자렐리반정 10mg 15mg 20mg
(리바록사반)

전문의약품

〈자렐리반정 10mg〉
■ 유효성분 : 리바록사반(미분화)(별규) 10.0mg
■ 기타 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
■ 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 크로스카르멜로오스나트륨, 탤크, 폴리에틸렌글리콜 6000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

〈자렐리반정15mg〉
■ 유효성분 : 리바록사반(미분화)(별규) 15.0mg
■ 기타 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
■ 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 크로스카르멜로오스나트륨, 탤크, 폴리에틸렌글리콜 6000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

〈자렐리반정20mg〉
■ 유효성분 : 리바록사반(미분화)(별규) 20.0mg
■ 기타 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
■ 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 크로스카르멜로오스나트륨, 탤크, 폴리에틸렌글리콜 6000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

성 상
〈자렐리반정10mg〉
밝은 빨간색의 원형 필름코팅정

〈자렐리반정15mg〉
빨간색의 원형 필름코팅정

〈자렐리반정20mg〉
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

용법 • 용량
이 약 10 mg 은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg 은 식사와 함께 투여합니다.

1. 성인
1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
이 약의 권장용량은 1 일 1 회, 1 회 20 mg 입니다. 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)의 권장용량은 1 일 1 회, 1 회 15 mg 입니다. 이 약의 1 일 최대 용량은 20 mg 입니다.
스텐트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자는 리바록사반 1 일 1 회 15mg [중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)는 1 일 1 회 10mg] 과 P2Y12 억제제를 최대 12 개월간 병용 투여한 제한된 경험이 있습니다. ('12. 임상시험정보' 참조)
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 3 주간 1 일 2 회, 1 회 15 mg 입니다. 이후의 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1 일 1 회, 1 회 20 mg 입니다.
심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료를 위한 투여(최소 6 개월)를 완료한 후 재발 위험 감소를 위한 연장 투여 시 권장용량은 1 일 1 회 10mg 입니다. 치료 기간 및 치료 용량은 출혈 위험성 대비 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험성에 대한 개인별 평가 후에 결정되어야 합니다.

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

이 약의 1 일 최대 용량은 치료의 처음 3 주간에는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20 mg 입니다.
3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
이 약의 권장용량은 1 일 1 회, 1 회 10 mg 입니다. 초회투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6-10 시간 내에 시작해야 합니다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라지나, 고관절 치환술 환자의 경우 5 주, 슬관절 치환술 환자의 경우 2 주의 투여기간이 권장됩니다.
4) 이 약의 복용을 잊었을 경우
만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 합니다.
① 15 mg 을 1 일 2 회 복용중인 환자 : 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한번에 15 mg 2 정이 복용될 수도 있습니다. 다음날부터는 1 일 2 회, 1 회 15 mg 투여를 지속합니다.
② 10, 15, 20 mg 을 1 일 1 회 복용중인 환자 : 놓친 용량을 즉시 복용합니다. 다음날부터는 1 일 1 회 1 정 투여를 지속합니다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1 일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안됩니다.

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) ≤ 3.0 이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 합니다.
② 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비타민 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.5 이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 합니다.
용량에 심관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것입니다. INR 은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 됩니다.
2) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환
이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있습니다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야합니다. 이 약은 INR 상승에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 합니다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0 이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야합니다. 전환 후 첫 2 일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 검사에 따른 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 합니다. 반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24 시간이 경과될 때까지 INR 검사를 해서는 안 됩니다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24 시간이 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있습니다.
3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환
비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제제(에, 저분자량헤파린)의 투여시간으로부터 0-2 시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제제(에, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작합니다.
4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작합니다.

3. 신장애 환자
크레아티닌 청소율 50-80 mL/min 인 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않습니다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
1) 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 1 일 1 회, 1 회 15 mg 입니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여합니다.
2) 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 않습니다. 크레아티닌 청소율이 15-29 mL/min 인 중증의 신장애 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여합니다.

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

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

사용상의 주의사항

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

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
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 안됩니다.
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 제외합니다.
8) 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중하게 투여하십시오.
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 합니다.
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 급성관상동맥증후군 환자에서의 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여합니다.

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

적응증	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
슬관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097 명	10 mg	39 일
의학적으로 아픈 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	3,997 명	10 mg	39 일
심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790 명	1 - 21 일째 : 30 mg 22 일째부터 : 20 mg 최소 6 개월 투여 후 : 10 mg 또는 20 mg	21 개월
비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750 명	20 mg	41 개월
급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자에서 주상동맥혈전성 사건의 발생률 감소	10,225 명	5 mg 또는 10 mg 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 타클로피딘과 병용 투여	31 개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환 (PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 주상동맥혈전성 사건의 위험 감소	18,244 명	아스피린 100mg 과 5mg 의 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 있습니다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중인 환자군에서 증가할 것입니다. 그 징후, 증상 및 정도(치명적인 결과를 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르니다. 출혈성 합병증은 허약함, 창백함, 어지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설명되지 않는 쇼크로 나타날 수 있습니다. 빈혈의 결과로써 때때로 흉통 또는 허혈증과 같은 심장허혈성 증상이 관찰되었습니다. 관류 저하로 인한 구획증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었습니다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 합니다.
3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있습니다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내집니다. 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 정의됩니다.

표 1. 3 상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사치 포함)	혈소판증가증 (혈소판 수 증가 포함) ^A	
심장계		빈맥	
안구	안구 출혈 (결막 출혈 포함)		
위장관계	치은출혈 위장관계 출혈 (직장출혈포함) 위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비 ^A ,설사, 구토 ^A	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열 ^A 말초 부종 전신적인 힘과 에너지 감소 (피로, 무력증 포함)	불편감 (권태감 포함)	국소 부종 ^A
간담도계		간장애	황달
면역계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	
손상, 중독 및 치료합병증	치로 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 포함체 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 관찰되었습니다.
B : 55 세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰되었습니다.
C : 경피중재술 이후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰되었습니다.
4) 국외 시판후 조사
다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었습니다.
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 6 년 동안 3,007 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007 명, 총 126 건)로 보고되었습니다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007 명, 10 건)로 빈혈 0.07%(2/3,007 명, 2 건), 관절통, 발열, 상세불명의출혈, 수술후혈종, 심근경색증, 출혈성심이지장궤양, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007 명, 1 건)로 보고되었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 0.13%(4/3,007 명, 총 7 건)로 발열, 빈혈, 상세불명의출혈, 수술후혈종, 출혈성심이지장궤양, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007 명, 1 건)이 보고되었습니다.
예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007 명, 총 18 건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007 명, 4 건), 관절탈구, 관절통, 녹농균상처감염, 비인두염, 심근경색증, 심근병증, 심장효소증가, 얼굴홍조, 올혈성심부전, 요로감염, 위막성대장염, 천식, 폐부종, 홍막삼출 각 0.03%(1/3,007 명, 1 건)로 조사되었습니다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(2/3,007 명, 총 2 건)로 심부정맥혈전증, 얼굴홍조 각 0.03%(1/3,007 명, 1 건)가 보고되었습니다.
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 같습니다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
○ 대사 및 영양계 : 당뇨병
○ 심장계 : 심방세동, 심부전, 심장정지
○ 혈관계 : 뇌경색
○ 호흡기계 : 기래질환, 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 1.6 배) 하여 출혈 위험이 높아질 수 있습니다.
2) 임상시험에서 장기간 투여시 리바록사반 투여군은 비타민 K 길항제 투여군에 비해 점막출혈(비출혈, 잇몸, 위장관, 비뇨생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였습니다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿 검사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있습니다. 출혈 위험이 있는 환자군('3.신중투여'항 참고)에서 출혈의 증후 및 증상과 빈혈에 대해 주의깊게 모니터해야 합니다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 합니다.
3) 이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타난다면, 다음번 복용을 늦추거나 적절히 치료를 중단해야 합니다. 이 약은 대략 5-13 시간의 반감기를 가집니다. 출혈에 대한 관리는 심각도와 부위에 따라 개별화되어야 합니다. 들리적 압박 (에. 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 지혈, 체액대체 및 혈액학적 보조, 혈액 제품 (관련 빈혈 또는 응고증에 따라 농축적혈구 또는 신선 동결 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료가 필요에 따라 사용될 수 있습니다.
위의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate PCC, APCC), 재조합 인자 VIIa 와 같은 특정한 procoagulant reversal agent 가 고려되어야 합니다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상경험만 있습니다.
프로타민황산염과 비타민 K 는 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됩니다. 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트라넥사민산을 사용한 제한적 경험이 있으며, 아미노카프론산 및 아프로티닌을 사용한 경험은 없습니다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데스모프레신을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없습니다.
4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 75 세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg 미만인 환자에게 이 약 투여시 주의해야 합니다.
5) 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성 · 유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않습니다. 고관절 골절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 수술 환자에 대한 비-중재 연구에서 임상자료는 제한적입니다.
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 있습니다. 이러한 위험은 경막외 의 유치 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용시 더 증가할 수 있습니다. 와상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있습니다. 신경 장애의 징후나 증상(다리의 저림 또는 허약감, 방광 또는 장기능 장애 등)에 대해 자주 모니터해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요합니다. 의사는 항응고 치료를 받거나 받을 환자에게 신경축 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 합니다.
이 약 투여와 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 약동학적 양상을 고려해야 합니다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌을 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직합니다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아진 정확한 시점은 알 수 없습니다.
① 10mg : 이 약 10mg 은 최종 투여 후 최소 18 시간이 경과된 이후에 경막외 카테타를 제거합니다. 카테타를 제거한 후에는 최소한 6 시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작합니다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24 시간 동안 이 약을 투여하지 않습니다.
② 15, 20mg : 이 약 15, 20mg 은 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 경험이 없습니다. 이 약 15, 20mg 은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 이상(예를 들어 성인환자의 경우 최소 18 시간, 고령환자의 경우 최소 26 시간)이 경과된 이후에 경막외 카테타를 제거합니다. 카테타를 제거한 후에는 최소한 6 시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작합니다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24 시간 동안 이 약을 투여하지 않습니다.
③ 2.5mg : 이 약 2.5mg 은 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이 없습니다. 이 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야 합니다.
7) 계앙성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있습니다.
8) 침습시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg 은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24 시간 전에 2.5mg 은 적어도 12 시간 전에 중단되어야 합니다. 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 합니다. 만약 시술이 지연될 수 없다면, 출혈 위험 증가는 시술의 위급성에 대비하여 평가되어야 합니다. 이 약은 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 합니다.
9) 비판막성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가합니다. 이 약을 병리적인 출혈 위험이 아닌 다른 시술로 중단시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 합니다.
10) 인공심장판막을 가진 환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않습니다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
자렐토와 항 혈소판 요법을 비교한 무작위배정, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 판막치환술(TAVR)을 받은 환자에게 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않습니다. 상기 임상시험의 리바록사반 투여군에서 사망이나 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었습니다.
11) 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전절제술이 필요한 환자에서 안전성 · 유효성이 확립되지 않았습니다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분획 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않습니다.
12) 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제(에, 프라수그렐, 티카그렐러 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않습니다.(2.5mg 제제)
13) 심율동전환(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있습니다.
이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 심초음파(transesophageal echocardiogram)하에 적절한 항응고를 위하여 적어도 심율동전환 4 시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 합니다.
모든 환자에 대하여, 심율동전환 이전에 이 약을 치방한대로 복용하였는지 확인 해야 합니다.
치료 시작시기와 기간을 결정할 때, 심율동전환을 받는 환자의 항응고 치료에 대한 저명한 진료지침의 권고를 고려해야만 합니다.
14) 시판 후 이 약에 의한 무과람구증이 보고되었습니다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상(구강점막을 포함한 점막궤양, 고열, 심각한 연하곤란(협심증))이 나타나는 경우 의사에게 알리도록 합니다. 무과람구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수치 관리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링)를 실시해야 합니다.
15) 관상동맥중재술(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비판막성 심방세동 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었습니다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적입니다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없습니다.
16) 피부반응
스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해를 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었습니다('4. 이상반응'항 참고). 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났습니다. 대다수의 사례는 치료 첫 주 안에 발생하였습니다. 심각한 피부 발진(에. 확산, 극심함 및/또는 물집)이나 점막 병변과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타난다면 이 약 투여를 중단해야 합니다.
17) 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 질환 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자에게 이 약의 투여는 피해야 합니다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 없을 수 있음을 시사합니다.
18) 출혈성 또는 열공성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았습니다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 합니다.
1 개월 이내 허혈성, 비열공성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 1 개월은 이약의 투여를 피해야 합니다.
19) 항인지질항체증후군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않습니다. 특히 루푸스항응고인자, 항카디오리핀 항체 및 항 베타 2 당단백 1 형항체 모두에 양성인 환자에게 DOACs 을 이용한 치료는, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있습니다.

6. 상호작용
1) CYP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아졸계 항진균제(에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(에, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않습니다. 이러한 약물은 CYP3A4 와 P-gp 에 대한 강력한 저해제로, 리바록사반의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6 배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있습니다. 그러나 아졸계 항진균제인 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바록사반의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용시 주의해서 투여할 수 있습니다.
① 케토코나졸 또는 리토나비르
이 약을 케토코나졸(400 mg, 1 일 1 회) 또는 리토