

<M01>

경구용 혈액응고억제제

(전문의학용)

자바록사정 2.5밀리그램 (리바록사빈)

【혈액약물 및 그 분류】 1형(82.5밀리그램) 중
*유효성분: 리바록사빈(리바록사발린)
*참가제(부속유효성분): 유당수화물C, 유유
*1차 첨가제: 다발성셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 히드로콜로이드, 크로스카셀록소스 나트륨, 스테아르산마그네슘, 옥사드라이이 85F22093 나트색

【성상】 밝은 노란색의 원형 필름코팅제

【효능·효과】

1. 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과 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】

1. 성인

1) 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과 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 중증의 위험이 지속되므로 투여 기간의 연장이 유익할 수 있다.
급성관상동맥증후군의 사건이 인정되면 비활성화제(포함) 가능한 빠른 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야만 한다. 하루에 한번 투여 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작해야 한다.

2) 심근 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, 심혈관계 사건 대비 출혈의 위험성을 고려하여야 한다.
이 약 투여 중, 급성 혈전성 사건이 발생하거나 혈관 시술을 받은 환자 그리고 이중 항 혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자는 항혈소판 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 연구되었으며, 관상동맥질환 또는 말초동맥질환 환자에서 이중 항 혈소판 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 복용해야 한다. 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 가짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고효율을 측정하기에 적합하지 않므로 사용되어서는 안 된다.

2) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환

이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부정확한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항 응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야 한다. 이 약은 INR 상에서 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR 2.20 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 길 항제용 용량을 투여해야 한다.

이 약과 이 약 비타민 K 길항제를 같이 투여하고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과되면 때까지 INR 검사를 해야 한다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간 지난 후에는 INR 검사를 하지 마라.

3) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환

이 약을 용응고제를 투여하고 있는 환자에서는 다음 예정된 비경구제에, 저부작용해 파이프의 투여시간으로부터 0~24시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제에, 적어도 비부화해파린을 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

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

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

4. 간장애 환자

이 약은 항응고효과와 관련한 간질환 환자의 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 환자에서 혈액응고는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.

5. 정제를 실표지 않은 환자의 경우,

사용 직전에 이 약을 투수여 풀 또는 새와소스와 같은 용액과 섞어서 경구로 투약할 수 있 다. 또한 이 약을 투수여 위장관 투수를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장관 투수로 투약하기 전에 투약기 제대로 위치하고 있지 확인해야 하고, 투수를 풀로 세정한 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 정기적으로 출혈의 모니터링이 필요하다는 있다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출증보가 임상적 경계(예, 과량투여 및 응고수술)에 도움이 되는 경우 **anti-Factor Xa 활성 분석**이 유용할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임상적으로 유의한 출혈 환자(예, 과다내출, 위장관 출혈)
3) 혈혈응고장애와 관련한 간질환 환자라 Child Pugh B 및 C 중의 임상성으로 미지인 것
4) 심혈관 질환과 관련된 간질환 환자
5) 임부 및 수유부

1) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당불내증소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
2) 다음과 같이 질환으로 인하여 혈응성 위험성이 증가된 환자
① 최근의 위장관 궤양 병력
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 척수내 또는 뇌내 혈관 이상
④ 최근의 뇌, 척수 또는 안구 수술 병력
⑤ 최근의 뇌 또는 척수 손상
⑥ 신장질환류가 있거나 의심되는 경우
⑦ 동정맥기형(arteriovenous malformations)
⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
⑨ 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasia)이 있는 환자
3) 다른 항응고제(비활성제: 비활성 제1인(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤 파린(enoxaparin, calteparin), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제 (warfarin, apixaban, dabigatran 등) 또는 다른 항응고제와 병용투여 하는 경우, 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비활성 제1인(UFH)을 개장 중인 혈액 또는 동맥 카테터 (intracat central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함

8) 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서 의 항혈소판제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

1) 신장애 환자(크레이티닌 청소율 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중증도의 신장애 CYP3A4 억제제와 있는 약물을 병용투여할 경우, 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 다른과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 만성적으로 후천성 출혈성 질환
② 신장 질환이 없는 중증의 동맥성 고혈압
③ 혈동 제정성 유장인 질환
④ 혈관성 질환증(예, 뇌졸중 병력
⑤ 기괴한 신장증(예, 신소스염증(NSADs)) 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 비소판 제제로는 억제제(SSR) 및 세로토닌 노세인(트립판 제제로 억제제(SNRs)와 같이 지질 작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자

4) 신장애 환자(크레이티닌 청소율 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중증도의 비소노이드성소염진통제(NSADs) 투여는 출혈 위험성(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 리바록사빈 3상 임상에서의 환자 수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.

	적응증	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
출혈량 또는 과다적 지혈을 받 은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방		8,097명	10 mg	39 일
의학적요로 인한 환자에서의 정맥 혈전색전증의 예방		3,997명	10 mg	39 일
심장성 정맥혈전증 또는 폐색전증 의 치료 및 재발 위험 감소	11-21일째: 30 mg 22일째부터: 20 mg 최소 8개월 투여 후; 10 mg 또는 20 mg	6,790명		21 개월
비판약성 심방세동 환자에서 뇌졸 중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg		41 개월
급성관상동맥증후군(ACS)을 경험 한 환자에서 죽상동맥혈전성 사건 의 발생률 감소	5 mg 또는 10 mg 아스피린 과 의 병용 혹은 아스피린 및 클 로피도그렐 또는 티로로피딘과 병 용 투여	10,225명		31 개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에서 아스피 린과 병용 시 죽상동맥혈전성 사 건의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여		47 개월

* 다른 약제와 함께 아스피린사빈을 투여받은 환자

2) 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직 과 장기에서의 지체출혈이나 현성출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위

험은 특정 환자군, 즉, 조직되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치 는 병용투여 중인 환자군에서 증가하였다. 그 징후, 증상 및 정도(지혈적인 결과를 도하는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다.

출혈성 합병증은 허혈성, 항박맥, 어지러움, 두통 또는 심명되지 않는 부종, 출혈과 관련되고 설명되지 않는 소변에 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로서 때때로 통증 또는 협심 증과 같은 심장허혈성 증상이 관찰되었다.

반류, 치료로 인한 구획증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이유 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 나열되었다. 빈도는 '매우 흔하게(≥1/10), 흔하 게(≥1/100) 이고 (≥1/1,000), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 이고 (1/100), 드물게(≥ 1/10,000 이고 (1/1,000) 이하의 투여期間, 다른 잠재적 원인을 제외, 환자 모니터링을 실시해야 함. 표. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드름
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사치 포함)	혈소판증가증	혈소판 수 증가 포함
심장계	빈맥	빈맥	
인구	연구 출혈 (검역 출혈 포함)		
위장관계	자은출혈, 위장관계 출혈 (직장출혈 포함), 위장염, 복통, 소화불량, 구역, 변비*, 설사*, 구토*	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열*, 부종, 전신적인 원과 에너지 감소 (피 로, 무력증 포함)	불편감 (견대경 포함)	극소 부종*
간담도계		간장애	황달
면역계		알레르기성 반응	알레르기성 피부반응
순상, 증독 및 치료불량	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상 처후의 출혈 포함) 타박상	상처로의 분비물*	혈관 가성동맥류*
실용실적 검사치	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가, LDH 증가*, 리파아제 증가*, 아밀라제 증가*, 전이아민(GGT) 증가*	혈구빈빈 포함 증가 (ALT 증가 여 부에 관계없 이)
근골격계 및 결합조직	사지 통증*	출혈성 관절증	근육출혈
신장계	어지러움, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
신경 및 비노계	비특이적 신장애 (혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함)*		
순환계	비특이적 가열		
피부 및 피하조직	피부 발진 (흔하지 않게 전신성 소 양증 포함)	두드러기	
	발한성 출혈 및 피하 출혈		
혈관계	지혈불 능증		

A: 하지의 주요 정맥류와 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨.

B: 55세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.

C: 경미증상군 이후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.

4) 국외 시험용 조사

다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 비특이적 아나필락시스 소규모를 포함한 아나필락시스 반응
간담도계: 담즙정체 (간염(간세포손상 포함)
혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 무과립구증

피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨증후군/토кс피피도사형증, 호산구증 및 전신성홍을 동반한 약화반응(DRESS)
5) 국내 시험 용 조사 결과

① 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시험 용 조사 결과, 이 상장애의 중증도는 인과관계와 상관없이 1.34%(103/3,007명, 총 125건)로 보고되었다. 이 중 절반 이상사례의 발현율은 0.20%(63/3,007명, 10건)로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관절증, 발열, 상사불량(출혈, 수술후혈증, 심근경색증, 출혈성심아지정맥혈 혈관, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약의 인 과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 0.13%(4/3,007명, 총 7건)로 발열, 빈혈, 사지불량(신경통, 수술후혈증, 출혈성심아지정맥혈, 혈관, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)이 보고되었다.
② 재상사 이상사례 분석결과 결과
이 약에 대한 국내 재상사 이상사례 및 자발적 부작용 보고지위를 국내 시험 허가된 모든 의약품에 대해서 보고된 이상사례 보고지위의 재상사 종료시험에서 통방평가 한 결과, 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통방평가로 유의하 게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해임성 분과 다른 의약품사이에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

③ 재상사 이상사례 분석결과 결과
이 약에 대한 국내 재상사 이상사례 및 자발적 부작용 보고지위를 국내 시험 허가된 모든 의약품에 대해서 보고된 이상사례 보고지위의 재상사 종료시험에서 통방평가 한 결과, 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통방평가로 유의하 게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해임성 분과 다른 의약품사이에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
④ 이 약의 영향력: 심폐성
⑤ 신장애: 심방세동, 심부전, 심장정지
⑥ 발간계: 뇌경색
⑦ 호흡기계: 가래질환, 천식, 두루뎅
⑧ 소화기계: 언어난, 정공증장애
⑨ 근육계: 골골, 관절염, 관절염증, 흉근근경화
⑩ 비소생계: 요로감염, 배뇨장애, 신갈증, 방광염증, 전립선과형성
⑪ 전신 및 투여 부위 이상: 독감유사증후, 인플루엔자, 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

1) 중증의 신장애 환자(크레이티닌청소율 30 mL/min 미만)는 리바록사빈의 혈중 농도가 유의적으로 상승됨(약 1.6배) 하여 출혈 위험성이 높을 수 있다.
2) 임상시험에서 평가된 투여시 리바록사빈 투여받은 비타민 K 길항제 투여군에 비해 진 미출혈(비출혈, 잇몸, 위장관, 비뇨생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투 여시 적절한 임상적인 평가와 함께 해보코로빈(헤모포크트) 검사를 통해 출혈 여부를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자(경 13.3순투여할 것) 에서 출혈의 종류 및 중증상 빈혈에 대해 주의하게 모니터링이 한다. 원인이 불분명한 해보코로빈 또는 혈장의 저하가 있을 경우 출혈여부를 찾아야 한다.
3) 이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타났다면, 다음번 복용을 늦추거나, 적 절히 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5 ~ 13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대 한 환자는 신장도와 부위에 따라 개별화하여 한다. 골절의 약 및 (예, 중증의 심혈관 경증), 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 지혈, 제맥제 및 혈액학적 치료, 혈액 제품 (관련 빈혈 또는 골고름에 따라 농축혈액구 또는 신신 동결 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 혈액제제가 필요에 따라 사용될 수 있다.
4)의 방응으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Aclvate PCC, APC), 제2항 인자 VIIa)와 같은 특정한 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그 러나 현재에 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상 경험에 근거하여, 프로타민화산과 비타민 K는 리바록사빈의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트리파시딘산을 사용한 제한적 경험이 있으며, 이미 이 약을 투여받고 있는 환자에서 트리파시딘을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제(트리스도파시딘)를 사용한 경험이 이 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.

4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하는 급성관상동맥증 후군 환자 중 75마 이상의 고령자 또는 체중이 60kg 미만인 환자에서 이 약 투여시 주 의해야 한다.

5) 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행결함이 없으므로, 이러한 환자에서 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수 술을 포함한 외과에 관련된 골절 수술 환자에서 대한 다-중제 연구에서 임상적으로 제한 적이다.

6) 신장족(경미/약/적) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 세척할된 방혈을 막기 위해 항 혈전제제를 받은 경우, 경막의 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 장기적인 뇌내 출혈이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 투여 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약을 사용시 더 증가할 수 있다. 위상증 및 비부종 경막외 또는 요추천자 시에도 중 가할 수 있다. 신장 장애의 장후나 손상상태의 저점 또는 하단강, 방광 또는 장기는 정 에 의해 매우 주의가 나타되어야 하고, 이러한 증상(발진등의 즉각적인 진단과 치료)가 필요하다. 외과는 항응고 치료를 받거나 방을 환자에게 신장족 시술을 하기 전에 위험 성보다 유익성에 대해 고려해야 한다.

이 약 투여와 신장족(경미/약/적) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 정제적 출 혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 약동학적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 투여받은 것으로 추정되는 때에 수행하 는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에게 항응고 효과가 충분히 낮은 적절한 시 지점을 알 수 없다.

1) 10mg 및 10mg은 척추 투 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제 거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과될 때까지 다른 부위를 시작한다. 전자 중 이상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여해야 한다.

② 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장족(경미/약/적) 마취 또는 요추천자를 받은 환자 에서 임상적 양상과 주 경험에 있다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 척추 투 후 반감기의 최소 2배 이상을 넘도록 해야 신장외의 경우 최소 18시간, 고령 자의 경우 최소 26시간이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제 거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 전자 중 이상이 발 생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 한다.

③ 2.5mg: 이 약 2.5mg은 신장족(경미/약/적) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아 스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상시험 주 경험에 있다. 이 경우 최소한 응집 억제제에는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투여하 이 중지되어야 한다.

7) 제1상 위장관 질환을 가진 환자에서는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.

8) 지혈소수 또는 외과적 시술이 요구된다. 이 약 10, 15 및 20mg은 외사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24시간 전에 2.5mg을 중단해야 한다. 제1상 위 장관 질환, 혈소판응집억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있다(elective surgery) 항혈소판 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제에는 해당 첨부 문 서에 지시된 대로 투여하 지 중지되어야 한다. 만약 이상이 의심되는 경우, 출혈 위험 증가의 시술의 유익성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 지혈소수 또는 외과적 시 술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여하야 한다.

9) 비탄악성 전립선증 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전 증의 위험이 증가한다. 이 약을 폐리신인 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고요법의 투여를 고려해야 한다.

10) 임상시험결과를 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이 리바록사빈과 항 혈소판 요법을 비특이 무과립핵제, 다중 이상작용제에 따르면, 환자에 다중제 병용 지혈제(요법을 병용 받은 환자)에 있어 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바록사빈 투여에 의한 이상반응(혈전성 사건, 방혈을 유발하는 지혈제)을 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 판 정되었다.

11) 혈역학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 항전응동제 혹은 폐색전질제들이 필요한 환 자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분화 제제인 다른 대체요법으로 권장되지 않는다.

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

13) 심혈중전원(cardioversion)이 필요한 환자에서 이 약 투여 시작하기가 계속할 수 있 다.

이전에도 항응고제 치료를 받은 적이 없었으, 검사도 심중음파(transesophageal echocardiography)에 적절한 항응고를 위하여 적어도 심혈중전원 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다.

모든 환자에 대하여, 심혈중전원 이전에 이 약을 처방전대로 복용하였는지 확인 해야만 한다.

치료 시작시기와 기간을 결정할 때, 심혈중전원을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 저 위험인 진료기준지를 권고 고려해야만 한다.

14) 시술 후 3 이내의 모든 무과립핵증이 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상(경막외출혈 포함)한 징후(예, 구혈, 심각한 연관관통(방출증)이 나타나는 경우) 의 사례가 일로되, 한다. 무과립핵증으로 의심될 경우에는 투여 조사(혈액 수치 관리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적 원인인 지혈, 환자 모니터링)를 실시해야 한다.

15) 관상동맥재혈술(PCI) 이 스텐트 시술을 받은 비탄악성 심방세동 환자에서 투여시 안전성 을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에서 다른 자는 아니다.

16) 파부판스-존슨증후군/토독피피도사형증에 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용 과 관련한 시술 후 조사에서 보고되었다(4. 이상반응'항 참고). 환자의 치료 초기에 이 러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 대다수의 사례는 치료 첫 주 안에 발생하여 다. 심각한 피부 발진(예, 확산, 극심할 및/또는 물집)이나 점막 병변과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타났다면 이 약 투여를 중단해야 한다.

17) 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 증상 모두의 병력이 있는 급성관상동맥증후군환자 에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성관상동맥증후군환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자 들에서 치료의 이익이 없을 수 있음을 시사한다.

18) 출혈성 또는 말초성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 1개월은 이 약의 투여를 피해야 한다.

19) 항암(항질량증후군으로 진단받은 혈전증 병력)의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulant)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 루푸스 증후군과지, 항파티코리민 항체 및 항 베타2감미단백항체 모두에 양성인 환자에게 DOACs를 사용한 치료는, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험 의 증가와 연관이 있을 수 있다.

6. 상호작용

① CYP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아졸레 항진균제(예, 케토코나졸, 이트르코나졸, 보 리코나졸, 포스포나졸)나 HIV 프로테아제 억제제(예, 리토나비르)의 병용투여는 권장되 지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로 리바록사빈의 혈 중농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜서 출혈위험이 증가될 수 있 다. 그러나 아졸레 항진균제에, 케토코나졸, 이트르코나졸, 보리코나졸, 포스포 나졸나 HIV 프로테아제 억제제에, 리토나비르로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4와 P-gp에 대한 강력한 저 해제로, 병용투여 시 리바록사빈의 혈중 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜서 출혈위험을 증가할 수 있으며 간 및 신장의 청소를 감소로 유발하여 전신노출을 유의 적으로 증가시킬 수 있다.

② 클라트리코마이신
CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 클라 트리코마이신(500mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증 가시켰다. 클라트리코마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하 지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.

③ 에리트르마이신
CYP3A4와 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 에리트르마이신(500mg, 1일 3회) 의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트르마이신 과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에서는 잠재적으로 유의할 수 있다.

④ 플루코나졸
CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400mg, 1일 1회)은 이 약의 평 균 AUC를 1.4배, 평균 Cmax를 1.3배 증가시켰다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분 의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에서는 잠재적으로 유의할 수 있다.

⑤ CYP3A4 유도제
이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 라피트신의 병용투여시 평균 AUC가 50% 감소하 였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바록사빈과 다른 강력한 CYP3A4 유도제에, 페니토인, 카바마제핀, 페니토비발 또는 St. John's Wort(성모한초)와 병용 투여시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.

⑥ 항응고제
리바록사빈(10mg, 1일 1회)과 에복사비탈(40mg, 1일 1회) 병용투여시 응고시험(PT, aPTT)에 대한 부가적인 효과없이 항응고인자 Xa의 활성에 대한 추가적인 효과가 관찰 되었다. 에복사비탈은 리바록사