615045-1-1

전문의약품

333

## 경구용 혈액응고억제제

# 한화리바록사반 정 2.5밀리그램

(리바록사반)

**[원료약품 및 그 분량]** 1정 중
· 유효성분 : 리바록사반(미분화)(별규) ········································ 2.5mg
· 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
· 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 히프로멜로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 85F22093 노란색

**[성 상]** 밝은 노란색의 원형 필름코팅정

**[효능 · 효과]**

1. 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
2. 허혈성 사건의 발생 위험성이 높은 관상동맥질환 또는 증상이 있는 말초동맥질환 성인 환자에서 아스피린과 병용하여 죽상동맥혈전성 사건(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관계 이상으로 인한 사망)의 위험 감소

**[용법 · 용량]**

이 약은 식사와 관계없이 투여한다.

1. 성인

1) 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75~100mg 또는 1일 아스피린 75~100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 최소 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥증후군을 경험한 환자는 심혈관계 증상의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유익할 수 있다. 급성관상동맥증후군의 사건이 안정화된 이후(혈관재형성 포함) 가능한 빠른 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 작해야만 한다. 빠르면 입원 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작해야 한다.

2) 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD)
이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이며, 아스피린 1일 1회 75~100mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 이 약의 투여 지속기간은 개별 환자의 상태를 정기적으로 평가하여 결정하여야 하며, 혈전성 사건 대비 출혈의 위험성을 고려하여야 한다. 이 약 투여 중, 급성 혈전성 사건이 발생하거나 혈관 시술을 받은 환자 그리고 이중 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자는 항혈소판 요법 및 혈전성 사건 또는 혈관시술의 종류에 따라 이 약 2.5mg 1일 2회 투여 지속여부를 평가해야 한다. 이 약과 아스피린 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성관상동맥증후군 환자에서만 연구되었다. 관상동맥질환 또는 말초동맥질환 환자에서 이중 항혈소판 요법과 이 약의 병용투여는 연구되지 않았다.

3) 이 약의 복용을 잊었을 경우
만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 예정된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

2. 약물의 전환

1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.

2) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환
이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야 한다. 이 약은 INR 상승에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0 이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야 한다. 전환 후 첫 2일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 검사에 따른 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 한다. 반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를 해서는 안 된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있다.

3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환
비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제제(예, 저분자량헤파린)의 투여시간으로부터 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제제(예, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.

4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.

3. 신장애 환자

크레아티닌 청소율 50~80 mL/min인 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

1) 심장표지자 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.

4. 간장애 환자

이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.

**5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.**

**[사용상의 주의사항]**

1. 경고

1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여한다.
2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단한다( '10. 과량투여시의 처치' 항 참고). 이 약의 치료시 정기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출정보가 임상적 결정(예, 과량투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임상적으로 유의한 출혈 환자(예, 두개내 출혈, 위장관 출혈)
3) 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
4) 임부 및 수유부
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 최근의 위장관 궤양 병력
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 척수내 또는 뇌내 혈관이상
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
7) 다른 항응고제의 병용치료: 비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patent central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
8) 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할것

1) 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중등도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여하도록 한다.
2) 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
② 잘 조절되지 않는 중증의 동맥성 고혈압
③ 활동 궤양성 위장관 질환
④ 혈관성 망막병증
⑤ 기관지확장증이나 폐출혈 병력
3) 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
4) 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 환자에서의 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

1) 이 약에 대한 안전성은 아래 표와 같이 53, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상을 통해 평가되었다. 전체 자렐토 3상 임상에서의 환자수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.

| 적응증 | 환자수* | 1일 투여용량 | 최대투여기간 |
|---|---|---|---|
| 슬관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방 | 6,097명 | 10 mg | 39 일 |
| 의학적으로 아픈 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 | 3,997명 | 10 mg | 39 일 |
| 심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소 | 6,790명 | 1-21일째: 30 mg<br>22일째부터: 20 mg<br>최소 6개월 투여 후: 10 mg 또는 20 mg | 21 개월 |
| 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 | 7,750명 | 20 mg | 41 개월 |
| 급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자 에서 죽상동맥혈전성 사건의 발생률 감소 | 10,225명 | 5 mg 또는 10 mg 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘과 병용 투여 | 31 개월 |
| 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환 (PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 죽상동맥혈전성 사건의 위험 감소 | 18,244명 | 아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여 | 47 개월 |

* 적어도 한번 이상 리바록사반을 투여받은 환자

2) 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재출혈이나 현성출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈 위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중인 환자군에서 증가할 것이다. 그 징후, 증상 및 정도(치명적인 결과를 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 허약함, 창백함, 어지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설명되지 않는 쇼크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로써 때때로 흉통 또는 협심증과 같은 심장허혈성 증상이 관찰되었다.관류 저하로 인한 구획증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.

3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내진다. 빈도는 "매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥ 1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 이고 < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 이고 < 1/1,000)"으로 정의된다.

표1. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

| 분류 | 흔함 | 흔하지 않음 | 드뭄 |
|---|---|---|---|
| 혈액 및 림프계 | 빈혈 (임상검사치 포함) | 혈소판증가증<br>(혈소판 수 증가 포함)[A] | |
| 심장계 | | 빈맥 | |
| 안구 | 안구 출혈 (결막 출혈 포함) | | |
| 위장관계 | 치은출혈<br>위장관계 출혈 (직장출혈 포함)<br>위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비[A] ,설사, 구토[A] | 구강 건조 | |
| 일반적인 증상 및 투여부위 | 발열[A]<br>말초 부종<br>전신적인 힘과 에너지 감소 (피로, 무력증 포함) | 불편감 (권태감 포함) | 국소 부종[A] |
| 간담도계 | | 간장애 | 황달 |
| 면역계 | | 알레르기성 반응<br>알레르기성 피부염 | |
| 손상, 중독 및 치료합병증 | 치료 후 출혈<br>(수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상 | 상처부위 분비물[A] | 혈관<br>가성동맥류[C] |
| 실험실적 검사치 | 트랜스아미나제 증가 | 혈중 빌리루빈 증가,<br>알칼리성 포스파타제 증가[A]<br>LDH 증가[A]<br>리파아제 증가[A]<br>아밀라제 증가[A]<br>전이효소(GGT) 증가[A] | 빌리루빈 포합체 증가 (ALT 증가 여부에 관계 없이) |
| 근골격계 및 결합조직 | 사지 통증[A] | 출혈성 관절증 | 근육출혈 |
| 신경계 | 어지러움, 두통 | 뇌 및 두개 내 출혈, 실신 | |
| 신장 및 비뇨기계 | 비뇨생식기계 출혈 (혈뇨, 월경과다[B] 포함)<br>신장애 (혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함)[A] | | |
| 호흡계 | 비출혈<br>객혈 | | |
| 피부 및 피하조직 | 가려움 (흔하지 않게 전신성 소양증 포함)<br>발진<br>반상출혈<br>피부 및 피하 출혈 | 두드러기 | |
| 혈관계 | 저혈압<br>혈종 | | |

A: 하지의 주요 정형외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨
B: 55세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.
C: 경피중재술 이후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.

4) 국외 시판후 조사
다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
면역계 : 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
간담도계 : 담즙정체, 간염(간세포손상 포함)
혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 무과립구증
피부 및 피하조직 : 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해, 호산구증 및 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)

5) 국내 시판 후 조사 결과
① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007명, 총 126건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 10건)로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관절통, 발열, 상세불명의출혈, 수술후혈종, 심근경색증, 출혈성십이지장궤양, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 0.13%(4/3,007명, 총 7건)로 발열, 빈혈, 상세불명의출혈, 수술후혈종, 출혈성십이지장궤양, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 18건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 4건), 관절탈구, 관절통, 녹농균상처감염, 비인두염, 심근경색증, 심근병증, 심장효소증가, 얼굴홍조, 울혈성심부전, 요로감염, 위막성대장염, 천식, 폐부종, 흉막삼출 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(2/3,007명, 총 2건)로 심부정맥혈전증, 얼굴홍조 각 0.03%(1/3,007명, 1건)가 보고되었다.
② 재심사 이상사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 대사 및 영양계: 당뇨병
· 심장계: 심방세동, 심부전, 심장정지
· 혈관계: 뇌경색
· 호흡기계: 가래질환, 천식, 후두염
· 소화기계: 연하곤란, 장운동장애
· 근골격계: 골절, 관절염, 관절병증, 횡문근융해
· 비뇨생식기계: 요로감염, 배뇨질환, 신결석, 방광암종, 전립선과형성
· 전신 및 투여 부위 이상: 독감유사증후, 약물과민반응, 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

1) 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 미만)는 리바록사반의 혈중 농도가 유의적으로 상승(평균 1.6배) 하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
2) 임상시험에서 장기간 투여시 리바록사반 투여군은 비타민K 길항제 투여군에 비해 점막출혈(비출혈, 잇몸, 위장관, 비뇨생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿 검사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군( '3.신중투여' 항 참고)에서 출혈의 증후 및 증상과 빈혈에 대해 주의깊게 모니터해야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.
3) 이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타난다면, 다음번 복용을 늦추거나 적절히 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5 ~ 13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 심각도와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예. 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 지혈, 체액대체 및 혈역학적 보조, 혈액제품 (관련 빈혈 또는 응고증에 따라 농축적혈구 또는 신선 동결 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 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 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상경험만 있다. 프로타민황산염과 비타민 K는 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트라넥사민산을 사용한 제한적 경험이 있으며, 아미노카프론산 및 아프로티닌을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데스모프레신을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.
4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg미만인 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다.
5) 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성 · 유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 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 유치 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 모니터해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 치료를 받거나 받을 환자에게 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 효과가 충분히 낮아진 정확한 시점은 알 수 없다.
① 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막외 카테타를 제거한다. 카테타를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 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 2배 이상(예를 들어 성인환자의 경우 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 26시간)이 경과된 이후에 경막외 카테타를 제거한다. 카테타를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
③ 2.5mg: 이 약 2.5mg은 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이 없다. 이 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야 한다.
7) 궤양성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
8) 침습시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24시간 전에 2.5mg은 적어도 12시간 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 위급성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침습시술 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. 자렐토와 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 혈전색전증 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.
13) 심율동전환(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 심율동전환 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에 대하여, 심율동전환 이전에 이 약을 처방한대로 복용하였는지 확인 해야만 한다. 치료 시작시기와 기간을 결정할 때, 심율동전환을 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/독성표피괴사용해를 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 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 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 이 약의 투여를 피해야 한다.
19) 항인지질항체증후군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 루푸스항응고인자, 항카디오리핀 항체 및 항 베타2당단백1형항체 모두에 양성인 환자에게 DOACs을 이용한 치료는, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아졸계 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바록사반의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아졸계 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, 1일 1회) 또는 리토나비르(600 mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바록사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 Cmax는 각각 1.7배 및 1.6배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아졸계 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바록사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있으며 간 및 신장의 청소율 감소를 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.
② 클래리트로마이신
CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 클래리트로마이신(500 mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증가시켰다. 클래리트로마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.
③ 에리트로마이신
CYP3A4와 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 에리트로마이신(500 mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트로마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.
④ 플루코나졸
CYP3A4에 대해 중등도의 저해효과를 같는 플루코나졸(400 mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 Cmax를 1.3배 증가시켰다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.

2) CYP3A4 유도제
이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신의 병용투여시 평균 AUC가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바록사반과 다른 강력한 CYP 3A4 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, 1일 1회)과 에녹사파린(40 mg, 1일 1회) 병용투여시 응고시험(PT, aPTT)에 대한 부가적인 효과없이 항응고인자 Xa의 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 mg과 나프록센 500 mg을 병용투여시, 임상적으로 유의한 출혈시간 지연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 좀더 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있다. 리바록사반과 아세틸살리실산 500 mg과 병용투여시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 클로피도그렐(초회용량 300 mg 투여 후, 75 mg 유지용량)과 이 약 15 mg과의 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(12까지 증가된 INR값이 관찰될 수 있음)보다 더 증가된 반면, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 내인적 트롬빈 잠재성에의 영향은 가산적이었다. 약물을 바꾸는 동안 이 약의 약력학적 효과를 평가하고자 하는 경우, 항응고인자 Xa 활성, PiCT, Hep test가 와파린에 의해 영향을 받지 않았으므로 이러한 검사들이 사용될 수 있다. 와파린을 중단한 후 4일째부터 모든 검사(PT, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 ETP)는 이 약만의 영향을 받았다. 약물을 바꾸는 동안 와파린의 약력학적 효과를 평가하고자 하면, 이전의 리바록사반 복용 24시간 후의 시점이 INR 검사의 리바록사반에 의한 영향이 최소화되는 시점이므로 INR 평가는 리바록사반의 Ctrough(리바록사반 복용 24시간 후)에서 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) 수송계가 포함된 신장분비로 소실된다. 리바록사반과 미다졸람(CYP3A4의 기질), 디곡신(P-gp의 기질), 아토르바스타틴(CYP3A4와 P-gp의 기질)과 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 CYP3A4와 같은 주요 CYP isoform을 저해하거나 유도하지 않는다.

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

7. 임부 및 수유부에 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.

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 소아 및 청소년에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처치

출혈성 합병증 또는 다른 이상반응없이 600 mg까지 과량투여된 경우가 드물게 보고되었다. 제한적인 흡수 때문에 평균 혈장 농도에 있어서 더 이상의 증가가 없는 천정효과는 50 mg 또는 그 이상의 치료용량을 상회하는 용량에서 기대된다. 이 약의 약력학적 효과에 길항하는 특정 해독제는 없다. 과량투여된 리바록사반의 흡수를 감소시키기 위해 약용탄의 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 배정되었고 총 12개월의 투여를 받았다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자는 포함되지 않았다. 그룹1은 리바록사반 15 mg 1일 1회(크레아티닌 청소율 30-49 mg/min 환자의 경우 10 mg) + P2Y12 억제제(클로피도그렐 75 mg[또는 대체 P2Y12 억제제])를 1일 1회 투여하였다. 그룹2는 리바록사반 2.5 mg 1일 2회 + DAPT(dual antiplatelet therapy 예, 클로피도그렐 75 mg[또는 대체 P2Y12 억제제] + 저용량 아스피린)를 미리 정해진 1, 6 또는 12개월 동안 투여하고 이어서 리바록사반 15 mg(크레아티닌 청소율 30-4 9mg/min 환자의 경우 10 mg) 1일 1회 + 저용량 아스피린을 투여하였다. 그룹3은 비타민K 길항제 + DAPT를 미리 정해진 1, 6 또는 12개월 동안 투여하고 이어서 비타민K 길항제 + 저용량 아스피린을 투여하였다. 1차 안전성 평가변수는 임상적으로 유의한 출혈이며 그룹1, 그룹2 및 그룹3에 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 심혈관계이상반응(심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중)이며 그룹1, 그룹2 및 그룹3에 각각 41(5.9%), 36(5.1%), 36(5.2%)건 발현하였다. 스텐트 시술의 PCI를 받은 환자에서 리바록사반 투여군인 그룹1 및 그룹2는 비타민K 길항제 투여군인 그룹3과 비교하여, 임상적으로 유의성 있게 출혈의 감소를 나타내었다. PIONEER AF-PCI 임상시험의 1차 목표는 안전성 평가이며, 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다.

2) 3상 임상시험 COMPASS (27,395명, 남성 78.0%, 여성 22.0%)에서 허혈성 사건의 발생 위험성이 높은 관상동맥질환 또는 증상이 있는 말초동맥질환 환자를 대상으로 뇌졸중, 심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색으로 구성된 복합 평가변수의 예방에 대한 자렐토의 유효성 및 안전성을 확인하였다. 본 연구의 추적관찰 기간은 최대 3.9년까지였고, 중앙값은 23개월이었다. 프로톤 펌프 억제제의 지속적인 치료가 필요없는 환자들은 판토프라졸 또는 위약 투여군에 무작위 배정되었다. 이후 자렐토 2.5mg 1일 2회/아스피린 100mg 1일 1회, 자렐토 5mg 1일 2회, 아스피린 100mg 1일 1회 투여군에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다. 관상동맥질환 환자들은 다중혈관 질환 및/또는 심근경색 병력을 가지고 있었다. 65세 미만의 환자에게는 적어도 2개 이상의 혈관상(vascular beds)에 죽상동맥경화증 또는 2개 이상의 추가적인 심혈관계 위험요인이 요구되었다. 말초동맥질환 환자들은 기존에 우회술(bypass surgery) 또는 경피경관 혈관성형술(percutaneous transluminal angioplasty) 등의 중재술을 받거나, 동맥혈관질환으로 인한 하지 또는 족부가 절단되거나, 0.90 미만의 발목-상완 혈압지수 및/또는 유의한 말초동맥 협착증과 함께 간헐적 파행(intermittent claudication)이 있거나, 경동맥 혈관재개통술을 받았거나, 50% 이상의 무증후성 경동맥 협착증이 있었다. 이중 항혈소판 요법, 아스피린이 아닌 기타 항혈소판제 또는 경구용 항응고 요법 대상 환자, 출혈위험성이 높은 환자, 좌심실 박출률이 30% 미만이거나 NYHA (New York Heart Association) class III 또는 IV에 해당하는 심부전 환자, 1개월 이내 허혈성, 비열공성 뇌졸중 발생 환자이거나 출혈성 또는 열공성 뇌졸중 병력 환자 등은 제외되었다. 자렐토 2.5 mg 1일 2회와 아스피린 100mg 1일 1회 병용투여는 뇌졸중, 심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색으로 구성된 1차 복합 평가변수에 대한 위험 감소에 있어 아스피린 100mg 대비 우월하였다(표 1 및 그림 1 참조). 아스피린 100mg을 투여 받은 환자 대비 자렐토 2.5 mg 1일 2회와 아스피린 100 mg 1일 1회를 병용 투여받은 환자에서 1차 안전성 평가변수(수정된 ISTH 정의에 따른 주요 출혈)가 유의하게 증가하였다(표 2 참조). 아스피린 100mg을 투여 받은 환자 대비 자렐토 2.5 mg 1일 2회와 아스피린 100 mg 1일 1회를 병용 투여받은 환자에서 1차 안전성 평가변수(수정된 ISTH 정의에 따른 주요 출혈)가 유의하게 증가하였다(표 2 참조). 그러나 치명적 출혈, 주요 장기로의 비치명적 출혈 및 두개내 출혈의 발생률에는 유의한 차이가 없었다. 순 임상적 이익에 대해 사전에 정의된 복합 평가변수(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중, 치명적 또는 증상이 있는 주요 장기 출혈)는 감소했다(표 1 참조). 전반적인 유효성 및 안전성 결과는 관상동맥질환, 말초동맥질환 및 관상동맥질환과 말초동맥질환을 모두 보유한 환자에서 일관되게 나타났다.

표 1. 3상 임상시험 COMPASS 유효성 결과

| 연구집단 | 관상동맥질환/말초동맥질환 환자[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 치료용량 | 자렐토2.5 mg 1일 2회 및 아스피린100 mg 1일 1회 병용투여, (N=9152) | | 아스피린 100 mg 1일 1회 (N=9126) | | | |
| | 사건을 경험한 환자 수 | KM % | 사건을 경험한 환자 수 | KM % | 위험비 (95 % CI) | p-값[b] |
| 뇌졸중, 심근경색 또는 심혈관계 이상으로 인한 사망 | 379 (4.1%) | 5.20% | 496 (5.4%) | 7.17% | 0.76 (0.66; 0.86) | p = 0.00004* |
| -뇌졸중 | 83 (0.9%) | 1.17% | 142 (1.6%) | 2.23% | 0.58 (0.44; 0.76) | p = 0.00006 |
| -심혈관계 이상으로 인한 사망 | 160 (1.7%) | 2.19% | 203 (2.2%) | 2.88% | 0.78 (0.64; 0.96) | p = 0.02053 |
| -심근경색 | 178(1.9%) | 2.46% | 205 (2.2%) | 2.94% | 0.86 (0.70; 1.05) | p = 0.14458 |
| 모든 원인에 의한 사망 | 313 (3.4%) | 4.50% | 378 (4.1%) | 5.57% | 0.82 (0.71; 0.96) | |
| 급성사지허혈 | 22 (0.2%) | 0.27% | 40 (0.4%) | 0.60% | 0.55 (0.32; 0.92) | |

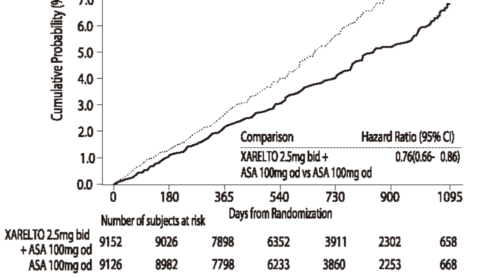
[a] ITT(intention-to-treat) 분석 세트, 1차 분석
[b] vs. 아스피린 100 mg; 로그순위 p-값(Log-Rank p-value)
* 1차 유효성 결과에 대한 감소는 통계적으로 유의하였다.
CI: 신뢰구간(confidence interval); KM %: 900일 후 산출한 누적발생위험도 (cumulative incidence risk)의 Kaplan-Meier 추정치

표 2. 3상 임상시험 COMPASS 안전성 결과

| 연구집단 | 관상동맥질환/말초동맥질환 환자[a] | | |
|---|---|---|---|
| 치료용량 | 자렐토2.5 mg 1일 1회 및 아스피린100 mg 1일2회 병용투여, N=9152 n (Cum. risk %) | 아스피린 100 mg 1일 1회, N=9126 n (Cum.risk %) | 위험비 (95 % 신뢰구간) p-값[b] |
| 수정된 ISTH 정의에 따른 주요출혈 | 288 (3.9%) | 170 (2.5%) | 1.70 (1.40;2.05)<br>p <0.00001 |
| 출혈 | 15 (0.2%) | 10 (0.2%) | 1.49 (0.67;3.33)<br>p = 0.32164 |
| 주요 장기에서의 증상이 있는 출혈 (비치명적) | 63 (0.9%) | 49 (0.7%) | 1.28 (0.88;1.86)<br>p = 0.19679 |
| 재수술을 요하는 수술부위로의 출혈 (비치명적, 비주요장기) | 10 (0.1%) | 8 (0.1%) | 1.24 (0.49;3.14)<br>p = 0.65119 |
| 입원을 초래한 출혈 (비치명적, 비주요장기, 재수술로 이어지지 않음) | 208 (2.9%) | 109 (1.6%) | 1.91 (1.51;2.41)<br>p <0.00001 |
| 1일 이상 입원 | 172 (2.3%) | 90 (1.3%) | 1.91 (1.48;2.46)<br>p <0.00001 |
| 당일 퇴원 | 36 (0.5%) | 21 (0.3%) | 1.70 (0.99;2.92)<br>p = 0.04983 |
| 주요 위장관 출혈 | 140 (2.0%) | 65 (1.1%) | 2.15 (1.60;2.89)<br>p <0.00001 |
| 주요 두개내 출혈 | 28 (0.4%) | 24 (0.3%) | 1.16 (0.67;2.00)<br>p = 0.59858 |

[a] ITT(intention-to-treat) 분석 세트, 1차 분석
[b] vs. 아스피린 100 mg; 로그순위 p-값(Log-Rank p-value
Cum. Risk: 30개월 후 누적 발생 위험도 (Kaplan-Meier 추정치) ;
ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

그림 1. COMPASS 연구에서 1차 유효성 평가변수(뇌졸중, 심근경색, 심혈관계 이상으로 인한 사망)가 처음 발생할 때까지의 시간



bid: 1일 2회; od: 1일 1회; CI: 신뢰구간

13. 의약품동등성시험 정보[주1]

가. 시험약 자렐큐정2.5밀리그램(리바록사반)[한림제약㈜]과 대조약 자렐토정2.5밀리그램(리바록사반)[바이엘코리아(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 29명의 혈중 리바록사반을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | AUC$_{0-36hr}$ (ng · hr/mL) | C$_{max}$ (ng/mL) | T$_{max}$(hr) | t$_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 자렐토정2.5밀리그램 (리바록사반) (바이엘코리아(주)) | 435.1±113.6 | 72.08±15.39 | 1.50 (0.50~4.00) | 4.83±0.88 |
| 시험약 | 자렐큐정2.5밀리그램 (리바록사반) (한림제약(주)) | 431.2±110.3 | 70.48±18.61 | 2.00 (0.50~4.00) | 4.91±0.79 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.9317~1.0441 | log 0.8749~1.0507 | - | - |

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$ ; 평균값±표준편차, T$_{max}$ ; 중앙값(범위), n=29)
AUC$_t$ : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$ : 최고혈중농도 T$_{max}$ : 최고혈중농도 도달시간 t$_{1/2}$ : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[주1] 이 약은 한림제약(주) 자렐큐정2.5밀리그램(리바록사반)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 한림제약(주)에 위탁 제조하였음.

14.기타

안전성약리시험, 단회투여독성시험, 광독성시험, 유전독성시험에 근거하여 볼 때, 인체에 대한 특별한 위험성은 보고되지 않았다. 반복투여독성시험결과, 리바록사반의 과도한 약리작용으로 인한 영향이 관찰되었다. 랫드에서, IgG와 IgA의 혈장수준이 임상적으로 의미있는 노출수준까지 증가되었다. 또한 동물시험 결과, 리바록사반의 약리작용 기전과 관련된 생식독성(예, 출혈성 합병증)이 관찰되었다. 임상적으로 관련성이 높은 혈장농도에서 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℃) 보관

**[포장단위]** 30정/상자(10정/PTPX3), 100정/상자(10정/PTPX10)

※ 본 제품을 투여하기 전에 사용설명서를 주의깊게 읽어야 하며, 사용설명서는 본 제품과 함께 보관하십시오.
※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 제품에 대한 의문사항 및 본 사용설명서의 최종작성일자(2022년 03월 10일) 이후 변경된 내용은 한화제약 홈페이지 (www.hwpharm.com) 또는 한화제약 학술팀(Tel : 02-959-3679)으로 문의하시기 바랍니다.
※ 의약품 정보는 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (1644-6223), 부작용 피해구제 전용상담(14-3330)

P32993-00

제조의뢰자
한화제약
강원도 춘천시 남면 약암길 109

제조자
한림제약(주)
경기도 용인시 처인구 영문로 2-27