

증상치료가 필요에 따라 사용될 수 있다.

위의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액(Activate PCC, APCC), 재조합 인자 VIIa와 같은 특정한 응혈촉진제 (procoagulant agent), 또는 특정 factor Xa inhibitor reversal agent(andexanet alfa)를 고려한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상경험만 있다. 프로타닌혈산염과 비타민 K는 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트라넥사민산을 사용한 제한적 경험은 없으며, 아미노카프론산 및 아prot리닌을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데스모모르신을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.

4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 75 세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg 미만인 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다.
5) 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에서 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 하지에 관련된 효과/수술 환자에 대한 비-중재 연구에서 임상자료는 제한적이다

6) 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 색전혈전 발생을 막기 위해 항혈전제투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 장기적인 마비 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 유지 카테타나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용시 더 증가할 수 있다. 외상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있다. 신경 장애의 징후나 증상(다리의 저림 또는 허약감, 방광 또는 장기능 장애 등)에 대해 자주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 치료를 받거나 반례 환자들에 신경축 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다.

이 약 투여와 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 약동학적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌을 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과/수술 환자하 낮아진 정확한 시점은 알 수 없다.

① 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18 시간이 경과된 이후에 경막외 카테타를 제거한다. 카테타를 제거한 후에는 최소한 6 시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24 시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.

② 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 경험이 없다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2 배 이상 (예를 들어 성인환자의 경우 최소 18 시간, 고령환자의 경우 최소 26 시간)이 경과된 이후에 경막외 카테타를 제거한다. 카테타를 제거한 후에는 최소한 6 시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24 시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.

③ 2.5mg: 이 약 2.5mg은 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 항혈소판제와 병용한 임상적 투여 경험이 없다. 이 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야 한다.

7) 폐양성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.

8) 침습성 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24 시간 전에 2.5mg은 적어도 12 시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있고(elective surgery) 항혈소판 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야만 한다. 만약 시술이 지연될 수 없다면, 출혈 위험 증가는 시술의 유익성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침습성 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 한다.

9) 비판막성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병리적인 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.

10) 인공심장판막을 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

자혈토와 항 혈소판 요법을 비교한 무작위배정, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 판막 치환술(TAVR)을 받은 환자에게 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바록사반 투여 군에서 사망이나 혈전선택증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.

11) 혈역학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전절제술이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분획 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.

12) 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제(예, 프라수그렐, 티카그렐러 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다. (2.5mg 제제)

13) 심혈동전환(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다. 이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 심초음파(transesophageal echocardiogram)하에 적절한 항응고를 위하여 적어도 심혈동전환 4 시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에 대하여, 심혈동전환 이전에 이 약을 처방한대로 복용하였는지 확인 해야만 한다. 치료 시작시기와 기간을 결정할 때, 심혈동전환을 받는 환자의 항응고 치료에 대한 저명한 진료지침의 권고를 고려해야만 한다.

14) 시판 후 이 약에 의한 무과립구증이 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상 (구강점막을 포함한 점막궤양, 고열, 심각한 연하곤란(협심증))이 나타나는 경우 의사에게 알리도록 한다. 무과립구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수치 관리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링)를 실시해야 한다.

15) 관상동맥중재술(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비판막성 심방세동 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없다.

16) 피부반응
스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사증후를 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(*4. 이상반응*항 참고). 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 대다수의 사례는 치료 첫 주 안에 발생하였다. 심각한 피부 발진(예, 확산, 극심함 및/또는 물집)이나 점막 병변과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타난다면 이 약 투여를 중단해야 한다.

17) 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 질환 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자를 대상으로한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에게서 치료의 이익이 없을 수 있음을 시사한다.

18) 출혈성 또는 열공성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다. 1개월 이내 허혈성, 비열공성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 1개월은 이약의 투여를 피해야 한다.

19) 항인지질항체증후군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 루푸스항응고인자, 항카디오리린 항체 및 항 베타2당단백 1형항체 모두에 양성인 환자에게 DOACs를 이용한 치료는, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다.

20) 이 약은 1정당 약 0.6mg의 나트륨을 함유하고 있다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 및 P-gp 억제제

이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아졸게 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)의 병용투여를 피한다. HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4 와 P-gp 에 대한 강력한 저해제로, 리바록사반의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6 배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아졸게 항진균제인 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바록사반의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용시 주의해서 투여할 수 있다.

① 케토코나졸 또는 리토나비르

이 약을 케토코나졸(400 mg, 1 일 1 회) 또는 리토나비르(600 mg, 1 일 2 회)와 병용투여한 경우, 리바록사반의 평균 AUC 는 각각 2.6 배 및 2.5 배, 평균 Cmax 는 각각 1.7 배 및 1.6 배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아졸게 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)의 병용투여를 피한다. HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4 와 P-gp 에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바록사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있으며 간 및 신장의 정소를 감소를 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.

② 클레리트로마이신

CYP3A4 에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp 에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 클레리트로마이신(500 mg, 1 일 2 회)은 이 약의 혈장 AUC 를 1.5 배, 평균 Cmax 를 1.4 배 증가시켰다. 클레리트로마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.

③ 에리트로마이신

CYP3A4 와 P-gp 에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 에리트로마이신(500 mg, 1 일 3 회)의 경우, 이 약의 평균 AUC 와 평균 Cmax 를 각각 1.3 배 증가시켰다. 에리트로마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.

④ 플루코나졸

CYP3A4 에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400 mg, 1 일 1 회)은 이 약의 평균 AUC 를 1.4 배, 평균 Cmax 를 1.3 배 증가시켰다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.

2) CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리페팜신의 병용투여시 평균 AUC 가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바록사반과 다른 강력한 CYP3A4 유도제(예, 페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈 또는 St. John's Wort(성요한초))와 병용투여시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.

3) 항응고제

리바록사반(10 mg, 1 일 1 회)과 에녹사파린(40 mg, 1 일 1 회) 병용투여시 응고시험(PT, aPTT)에 대한 부가적인 효과없이 항응고인자 Xa 의 활성에 대한 상가적인 효과가 관찰되었다. 에녹사파린은 리바록사반의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

다른 항응고제를 병용투여 하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.

4) NSAIDs/혈소판 응집 억제제

리바록사반 15 mg 과 나프록센 500 mg 을 병용투여시, 임상적으로 유의한 출혈시간 지연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 출다 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있다. 리바록사반과 아세틸살리실산 500 mg 과 병용투여시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

클로피도그렐(초하용량 300 mg 투여 후, 75 mg 유지용량)과 이 약 15 mg 과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 혈소판 응집, P-selectin 또는 GPIIb/IIIa 수용체 농도와 무관한 환자군에서 출혈시간 연장이 관찰되었다.

NSAIDs(아세틸살리실산 포함), 혈소판 응집 억제제를 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.

5) 와파린

와파린(INR 2.0-3.0)에서 이 약(20 mg)으로 바꾼 경우 혹은 이 약(20 mg)에서 와파린(INR 2.0~3.0)으로 바꾼 경우, 프로트롬빈시간(INR(네오플라스틴)은 가산적인 합(12 까지 증가된 INR 값이 관찰될 수 있음)보다 더 증가된 반면, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 내인적 트롬빈 잠재성애의 영향은 가산적이었다.

약물을 바꾸는 동안 이 약의 약력학적 효과를 평가하고자 하는 경우, 항응고인자 Xa 활성, PiCT, Hep test 가 와파린에 의해 영향을 받지 않았으므로 이러한 검사들이 사용될 수 있다. 와파린을 중단한 후 4 일째부터 모든 검사(PT, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 ETP)는 이 약단의 영향을 받았다.

약물을 바꾸는 동안 와파린의 약력학적 효과를 평가하고자 하면, 이전의 리바록사반 복용 24 시간 후의 시점이 INR 검사의 리바록사반에 의한 영향이 최소화되는 시점이므로 INR 평가는 리바록사반의 C_{trough}(리바록사반 복용 24 시간 후에서 사용될 수 있다. 와파린과 이 약과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

6) 기타

이 약은 주로 CYP450-매개(CYP3A4, CYP2J2) 간대사를 거친 대사체 및 미변화체의 P- gp/Breast cancer resistance protein(Bcrp) 수송체가 포함된 신장분비로 소설된다. 리바록사반과 미다졸람(CYP3A4 의 기질), 디곡신(P-gp 의 기질), 아토르바스타틴(CYP3A4 와 P-gp 의 기질)과 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 CYP3A4 와 같은 주요 CYP isoform 을 저해하거나 유도하지 않는다.

7) 임상검사치에 대한 상호작용
리바록사반은 작용기전에서 예상되는 대로 응고 파라미터 (PT, aPTT, Hep Test®)에 영향을 미친다.

7. 임부 및 수유부, 가임여성 에 대한 투여

1) 임부: 임부에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 랫드와 토끼를 이용한 동물시험에서 이 약의 약리학적 작용 양식(예, 출혈성 합병증)과 관련된 태반변화와 함께 뚜렷한 모독성이 나타났고, 이는 생식독성을 유발할 수 있다. 주요한 기형발생의 가능성은 확인되지 않았다. 출혈에 대한 내인적 위험성과 리바록사반의 태반통과로 인하여 이 약은 임신기간 중 투여를 금한다. 임신 가능성이 있는 여성인 경우, 이 약을 투여하는 동안 반드시 피임을 해야 한다.

2) 수유부: 수유부에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 랫드를 이용한 동물 시험에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약은 수유가 중단된 후에만 투여될 수 있다.

3) 가임여성: 항응고제가 필요한 가임기 여성은 임신 계획에 대해 의사와 상의하여야 한다. 가임기 여성 및 이상 자궁 출혈을 동반한 여성에서 경구용 항응고제와 관련하여 확인된, 부인과 수술이 필요할 수 있는, 임상적으로 중대한 자궁 출혈의 위험을 평가하여야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

주로 신장 청소율 및 전체 청소율의 감소로 인해 일반 성인환자보다 고령자(65 세 초과)에서 혈장농도가 더 높게 나타났다(평균 AUC 값이 약 1.5 배 상승). 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다. 연령이 높을수록 출혈 위험성은 증가할 수 있다.

9. 소아 및 청소년에 대한 투여

만 18 세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않았으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

1960 mg까지 과량투여된 경우가 드물게 보고되었다. 과량 투여의 경우, 출혈 합병증 또는 기타 부작용이 있는지 환자를 주의깊게 관찰한다(*5. 일반적주의*항 참고). 제한적인 흡수 때문에 평균 혈장 농도에 있어서 더 이상의 증가가 없는 천정효과는 50 mg 또는 그 이상의 치료용량을 상회하는 용량에서 기대된다. 과량투여된 리바록사반의 흡수를 감소시키기 위해 아용탄의 사용을 고려할 수 있다. 혈장결합률이 높기 때문에 이 약은 투석이 가능할 것으로 예상되지 않는다.

11. 운전 및 기계 작동에 미치는 영향

운전 및 기계 작동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구는 수행된 바 없다.

수술 후 실신, 졸음 등이 보고된 적이 있으므로, 운전 및 기계 작동에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 이상반응을 경험한 환자는 운전이나 기계 작동을 하지 말아야 한다.

12. 임상시험 정보

1) 스텐트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자 무작위배정, 라벨 공개, 다기관 임상시험(PIONEER AF-PCI)이 2,124명의 스텐트 시술의 PCI를 받은 비판막성 심방세동 피험자를 대상으로 2가지 리바록사반 치료군과 비타민K 길항제 투여군을 비교하기 위해 수행되었다. 대상자들은 무작위로 배정 되었고 총 12개월의 투여를 받았다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자는 포함되지 않았다.

그림1은 리바록사반 15mg 1일 1회(크레아티닌 청소율 30-49mg/min 환자의 경우 10mg) + P2Y12 억제제(클로피도그렐 75 mg[또는 대체 P2Y12 억제제])를 1일 1회 투여하였다. 그림2는 리바록사반 2.5mg 1일 2회 + DAPT(dual antiplatelet therapy 에, 클로피도그렐 75 mg[또는 대체 P2Y12 억제제] + 저용량 아스피린)를 미리 정해진 1, 6 또는 12개월 동안 투여하고 이어서 리바록사반 15mg(크레아티닌 청소율 30- 49mg/min 환자의 경우 10mg) 1일 1회 + 저용량 아스피린을 투여하였다. 그림3은 비타민K 길항제 + DAPT를 미리 정해진 1, 6 또는 12개월 동안 투여하고 이어서 비타민K 길항제 + 저용량 아스피린을 투여하였다.

1) 안전성 평가변수는 임상적으로 유의한 출혈이며 그림1, 그림2 및 그림3에 각각 109(15.7%), 117 (16.6%), 167(24.0%)건 발생하였다. (각각 HR 0.59; 95% CI 0.47-0.76; p<0.001, HR 0.63; 95% CI 0.50-0.80; p<0.001). 2차 평가변수는 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중)이며 그림1, 그림2 및 그림3에 각각 41(5.9%), 36(5.1%), 36(5.2%)건 발현하였다. 스텐트 시술의 PCI를 받은 환자에서 리바록사반 투여군인 그림1 및 그림2는 비타민K 길항제 투여군인 그림3과 비교하여, 임상적으로 유의성 있게 출혈의 감소를 나타내었다.

PIONEER AF-PCI 임상시험의 1차 목표는 안전성 평가이며, 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다.

2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
EINSTEIN CHOICE에서 6-12개월의 항응고 치료를 완료한 증상이 있는 심재성 정맥혈전증(Deep Vein Thrombosis, DVT) 그리고/또는 폐색전증(Pulmonary Embolism, PE) 환자 3,396명을 대상으로 치명적인 PE 또는 비치명적인 증상이 있는 DVT 또는 PE의 위험 감소에 대해 연구되었다. 지속적으로 치료범위 내에서 용량 조절된 항응고제 치료에 대한 적응증이 있는 환자는 제외되었다. 치료기간은 개별 무작위배열에 따라 12개월(중앙값 : 351일)까지였다. 자혈토 20mg 1일 1회 투여 및 자혈토 10mg 1일 1회 투여를 아스피린 100mg 1일 1회 투여와 비교하였다.

1차 유효성 평가 변수는 증상이 있는 재발성 VTE로, 재발성 DVT 또는 치명적 또는 비 치명적 PE로 구성된 복합변수였다. 2 차 유효성 평가 변수는 1 차 유효성 평가변수, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 또는 비-중추신경계 전신 색전증으로 구성된 복합 변수였다.

EINSTEIN CHOICE연구에서 자혈토 20mg과 10mg은 모두 1 차 유효성 평가 변수에서 아스피린 100mg보다 우월하였다. 2차 유효성 평가변수는 아스피린 100mg 대비 자혈토 20mg 또는 10mg에서 유의하게 감소했다.

1차 안전성 평가변수 (주요 출혈 사건)에서 자혈토 20 mg 및 10 mg 1 일 1 회 투여는 아스피린 100mg 1일 1 회 투여와 유사하였다. 2 차 안전성 평가변수 (14 일 초과 치료 중단과 관련된 비주요 출혈)는 자혈토 20mg 또는 10mg과 아스피린 100mg을 비교 시 유사했다.

EINSTEIN CHOICE의 순 임상적 이익성 분석(net clinical benefit, 일차 유효성 평가변수 + 주요 출혈 사건) 분석에서 아스피린 100 mg 1일 1회와 비교시, 자혈토 20 mg 1 일 1 회 투여의 위험비(HR)는 0.44 (95% CI 0.27 - 0.71, p = 0.0009). 자혈토 10 mg 1 일 1 회 투여의 위험비(HR)는 0.32 (95 % CI 0.18 - 0.55, p <0.0001)로 보고되었다.

<표2> EINSTEIN CHOICE의 안전성 및 유효성 결과

연구집단	3,396명에서의 정맥혈전색전증의 지속적인 재발 위험감소		
치료용량 [사분위수 범위]	자혈토 20mg 1일1회 (N=1,107)	자혈토10mg 1일1회 (N=1,127)	아스피린100mg 1일1회 (N=1,131)
치료기간 중앙값	349[189-362]일	353[190-362]일	350[186-362]일
증상이 있는 재발성 VTE	17 (1.5%)	13 (1.2%)	50 (4.4%)
-증상이 있는 재발성 PE	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
-증상이 있는 재발성 DVT	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
-치명적 PE/PE를 제외할 수 없는 사망	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
증상이 있는 재발성 VTE, 심근경색, 뇌졸중, 비-중추신경계 전신 색전증	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
주요 출혈사건	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
임상적으로 관련있는 비-주요 출혈	30 (2.7%)	22 (2.05%)	20 (1.8%)
증상이 있는 재발성 VTE 또는 주요 출혈사건	23 (2.1%)	17 (1.5%)	53 (4.7%)

13. 기타

안전성약리시험, 단회투여독성시험, 광독성시험, 유전독성시험에 근거하여 볼 때, 인체에 대한 특별한 위험성은 보고되지 않았다. 반복투여독성시험결과, 리바록사반의 과도한 약리작용으로 인한 영향이 관찰되었다. 랫드에서, IgG 와 IgA 의 혈장수준이 임상적으로 의미있는 노출수준까지 증가되었다. 또한 동물시험 결과, 리바록사반의 약리작용 기전과 관련된 생식독성(예, 출혈성 합병증)이 관찰되었다. 임상적으로 관련성이 높은 혈장 농도에서 배태자 독성(착상 후 소실, 지연된/진전된 골화, 간장의 여러 색깔의 반점), 일반적인 기형 발생 증가, 태반의 변화 등이 관찰되었다. 또한 랫드의 출생 전 · 후 시험결과 어미에서 독성이 관찰된 용량에서 새끼의 생존 감소가 관찰되었다.

저장방법
기밀용기, 실온 (1-30°C) 보관
포장단위

자혈토정 10mg : 30정

자혈토정 15mg/20mg : 28정, 30정, 100정

▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과 되었거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

▶ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 https://www.bayer.co.kr 이나 (02)829-6600에서 확인할 수 있습니다.

▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

▶ 의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원에 할 수 있습니다.

신청방법 : 1644-6223, 14-3330 / karp.drugsafe.or.kr

신청대상 : 의약품 부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족

보상범위 : 사망일시보상금, 장례비, 장애일시보상금, 진료비

제조의뢰자 및 제조자: Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, 독일

2차 포장(선택적): Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up’n Nien Esch 14, 48268 Greven, 독일

제조자: Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l, Via delle Groane, 126 I-20024 Garbagnate Milanese (MI), 이탈리아

수입판매자: 바이엘코리아(주), 서울시 영등포구 여의대로 108 파크원 타워2 (24층)

Bayer