

아피가반정 5mg, 2.5mg

(아픽사반)

000131-001

[원료약품 및 구분방] 1정 중,

아피가반정5밀리그램(아픽사반):

- 유효성분: 아픽사반(별구)..... 5.0mg
- 동물유래성분: 무수유당(소·우유)
- 기타첨가제: 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이비분홍색(32K640007), 크로스캐발로오스나트륨

아피가반정2.5밀리그램(아픽사반):

- 유효성분: 아픽사반(별구)..... 2.5mg
- 동물유래성분: 무수유당(소·우유)
- 기타첨가제: 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이비분홍색(32K620013), 크로스캐발로오스나트륨

[성질]

아피가반정5밀리그램(아픽사반): 분홍색의 달걀형의 약표지 붙은 필름코팅정
아피가반정2.5밀리그램(아픽사반): 황색의 둥근 필름코팅정

[효능·효과]

1. 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
2. 비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
3. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
4. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

[용법·용량]

이 약은 음식물과 상관이 없이 물과 함께 복용합니다.

환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일2회 투여를 계속합니다.

1. 성인
 - 1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
경증 환자로서 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) 비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
권장용량으로서 이 약 5mg을 1일 2회 경구투여합니다.
다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비만막성 심방세동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다; 나이≥80세, 체중≤60kg, 혹은 혈청 크레아티닌≥1.5mg/dL(133micromole/L).
치료는 장기간 동안 지속되어야 합니다.
급성관상동맥증후군 그리고/또는 경미적 관상동맥증상 시혈을 동반한 비만막성 심방세동 환자에서 지혈이 이루어진 후 이 약 권장용량을 항혈소판과 병기 병용 투여한 제한된 경험에 있습니다. (사용상의 주의사항 중 5. 일반적 주의, 1) 지혈에 영향을 주는 다른 약물들과의 상호작용 및 12. 임상시험 정보, 2) 비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, AUGUSTS 시험 참고치)
 - 3) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
급성 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.
 - 4) 심상성 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. 역혈의 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 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.0미만일 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 약이 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 15mL/min 미만인 환자에 대한 임상경험이 없으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
 - 1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
경증 또는 중증증의 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) 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 ≥1.5 mg/dL (133 micromole/L)의 환자는 이 약 2.5mg을 1일 2회 투여합니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)는 연령이나 체중과 상관없이 이 약 2.5mg을 1일 2회 투여합니다.
 - 3) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/ 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
경증 또는 중증증의 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. 신장애
이 약은 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질한 이 있는 환자에서 투여해서는 안됩니다.
이 약은 경증 또는 중증증의 신장애 환자(Child Pugh A 또는 B)에서 용량조절은 필요치 않으나, 주의하여 투여합니다. 중증의 신장애 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 환자
정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수지 물 또는 사과 소스와 같은 음료에 섞어서 경구로 투여할 수 있습니다. 또한 이 약을 부수어 60mL 물에 섞어서 구위영양관을 통해 투여할 수 있습니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
 - 1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 위험에 대해 주의깊게 관찰해야 합니다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여합니다.
 - 2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단합니다.(11. 과량투여 시의 처치형 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 중성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
 - 2) 임상적으로 유의한 활성 출혈 환자
 - 3) 혈액응고장애 및 임상적으로 의미 있는 출혈 위험성과 관련된 간질한 환자
 - 4) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성 증가된 환자
 - ① 최근의 위장관 개입 병력
 - ② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - ③ 척수내 또는 뇌내 혈관 이상
 - 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 유도제(fondaparinux 등), 경구용 항응고제 (warfarin, rivaroxaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료를 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 유전적 인 문제가지 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 중증증의 신장애 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 투여해야 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/경막의 천자를 시행 중인 환자에서 혈전색전합병증 예방을 위해 항혈전제를 투여시 정기적 또는 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경막의 또는 척수 혈종이 발생할 위험이 있습니다. 이러한 위험은 수술 후에 유추-경막의 카테터의 사용 또는 지혈에 영향을 주는 약물의 병용투여시 증가할 수 있습니다. 유추-경막의/경막내 카테터는 적어도 이 약 투여를 시작하기 5시간 전에 제거해야 합니다. 이 위험은 외상성 또는 반복된 경막의 또는 척수 천자에 의해 증가될 수 있습니다. 환자들은 신중하게 손상(다리의 찰림 또는 쇄각, 장 또는 방광기능 이상)의 증상 및 징후에 대해 자주 모니터링되어야 합니다. 만약 신중학적 위험이 발견되면, 신속한 진단 및 치료가 필요합니다. 중추신경 시술(intervention)에 앞서, 외사는 항응고제를 투여하고 있는 환자 또는 혈전형성 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 잠재적 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 합니다.
 - 유추-경막내 또는 경막의 카테터와 함께 이 약을 사용한 임상적 경험은 없습니다. 이와 같은 임상적 요구가 없이 이 약의 일반적인 약동학 특성에 기초한 경우 아픽사반의 최종 투여와 카테터 제거시에는 20:30시간(즉, 반감기의 2배)의 간격이 필요하며, 카테터 제거 전 최소 1회의 아픽사반 투여가 생략되어야 합니다. 아픽사반은 카테터 제거 후 최소 54간 이후에 투여될 수 있습니다. 다른 새로운 항응고 약물과 마찬가지로 신중하게 차단 경험은 제한적이므로 이 약을 신중하게 차단이 있는 상태에서 사용할 경우 연일 약한 주의가 필요합니다.
 - 7) 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.
 - 8) 암 환자
활동성 암 환자는 정맥 혈전색전증(VTE)과 출혈의 위험이 높습니다. 암 환자에서 심상성 정맥혈전증(DVT) 또는 폐색전증(PE) 치료를 위해 아픽사반을 고려할 때 위험성 대비 유익성에 대한 평가가 주의 깊게 진행되어야 합니다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것항 참고)
4. 이상반응
이 약의 안전성은 7건의 3상 임상시험에서 21,000명 이상의 환자를 대상으로 조사되었습니다.(2.정맥혈전색전증 예방(VTEP) 시험에서 5,000명 이상의 환자, 비만막성 심방세동(NVAF) 시험에서 11,000명 이상의 환자, 정맥혈전색전증 치료(VTEC) 시험에서 4,000명 이상의 환자 포함, 평균 총 노출 기간은 각각 20 일, 17년, 221일).
일반적인 이상반응은 출혈, 타박상, 코피 및 혈종이었습니다.
VTEP 시험에서 이 약 2.5mg을 1일 2회 투여한 환자(총 11%가 이상반응을 경험하였습니다. 이 약 대 비분획인 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 비분획인 임상시험에서는 9.6%였습니다. 이 약 대 와파린 임상시험에서 이 약으로 인한 ISTH(International Society on Thrombosis and Haemostasis) 주요 소화기/피 출혈(상부 소화기/피, 하부 소화기/피) 그리고 직장 출혈을 포함하는 발생률은 0.76%/년이었습니다. 이 약으로 인한 ISTH 주요 인위적 출혈의 발생률은 0.18%/년이었습니다.
VTEC 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약 대 에녹사파린/와파린 임상시험에서는 15.6%, 이 약 대 위약 임상시험에

서는 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	비만막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소
혈액 및 림프계 이상			
빈혈	흔하게	-	-
혈소판 감소증	흔하지 않게	-	-
면역계 이상			
과민성 알레르기성 부종 및 아니돌릭시스 반응	드물게	흔하지 않게	-
신장계 이상			
뇌졸중	-	흔하지 않게	드물게
눈 이상			
안구 출혈(결막출혈 포함)	드물게	흔하게	흔하지 않게
혈관 이상			
출혈, 혈종	흔하게	흔하게	흔하게
지혈안(사술시 지혈안 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
신장기계 이상			
구역	흔하게	-	-
위장관 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
치질성 출혈, 구강 출혈	-	흔하지 않게	-
혈변	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
직장 출혈, 잇몸 출혈	드물게	흔하게	흔하게
복막위 출혈	-	드물게	-
간-담도계 이상			
트랜스아미나제 증가, 아스파티아민트 아마노트랜스페라제 증가, 감마-글루타미트 트랜스페라제 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 알칼리인 포스파타제 증가, 혈중 빌리루빈 증가	흔하지 않게	-	-
피부 및 피하 조직 이상			
피부 발진	-	흔하지 않게	-
근관절 및 결합조직 이상			
근육 출혈	드물게	-	-
신장 및 비뇨기계 이상			
혈뇨	흔하지 않게	흔하게	흔하게
생식계 및 유방 이상			
비정형성 질 출혈, 비노성성기 출혈	-	흔하지 않게	흔하지 않게
전신 및 투여 부위 상태			
투여 부위 출혈	-	흔하지 않게	-
검사			
정신 양상성	-	흔하지 않게	흔하지 않게
손상, 독종 및 시술시의 합병증			
타박상	흔하게	흔하게	흔하게
시술 후 출혈 (시술 후 혈종, 상처 출혈, 혈관 천자부위의 혈종, 카테터 부위의 출혈 포함), 상처부위 분비물, 열개 부위 출혈(혈개부위 혈종 포함), 수술 출혈			
외상성 출혈, 시술 후 출혈, 절개 부위 출혈	-	흔하지 않게	흔하지 않게
이 약의 사용은 조직 및 기관에서의 장혈 및 현성 출혈의 위험과 관련될 수 있으며, 이는 출혈 후 빈혈을 유발할 수 있습니다. 징후, 증상 및 중증도는 출혈의 부위, 정도 또는 빈도에 따라 달라질 수 있습니다.			
※ 국내 임상 후 조사결과 국내에서 재시사를 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 나타하였다.			
발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 3,959(124/3,139명, 172건)	
드물게 (0.1% 미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애	
	근육-골격계 장애	골절, 인대장애	
	기타 용어	관상동맥수술, 수술후출혈, 외상성출혈	
	대사 및 영양 질환	고나트륨혈증, 대사산성증, 전신쇠약, 탈수	
	방사선장 장애	피혈종	
	비뇨기계 질환	급성신부전, 소변정체, 신장증상, 신기능이상, 혈뇨	
	생식기능 장애	자궁출혈, 질출혈	
	시각 장애	결막염, 시각이상	
	신장질환	상세혈관의 손상증, 신장암, 쓸개관암증	
	피부 질환	심각성발진, 발진, 대동맥판막기능부전, 대동맥협착, 동맥혈전, 심막염, 심근염	
드물게 (0.1% 미만)	심장 박동 장애	동기능부전증후군, 심장심상변태, 심장정지	
	위장관계 장애	대장염, 위식도역류, 위장염, 직장출혈, 두통, 혈변양상	
	일반 신혈관 장애	심부전	
	신장 질환	무력증, 사망, 신장악화, 열	
	신장 질환	출혈	
	중추 및 말초신경계 장애	경련, 다발신경병증, 두통, 반부전미비, 이리저리, 편마비, 혼수	
	투여부위 장애	연조직염	
드물게 (0.1% 미만)	혈관 질환	기미하출혈, 두개강내출혈, 우리제출혈	
	혈소판, 혈종, 응고 장애	혈종	
	호흡기계 질환	객혈, 코피, 폐기종, 흉막삼출	

때때로 (0.1 ~ 5%미만)	기타 용어	낙상, 수축성장애
	대사 및 영양 질환	식사장애
	심장 박동 장애	심방세동
	위장관계 장애	위장관출혈, 출혈성위궤양, 흑색변
	적혈구 장애	빈혈
때때로 (0.1 ~ 5%미만)	혈관 질환	뇌경색, 뇌졸중
	혈소판, 출혈, 응고 장애	명시 안연 출혈
	호흡기계 질환	폐렴, 호흡곤란

또한, 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 30.97% (972/3,139명, 총2,128건)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)
때때로 (0.1% 미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애, 상해불명의 간기능 검사 이상
	근육 골격계 장애	골절, 근대장증
	기타 용어	공황장애수술
	대사 및 영양 질환	고나트륨혈증, 대사성산증, 전신쇠약, 체중감소, 탈수
	방사이전 장애	폐혈종
	비뇨기계 질환	급성신부전, 배뇨곤란, 소변정체, 신기능이상
	생식기능 장애	양성전립선비대증
	시각 장애	결막염, 시각이상
	신생물	상세포암의 전이증, 신장암, 췌장관암증
	신, 신장, 심장, 판막 질환	대동맥판막기능부전, 대동맥협착, 동맥협착, 심장기능장애, 협심증
때때로 (0.1% 미만)	심장 박동 장애	심방불규칙증후군, 심방심방빈맥, 심장정지
	위장관계 장애	구토, 대장염, 설사, 식도염, 양성위장관신생물, 위식도역류, 위장관출혈, 위장염, 치아질환, 기문성질환
	일반 심혈관 장애	허혈성뇌졸중, 심부전
	전신 질환	다발성 말초부종, 근육통, 복부팽만, 사망, 심각탈양, 폐로
	정신 질환	불면증, 식욕부진, 졸림
	중추 및 말초신경계 장애	경련, 다발신경병증, 말부전비마, 편두통, 근육통, 혼수
	투여부위 장애	연조직염
	피부와 부속기관 장애	가려움발진, 반점피부
	혈관 질환	총혈, 홍조
	호흡기계 질환	객혈, 폐기종, 흉막삼출
때때로 (0.1 ~ 5%미만)	기타 용어	낙상, 수축성장애
	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: 비만약성 심방세동(NVA) 환자 3,012명, 정맥혈 전색전증 치료(VTE) 27명, 정맥혈전색전증 예방(VTEp) 100명.

5. 일반적 주의

1) 지혈에 영향을 주는 다른 약물들과의 상호작용

심방세동 환자에서 단독요법 또는 복수요법의 항혈소판 치료(dual anti-platelet therapy)가 필요한 경우, 이런 항혈소판 치료제와 아스피린을 병용투여하기 전에 잠재적 위험 대비 잠재적 유익에 대해 주의있게 평가해야 합니다.

심방세동 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 아세틸살리실산의 병용은 주요 출혈의 위험을 아스피린에 비해 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 또는 아세틸살리실산과 클로피도그렐을 병용하여 투여 중인, 다수의 환자에서 비정상적인 동반혈전이 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 유의한 증가가 보고되었습니다.

수술 후, 다른 혈소판 응집 억제제와 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 수술 부위에서 출혈 위험이 낮거나 중요하지 않거나 쉽게 조절되는 것입니다. 이 임상시험에서 이 약과 복수요법의 항혈소판 치료제(dual antiplatelet therapy)의 병용투여는 제한적(2.3%)이었습니다.

아세틸살리실산 또는 아세틸살리실산과 클로피도그렐을 병용하여 투여 중인, 다수의 환자에서 비정상적인 동반혈전이 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 유의한 증가가 보고되었습니다.

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

3) 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 수술 부위에서 출혈 위험이 낮거나 중요하지 않거나 쉽게 조절되는 것입니다. 이 임상시험에서 이 약과 복수요법의 항혈소판 치료제(dual antiplatelet therapy)의 병용투여는 제한적(2.3%)이었습니다.

아세틸살리실산 또는 아세틸살리실산과 클로피도그렐을 병용하여 투여 중인, 다수의 환자에서 비정상적인 동반혈전이 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 유의한 증가가 보고되었습니다.

4) 다른 병용 요법들: 아테놀롤 또는 파모티딘과 아스피린을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아스피린 10mg과 아테놀롤 100mg의 병용투여시 아스피린의 약동학에 임상적으로 연관된 영향은 없었습니다. 단독 투여시와 비교하여 두 약물

을 병용투여 후 아스피린 평균AUC 및 평균 C_{max}는 각각 15% 및 18% 감소하였습니다. 아스피린 10mg을 파모티딘 40mg과 병용투여시 아스피린의 AUC 또는 C_{max}에 영향은 없었습니다.

5) 다른 약물들과의 상호작용: 아스피린의 효과: 아스피린 10mg의 실험에 환자에서 관찰된 최고 혈장농도보다 유의하게 높은 농도에서 CYP2A6, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (C50 > 45 μM)의 활성에 대해효과를 보이지 않았고, CYP2C19 (C50 > 10 μM)의 활성에 대한 억제효과를 보였습니다. 아스피린은 20 μM까지의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5를 유도하지 않았습니다. 따라서, 아스피린은 이 효소들로 대사되는 약물들과 병용투여시 이 약물들의 대사적 정지율을 변경시키지 않을 것으로 기대됩니다. 아스피린은 P-gp의 유의한 억제제가 아닙니다.

건강한 시험대상자에서, 아스피린은 디곡신, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다.

-디곡신: 아스피린(20mg 1일 1회)과 디곡신(0.25mg 1일 1회)의 병용투여시, P-gp의 기질인 디곡신의 AUC 또는 C_{max}에 영향을 미치지 않았으나, 따라서, 아스피린은 P-gp이 매개된 기질 수송을 억제하지 않습니다.

-나프록센: 아스피린(10mg) 및 나프록센(500mg)의 단독 병용투여는, 일반적으로 사용되는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)인 나프록센의 AUC 및 C_{max}에 영향을 미치지 않았습니다.
-아테놀롤: 아스피린(10mg) 및 아테놀롤(100mg)의 단독 병용투여는 일반적인 베타차단제인 아테놀롤의 약동학을 변화시키지 않았습니다.

6) 혈장전: 혈장전 투여는 아스피린 노출을 감소시킵니다(11, 12)
투여시의 처치(항 정지).

2.5mg으로 1일 2회)로 심혈전질환 이전에 최소5년 투여 하였었습니다.

심혈전질환 전에 이 약이 처방대로 환자에서 투여되었는지 확인해야 합니다.
치료의 시작 및 치료기간은 항응고 치료에 대한 가이드라인 권고를 참고하십시오.

항인지질장애증후군 환자

항인지질장애증후군(Antiphospholipid syndrome, APS)으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct Acting Oral Anticoagulants)의 사용은 권장되지 않습니다. 특히 37가지 (루푸스항응고 인자, 항카디오톨린 항체 및 항베타2단백항체) 모두 양성인 환자에서 DOACs9를 투여하면 비만된 K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관된 있을 수 있습니다. APS 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았습니다.

6. 상호작용

1) 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp) 억제제: 이 약을 CYP3A4 및 P-gp 유도제에 대한 강력한 억제제인 케토코나졸(400mg 1일 1회)과의 병용투여시 평균 AUC의 2배 증가 및 평균 C_{max}의 1.6배 증가를 유도합니다. 이 약은 아홉개 혈전군제(케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸 및 포사코나졸) 및 HIV 단백질억제제(자세제, 리토나비어)와 같은 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 억제제와 병용투여를 권고하지 않습니다. 이 약물들은 아스피린의 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 억제제인 살리카지[®]는 활성물질(예, 딜티아졸, 나프록센, 클라리트라마이드, 아미오다론, 베라파민, 퀴넵린)은 이 약의 혈장농도를 더 적게 감소시킬 것으로 기대됩니다. 예를 들어 딜티아졸(360mg 1일 1회 투여)은 4.4배의 CYP3A4 약한 P-gp 억제제에 여겨지며, 이 약의 평균 AUC는 1.4배 증가되고, C_{max}는 1.3배 증가시킵니다. P-gp의 억제제인 나 CYP3A4의 억제제인 아닌 나프록센(500 mg 단회투여)은 아스피린 평균 AUC를 1.5배 증가시키고, 평균 C_{max}는 1.6 배 증가시킵니다. P-gp의 억제제인면서 강력한 CYP3A4 억제제인 클라리트로마ixin(500mg, 1일 2회)은 이 약의 평균AUC 및 C_{max}를 각각 1.6배 및 1.3배 증가시킵니다. CYP3A4 및 P-gp의 약한 억제제와 병용투여시 아스피린의 용량조절은 필요치 않습니다.

2) CYP3A4 및 P-gp 유도제: CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제인 리팜피신과 아스피린의 병용투여시, 아스피린 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 대략 54% 및 42%정도로 각각 감소시켰습니다. 또한, 다른 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제(페니토인, 카바마제핀, 페니세비탈, 또는 St. John's Wort)와의 병용투여도 아스피린의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 이런 약물들과 병용투여시 아스피린의 용량조절은 필요치 않으나, CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제와 병용투여시 주의하여야 합니다. 심방세동 환자에서의 임상시험에서 아스피린 단독 투여와 비교하여 아스피린과 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, 비만약성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 또는 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소를 위해 이 약과 병용 투여시 주의해서 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 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)
이 약(5mg 단회투여)과 에부사파린(40mg 단회투여)의 병용투여시 anti-factorXa 활성의 효과성분이 관찰되지 않았습니다. 이 약과 아세틸살리실산(325mg 1일 1회)의 병용투여시 약동학 또는 약력학적 상호작용은 명확하지 않습니다.

이 약을 클로피도그렐 75mg 1일 1회와 병용 투여 시 또는 이 약을 클로피도그렐 75mg 또는 아세틸살리실산 162mg 1일 1회와 병용 투여 시 또는 프라수그렐(60mg 투여 후 약 1회 110mg 투여)과 병용 투여 시, 이 약이 항혈소판제인 투여할 때와 비교하여 출혈 시간 또는 혈소판 응집의 추가적인 억제와 관련된 증가는 나타나지 않았습니다. 혈혈응고검사(PT, INR 및 aPTT)에서의 증가는 이 약 단독 투여와 일관되게 나타나지 않습니다. P-gp 억제제인 나프록센(500mg)은 아스피린 평균 AUC 및 평균 C_{max}를 각각 1.5배 및 1.6배 증가시켰으며, 이에 따른 아스피린의 응고테스트에서의 증가도 관찰되었습니다. 이 약과 나프록센의 병용투여 후 아리키토산-유도 혈소판응집에 대한 나프록센의 효과 변화는 관찰되지 않았고, 임상적으로 관련된 혈질시각의 연성도 관찰되지 않았습니다.

이런 결과에도 불구하고, 항혈소판제와 이 약의 병용 투여시 개인에 따라 약력학적 반응이 두 뚜렷하게 나타날 수 있습니다. SSRIs/SNRIs, 비스테로이드성 소염진통제, 아세틸살리실산, 또는 P2Y12 억제제와 병용투여시 이런 약물들이 일반적용도 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 합니다. 급성 관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아스피린, 아세틸살리실산, 클로피도그렐의 3제 복합요법에서 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니다.

4) 다른 병용 요법들: 아테놀롤 또는 파모티딘과 아스피린을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아스피린 10mg과 아테놀롤 100mg의 병용투여시 아스피린의 약동학에 임상적으로 연관된 영향은 없었습니다. 단독 투여시와 비교하여 두 약물

을 병용투여 후 아스피린 평균AUC 및 평균 C_{max}는 각각 15% 및 18% 감소하였습니다. 아스피린 10mg을 파모티딘 40mg과 병용투여시 아스피린의 AUC 또는 C_{max}에 영향은 없었습니다.

5) 다른 약물들과의 상호작용: 아스피린의 효과: 아스피린 10mg의 실험에 환자에서 관찰된 최고 혈장농도보다 유의하게 높은 농도에서 CYP2A6, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (C50 > 45 μM)의 활성에 대해효과를 보이지 않았고, CYP2C19 (C50 > 10 μM)의 활성에 대한 억제효과를 보였습니다. 아스피린은 20 μM까지의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5를 유도하지 않았습니다. 따라서, 아스피린은 이 효소들로 대사되는 약물들과 병용투여시 이 약물들의 대사적 정지율을 변경시키지 않을 것으로 기대됩니다. 아스피린은 P-gp의 유의한 억제제가 아닙니다.

건강한 시험대상자에서, 아스피린은 디곡신, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다.

-디곡신: 아스피린(20mg 1일 1회)과 디곡신(0.25mg 1일 1회)의 병용투여시, P-gp의 기질인 디곡신의 AUC 또는 C_{max}에 영향을 미치지 않았으나, 따라서, 아스피린은 P-gp이 매개된 기질 수송을 억제하지 않습니다.

-나프록센: 아스피린(10mg) 및 나프록센(500mg)의 단독 병용투여는, 일반적으로 사용되는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)인 나프록센의 AUC 및 C_{max}에 영향을 미치지 않았습니다.
-아테놀롤: 아스피린(10mg) 및 아테놀롤(100mg)의 단독 병용투여는 일반적인 베타차단제인 아테놀롤의 약동학을 변화시키지 않았습니다.

6) 혈장전: 혈장전 투여는 아스피린 노출을 감소시킵니다(11, 12)
투여시의 처치(항 정지).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

2) 수유부: 이 약 또는 이 약의 대사제와 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) 비만약성 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).
3) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료와 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소: 고령자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않습니다.

10. 임상시험에서의 영향

이 약의 작용기전으로 예상된 바와 같이 응고시험(PT, INR, aPTT)은 영향을 받지않습니다. 예상된 작용효능의 투여시 이런 응고시험에서 관찰된 변화는 작았고, 변동성이 없을 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 조사하여야 합니다. 또한, 적절한 환자의 시적(예, 외과적 지혈 또는 산산 병용혈장의 수혈)이 고려되어야 합니다.
2) 대조시험에서, 건강한 시험대상자에게 이 약을 경구로 1일 최대 50 mg의 용량으로 3~7일 동안 투여(25 mg 1일 2회)를 할 때, 50 mg 1일 1회를 3 일 투여, 인해 1일 권장 최대용량의 10배)하였을 때 임상적으로 관련된 이 산반응이 나타나지 않았습니다.
3) 건강한 시험대상자에서, 이 약20mg 투여 2시간 및 6시간 후 활성탄의 투여는 이 약AUC를 각각 평균 50% 및 27%까지 감소시켰고 C_{max}에는 아무런 영향이 없었습니다. 이 약의 평균 반감기는 이 약 단독 투여시의 13.4시간에서 이 약투여 2시간 및 6시간 후 활성탄 투여시 각각 5.3시간 및 4.9시간으로 감소시켰습니다. 따라서 활성탄은 이 약의 과량 투여 혹은 우발적 인 투여시 유용할 것입니다.
4) 생명을 위협하는 출혈의 예방은 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축물 (PCCs, Prothrombin Complex Concentrates) 또는 제조할 factor VIIa의 투여가 고려될 수 있습니다. 건강한 시험대상자에게 4-factor PCC를 30분 동안 정적접촉 하였을 때 이 약의 약력학적 효과의 역전은 트롬빈 생성 분석에서의 변화에 의해 증명되었듯이 정적접촉 후 1분에 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 제조할 factor VIIa의 사용경험은 없습니다. 출혈의 개선에 따라 제조할 factorVIIa의 재투여가 고려될 수 있고 용량 조절을 할 수 있습니다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험의 아파가빈정5밀리그램(아스피린)(동국제약(주))과 대조의 엘리쿠스정5밀리그램(아스피린)([유한킴벌리(베셀)제약품] 2X2 교차시험)으로 각 1 정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 33명의 혈중 아스피린을 측정할 결과, 비교평가항목(AUC, C_{max})을 비교한결과 유사하게 나타났습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조 약	엘리쿠스정5밀리그램 (아스피린)	1499 ± 276	155.6 ± 31.1	2.50 (0.50-5.00)	7.95 ± 2.05
시험 약	[[유한킴벌리(베셀)제약품] (아스피린)] [동국제약(주)]	1438 ± 295	149.8 ± 31.6	2.50 (0.50-5.00)	7.66 ± 2.18
기하평균비율의 90% 신뢰구간		91.46~ 100.04%	89.98~ 102.69%	-	-
기준 : 80.00 ~ 125.00%					
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값 ± 표준편차; T _{max} : 중앙값(범위), n=33)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 소실 반감기					

(AUC, C_{max}, t_{1/2}; n=33; 표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=33)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정지시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 혈당 소실 반감기

나. 의약품동등성시험(기준 제7조제2항에 따라, 시험약 아파가빈정2.5밀리그램(동국제약(주))은 대조약 아파가빈정5밀리그램(동국제약(주))과의 비교용 참조시료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

13. 기타(비임상 안전성)

전통적인 안전성 약리학, 반복투여독성, 유전독성, 발암성, 수태능, 배태자 발생 및 발육기 독성시험(juvenile toxicity)의 비임상연구에 근거하연 인체에 특이적인 위해성은 발견되지 않았습니다.

[포장단위] 60정/상자(10정/PTPX6)

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품이며 공정거래위원회(지) 소비자 분쟁해결기준에 의거 보상을 받을 수 있습니다. 만약 구입시 사용(유용)기일이 경과되었거나 변질·변태 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.
※ 참부로서를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.
※ 가장 최근 개정된 제품설명서상의 내용 본 제품에 대한 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(www.mfds.go.kr) 또는 당사 홈페이지(http://www.dkpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 제품에 관한 의문사항은 동국제약(주) ETC(이메일주소:02-2191-9949: 수신자 요요 부디)로 문의하십시오.
※ 부작용 피해구제 신청: 한국약리약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)

•제조원 : 동국제약(주) 충청북도 진천군 관평면인 용소2길 33-19

설명서 최종 개정 연월일 2024.05.21

Dongkook 동국제약