본 설명서가 최신 개정본 입니다.

경구용 혈액응고억제제

자렐토®정

2.5mg/10mg/15mg/20mg

(리바록사반) 전문의약품

원료약품 및 그 분량

자렐토정 2.5mg :
이 약 1정(87.5밀리그램)중 미세화 리바록사반(별규) 2.5밀리그램 함유
자렐토정 10mg :
이 약 1정 (87.5 밀리그램) 중 미세화 리바록사반 (별규) 10밀리그램 함유
자렐토정 15mg :
이 약 1정 (87.5 밀리그램) 중 미세화 리바록사반 (별규) 15밀리그램 함유
자렐토정 20mg :
이 약 1정 (87.5 밀리그램) 중 미세화 리바록사반 (별규) 20밀리그램 함유

성 상

자렐토정 2.5mg : 밝은 노란색의 원형 필름코팅정
자렐토정 10mg : 밝은 빨간색의 원형 필름코팅정
자렐토정 15mg : 빨간색의 원형 필름코팅정
자렐토정 20mg : 갈색을 띤 빨간색의 원형 필름코팅정

효능・효과

1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
4. 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
5. 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

용법・용량

이 약 2.5mg 및 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여한다.

1. 성인
   1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
   이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다.
   2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
   급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초회 권장용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주간에는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20 mg이다.
   3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
   이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10 mg이다. 초회투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6~10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라지나, 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 슬관절 치환술 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다.
   4) 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 시작해야만 한다. 빠르면 입원 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작해야 한다.
   5) 이 약의 복용을 잊었을 경우
   만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.
   ① 15 mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한번에 15 mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음 날부터는 1일 2회, 1회 15 mg 투여를 지속한다.
   ② 10, 15, 20 mg을 1일 1회 복용중인 환자 : 놓친 용량을 즉시 복용한다.
   ③ 2.5mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 계획된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다.
2. 약물의 전환
   1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
   ① 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
   비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤ 3.0이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
   ② 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
   비타민 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.5이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
   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 유지되어야한다. 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 투여해야한다. 전환 후 2일까지는 INR 검사에 의해 지시된 비타민 K 길항제의 표준 용량을 준수한다. 반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를 해서는 안된다. 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) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방/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.
   2) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
   중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.
   3) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
   중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않다.
   크레아티닌 청소율이 15-29 mL/min인 중증의 신장애 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
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 투약할 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) 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 급성관상동맥증후군 치료시 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) 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제 또는 다른 항응고제와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
   3) 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
      ①선천적 또는 후천적 출혈성 질환
      ②잘 조절되지 않는 중증의 동맥성 고혈압
      ③활동 궤양성 위장관 질환
      ④혈관성 망막병증
      ⑤기관지확장증이나 폐출혈 병력
   4) 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 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 하지에 정형외과적 주요수술 (고관절 또는 슬관절 치환술)을 받고 이 약 10mg을 투여 받은 6,097명의 환자가 포함된 4개의 3상 임상시험과, 내과 질환으로 인한 입원 환자 3,997명을 대상으로 최대 39일까지 투여한 임상시험 및 이 약 15mg(1일 2회)을 3주간 투여 후 20mg(1일 1회)을 21개월까지 투여받은 4,556 명의 환자가 포함된 정맥혈전색전증 치료를 위한 3개의 3상 임상 시험을 통해 평가되었다.
   또한, 적어도 이 약을 한 번 이상 투여 받은 7,750명의 비판막성 심방세동 환자를 포함한 두 개의 3상 임상시험과 아스피린 혹은 아스피린과 클로피도그렐이나 티클로피딘과 병용하여 이 약 2.5mg(1일 2회) 혹은 5mg(1일 2회)를 한 번 이상 복용한 10,225명의 급성관상동맥 증후군 환자에서 안전성이 평가 되었다.
   2) 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재출혈이나 현성출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 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)	고혈소판증(혈소판 수 증가 포함)^	
심장계		빈맥	
안구	안구 출혈 (결막 출혈 포함)		
위장관계	치은출혈 위장관계 출혈 (직장출혈 포함) 위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비^ ,설사, 구토^	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열^ 말초 부종 전신적인 힘과 에너지 감소(피로, 무력증 포함)	불편감 (권태감 포함)	국소 부종^
간담도계		비정상적인 간기능	황달
면역계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER

손상, 중독 및 치료합병증	치료 후 출혈(수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 분비물[A]	혈관 가성동맥류[C]
실험실적 검사치	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가[A] LDH 증가[A] 리파아제 증가[A] 아밀라제 증가[A] 전이효소(GGT) 증가[A]	빌리루빈 포합체 증가 (ALT 증가 여부에 관계없이)
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) 신장애(혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함)[A]		
호흡계	비출혈 객혈		
피부 및 피하조직	가려움 (흔하지 않게 전신성 소양증 포함) 발진 반상출혈 피부 및 피하 출혈	두드러기	
혈관계	저혈압 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 조사에서 이 약의 투여와 관련있는 혈관부종 및 알러지성 부종이 보고되었다.

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, 혈액 제품 (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 antifibrinolytic agents (트라넥사민산, 아미노카프론산)를 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데스모프레신과 아프로티닌을 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 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다.
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 약은 경막외 카테타를 제거하기 전 18시간, 카테타 제거 후 6시간 까지 투여하지 않는다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
7) 궤양성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
8) 침습시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 15및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24시간 전에 2.5mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 환자가 수술이 예정되어 있고(elective surgery) 항-혈소판 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) 인공판막을 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
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) 이 약은 아스피린, 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제(예, 프라수그렐, 티카그렐러 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.

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.
①케토코나졸 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 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바록사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈 위험을 증가될 수 있으며 간 및 신장의 청소율 감소를 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.
②클래리트로마이신
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. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.
③에리트로마이신
CYP3A4와 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 에리트로마이신(500 mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax를 각각 1.3배 증가시켰다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.
④플루코나졸
CYP3A4에 대해 중등도의 저해효과를 같는 플루코나졸(400 mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 Cmax를 1.3배 증가시켰다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.
2) CYP3A4 유도제
이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신의 병용투여시 평균 AUC가 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, 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 병용투여 하는 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.

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 활성탄의 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. 기타

안전성약리시험, 단회투여독성시험, 광독성시험, 유전독성시험에 근거하여 볼 때, 인체에 대한 특별한 위형성은 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 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.

포장단위

자렐토정 2.5mg : 56정

자렐토정 10mg : 30정

자렐토정 15mg/20mg : 30정, 100정

저장방법

기밀용기, 실온 (1-30°C) 보관

- ▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과 되었거나 변질, 변패, 오염 되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- ▶ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr/healthcare나 (02) 829-6600에서 확인할 수 있습니다.
- ▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

제조자 : Bayer Pharma AG, 51368 Leverkusen, 독일
제조의뢰자 : Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, 독일
2차포장(선택적) Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14, 48268 Greven, 독일

수입및판매자 : 바이엘코리아㈜, 서울시 동작구 보라매로5길 23

첨부문서 개정년월일 : 2013. 08. 13
0081160112/004

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER