습니다.

- 2) 수술 및 침습적 시술
중증도 또는 중증의 출혈 위험이 있는 수술 또는 침습적 시술 최소 48시간 이전에 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이러한 시술이나 수술에는 임상적으로 중대한 출혈 가능성이 배제될 수 없거나 중대한 위험이 수반가능하지 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 중증하지 않거나 쉽게 조정되는 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 급급적 불리 다시 투여를 시작해야 합니다.
3) 투여의 일시적 중지
심장 출혈: 수술 또는 침습적 시술 등의 사유로 이 약을 포함한 항응고제의 투여중단은 환자에서 혈전증 증가의 위험이 있습니다. 치료 중지(bapses in therapy)는 폐하여 고위험과 어떠한 이유로 이 약을 통한 항응고가 일시적으로 중지되었을 경우, 치료는 가능한 빨리 다시 시작되어야 합니다.
4) 급성 하혈성 뇌졸중 치료를 위해 혈전 용해제의 사용
이 약을 투여하는 환자에서 급성 하혈성 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 않았입니다. 따라서, 이런 환자들에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
- 6) 인구 번락 실험
심방 세동이 없는 인공관막 환자에서 이 약의 안전성-유효성이 확립되어 있지 않기 때문에 이러한 환자에서 투여를 권장하지 않습니다.
7) 기한 제한
원을 동반한 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성-유효성은 확립되지 않았습니다.
- 8) 운전 및 기계 조작시에 대한 효과
이 약은 운전 및 기계조작시에 기의 영향을 주지 않습니다.

- 9) 신물독전환
비판적성심방세동 환자의 경우, 신물독전환 중에 이 약을 계속 투여할 수 있다.
- 6 심용작용
1) 사이토크린 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 아울러 항간균제, 케토코나졸, 이트라코나졸, 모리코나졸 및 포스코나졸 및 HIV 단백질배효소 저해제인 리토비버와 같은 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제와 병용투여를 권고하지 않습니다. 이 약들은 아프사반의 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 생각되었을, 테티아젤, L-프로세인, 아이오딘화 베라파릴, 루비논은 이 약의 혈장농도를 더 작은 정도로 증가시킬 것으로 기대됩니다. 이를 통해 알리아젤(360 mg 1일 1회) 투여는 중증도의 CYP3A4 및 P-gp의 저해제로 여겨지며, 이 약의 평균 AUC를 1.4배 증가시키고, Cmax를 1.3배 증가시켰다. P-gp의 저해제이나 CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500 mg 2회 투여)은 아프사반의 평균 AUC를 1.5배 증가시키고, 평균 Cmax는 1.6배 증가시켰다. CYP3A4 및 또는 P-gp의 약한 저해제와 병용투여가 아프사반의 용량조절은 필요치 않습니다.

- 2) CYP3A4 및 P-gp 유도제
CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제인 리판피코와 아프사반의 병용투여시, 아프사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 대략 54% 및 42%정도로 각각 감소시켰습니다. 또한, 다른 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제(페니토인, 카바마제핀, 페니바비탈, 또는 St. John's Wort)와의 병용투여도 아프사반의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 이런 약물들과 병용투여시 아프사반의 용량조절은 필요치 않습니다. CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제와 병용투여시 주의하여야 합니다. 심방세동 환자에서의 임상시험에서 아프사반 단독 투여와

- 비고하여 아프사반과 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, 비판적성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 또는 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소를 위해 이 약을 병용 투여시 주의하여 사용해야 합니다.
CYP3A4 및 P-gp의 강한 유도제로 전신 치료를 받고 있는 환자에서 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위해 이 약과 병용 투여하는 것은 유효성이 감소할 수 있으므로 권장되지 않습니다.

- 3) 항응고제, 혈소판 응집 지해제 및 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)
이 약(5 mg 2회투여)과 페리사반(40 mg 2회투여)을 병용투여시 anti-factor Xa 혈상의 효과수치가 관찰되었습니다.
이 약과 아세틸살리실산(325 mg 1일 1회)의 병용투여시 약동학적 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않습니다.
이 약을 클로피도그렐 75 mg 1일 1회와 병용 투여 시, 또는 이 약을 클로피도그렐 75 mg 1일 1회와 아세틸살리실산 162 mg 1일 1회와 병용 투여 시 또는 포스코나졸(60mg 투여 후 1일 1회 10mg 투여)과 병용 투여 시, 이 약 없이 항혈소판제인 투여할 때와 비교하여 출혈 시간 또는 혈소판 응집의 추가적인 약제와 관련된 증가는 나타나지 않았습니다. 혈혈응고검사(PT, INR 및 aPTT)에서의 증가는 이 약 단독 투여와 일관되게 나타났습니다.

- P-gp저해제인 나프록센(500 mg)은 아프사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 각각 1.5배 및 1.6배 증가시켰으며, 이에 따른 아프사반의 클로테스트에서의 증가도 관찰되었습니다. 이 약과 나프록센의 병용투여 후 아라키돈산-유도 혈소판응집에 대한 나프록센의 효과 변화는 관찰되지 않았고, 임상적으로 관련된 출혈의 빈정도 관찰되지 않았습니다.
이런 결과에도 불구하고, 항혈소판제와 이 약의 병용투여시 개간제에 따라 약력학적 반응이 더 뚜렷하게 나타날 수 있습니다. 비스테로이드성 소염제(제아세틸살리실산을 포함한 NSAIDs)와 병용투여시 이 약의 약물들이 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키지 않을 것으로 추정해야 합니다. 급성 관상증후군 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아프사반, 아세틸살리실산, 클로피도그렐의 3개 복합요법에서 유의한 출혈유발 증가가 보고되었습니다.

- 다음과 같은 중증 출혈과 연관된 약물은 이 약과 병용이 권장되지 않습니다. 혈전용해제, GPIIb/IIIa 수용체 저해제, 티아노리딘(예, 클로피도그렐), 디리다를로 엑스트란, 그리고 살핀파리존.
- 4) 다른 병용 요법들
아테놀롤 또는 파모티딘과 아프사반을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아프사반 10mg과 아테놀롤을 100 mg의 병용투여시 아프사반의 약동학에 임상적으로 연관된 영향은 없었습니다. 단독 투여시와 비교하여 두 약물을 병용투여 후 아프사반 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 15% 및 18% 낮아졌습니다. 아프사반 10 mg을 파모티딘 40 mg과 병용투여시 아프사반의 AUC 또는 Cmax에 영향은 없었습니다.
- 5) 다른 약물들에 대한 아프사반의 효과
아프사반 in vitro 실험은 환자에서 관찰된 최고 혈장농도보다 유의하게 높은 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A4 (IC50 > 45 μM)의 활성에 저해효과를 보이지 않았고, CYP2C19 (IC50 > 20 μM)의 활성에 약한 저해효과를 보였습니다. 아프사반은 20 μM까지의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4,5를 유도하지 않았습니다. 따라서 아프사반은 이 효소들을 내재하는 약물들과의 다차적 상호작용을 변경시키지 않을 것으로 기대됩니다. 아프사반은 P-gp의 유의한 저해제가 아닙니다.
건강한 시험대상자에서, 아프사반은 디곡신, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다.