

아픽사반 단일제(2.5mg, 5mg 정제) 허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
용법 용량	<p>이 약은 음식물과 상관없이 물과 함께 복용합니다. 환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다.</p> <p>1. 성인 1) (생략) 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.</p> <p>3) (생략)</p> <p>2. ~ 4. (생략)</p> <p>5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 소스와 같은 음료에 섞어서 경구로 투여할 수 있습니다. 또한</p>	<p>이 약은 음식물과 상관없이 물과 함께 복용합니다. 환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다.</p> <p>1. 성인 1) (좌동) 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. <u>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)</u> 3) (좌동)</p> <p>2. ~ 4. (좌동)</p> <p>5. <u>정제를 삼킬 수 없는 환자</u> 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는</p>

사용 상의 주의 사항	<p>이 약을 부수어 60mL 물에 섞어서 코위영양관을 통해 투여할 수 있습니다.</p> <p>1. ~ 2. (생략)</p> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) ~ 7) (생략)</p> <p>3) 이 약과 아세틸살리실산을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 병용 투여 시 주의해야 합니다.</p> <p>4. (생략)</p> <p>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</p>	<p>사과 소스와 같은 음료에 섞어서 경구로 투여할 수 있습니다. 또한 이 약을 부수어 60mL 물에 섞어서 코위영양관을 통해 투여할 수 있습니다.</p> <p>1. ~ 2. (좌동)</p> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) ~7) (좌동)</p> <p>3) 이 약과 <u>선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs), 또는</u> 아세틸살리실산을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 병용 투여 시 주의해야 합니다.</p> <p><u>8) 암 환자</u> <u>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)</u></p> <p>4. (좌동)</p> <p>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.</p> <p>심방세동 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 아세틸살리실산의 병용은</p>
--------------------------------	--	--

<p>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.</p> <p>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.</p> <p>수술 후, 다른 혈소판 응집 저해제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않습니다.</p> <p>2) ~ 6) (생략)</p> <p>7) 암 환자 암을 동반한 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성-유효성은 확립되지 않았습니다.</p> <p>8) 운전 및 기계 조작시에 대한 효과 이 약은 운전 및 기계조작시에 거의 영향을 주지 않습니다.</p>	<p>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.</p> <p><u>급성관상동맥증후군(ACS) 그리고/또는 경피적 관상동맥중재술(PCI) 시행을 동반한 심방세동 환자 중 6개월 동안 P2Y12 저해제와 경구용 항응고제(이 약 또는 비타민K길항제(VKA)) 투여가 예정되어 있는 환자를 대상으로 아세틸살리실산을 병용하거나 하지 않고 임상시험을 진행하였습니다. 아픽사반을 투여받은 환자에서 아세틸살리실산의 병용투여는 ISTH(International Society on Thrombosis and Hemostasis) 주요 출혈 또는 임상적으로 관련된 주요하지 않은(CRNM) 출혈의 위험을 16.4%/년에서 33.1%/년으로 증가시켰습니다. ('12. 임상시험 정보' 참고)</u></p> <p>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 <u>유의한</u> 증가가 보고되었습니다.</p> <p>수술 후, 다른 혈소판 응집 저해제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않습니다.</p> <p>2) ~ 6) (좌동)</p> <p>7) 운전 및 기계 조작시에 대한 효과 이 약은 운전 및 기계조작시에 거의 영향을 주지 않습니다.</p>
---	--

<p>9) 심율동전환 비판막성심방세동 환자의 경우, 심율동전환 중에 이 약을 계속 투여할 수 있다.</p>	<p>8) 심율동전환 환자 <u>심율동전환(Cardioversion)이 필요한 비판막성 심방세동 환자의 경우 이 약의 투여를 시작하거나 계속 투여할 수 있습니다.</u> <u>경구용 항응고제 치료 경험이 없거나 48시간 이전에 치료된 심율동전환이 예정된 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 수행된 탐색적 연구에서, 항응고제 치료를 이전에 받은적이 없는 환자의 경우 적절한 항응고를 보장하기 위해 이 약 5mg을 1일 2회(용량 감량에 적합한 환자의 경우 2.5mg으로 1일 2회)로 심율동전환 이전에 최소 5번 투여 하였습니다.</u> <u>만약 심율동전환이 이 약 5번 투여 전에 필요하다면, 10mg의 부하용량(Loading Dose)을 투여 후 1일 2회 5mg을 투여 하였습니다. 만약 용량 감량 기준에 해당하는 경우, 5mg의 부하용량 투여 후 1일 2회 2.5mg을 투여 하였습니다. 부하용량은 심율동전환 최소 2시간 전에 투여 하였습니다.</u> <u>(12. 임상시험 정보 'EMANATE 시험'항 참고)</u> <u>심율동전환 전에 이 약이 처방대로 환자에게 투여되었는지 확인해야 합니다.</u> <u>치료의 시작 및 치료기간은 항응고 치료에 대한 가이드라인 권고를 참고해야 합니다.</u></p> <p>9) 항인지질항체증후군 환자 <u>항인지질항체증후군(Antiphospholipid syndrome, APS)으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct Acting Oral Anticoagulants)의 사용은 권장되지 않습니다. 특히 3가지(루푸스항응고인자, 항카디오리핀 항체 및 항베타2당단백1형항체) 모두 양성인 환자에게 DOACs의 투여는 비타민K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있습니다. APS 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았습니다.</u></p>
--	---

<p>6. 상호작용</p> <p>1) 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp) 저해제: 이 약을 CYP3A4 및 P-gp와 강력한 저해제인 케토코나졸(400 mg 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 단백질해효소 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.</p> <p>CYP3A4 및 P-gp와 강력한 저해제로 생각되지 않는 활성물질(예, 딜티아젯, 나프록센, 아미오다론, 베라파밀, 퀴니딘)은 이 약의 혈장농도를 더 적은 정도로 증가시킬 것으로 기대됩니다. 예를 들어 딜티아젯(360 mg 1일 1회 투여)은 중등도의 CYP3A4 및 약한 P-gp저해제로 여겨지며, 이 약의 평균 AUC를 1.4배 증가시키고, Cmax를 1.3배 증가시킵니다. P-gp의 저해제이나 CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500 mg 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.</p> <p>2) (생략)</p> <p>3) 항응고제, 혈소판 응집 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs):</p> <p>이 약(5 mg 단회투여)과 에녹사파린(40 mg 단회투여)의 병용투여시</p>	<p>6. 상호작용</p> <p>1) 사이토크롬P450 3A4 (CYP3A4) 및P-glycoprotein (P-gp) 저해제: 이 약을CYP3A4 및P-gp <u>모두에 대한</u> 강력한 저해제인 케토코나졸(400 mg 1일1회)과의 병용투여시 평균AUC의2배 증가 및 평균Cmax의1.6배 증가를 유도합니다. 이 약은 아졸계 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸 및 포사코나졸) 및HIV 단백질해효소 저해제(예, 리토나비어)와 같은 전신작용을 하는CYP3A4 및P-gp의 강력한 저해제와 병용투여를 권고하지 않습니다. 이 약들은 아픽사반의 노출을2배까지 증가시키거나 이 약의 노출을 증가시키는 부가적 요인(예, 중증의 신장애)이 존재할 경우에는2배 이상 증가시킬 수 있습니다.</p> <p>CYP3A4 및P-gp <u>모두에 대한</u> 강력한 저해제로 생각되지 않는 활성물질(예, 딜티아젯, 나프록센, <u>클래리트로마이신</u>, 아미오다론, 베라파밀, 퀴니딘)은 이 약의 혈장농도를 더 적은 정도로 증가시킬 것으로 기대됩니다. 예를 들어 딜티아젯(360 mg 1일1회 투여)은 중등도의CYP3A4 및 약한 P-gp저해제로 여겨지며, 이 약의 평균AUC를1.4배 증가시키고, Cmax를 1.3배 증가시킵니다. P-gp의 저해제이나CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500 mg 단회투여)은 아픽사반 평균AUC를1.5배 증가시키고, 평균 Cmax는1.6배 증가시킵니다. <u>P-gp의 저해제이면서 강력한CYP3A4 저해제인 클래리트로마이신(500mg, 1일2회)은 이 약의 평균AUC 및Cmax를 각각1.6배 및1.3배 증가시킵니다. CYP3A4 및P-gp의 약한 저해제와 병용투여시 아픽사반의 용량조절은 필요치 않습니다.</u></p> <p>2) (좌동)</p> <p>3) 항응고제, 혈소판 응집 저해제, <u>선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)</u> 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)</p> <p>이 약(5 mg 단회투여)과 에녹사파린(40 mg 단회투여)의 병용투여시</p>
--	---

<p>anti-Factor Xa 활성의 효과상승이 관찰되었습니다.</p> <p>이 약과 아세틸살리실산(325 mg 1일 1회)의 병용투여시 약동학 또는 약력학적 상호작용은 명백하지 않습니다.</p> <p>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 프라스구렐(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 않았습니 다. 혈액응고 검사(PT, INR 및 aPTT)에서의 증가는 이 약 단독 투여시와 일관되게 나타났습니다.</p> <p>P-gp저해제인 나프록센(500 mg)은 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 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 않았습니 다.</p> <p>이런 결과들에도 불구하고, 항혈소판제와 이 약의 병용투여시 개개인에 따라 약력학적 반응이 더 뚜렷하게 나타날 수 있습니다. 비스테로이드성 소염진통제(<u>아세틸살리실산을 포함한 NSAIDs</u>)와 병용투여시 이런 약물들이 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 합니다. 급성 <u>관상증후군</u> 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아픽사반, 아세틸살리실산, 클로피도그렐의 3제 복합요법에서 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니 다.</p> <p>다음과 같은 중증 출혈과 연관된 약물은 이 약과 병용이 권장되지 않습니다: 혈전용해제, GPIIb/IIIa 수용체 저해제, <u>타이노피리딘(예, 클로피도그렐)</u>, 디피리다몰, 맥스트란, 그리고 셀핀피라존</p> <p>4) ~ 6) (생략)</p>	<p>anti-Factor Xa 활성의 효과상승이 관찰되었습니다.</p> <p>이 약과 아세틸살리실산(325 mg 1일1회)의 병용투여시 약동학 또는 약력학적 상호작용은 명백하지 않습니다.</p> <p>이 약을 클로피도그렐75 mg 1일1회와 병용 투여 시 또는 이 약을 클로피도그렐75 mg 및 아세틸살리실산162 mg 1일1회와 병용 투여 시 또는 프라스구렐(60mg 투여 후1일1회10mg 투여)과 병용 투여 시, 이 약 없이 항혈소판제만 투여할 때와 비교하여 출혈 시간 또는 혈소판 응집의 추가적인 억제와 관련된 증가는 나타나지 않았습니 다. 혈액응고검사(PT, INR 및aPTT)에서의 증가는 이 약 단독 투여시와 일관되게 나타났습니 다.</p> <p>P-gp저해제인 나프록센(500 mg)은 아픽사반 평균AUC 및 평균Cmax를 각각1.5배 및1.6배 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 않았습니 다.</p> <p>이런 결과들에도 불구하고, 항혈소판제와 이 약의 병용 투여시 개개인에 따라 약력학적 반응이 더 뚜렷하게 나타날 수 있습니다. <u>SSRIs/SNRIs</u>, 비스테로이드성 소염진통제, <u>아세틸살리실산, 또는P2Y12 저해제</u>와 병용투여시 이런 약물들이 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 합니다. 급성 <u>관상동맥증후군</u> 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아픽사반, 아세틸살리실산, 클로피도그렐의3제 복합요법에서 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니다.</p> <p>다음과 같은 중증 출혈과 연관된 약물은 이 약과 병용이 권장되지 않습니다: 혈전용해제, GPIIb/IIIa 수용체 저해제, 디피리다몰, 맥스트란, 그리고 셀핀피라존</p> <p>4) ~ 6) (좌동)</p>
--	--

<p>7. ~ 8. (생략)</p> <p>9. 고령자에 대한 투여</p> <p>1) (생략)</p> <p>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 micromole/L)인 경우를 제외하고는 용량조절은 필요하지 않습니다('용법용량'항 참조).</p> <p>3) (생략)</p> <p>10. ~ 11. (생략)</p> <p>12. 의약품동등성시험 정보</p> <p>13. (생략)</p>	<p>7. ~ 8. (좌동)</p> <p>9. 고령자에 대한 투여</p> <p>1) (좌동)</p> <p>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 micromole/L)인 경우를 제외하고는 용량조절은 필요하지 않습니다('용법용량'항 참조).</p> <p>3) (좌동)</p> <p>10. ~ 12. (좌동)</p> <p>12. 의약품동등성시험 정보 (생략)</p> <p>13. (좌동)</p>
--	---