

플록사반 2.5mg정 5mg (아프사반)

원문약품 및 분량(1정 중)
【플록사반정 2.5mg】
■ 유효성분 : 아프사반(플규) 2.5mg
■ 첨가제(동물유래성분) : 무수유당소, 우유)
■ 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨소, 오파도라이 II 나프록센32k(6200 13), 크로스카르멜로오스나트륨
【플록사반정 5mg】
■ 유효성분 : 아프사반(플규) 5.0mg
■ 첨가제(동물유래성분) : 무수유당소, 우유)
■ 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨소, 오파도라이 II 나프록센32k(6400 07), 크로스카르멜로오스나트륨

성상
플록사반정 2.5mg : 황색의 둥근 필름코팅정
ID 2
플록사반정 5mg : 분홍색의 달걀형의 압각이 불룩한 필름코팅정
ID F 5

효능·효과
1. 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방
2. 비만형성 심장폐동 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 없고 함께 복용한다. 환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록하고 이전처럼 1일 2회 복용을 계속한다.
1. 용량: 1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방 : 권장용량으로서 이 약 2.5mg 을 1일 2회 경구투여한다. 처음 시작용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여한다. 고관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 39일입니다. 슬관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다.
2) 비만형성 심장폐동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 : 권장용량으로서 이 약 5 mg을 1일 2회 경구투여한다. 다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비만형성 심장폐동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여한다.
1) 나이≥80세, 체중 ≤60kg, 혹은 혈청 크레아티닌 ≥1.5 mg/dL (133 micromole/L).
치료는 장기간 동안 지속되어야 한다.
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 것이다.
4) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 : 권장 용량으로서 이 약 2.5mg을 1일 2회 경구투여하여 이 약으로 다른 항응고제에 6개월 이상의 치료를 마친 후에 투여해야 한다.
2. 약물의 전환 : 비강주형응고제 투여에서 이 약으로의 전환 또는 이 약에서 비강주 항응고제으로의 전환시, 비로 다음 투여부터 전환할 수 있습니다.
1) 비타민 K 항응고제 치료에서 이 약으로의 전환 : 비타민 K 길항제 치료에서 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 오파린 혹은 다른 비타민 K 길항제 치료를 중지하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.0 미만일 때 이 약의 투여를 시작한다.
2) 이 약에서 비타민 K 길항제 치료의 전환 : 이 약에서 비타민 K 길항제 치료로 전환하고자 하는 경우, 비타민 K 길항제의 투여 시작 후 2일 동안은 이 약의 복용을 중지한다. 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용 2일 후, 이 약의 예정된 투여 시간 이전에 INR 검사를 실시하고, INR이 2.0 이상이 될 때까지 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용을 지속한다.
3. 신장애 : 투석 환자 또는 크레아티닌 청소율이 15 mL/min 미만인 환자에서 대량임상경험이 없음으로, 이 약의투여는 권장되지 않습니다.
1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방 : 중증 또는 중증증의 신장애 환자에게 용량조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 투여는 용량 조치가 이들 환자에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여한다.
2) 비만형성 심장폐동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 : 중증 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 2.5 mg을 1일 2회 투여한다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)는 연령이나 체중과 상관없이 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여한다.
3) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/ 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 : 중증 또는 중증증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈청 농도가 이들 환자군에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여한다.
4. 간장애 : 이 약은 혈액응고제에 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환이 있는 환자에는 투여해서는 안된다. 이 약은 중증 또는 중증증의 간장애(Child-Pugh A 또는 B에서) 용량조절은 필요치 않으나, 주의하여 투여한다. 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 제외되도록 하고 이러한 환자에서 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 간기능 검사를 시행해야 한다.
5. 정맥혈을 삽입할 수 없는 환자의 정맥, 사용 직전만 이 약을 투여하 물 또는 사와 소스와 같은 용매로 섞어서 경구로 투여할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 60mL 용액에 섞어서 코워임관관통을 통해 투여할 수 있다.

사용상의 주의사항

1. 경구 : 1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가될 경우 주의하여 투여한다.
2) 중증의 출혈이 나타나면, 경우 이 약의 복용을 중단한다
11. 과량투여에의 처치
항칙
2) 이 약의 치료시 장기간에 노출의 모니터링이 필요하지는 않습니다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출 증가가 임상적 결정에, 과량투여 및 급성중독에 도움이 되는 경우 크리크로플 anti-FⅩa 분석이 유용할 수 있습니다.

2. 다른 환자에서 투여하지 마십시오.
: 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분과 관련된 이 약은 환자 2) 임상적으로 유의한 출혈 출혈 환자 3) 혈장응고장애 및 임상적으로 의미 있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자 4) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성 증가된 환자
○ 최최근 위장관 과잉 병역 ○ 최최근 위장관 의 두개내 또는 뇌내 출혈병역 ○ 척수나 뇌 또는 뇌내 혈관이상 ○ 최최근 뇌, 척수 또는 안과 수술 병역 ○ 최최근 뇌 또는 척수 손상 ○ 선조성장애 ○ 뇌 또는 중증장애 ○ 척수 ○ 동정맥류(arteriovenous malformations) ○ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms) ○ 출혈 위험이 높은 약성 종양(neoplasms) 있는 환자
5) 다른 항응고제의 병용치료: 비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도체(heparinex 등), 경구용 항응고제 (warfarin, invaroxaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치로 하는 경우, 단, 이 약과 서로 전환하는 경우나 비분획 헤파린(UFH)을 개장 중심 정맥 또는 동맥 카테터(open central venous or arterial catheter)를 투여하기 위해 투여하는 경우는 제외한다
6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유전형 효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
3. 다음 환자에서 신중히 투여하십시오.
: 1) 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29 mL/min)에 대한 제한적인 임상 경험에 따르면 이러한 환자에서 이 약의 혈장 농도가 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여한다.
2) 중증 또는 중증증의 간장애 환자(Child-Pugh A 또는 B)에서 이 약 투여 시 주의해야 한다. 간의 ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 1.5배 이상인 환자에는 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 한다.
3) 이 약과 아세틸살리실산을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 병용 투여 시 주의해야 한다.
4) 고령자에서 이 약과 아세틸살리실산의 병용투여는 잠재적으로 더 높은 출혈 위험이 있는 것으로 생각되나, 혈전용해술 또는 폐색전 제거를 받아야 하는 경우, 출혈의 위험이 증가할 수 있으나, 유익/경험의 마취 또는 전신·중추 신경 마취/생식/경막의 마취 또는 척수/경막의 전신 투여를 통한 환자에서 혈전색전증 예방을 위해 혈전전증을 투여 시 장기간 또는 영구적인 마비를 일으킬 있는 경우에는 이는 척수 혈종이 발생할 위험이 있습니다. 이런 위험은 수술 후에 투여·경막외 카테터의 사용 또는 직접에 영향을 주는 약물의 병용투여 시 증가될 수 있습니다. 유자·경막외/경막내 카테터는 적어도 이 약 투여를 시작하기 5시간 전에 제거해야 한다. 이 위험은 외상성 또는 비외상적 경막외 또는 척수 출혈에 의해 증가될 수 있습니다. 환자들은 신경학적 손상(다리의 저림 또는 쇠창, 청 또는 청각기능 이상)의 증상 및 징후에 대해 자주 모니터링해야 한다. 만약 신경학적 위험이 발견되면, 신중한 진단 및 치료가 필요하다. 중추신경 시스템을 intervention에 앞서, 외상은 항응고제를 투여하고 있는 환자 또는 혈전용해 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 잠재적 위험성 대인 유익성/경험에 대해 고려해야 한다. 유자·경막내 또는 경막외 카테터와 함께 이 약을 사용한 임상적 경험은 없습니다. 이와 같은 임상적 중요성이 있고 이 약의 일반적 약동학적특성에 기초한 경우(아프사반의 혈종 투여와 카테터 제거사이의 20~30시간적, 5시간의 2배)의 간격이 필요하며, 카테터 제거 전 최소 1회의 아프사반 투여가 생각되어야 한다. 아프사반은 카테터 제거 후 최소 5시간 이상에 투여할 수 있습니다. 다른 새로운 항응고제와 마찬가지로 신중하 차단 경원은 제한적이므로 이 약을 신중하 차단이 있는 상황에서 사용할 경우 면밀한 주의가 필요하다.
7) 이 약은 혈액학적 또는 분자생물학 또는 폐색전 제거를 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 7년의 3상 임상시험에서 21,000명 이상의 환자를 대상으로 조사되었으나(정맥혈전색전증 예방/VTd 시험에서 5,000명 이상의 환자, 비만형성 심장폐동/NMPT 시험에서 11,000명 이상의 환자, 정맥혈전색전증 치료/VTd 시험에서 4,000명 이상의 환자 포함, 평균 총 노출 기간은 각각 20일, 1.7년, 221일), 일반적이지 않은 출혈, 타박상, 코피 및 혈종이었으나. VTd 시험에서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여한 환자의 총 11%가 이상반응을 경험하였으나. 이 약 예후사파린 임상시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 10%였으나. NMVPT 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약과 파리딘 임상시험에서 24.3%, 이 약 대 아스피린 임상시험에서는 9.6%였습니다. 이 약 대 에픽린 임상시험에서 이 약으로 인한 ISTH (International Society on

Thrombosis and Haemostasis) 주요 소회기에 출혈형상부 소회기관, 하부 소회기관 그리고 직장 출혈을 포함하는 발생률은 0.76%/년이었습니다. 이 약으로 인한 ISTH 주요 연구내 출혈의 발생률은 0.18%/년이었습니다. VTd 시험에서 이 약으로 인한 출혈과 관련된 이상반응의 전체 발생률은 이 약 대 비분획헤파린 임상시험에서는 15.6%, 이 약 대 에픽린 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 정맥혈전 색전증의 예방	비만형성 심장폐동 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 아나필락시스 반응	드물게	흔하지 않게	—
신경계 이상			
뇌졸중	—	흔하지 않게	드물게
뇌 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 충격증 이상			
비폐혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
격혈	드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
가슴 출혈	—	드물게	드물게
소화기계 이상			
구역	흔하게	—	—
위장관 출혈	흔하지 않게	흔하게	흔하게
치질성 출혈, 구강 출혈	—	흔하지 않게	—
직장 출혈, 잇몸 출혈	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
복막내 출혈	—	드물게	—
다시· 담도계 이상			
트랜스아미나제증가, 아스파레이트 아미노트랜스페라제 증가, 감마-글루타미트트랜스페라제 증가, 간기능 검사 이상	흔하지 않게	—	—
피부 및 피하 조직 이상			
피부 발진	—	흔하지 않게	—
근골격계 및 결합조직 이상			
근육 출혈	드물게	—	—
신장 및 비뇨기계 이상			
신장 이상	흔하지 않게	흔하게	흔하게
생식기 및 유방 이상			
비정상적 질 출혈, 비뇨생식기 출혈	—	흔하지 않게	흔하지 않게
전신 및 투여부위 상태			
투여부위 출혈	—	흔하지 않게	—
검사			
진혈 양성	—	흔하지 않게	흔하지 않게
손상, 독 및 시술시의 합병증			
타박상	흔하게	흔하게	흔하게
시술후 출혈(시술 후출혈, 상처 출혈, 혈관 천자부위의 혈종, 카테터부위의 혈종/피하, 상처부위/비대출, 발기부위 출혈 (절개부위 출혈 포함), 수술 출혈	흔하지 않게	—	—
외상성 출혈, 시술 후출혈, 절개 부위 출혈	—	흔하지 않게	흔하지 않게

이 약의 사용은 조차 및 기관에서의 정혈 및 혈청 출혈의 위험과 관련될 수 있으며, 이는 출혈 후 병원을 유발할 수 있습니다. 징후, 증상 및 중증증은 출혈의 부위, 정도 또는 범위에 따라 달라질 수 있습니다.
○ 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 제1상사를 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 보고되었습니다. 이 중 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 중대한 이상사례의 발현율은 17.81% (659/3,139명, 총 960건)로 보고되었습니다. 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응을 발한 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 3.65%(124/3,139명, 172건)
드물게 (0.1%미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애
	근육-골격계 장애	골절, 인대장애
	가타 용어	관상동맥수술, 수술후출혈, 외상성혈종
	대사 및 영양 질환	고나트륨혈증, 대사성산증, 전신쇠약, 탈수
	빈뇨/기전 장애	폐혈종
	빈뇨/기전 질환	급성신부전, 소변정체, 신경색증, 신기능이상, 혈뇨
	생식기능 장애	자궁출혈, 질출혈
	사지 장애	결막염, 사지이상
	신생물	상세포병의신생물, 신진양, 쓸개관양종
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근/심내막의 기능부전, 대동맥판막, 동맥협착, 심장막염, 협심증
	심장 박동 장애	동기능부전증후군, 심장실성빈맥, 심장정지
	위장관계 장애	대장염, 위식도역류, 위장염, 직장출혈, 토혈, 혈문열성
	일반 실험관 장애	신부전
드물게 (0.1%미만)	전신 질환	무력증, 사망, 상태악화, 열
	전신 질환	출혈
	중추 및 말초신경계장애	경련, 다발신경병증, 두통, 빈부전/비, 어지러움, 편마비, 혼수
	투여부위 장애	연조직염
	혈관 질환	가미막하출혈, 두개강내출혈, 유리체출혈
드물게 (0.1%미만)	혈소판, 출혈, 응고 장애	혈소판
	호흡기계 질환	격혈, 코피, 폐기종, 흉막삼출

가타 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	영신안면출혈
호흡기계 질환	폐렴, 호흡곤란

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

발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 4.91%(154/3,139명, 196건)
드물게 (0.1%미만)	간 및 담도계 질환	간염, 담도장애, 상세포병의간기능 검사이상
	근육-골격계 장애	골절, 인대장애
	가타 용어	관상동맥수술
	대사 및 영양 질환	고나트륨혈증, 대사성산증, 전신쇠약, 체중감소, 탈수
	빈뇨/기전 장애	폐혈종
	빈뇨/기전 질환	급성신부전, 배뇨곤란, 소변정체, 신기능이상, 혈뇨
	생식기능 장애	결막염, 사지이상
	사지 장애	결막염, 사지이상
	신생물	상세포병의신생물, 신진양, 쓸개관양종
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근/심내막의 기능부전, 대동맥판막, 동맥협착, 심장막염, 협심증
	심장 박동 장애	동기능부전증후군, 심장실성빈맥, 심장정지
	위장관계 장애	대장염, 위식도역류, 위장염, 직장출혈, 토혈, 혈문열성
	일반 실험관 장애	신부전
드물게 (0.1%미만)	전신 질환	다리마증, 말초부종, 무력증, 복부팽만, 사망, 상태악화, 피로
	전신 질환	출혈, 식욕부전, 출혈
	중추 및 말초신경계장애	경련, 다발신경병증, 빈부전/비, 편두통, 편마비, 혼수
	투여부위 장애	연조직염
	피부와 부속기관 장애	가려운발진, 반질피부
	혈관 질환	출혈, 흉조
	호흡기계 질환	격혈, 폐기종, 흉막삼출
	가타 용어	낙상, 수술적중재
	대사 및 영양 질환	혈당크레아티닌증가
	빈뇨/기전 질환	혈당크레아티닌증가
	심장 박동 장애	두기능부, 심장폐동
	위장관계 장애	변비, 복통, 소화불량
	전신 질환	가슴통증, 열
드물게 (0.1~5%미만)	중추 및 말초신경계 장애	두통, 어지러움
	피부와 부속기관 장애	가려운증
	호흡기계 질환	폐렴, 호흡곤란

*안전성평가 조사대상자 수: 비만형성 심장폐동(NMPT) 환자 3,012명, 정맥혈전색전증 치료(VEd) 27명, 정맥혈전색전증 예방(VEp) 100명.

5. 일반적용법

1) 치혈에 영향을 주는 다른 약물들의 상호작용 : 심장폐동 환자에서 단독요법 또는 복수요법의 항혈소판 치료(oral antiplatelet therapy)가 필요한 경우, 이런 항혈소판 치료제와 아프사반을 병용하여야기 전에 잠재적 위험 대비 잠재적 이익에 대해 주의깊게 평가해야 한다. 심장폐동 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 아세틸살리실산의 병용은 주요 출혈의 위험을 아프사반군에서 1.8%/년에서 3.4%/년으로 증가시켰고 와파린군에서 2.7%/년에서 4.6%/년으로 증가시켰습니다. 이 임상시험에서 이 약과 복수요법의 항혈소판 치료제(oral antiplatelet therapy)의 병용투여는 제한적(2.3%)이었습니다. 아세틸살리실산 또는 아세틸살리실산과 클로피도그렐을 병용하여 투여하면, 다수의 심인성 및 비심인성 동맥질환이 있는 고위험의 급성 관상동맥증후군 후 환자를 대상으로 한 임상시험에서 위약군(2.04%/년)과 비교하여 이 약 투여군(6.13%/년)에서 ISTH 주요 출혈 위험의 증가가 보고되었습니다. 수술 후, 다른 혈소판 응집 저해제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않습니다.
2) 수술 및 침습적 시술 : 중증도 또는 중증의 출혈 위험이 있는 수술 또는 침습적 시술 최소 48시간 이전에 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 시술이나 수술에는 임상적으로 중요한 출혈 가능성이 배제될 수 없거나 출혈 위험이 수용가능하지 않은 경우입니다. 이 약을 출혈 위험이 낮은 수술 또는 침습적 시술의 최소 24시간 이전에 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 시술이나 수술에는 수술 부위에서 출혈 위험이 낮거나 중요하지 않거나 쉽게 조절되는 것이다. 만약 수술 또는 침습적 시술 일정을 미룰 수 없다면, 출혈 위험이 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. 수술이나 시술의 종료는 출혈 위험을 고려하여 판단되어야 한다. 이 약은 침습적 시술 또는 외과적 중재 후에 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 되는 경우 가급적 빨리 다시투여를 시작해야 한다.
3) 투여의 일시적 중지 : 심장출혈, 수술 또는 침습적 시술 등의 사유로 이 약을 포함한 항응고제를 투여중던 환자에게 출혈성 증가의 위험이 있습니다. 치료 중stapases in therapy)에 따라야 하고 만약 이러한 이유로 이 약을 중단 하거나 일시적으로 중지되면 경우, 치료는 가능한 빨리 다시 시작되어야 한다.
4) 급성 하혈성 뇌졸중 치료에 위해 혈전 용해제(사) 사용 : 이 약을 투여하는 환자에서 급성 하혈성 뇌졸중의 치료를 위한 혈전 용해제(사)의 사용 경험은 매우 제한적이며,
5) 고관절 수술 : 이 약은 고관절 수술을 시행중인 환자에서의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 임상시험이 시행되지 않았습니다. 따라서, 이런 환자들에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
6) 인공막 환자 : 심장 폐합이 있거나 있는 인공막과 환자에서 이 약의 안전성·유효성이 확립되어 있지 않기 때문에 이러한 환자에서 투여를 권장하지 않습니다.
7) 갑상 선 : 임을 동반한 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았습니다.
8) 운전 및 기계 조작에 대한 효과 : 이 약은 운전 및 기계조작시 그에 거의 영향을 주지 않습니다.
9) 시물동전환 : 비만형성 심장폐동 환자의 경우, 시물동전환은 이 약을 계속 투여할 수 있다.

6. 상호작용

1) 아스피린과 P450 3A4(CYP3A4 및 P-gp)의 강력한 저해제인 케토코나졸(400 mg 1일 1회)과의 병용투여시 평균 AUC의 2배 증가 및 평균 Cmax의 1.6배 증가를 유도한다. 이 약은 이들에 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸 및 포코나졸 및 H/CN비페니코나졸제, 리토나비어와 같은 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제와 병용투여를 권고하지 않는다. 이 약물들은 아프사반의 노출을 2배까지 증가시키나 이 약의 노출을 증가시키는 부작용 요인예, 중증의 신장애)이 존재할 경우에는 2배 이상 증가시킬 수 있습니다. CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제로 생각되지 않는 혈청용해예, 유틸리펜, 나프록센, 이비도라민, 메페리딘, 퀴티논은 이 약의 혈장농도를 더 적은 정도로 증가시킬 것으로 기대된다. 예를 들어 유틸리펜 360 mg 1회 1회 투여은 중증증의 CYP3A4 및 약한 P-gp저해제로 여겨지며, 이 약의 평균 AUC를 1.4배 증가시킨다. Cmax을 1.3배 증가시킨다. P-gp의 저해제이나 CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500 mg 단회투여)은 아프사반의 평균 AUC를 1.5배 증가시키고, 평균 Cmax은 1.6배 증가시킨다. CYP3A4 및/또는 P-gp의 약한 저해제와 병용투여시 아프사반의 용량조절은 필요하지 않습니다.
2) CYP3A4 및 P-gp 유도제 : CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제인 리페미신과 아프사반의 병용투여시, 아프사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 대략 54% 및 42%증가로 각각 감소시켰습니다. 또한, 다른 CYP3A4 및 P-gp 의 강력한 유도제(페니토인, 카비마제핀, 페노바비펜, 또는 St. John's wort)에서의 병용투여도 아프사반의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 이런 약물들과 병용투여시 아프사반의 용량조절은 필요치 않다. CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제와 병용투여시 주의하여야 한다. 심장폐동 환자에서의 임상시험에서 아프사반 단회 투여와 비교하여 아프사반과 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제(리페미신) 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, 비만형성 심장폐동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 또는 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소는 위에 이 약 병용 투여 시 주의해서 사용해야 한다. CYP3A4 및 P-gp의 강한 유도제로 전신 치료를 받고 있는 환자에서 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증치료를 위해 이 약과 병용 투여하는 것은 유효성이 감소할 수 있으므로 권장되지 않습니다.
3) 항응고제, 혈소판 응집 저해제 및 비스테로이드 소염진통제(NSAIDs) : 이 약(5 mg 단회투여)과 에크사파린(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 1회와 병용 투여 시 또는 이 약을 클로피도그렐 75 mg 및 아세틸살리산 162 mg 1일 1회와 병용 투여 시 또는 프라수그렐(60mg 투여 후 1일 1회 10mg 투여)과 병용 투여시, 이 약 없이 항혈소판제인 투여할 때와 비교하여 출혈 시간 또는 혈소판 응집의 추가적인 억제와 관련된 증가는 나타나지 않았습니다. 혈역응고검사PT, INR 및 aPTT에서의 증가는 이 약 단독 투여와 연관되지 나타났습니다. P-gp저해제인 나프록센(500 mg)은 아프사반의 평균 AUC 및 평균 Cmax를 각각 1.5배 및 1.6배 증가시켰으며, 이에 따른 아프사반의 응고테스트에서의 증가도 관찰되었습니다. 이 약과 나프록센의 병용투여 후 아라키돈산-유도 혈소판응집에 대한 나프록센의 효과 변화는 관찰되지 않았고, 임상적으로 관련된 출혈시간의 연성도 관찰되지 않았습니다. 이런 결과에도 불구하고, 항혈소판제와 이 약의 병용투여 시 개개인에 따라 약력학적 반응이 더 뚜렷하게 나타날 수 있습니다. 비스테로이드성 소염진통제(아세틸살리실산을 포함한 NSAIDs)와 병용투여 시 이런 약물들이 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 한다. 급성 심장중추군 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아프사반, 아세틸살리실산, 클로피도그렐의 3개 비교군에서 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니다. 다음과 같은 중증 출혈과 연관된 약물은 이 약과 병용이 권장되지 않습니다: 혈전용해제, GPlIb/IIIa 수용체 저해제, 티아노피리딘(예, 클로피도그렐), 티피리다를, 피스톤, 그리고 신피리다존 4 다른 병용 요인예: 아테놀롤 또는 파도티딘과 아프사반을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아프사반 10mg 과 아테놀롤 100 mg의 병용투여시 아프사반의 약동학에 임상적으로 연관된 영향은 없었습니다. 이 약과 아테노의 비교하여 두 약물을 병용투여 후 아프사반의 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 15% 및 18% 낮게 나타났습니다. 아프사반 10 mg을 파도티딘 40 mg과 병용투여시 아프사반의 AUC 또는 Cmax에 영향은 없었습니다.
5) 다른 약물들과 대한 아프사반에 대한 아프사반 in vitro 실험은 환자에서 관찰된 최고 혈장농도보다 유리하게 높은 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (IC50) 46 μM의 혈상에 저해효과를 보이지 않았고, CYP2C19 (IC50) 20 μM의 혈상에 약한 저해효과를 보였습니다. 아프사반은 20 μM까지의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5를 유도하지 않습니다. 따라서, 아프사반은 이 효소들로 대사는 약물들과 병용투여시 이 약물들의 대사적 청소율을 변경시키지 않을 것으로 기대된다. 아프사반은 P-gp의 유의한 저해제가 아니다. 건강한 시험대상자에서, 아프사반은 디곡신, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다.
- 디곡신: 아프사반(20 mg 1일 1회)과 디곡신(0.25 mg 1일 1회)의 병용투여시, P-gp의 기질인 디곡신의 AUC 또는 Cmax에 영향을 미치지 않았습니다. 따라서, 아프사반은 P-gp이 매개된 기질 수송을 저해하지 않습니다.
- 나프록센: 아프사반(10 mg) 및 나프록센(500 mg)의 1회 병용투여는, 일반적으로 사용되는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)인 나프록센의 AUC 및 Cmax에 영향을 미치지 않았다.
- 아테놀롤: 아프사반(10 mg) 및 아테놀롤(100 mg)의 단회 혈장투여는 일반적인 배타저단제인 아테놀롤의 약동학을 변화시키지 않았습니다.
6) 혈당탄 : 혈당탄 투여는 아프사반의 노출을 감소시킨다
11. 과량투여에의 처치
항칙

7. 임부 및 수유부에 대한 투여 : 1) 임부 : 이 약의 임부에 대한 자료는 없습니다. 동물시험에서 생식독성의 직접적 혹은 간접적 영향은 보이지 않습니다. 이 약의 임부에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
2) 수유부 : 이 약 또는 이 약의 대사가 인간 유즙으로 분비되는지 여하에는 알려져 있지 않습니다. 동물시험 결과에서 이 약은 유즙으로 분비되었습니다. 신생아 및 영아에 대한 위험은 배제할 수 없습니다. 또한, 이 약을 임신한 수유를 중단하거나 수유를 계속할 경우 이 약의 투여를 중단한다.