

경구용 혈액응고억제제 (전문의학용)

자바록사정20밀리그램(리바록사반)

자바록사정15밀리그램(리바록사반)

자바록사정10밀리그램(리바록사반)

【현료약품 및 그 분량】
자바록사정20밀리그램 (1정(24.0밀리그램) 중
*유효성분: 리바록사반(미분쇄)(별구).....20밀리그램
*첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
*첨가제(식물유래성분): 라우릴황산나트륨, 히프르멜로로스, 크로스카멜로로스 나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 85F665036 갈색

자바록사정15밀리그램 (1정(62.0밀리그램) 중
*유효성분: 리바록사반(미분쇄)(별구).....15밀리그램
*첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
*첨가제(식물유래성분): 라우릴황산나트륨, 히프르멜로로스, 크로스카멜로로스 나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 85F665037 갈색

자바록사정10밀리그램 (1정(62.0밀리그램) 중
*유효성분: 리바록사반(미분쇄)(별구).....10밀리그램
*첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
*첨가제(식물유래성분): 라우릴황산나트륨, 히프르멜로로스, 크로스카멜로로스 나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 85F640009혼색

【성상】
자바록사정20밀리그램: 갈색을 띤 백색의 원형 필름코팅정
자바록사정15밀리그램: 백색의 원형 필름코팅정
자바록사정10밀리그램: 얇은 백색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】
1. 비편파성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
2. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
3. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
4. 하지의 주요 정맥외과 수술(소관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전 색전증 예방

【용법·용량】
이 약 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여한다.

- 성인
1) 비편파성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 중증도의 심방세동 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg 이다.
2) 심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료
1일 1회 15mg (중증도의 심방세동 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 10mg)과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경험에 있다. (12. 임상시험 결과 참조)
3) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
이 약의 주요 정맥외과 수술(소관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전 색전증 예방
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 최초 권장용량은 처음 3 주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 주요 권장용량은 재발 위험 감소를 위한 권장용량인 1일 1회, 1회 20 mg이다. 심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료를 위한 투여(최소 6개월)을 완료한 후 재발 위험 감소를 위한 안정 투여 시 권장용량은 1일 1회 10mg이다. 치료 기간 및 치료 용량은 출혈 위험성 대비 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험성에 대한 개인별 평가 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
	22일 이상 투여 후	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 3주간에는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20 mg이다.
- 3) 하지의 주요 정맥외과 수술(소관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전 색전증 예방
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10 mg이다. 초회투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6~7시간(나중)에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 치환술 환자에서의 출혈 위험성에 따라 달라진다. 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 소관절 치환술 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다.
- 4) 이 약의 복용을 잊었을 경우
만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다.
① 15 mg을 1일 2회 복용중인 환자: 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한번에 15 mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15 mg 투여를 지속한다.
② 10, 15, 20 mg을 1일 1회 복용중인 환자: 놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

- 약물의 전환
1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
① 비편파성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
비편파 K 길항제 치료를 중단하고 INR 값이 3.0이상(비율(INR: International Normalized Ratio) ≤ 3.0이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
② 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비편파 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.50이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
중증에 상당 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 3.0으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고효과를 측정하기에 적절하지 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 적절한 유지되어야 한다. 이 약은 INR 상에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야한다.전환 초 첫 2일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이 약을 INR 값에 따른 비타민 K 길항제의 용량으로 투여해야 한다.
변환 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 환자에서는 다음 예정된 비경구제에, 저분자량헤파린의 투여시간으로부터 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제(예, 정맥내 비특효화페린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.
- 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.

- 심장제 환자
크레아티닌 청소율 50~80 mL/min인 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험에 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
1) 비편파성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
중증도의 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 유익적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.
2) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
중증도의 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.
3) 하지의 주요 정맥외과 수술(소관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전 색전증 예방
중증도의 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 유익적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.
- 간장애 환자
이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자의 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간질환 환자에서는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출량이 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.

- 정제를 섭취할 수 없는 환자의 경우.
사용 지침에 이 약을 부수어 꿀 또는 사과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투여 할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인하여야 하고, 튜브를 로 세척한 후투여하여야 한다.
- 【사용상의 주의사항】
1. 경고
1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 위험에 대해 주의의 각을 기울여야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가될 경우 주의하여야 한다.
2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단한다(10). 과량투여시의 대처할 참 고. 이 약의 치료상 부작용인 출혈의 모니터링이 필요하다는 일다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출증가가 임상적 경험에, 과량투여 및 응급수술에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다른 환자에서는 투여하지 말 것
1) 이 약의 투여는 모든 구상성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임상적으로 유의한 출혈 환자에서, 두개내 출혈, 위장관 출혈
3) 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 Child Pugh B 및 C 중의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
4) 일부 및 수유부
5) 이 약을 투여할 용하고있고, 알코올, 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토스 흡수장애 등의 임상적임상적 문제자 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 최근의 위장관 출혈 병력
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 척수나 뇌 또는 뇌내 혈관 이상
④ 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
⑤ 최근의 뇌 또는 척수 손상
⑥ 심도정맥류가 있거나 의심되는 경우
⑦ 동정맥기형(arteriovenous malformations)
⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
⑨ 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasia)이 있는 환자
7) 다른 항응고제와 병용시, 비특효화 페린(unspecific Heparin, UFH), 저분량 헤파린(heparin, dabigatran, bivalirudin 등) 헤파린 유도체(londaparinux 등), 경구용 항응고제 (warfarin, apixaban, dabigatran 등)의 다른 항응고제와 병용시 또는 경구, 단, 이 약과 서로 간섭하는 경우 비특효화 헤파린(UFH)을 개강 중 치료 또는 폐쇄된 (patent central venous or arterial catheter)을 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
8) 급성심상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일산화헤일성 발작의 병력이 있는 환자에서 항혈소판제와의 병용
3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것
1) 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중증도의 신장애 CPY3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 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 장 조절장애 있는 중증의 동맥성 고혈압
③ 활동-경감성 위장관 질환
④ 혈관성 안압증상
⑤ 기관지확장증이나 폐출혈 병력
3) 비스테로이드성염증진통제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 선택된 제습수 억제제(SSRI) 및 스테로이드 노르에피네프린 제습수 억제제(SNRI)와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
4) 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성관상동맥 증후군 환자에서의 비스테로이드성염진통제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여야하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응
1) 이 약에 대한 안전성능은 아래 표와 같이 53, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상술 통해 평가되었다.
전체 리바록사반 3상 임상에서의 환자수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.

적응증	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
출혈전 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10 mg	39 일
의학적요에 따른 환자의 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
비편파성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41 개월
급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자에서 심장동맥혈전성 사건의 발생을 감소	10,225명	5 mg 또는 10 mg 아스피린 과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 타로로피피딘 병용 투여	31 개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 심장동맥혈전성 사건의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47 개월

- * 적어도 한 번 이상 리바록사반을 투여받은 환자
2) 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 수 빈발을 초래할 수 있는 모든 조직과 조직에서의 정맥출혈에 현성출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중인 환자에게서 증가할 것이다. 그 징후, 증상 및 정도(지혈적인 결과를 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 하악관, 장막관, 이비인후, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설명되지 않는 소변이 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로서 때때로 흉통 또는 빈혈 증과 같은 심상혈행성 증상이 관찰되었다. 관류 저하로 인한 구혈증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여하는 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.
3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약된다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도나 빈도는 순으로 나타내진다. 빈도는 '매우 흔하게(≥1/10), 흔하게≥ 1/100 이고 (1/10), 흔하지 않게≥ 1/1,000 이고 (1/1,000)으로 정의된다.

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사시 포함)	혈소판증가증 (혈소판 수치 포함) ^a	빈백
심장계			
안구	안구 출혈 (결막 출혈 포함)		
위장관계	치은출혈 위장관계 출혈 (직장출혈 포함) 위장관, 복통, 소화불량, 구토, 변비 ^a , 설사, 구토 ^a	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	빈혈 ^a 말초 부종 진상혈전성 혈과 에너지 감소 (피로, 두통증 포함)	불편감 (관대감 포함)	국소 부종 ^a
간담도계		간장애	황달
면역계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	
순상, 중증 및 치료합병증	치후 수 출혈 (수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 분비물 ^a	혈관 가성동맥류 ^a
신장 및 비뇨기계	비노생기자 출혈 (혈뇨, 혈장 단백뇨 포함) 신장애 (혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함) ^a	혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가 ^a , LDH 증가 ^a 리미라제 증가 ^a 아릴라제 증가 ^a 잔티포스(GGT) 증가 ^a	빌리루빈 포함 증가 ^a (ALT 증가 여부와 관계 없이)
신경계	이지각료, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨기계	비노생기자 출혈 (혈뇨, 혈장 단백뇨 포함) 신장애 (혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함) ^a		
호흡계	비출혈 기혈		
피부 및 피하조직	가려움 (흔하지 않게 전신성 소양성 피부염 포함) 빈발 반사출혈 피부 및 피하 출혈	두드러기	
혈관계	지혈할 혈종		

- A: 하지의 주요 정맥외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨
B: 55세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.
C: 경구정맥제 이후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.
4) 다음의 사용후 조사
다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
간담도계: 담낭염증, 간염(2제투약상 포함)
혈액 및 비배조직: 혈소판감소증, 무구립구증
피부 및 피하조직: 스테로이드-존속후군/독성표피괴사증후, 호산구증 및 전신증상을 동반한 약발반응(DRESS)
5) 국내 사용 후 조사 결과
① 국내에서 제삼사를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이 임상에서의 발현율은 인과관계에 3.43%(103/3,007명, 총 126건)가 보고되었다. 이 중 진단한 이상신체의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 10건)로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관혈통, 발열, 신생물평의염증, 수술후출혈, 심근경색증, 출혈성심근지장장애, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 진단한 이상신체는 0.13%(4/3,007명, 총 7건)로 발열, 빈혈, 신생물평의출혈, 수술후출혈, 출혈성심근지장장애, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다.
예상되지 못한 이상신체의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 18 건)로 보고되었다. 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 4건), 관혈통, 관절통, 심근경장장애, 비만성당, 심근경색증, 심근경색, 심장질환자, 열공충증, 출혈성심부전, 오로간염, 위막성대상진, 천식, 폐부종, 흉막염증 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상되지 못한 이상신체 발현율은 0.07%(2/3,007명, 총 2건)로 심부정맥혈전증, 열공충증 각 0.03%(1/3,007명, 1건)가 보고되었다.

- 2) 제3자 임상시험 결과 평가 결과
이 약에 대한 국내 제3자 임상시험에 의 자발적 부작용 보고지령을 국내 시판 하되던 모든 약약품에 대상으로 보고된 이상신체 보고자료와 제3자 종료시험에서 통합평가 한 결과, 다음 모든 약약품에서 보고된 이상신체에서 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상신체 중 서로 확인된 것들을 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분 본과 제3자의 임상시험결과에 인과관계가 입증된 것인지는 미하는 것을 이다.
* 대사 및 영양제: 당노병
* 심장계: 심방세동, 심부전, 심장정지
* 혈관계: 뇌경색
* 호흡기계: 기관지염, 천식, 후두염
* 소화기계: 연하곤란, 장운동장애
* 근골격계: 관절통, 관절염, 관절염증, 원로근공해
* 비특효화제: 오로간염, 폐노질환, 신결석, 방광염증, 전립선과형성
* 전신 및 투여 부위 이상: 독감바이러스증, 악열과관반응, 스테로이드-존속후군
5. 일반적 투여
1) 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 미만)는 리바록사반의 혈중 농도가 유익적으로 상승(평균 1.6배) 하여 출혈 위험이 높아진다.
2) 임상시험에서 참가자 투여시 리바록사반 투여일은 비타민K 길항제 투여기간에 절대적 약물(비출혈, 잇몸, 위장관, 비노생기자 등)을 투여한 뒤 자주 병용하였다. 이 약 투여하지 적절한 임상적인 평가와 혈과 해로균류(헤마토직)를 투여를 통해 출혈 위험을 증가시킬 가능성은 매우 낮을 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(333명투여할 참 고)에 출혈의 증후 및 증상과 빈혈에 대해 주의의 각을 모니터해야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈당의 저하가 있을 경우 출혈부위를 확인하 한다.
3) 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타났다면, 다음번 복용을 늦추거나, 대절히 투여를 중단해야 한다. 이 약은 대개 5 ~ 13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 심각도와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예, 중증의 비출혈 경우), 출혈 조정 시술을 포함한 외과적 치질, 제세동제 및 혈액학적 분석, 혈액 제제 (관변 비혈액 또는 응고제에 따라 농축혈장 또는 신선 동종 혈장액) 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료가 필요하며 사용될 수 있다. 위의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate PCC, APCC), 제조혈 인자 VIIa와 같은 특정항 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제제를 사용한 때에 제한적인 임상 경험만 있다.
프르타민산염과 비타민 K는 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

- 이 약을 투여받은 있는 환자들에게 트라넥사민산을 사용한 제한적 임상시험이 있으며, 이 트라넥사민산 및 오로스테디인을 사용한 경험은 없다. 이 약물 투여 받는 환자들에게 신적 지혈제인 데소프란세인을 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 60kg 미만인 환자에서 이 약 투여가 효과적 이다.
5) 이 약은 과다 복용 시 심부정맥혈전증, 열공충증, 수술후 출혈을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으므로, 이러한 환자에서 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 관절 수술을 포함한 하지에 관련된 관절 수술 환자에 대한 비-중제 연구에서 임상치로는 제한적이다
6) 과량투여에 대한 투여
주로 신장 청소를 및 전체 청소율을 감소로 인해 빈발 성인환자보다 과량투여(65세 초과)에 시 혈청농도가 더 높게 나타났지만(평균 AUC로 약 1.5배 상승), 고지제제와 항응고조절은 필요하지 않다. 연명이 높을수록 출혈 위험성은 증가할 수 있다.
7. 소아 및 청소년에 대한 투여

- 5) 신장(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 투여 커터나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용시 더 증가될 수 있다. 외상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가될 수 있다. 신장 정맥에 정류나 종창(다리의 저림 또는 하악관, 방광 또는 정기능 장애) 등에 대해 주의 모니터해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 외사는 방광고 치료를 받거나 병용 환자에게 신장측 시술을 받은 후에 위험성 대비 위험성에 대해 고려해야 한다.
이 약 투여와 신장(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 약화학적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추천자 기 이 약의 항응고 효과가 높아졌을 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아진 정확한 시점을 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 대마 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
② 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 경험에 있다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약화학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 빈감기의 최소 2배 이상(예를 들어 성인환자의 경우 최소 18시간, 고령 환자의 경우 최소 26시간)가 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 대마 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
③ 25mg: 이 약 25mg은 신장(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이 있다. 이 경우 혈소판 응집 억제제에는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야 한다.
7) 폐양성 원상신염을 가진 환자에서는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
8) 침상소실 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg은 외사의 임상적 위험에 근거하여 적어도 1주일 간 최소 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 억제제에는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투여만 중지 되어야한다. 만약, 만약 시술이 지연될 수 없다면, 출혈 위험 중)는 시술의 유익성에 대해서 평가되어야 한다. 이 약은 침상소실 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어지다면 가능한 빨리 제투여되어야 한다.
9) 비편파성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병용하면서 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고요법의 투여를 고려해야 한다.
10) 임신과수유에 대해
임상시험이 아닌 환자에서 임상시험이 있었지만, 따라서, 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
리바록사반과 혈 혈소판 요법을 비교한 무작위화시험, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 관색 질환(TAVR)을 받은 환자에서 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않았다. 상기 임상시험의 리바록사반 투여 군에서 사혈이나 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 지장을 일으킬 수 있는 출혈 또는 심부정맥혈 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.

- 1) 혈역학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전제시술이 필요한 환자에서 안전성, 유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분쇄 제제에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.
2) 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되지 않았다. 다른 혈혈소판제(예, 프라수그렐, 타카그렐린 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.(2.5mg 제제)
3) 심혈동전환(cardioversion)이 필요한 환자에서 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다. 이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 심초음파(transesophageal echocardiogram)에 적절한 항응고를 위하여 적어도 심혈동전환 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에 대하여, 심혈동전환 이전에 이 약을 처방한대로 복용하였는지 확인 해야한다. 치료 시작시점의 기간을 결정할 때, 심혈동전환을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 저명한 저지장치의 권고를 고려해야한다.
4) 시판 후 이 약에 의한 무구립구증에 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상(구강궤양을 포함한 점막결막, 고열, 심각한 연하곤란(혈증성))이 나타나나, 경우 의사에게 알리고 즉시, 무구립구증으로 의심될 경우에는 수지 조사(혈색 수치 관리) 및 적절한 조치가 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링을 실시해야 한다.
5) 관상동맥증후군(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비편파성 심방세동 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다 다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없다.
6) 피부부반응
스트리브스-존속후군/독성표피괴사증후를 포함하는 중대한 피부부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(4, 5. 이상반응 참조). 환자의 치료 조제에 이러한 피부부반응이 가장 높게 나타났다. 대다수의 사례는 치료 첫 주 안에 발생하였었다. 심각한 발부 발진에, 화상, 극심한 발열 및/또는 물집이나 점막 병변과 함께 관찰되었는 다른 증상이 나타났다면 이 약 투여를 중단해야 한다.
7) 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 질환 모두의 병명이 있는 급성 관상동맥증후군 환자 에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치사의 이연이 없을 수 있음을 시사하였다.
8) 출혈성 또는 열공성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자들 대상으로 연구되지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다.
1)개월 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.
9) 항인자질혈체증후군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)를 투여를 권장하지 않는다. 만약 투무후 항응고시작, 항나디오리빈 병제 및 항 베타2당단백(항한제 모두에 상당한 환자에게 DOACs를 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 아질제 항진균제(예, 에트리코니졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사테로솔)나 HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제라, 리바록사반의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아질제 항진균제 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바록사반의 노출에 미치는 영향이 없 하므로 이 약과 병용시 주의해서 투여할 수 있다.
① 케토코나졸 또는 리토나비르
이 약을 케토코나졸(400mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(800mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바록사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 Cmax는 각각 1.7배 및 1.6 배 증가되었다. 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아질제 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포코나졸이나 HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)로 병용하였을 때는 이 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 증가시킬 수 있으며 간 및 신장의 청소를 유발하여 전신소실들을 유익적으로 증가시킬 수 있다.
2) 플레토포스타민
CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플레리드포스타민(500mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증가시켰다. 플레리드포스타민과의 상호작용이 대부분의 환자에서는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.
③ 에리트로마시신
CYP3A4와 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 에리트로마시신(500mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트로마시신과의 상호작용이 대부분의 환자에서는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에서는 잠재적으로 유의할 수 있다.
3) 플루코나졸
CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 Cmax를 1.3배 증가시켰다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분의 환자에서는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.
2) CYP3A4 유도제
이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리라미타신의 병용투여시 평균 AUC가 50% 감소하고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바록사반과 다른 강력한 CYP3A4 유도제(예, 페니토인, 카마테페린, 페니바비탈 또는 St. John's Wort(성요한초))와 병용 투여시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.
3) 항응고제
리바록사반(10mg, 1일 1회)과 에녹시파린(40mg, 1일 1회) 병용투여시 응고시험(PT, aPTT)에 대해 부가적인 효과없이 항응고효과와 gA의 활성에 대한 상가적인 효과가 관찰되었다. 에녹시파린은 리바록사반의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 다른 항응고제를 병용하여 하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.
4) NSAIDs/혈소판 응집 억제제
리바록사반 15mg과 나프록센 500mg을 병용투여시, 임상적으로 유의한 출혈시간 지연 이 관찰되지 않았으나, 개인이 따라 좀더 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있다. 리바록사반과 아세클살라신 500mg과 병용투여시, 약동학적 또는 약력학적 상호작용 이 관찰되지 않았다.
클로피도그렐(초용량 300mg 투여 후, 75mg 유지용량)과 이 약 15mg과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 혈소판 응집, P-selectin 또는 GpIIb/IIIa 수용체 농도와 무관한 환자에서 출혈시간 연장이 관찰되지 않았다. NSAIDs(아세틸살리실산 포함), 혈소판 응집 억제제를 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.

- 5) 외과민
외과민(INR 2.0~3.0)에서 이 약(20mg)으로 바꾼 경우 혹은 이 약(20mg)에서 외과민(INR 2.0~3.0)으로 바꾼 경우, 프로트롬빈(PT)/INR(비노라소스타틴)은 가산적인 혈(2개 지 수치)인 INR값이 관찰될 수 있음보다 더 증가된 반면, aPTT, 응고인자 Xa 혈청 치해 및 나노지 트롬빈 활성도의 영향은 가산적이지 않았다.
약물을 바꾸는 동안 외과민의 약력학적 효과를 평가하고자 하는 경우, 항응고인자 Xa 혈청, FCT, Hep test가 외과민에 의해 영향을 받지 않았으므로 이러한 검사들이 사용될 및 PT)는 외과민의 영향을