

자이토정 15밀리그램, 20밀리그램

(리바록사빈)

- 원료약 및 분량** 1 정 중 자이토정15밀리그램
유효성분: 리바록사빈(비분해)(별규) 15.0mg
자이토정20밀리그램
유효성분: 리바록사빈(비분해)(별규) 20.0mg
참기(레조스피라놀론)(공동): 유당수화물(소, 우유): 기타첨가제(종류): 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 갈색(85F665C36), 크로스카멜로우스 나트륨, 히드로콜로이드
- 성상** 갈색을 띤 원뿔상의 평형 플랫크림형태
- 용용 - 용량**
- 1. 비만형 심장병증 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 2. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
- 3. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
- 4. 하지의 주요 정맥혈의 수축(순환력 또는 고관절 지환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
- 용법 - 용량**
일 약 10mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여한다.

- 성인**
 - 1) 비만형 심장병증 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다.
스트트 시술의 전과제 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비만형심 심장병증 환자는 리바록사빈 1일 1회 15mg (중증도의 심장에 환자 (크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)는 1일 1회 10mg)과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용투여한 제한된 경험이다. (12. 심장혈관보 참조)
 - 2) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
급성 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초기 권장용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료를 위한 투여(최소 6개월)를 완료한 후 재발 위험 감소를 위한 연장 투여 시 권장용량은 1일 1회 10mg이다. 치료 기간 및 치료 용량은 출혈 위험성 대비 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험성에 대한 개인별 평 가 후에 결정되어야 한다.

	투여 기간	투여 횟수	1일 투여 용량
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	1-21 일째	15mg 1일 2회	30mg
	22일째부터	20mg 1일 1회	20mg
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 재발 위험 감소	6개월 이상 투여 후	10mg 1일 1회	10mg

- 이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주(1일에는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20 mg)이다.
하자의 주요 정맥혈의 수축(순환력 또는 고관절 지환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 초체중환자는 지체이 확인되면, 수술 후 6-10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 의사와 협의에 따른 환자 개개인의 정맥 혈관질환에 대한 위험성에 따라 달라진다. 고관절 지환술 환자의 경우 5주, 순환절 지환술 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다.

- 이 약의 복용을 잊었을 경우
만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다.
① 15mg 및 15 mg 투여를 중단한 환자: 잠시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한 번에 15mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15mg 복용을 지속한다.
② 10, 15, 20mg 1일 1회 복용 중인 환자: 놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 놓친 용량 을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두 배가 되어서는 안 된다.

- 2. 약물의 전법**
 - 1) 비만인 K 갈항제에서 이 약으로의 전환
비만형심 심장병증 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
① 비만형 K 갈항제 시도를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤ 3.00이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
② 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비만인 K 갈항제 시도를 중단하고 INR ≤ 2.5이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
용량을 변경할 것이 이 약을 복용한 후 INR 값이 2.5이 되었을 경우 같지 않다. INR은 이 약의 혈응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.
 - 2) 이 약에서 비만인 K 갈항제로의 전환
이 약에서 비만인 K 갈항제로 바르는 동안 부적절한 항응고기 일일할 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항 응고기 적절한 유지되어야 한다. 이 약의 INR 상성에 영향을 줄 수 있는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비만인 K 갈항제로 바 르기 시작하는 INR이 2.0 이 될 때까지 비만인 K 갈항제를 같이 투여해야 한다. 전환 후 첫 2 일 동안에는 비만인 K 갈항제의 표준 용량을 투여하고 이INR 값에 따라 비만인 K 갈항제의 용량을 투여해야 한다.
반면 이 약에서 비만인 K 갈항제로 같이 투여하고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를 해서는 안 된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지못해 복용 24시간(2 일) 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있다.
 - 3) 비만인 항응고제에서 이 약으로의 전환
비만인 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제에, 저분자량헤파린의 투여시간으로부터 0-2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제에, 정맥내 미분해파린을 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.
 - 4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
이 약에서 비경구 항응고제로의 투여를 시작한다.
- 3. 신장에 환자**
크레아티닌 청소율 50-80 mL/min인 경증의 심상성 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 심장에 환자(크레아티닌 청소 율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈응 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한 다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 경증 심상성 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
1) 심상성 심장병증 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min) 및 중증의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다.
- 2) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 / 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 / 하지의 주요 정맥혈의 수축(순환력 또는 고관절 지환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않다.

- 4. 약물의 효과**
심상성 정맥혈전증과 관련한 간질한 환자의 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게는 투여를 따른다. 이러한 환자에서 간장애 및 출혈위험성의 증가가 나타날 수 있다.
- 5. 정맥을 삽입 할 때는 환자의 경우**
사용 직전에 이 약을 풀기 위해 물 또는 시카소스와 같은 용매와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통 해 소량의 물과 함께 투약할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는지 확인해야 하고, 튜브를 폐쇄한 후에 투여해야 한다.
- 사용상의 주의사항**
1. 전
1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 경우에 대해 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가 된 경우 주의하여야 한다.
2) 중증의 출혈이 나타나 는 경우 이 약의 투여를 중단한다(10. 과량투여 시의 처치' 참조). 이 약의 치료 시 장기적인 뇌졸중의 모니 터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 뇌졸중정보도 주의하여 평가하고, 과량투여 및 독증수술에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.
- 2. 다른 환자에서 투여하지 할 것**
1) 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임상적으로 유의한 출혈 환자(예, 두개내 출혈, 위장관 출혈)
3) 혈액응고장애와 관련한 간질한 환자와 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질한 환자
4) 일부 및 수부부
5) 이 약의 용량을 할당하고 있으므로, 칼륨도수 분배성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전 적인 결함이 있는 환자에게 투여하면 안 된다.
- 3. 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자**
① 최근의 위장관 궤양 병력
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 최근의 두개내 뇌내 혈관이상
④ 최근의 뇌, 척수 또는 인과 수술 병력
⑤ 최근의 뇌, 척수 또는 흉수 손상
⑥ 심장정맥류가 있거나 의심되는 경우
⑦ 동맥경화(arteriovenous malformations)
⑧ 말관성 동맥류(vascular aneurysms)
⑨ 출혈 위험이 높은 양성 종양(neoplasm)이 있는 환자
- 7) 다른 항응고제와 병용으로: 비분해 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 페라 민 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(varfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 다른 전혈하는 경우 비분해 헤파린(UFH)을 개장 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial cat heter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
- 8) 급성관상동맥증후군 치료 시 뇌졸중 또는 말초성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

- 3. 다들 혈관질환에 신중하게 투여할 것**
1) 심상성 환자(크레아티닌 청소율 15-49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증-중증도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여 할 경우 이 약의 혈응 농도도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여 시의 임상적 유의성이 출혈 에 대한 위험성을 상충하는 경우에만 투여하도록 한다.
2) 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 최근의 위장관 궤양 병력
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 최근의 두개내 뇌내 혈관이상
④ 최근의 뇌, 척수 또는 인과 수술 병력
⑤ 최근의 뇌, 척수 또는 흉수 손상
⑥ 심장정맥류가 있거나 의심되는 경우
⑦ 동맥경화(arteriovenous malformations)
⑧ 말관성 동맥류(vascular aneurysms)
⑨ 출혈 위험이 높은 양성 종양(neoplasm)이 있는 환자
7) 다른 항응고제와 병용으로: 비분해 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 페라 민 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(varfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 다른 전혈하는 경우 비분해 헤파린(UFH)을 개장 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial cat heter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
8) 급성관상동맥증후군 치료 시 뇌졸중 또는 말초성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용
- 3. 다들 혈관질환에 신중하게 투여할 것**
1) 심상성 환자(크레아티닌 청소율 15-49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증-중증도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여 할 경우 이 약의 혈응 농도도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여 시의 임상적 유의성이 출혈 에 대한 위험성을 상충하는 경우에만 투여하도록 한다.
2) 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 최근의 위장관 궤양 병력
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 최근의 두개내 뇌내 혈관이상
④ 최근의 뇌, 척수 또는 인과 수술 병력
⑤ 최근의 뇌, 척수 또는 흉수 손상
⑥ 심장정맥류가 있거나 의심되는 경우
⑦ 동맥경화(arteriovenous malformations)
⑧ 말관성 동맥류(vascular aneurysms)
⑨ 출혈 위험이 높은 양성 종양(neoplasm)이 있는 환자
7) 다른 항응고제와 병용으로: 비분해 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 페라 민 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(varfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 다른 전혈하는 경우 비분해 헤파린(UFH)을 개장 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial cat heter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
8) 급성관상동맥증후군 치료 시 뇌졸중 또는 말초성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

- 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
- 절 조절되지 않는 중증의 동맥성 고혈압
- 출혈, 과다성 위장관 질환
- 혈관성 망막병증
- 기원지혈장애이나 폐출혈 병력
- 비스테로이드성염증제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토 닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
- 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자에서의 비스테로이드성염증제 투여(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여 시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상충하 는 경우에만 투여한다.

1) 이 약에 대한 안전성예 아래 표와 같이 53, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상성을 통해 평가되었다. 전체 리바록사빈 3상 임상에서의 환자수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.			
증상군	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
순환력 또는 고관절 지환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10 mg	39 일
의학적적으로 받은 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	3,997명	10 mg	39 일
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	1-21일째 : 30 mg 22일째부터 : 20 mg 최소 6개월 투여 후 : 10 mg 또는 20 mg	21 개월
비만형심 심장병증 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41 개월
급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥경화성 사건의 발생률 감소	10,225명	5 mg 또는 10 mg 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘과 병용투여	31 개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환 (PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 죽상동맥경화성 사건의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47 개월

- * 적어도 한 번 이상 리바록사빈을 투여받은 환자.
2) 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 반응을 초월할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재출혈이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및 또는 지혈에 영향을 미치 는 병용투여 중인 환자군에서 증가될 것이다. 그 중후, 증상 및 정도(지혈시간, 결과물 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다.
출혈성 이상반응은 허혈성, 천행혈, 아지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설명되지 않는 스코르 나타날 수 있 다. 빈혈의 결과로서 페도르 흉통 또는 혈소판과 같은 심장허혈성 증상이 관찰된다.
관류 하강으로 인한 구획증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 아지러움이 나타나 는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고투여를 중단하는 환자에게 항의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.
3) 이 약과 관련하여 보고되고 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나 타내었다. 빈도: 매우 흔하게(>1/10), 흔하게(> 1/100 이고 (<1/10), 흔하지 않게(> 1/1,000 이고 (<1/100), 드물게(> 1/1,000 이고 (<1/1,000)으로 정의된다.
표 1. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈(임상검사치 포함)	혈소판증가(혈소판 수 증가 포함)*	드름
심장계	안구	빈맥	
위장관계	인구 출혈(위장 및 결장 포함)		
	위장장애	위장장애 출혈 (식당출혈 포함) 위장염, 복통, 소화불량, 구내, 변비, 설사, 구토*	
일반적인 증상 및 투여부위	발열, 말초 부종		
	전신적인 환과 예지자 감소 (피로, 무력증 포함)		
간담도계	간장애		혈당
면역계	알레르기성 반응, 알레르기성 피부염		
순산, 중독, 치료합병증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함), 타박상	상처부위 분비물*	혈관 가동성장애*
실험실 검사	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가* LDH 증가*, 락타아제 증가* 아밀라제 증가*, 전아민산(GGT) 증가*	빌리루빈 포합체 증가 (ALT 증가 여부에 관계없이)
근골격계 및 결합조직	사지 통증*	출혈성 관절증	근육출혈
신장계	어지러움, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨기계	비노출성 신장염 (혈소, 혈관과* 포함) 신장(알증 크레아티닌 증가, 혈중 소금 증가 포함)*		
호흡계	비출혈, 객혈		
피부 및 피하조직	가려움 (흔하지 않게 전신성 소양증 포함) 발진, 반상출혈, 피부 및 피하 출혈		두드러기
혈관계	저혈압, 혈중		

- A: 약제의 주요 정맥혈과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨
B: 65세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.
C: 경구중재술 이후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.
4) 구외 시판 후 조사
다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
근골격계: 근육통증, 간염(근세포소실 포함)
혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 무과립구증
피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨증후군/독성피부파괴증, 호산구증 및 전신홍반증(DRESS)
5) 구외 시판 후 조사 결과

- 구내에서 자살시도를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007, 총 126/210)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007, 102/180) 및 0.07%(2/3,007, 2/21), 관절통, 발열, 상세불명의출혈, 수술후혈종, 심근경색증, 출혈성신장질환, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007, 1/210)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 0.13%(4/3,007, 총 7/210)로 발열, 빈혈, 상 세불명성출혈, 수술후혈종, 출혈성신장질환, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007, 1/21)로 보고되었다. 이상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007, 총 18/210)로 보고되었고, 심부정맥혈전증 0.1 3%(4/3,007, 4/21), 관절탈구, 관절통, 녹농성신장질환, 비만두염, 심근경색증, 심근경증, 심장초수증, 얼굴종수, 율형성신 부전, 요로감염, 위장성질환, 천식, 폐부종, 흉막삼출 각 0.03%(1/3,007, 1/21)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배 제할 수 없는 이상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(2/3,007, 총 2/210)로 심부정맥혈전증, 얼굴종수 각 0.03%(1/3,007, 1/21)로 보고되었다.
- 자살시 이상사례 분석결과 결과
이 약에 대한 국내 자살시 이상사례 및 자발적 부작용 보고지료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보 고지료와 자살시 종료사건에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에 비교된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 심로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해설분과 다음의 이상사례에 인과관계가 입증된 것 을 의미하는 것은 아니다.
○ 다사 및 영양제: 당뇨병
○ 심장계: 심방세동, 심부전, 심장정지
○ 혈관계: 뇌경색
○ 호흡기계: 기절환, 천식, 후두염
○ 소화기계: 연하곤란, 장운동장애
○ 근골격계: 골절, 관절염, 관절염증, 힘줄근공해
○ 비노출성신기: 요로감염, 폐기질환, 신결석, 방광암증, 전립선과형성
○ 전신 및 투여 부위 이상: 독감유사증후, 악록과민반응, 두드러기-존슨증후군

- 5. 일반적 주의**
1) 중증의 심장에 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 미만)에서 리바록사빈의 혈응 농도가 유의적으로 상승(평균 1.6배)하며, P₆ 혈성 재해 및 프로트롬빈 시간(PT)이 각각 2.0, 2.4배씩 증가하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
2) 임상시험에서 참가자 투여 시 리바록사빈 투여군은 비타민K 갈항제 투여군에 비해 점막출혈(비출혈, 위음, 위장관, 비노출성기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여 시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤모크리트 검사를 통해 출혈 여부를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(3-심동투여 및 장기에서 출혈의 중후 및 빈혈에 빈혈에 매우 주의할 것)이 모니터링해야 한다. 환인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈부위를 중단해야 한다.
3) 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타나다면, 다음번 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5 -13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 상간도와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예, 중증의 비출혈 경 우, 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 지혈, 체내제제 및 혈액학적 보 조, 혈액 제제(인된 빈혈 또는 응고제)를 대량 투여할 경우 또는 신장 투출 할당) 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료가 필요에 따라 사용될 수 있다.
위의 방법으로도 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬 빈 복합 농축액 (Activate PCC, APC), 재조합 인자 VIIa와 같은 특정된 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 환자에게 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제제를 사용한 경우 제한적인 임상경험만 있다.
4) 프로트롬빈 복합액이나 비타민 K는 리바록사빈의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
이 약을 투여하고 있는 환자들에게 트라넥사민산을 사용한 제한적 경험이 있으며, 이노노카프론산 및 아프로타닌을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데스모프린을 사용한 경험이나 사용의 효과에 대한 과학적 근거는 없다.
5) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 5개 이상의 고혈압 또는 체중 이 60kg미만인 환자에서 이 약 투여 시 주의해야 한다.

- 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하 는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 수술 환자에 대한 비-중재 연구에서 임상자료는 제한

- 적이다
6) 신장축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 색전혈전 발생을 막기 위해 항혈전제투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 출혈의 위험성이 증가하고 장기적인 마비 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외의 유지 커터나, 지혈에 영향을 미치는 약 물 사용 시 더 증가할 수 있다. 외상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있다. 신경 장애의 징후나 증상(다리의 저림 또는 허약감, 발광 또는 장근 경증)에 대해 자주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요 하다. 이는 항응고 치료를 받거나 빈을 환자에게 신장축 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다.
이 약 투여와 신장축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에게 잠재적 출혈 위험성을 감소시키기 위해 이 약의 약동학 적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제제, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 높아졌을 것으로 추정되는 때에 수행하 는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 높아진 정직한 시점은 알 수 없다.
① 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 제공한다. 천자 중 약성이 발생할 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
② 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 효과 경험이다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 이상(예를 들어 성인환자의 경우 최소 18시간, 그 경향성의 경우 최소 26시간)이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 약성이 발생할 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
③ 2.5mg: 이 약 2.5mg은 신장축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피 도그렐과 병용한 임상적 효과 경험이 없다. 이 경우 혈소판 응집 억제제에 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야 한다.
7) 케당성 위장관 질환을 가진 환자에서는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
8) 침습시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15및 20mg은 이 약의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24 시간 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 투여를 중지 되어야만 한다. 만약 수술이 지연될 수 있다면, 출혈 위험 증가는 시술의 위급성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침습시술 또는 외과적 시 술 이후 임상적 상황이 하악하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 한다.
9) 비만형심 심장병증 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병리적인 출 혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
10) 임상성감염을 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않 는다.

- 리바록사빈과 항 혈소판 요법을 비교한 무작위적 대조, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 판막 지환술(TAVR)을 받은 환자에 게 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바록사빈 투여군에서 사망이나 혈전색전증 환자, 병용을 유발하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.
1) 혈전형질 또는 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전형질제 혹은 폐색전절제술이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다 다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분해 파아린에 대한 대조군으로 권장되지 않는다.
2) 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈 소판제(예, 프라그라, 티카그렐로, 티카그렐로)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다(2.5mg 제제 참조).
3) 심장재건술(cardioversion)이 필요한 환자에서 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다.
이때에 유의할 치료로 필요한 예외인 경우, 경도소 심초음파(transesophageal echocardiogram)하여 적절한 항응고를 위하여 적어도 심실중전환 4시간 이전에 이 약 투여를 중단해야 한다.
모든 환자에 대하여, 심혈중전환 이전에 이 약을 투여한것으로 복용하였는지 확인 해야한다.
치료 시환자나 기간을 결정할 때, 심혈중전환을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 정량적 진료자료의 권고를 고려해야만 한다.
4) 시판 후 조사에 이 약의 무과립구증이 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상(구강창상, 피부 발진, 점막염, 고열, 삼한, 연하곤란(천식증상)이 나타나 는 경우 의에게 알리고도록 한다. 무과립구증으로 의심될 경우에는 추가 시약(혈액 수 판 리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 폐지 모니터링)를 실시해야 한다.
15) 관상동맥중재술(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비만형 심장병증 환자에 투여 시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었 다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없다.

- 16. 부작용**
스프린스-존슨증후군/독성피부파괴사용해를 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었 다. (4. 이상반응 참조). 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타난다. 대다수의 사례는 치료 후 2주 이내에 발생하 였다. 심각한 피부 발진에, 확산, 국한된 및/또는 물집이나 점막 병변과 함께 관련응의 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 패해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자들 대상으로 한 제한적인 유효성자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 없을 수 있다.
18) 출혈성 또는 혈당성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 그 러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 패해야 한다.
19) 1개월 이내 허혈성, 비혈당성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 연구되지 않 으므로 뇌졸중 후 첫 1개월은 이 약의 투여를 패해야 한다.
19) 항인자III항체중증후군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사 용을 권장하지 않는다. 특히 루푸스항응고인자, 항기다르리핀 항제 및 항 베타2당단백1항체제 모두에 양성인 환자에게 DOACs 을 이용한 치료는, 비타민 K 갈항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다.

- 6. 상호작용**
1) CYP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아를게 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 억제제(예, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물들은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바록사빈의 혈응 농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아를게 항진균제인 플루코나 졸의 경우 병용투여 시 리바록사빈의 노출에 미치는 영향이 덜하므로 이 약과 병용 시 주의해서 투여하도록 한다.
① 케토코나졸 또는 리토나비르
이 약을 케토코나졸(400 mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(600 mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바록사빈의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 C_{max}는 각각 1.7배 및 1.6배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험 성이 증가될 수 있다. 따라서 아를게 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸 나 HIV 프로테아제 억제 제(예, 리토나비르)로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물들은 CYP 3A4와 P-gp에 대 한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바록사빈의 혈응 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가시킬 수 있 으며 각 및 신장의 청소율 감소를 유발하여 전신소출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.
② 클레르트로마딘
CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 클레르트로마딘(500 mg, 1일 2회)은 이 약 의 평균 AUC를 1.5배, 평균 C_{max}를 1.4배 증가시켰다. 클레르트로마딘과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유 의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.
③ 에리트로마신
CYP3A4와 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 에리트로마신(500 mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 C_{max}를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트로마신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험 군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.

- ④ 루루나제**
CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400 mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 C_{max}를 1.3배 증가시켰다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재 적으로 유의할 수 있다.
2) CYP3A4 유도제
이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 라미판신의 병용투여 시 평균 AUC가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소 하였다. 리바록사빈과 다른 강력한 CYP3A4 유도제(예, 페토딘, 카바페라민, 클로니디탈 또는 St. John's Wort(성요한초))와 병용투여 시 이 약의 혈응 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.
3) 항응고제
리바록사빈은 임상적으로 유의한 출혈위험이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.
4) NSAIDs/혈소판 응집 억제제
리바록사빈 15 mg과 나프록센 500 mg을 병용투여 시, 임상적으로 유의한 출혈시간 지연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 좀 더 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있다.
리바록사빈과 아세틸살리실산 500 mg과 병용투여 시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 클로피도그렐(클로피도그렐 300 mg 투여 후, 75 mg 유지용량)과 이 약 15 mg과의 임상적 상호작용은 관찰되지 않았으나,