

리록사반정 10mg, 15mg, 20mg(리바록사반) Riroxaban Tab.

【원료·약품 및 분량】 1정 중
·리록사반정 10mg 1정(62.0 밀리그램) 중
·유효성분 : 리바록사반(비분화)(별규).....10mg
·동등물량성분 : 유효수산화물(소,우유)
·기타첨가제 : 규산회비갈장셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오크드라이비분종(85F640009), 크로스카멜로오스나트륨, 히프르멜로오스29 10

·리록사반정 15mg 1정(93.0 밀리그램) 중
·유효성분 : 리바록사반(비분화)(별규).....15mg
·동등물량성분 : 유효수산화물(소,우유)
·기타첨가제 : 규산회비갈장셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오크드라이비갈셀(85F665037), 크로스카멜로오스나트륨, 히프르멜로오스29 10

·리록사반정 20mg 1정(124.0 밀리그램) 중
·유효성분 : 리바록사반(비분화)(별규).....20mg
·동등물량성분 : 유효수산화물(소,우유)
·기타첨가제 : 규산회비갈장셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오크드라이비갈셀(85F665036), 크로스카멜로오스나트륨, 히프르멜로오스29 10

【성상】
리록사반정 10mg: 흰색,벨라24의 외형,필름코팅정
리록사반정 15mg: 벨라24의 외형, 필름코팅정
리록사반정 20mg: 녹색을 띤벨라24의 외형, 필름코팅정

【녹색 표지】
1. 비만관성 당뇨병 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
2. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
3. 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 예방
4. 하지의 주요 정맥외과수술(출혈전절토 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방

이 약 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여한다. 1. 성인 1) 비만관성 당뇨병 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10 mg이다. 중증도의 신장에 환자(크레아티닌 정수를 30~49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다. 스트렙토 시술의 2주제색상동맥중추관(ACS)을 받은 비만관성 당뇨병 환자는 리바록사반 1일 1회 15mg (중증도의 신장에 환자(크레아티닌 정수를 30~49 mL/min)는 1일 1회 10mg)과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용 투여하여 제한된 경험만 있다. (12 임상시험정보 참조) 2) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 군성 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료로 인한 이 약의 최대 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(최대 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 평가 후에 결정되어야 한다.

이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주간에는 30 mg, 그 이후 3주 기간에는 20 mg이다.
3) 하지의 주요 정맥외과 수술(출혈전절토 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방에 의한 권장용량은 1일 1회, 1회 10 mg이다. 최초 투여 시 지혈이 확인되면, 수술 후 6~10 시간 내에 사맥이 폐쇄된다. 투여기간은 외과수술 중증도에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라지며, 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 출혈전절 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 mg 또는 1일 2회 복용한 환자: 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한 번에 15 mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15 mg 투여를 지속한다.
② 10, 15 mg 투여를 1일 1회 복용중인 환자: 놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1 일 투여용량이 권장용량의 두 배가 되어서는 안 된다.
2. 약물의 전환
1) 비만관 K 질환에서 이 약으로의 전환
①비만관성 당뇨병 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
비만관 K 질환제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤ 3.0 이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
②심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비만관 K 질환제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.5로 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다. 용량에 따라 이 약을 복용한 후 INR 값이 1이 되었으 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기 에 적당히 사용되어서는 안 된다.
2) 이 약에서 비만관 K 질환제로의 전환
이 약에서 비만관 K 질환제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고제가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 약과 적절히 유지되어야 한다. 이 약은 INR 상에 영향을 줄 수 있는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비만관 K 질환제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0 이 될 때까지 비만관 K 질환제를 같이 투여해야 한다. 전환 후 첫 2 일 동안에는 비만관 K 질환제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 값에서 다른 비만관 K 질환제의 용량을 투여해야 한다. 만약 이 약과 비만관 K 질환제를 같이 투여 받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를 해서는 안 된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마약 복용 24시간이 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있다.
3) 비정규 항응고제에서 이 약으로의 전환
비정규 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음에 예정된 비정규제에, 저분자량에파라틴의 투여기간으로부터 0~24시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비정규제에, 정맥내 미분화파라틴을 중단한 시점에 이 약의 복용을 시작한다.
4) 이 약에서 비정규 항응고제로의 전환
이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비정규 항응고제의 투여를 시작한다.

3. 신장장애 환자
크레아티닌 정수를 50-80mL/min인 신장애의 환자에게는 용량조정이 필요하지 않다. 크레아티닌 정수를 15mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이었으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
1) 비만관성 당뇨병 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
중증도의 신장애 환자(크레아티닌 정수를 30~49mL/min) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 정수를 15~29mL/min)에서의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 정수를 15~29mL/min)에 대한 제한된 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.
2) 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
중증도의 신장애 환자(크레아티닌 정수를 30~49mL/min)에서 용량조정이 필요하지 않다. 크레아티닌 정수율이 15~29mL/min인 중증도의 신장애에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
3) 하지의 주요 정맥외과 수술(출혈전절토 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방 중증도의 신장애 환자(크레아티닌 정수를 30~49mL/min)에서는 용량조정이 필요하다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 정수를 15~29mL/min)에 대한 제한된 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.
4. 간장애 환자
이 약은 혈액응고 과정에의 관련한 간질환 환자와 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출 증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.
5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 약제에 이 약을 부수아야 하는 사파소나와 같은 용의 성어서 정구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 투여를 통해 사용자의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장과 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 고정되어 있는 지 확인하여야 하고, 튜브를 들었을 때 세척한 후에 투여해야 한다.
【사용상의 주의사항】

1. 경고 1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에게 출혈의 징후에 대해 주의 깊게 관찰해야 한다. 이 약을 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여한다. 2) 중증의 출혈이 나타나는 경우는 이 약의 투여를 중단한다. 10, 과량투여의 처치'를 참고) 이 약의 치료시 장기적인 뇌졸중의 모니터링을 필요로하는 없다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출정도가 임상적 경험에, 과량투여 및 급급수술에 노출이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.	
---	--

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것
1) 이 약의 구성성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임상적으로 유의한 출혈 환자에, 두개내 출혈, 위장관 출혈
3) 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미 있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
4) 임부 및 수유부
* 이 약은 임신을 한유하고 있으므로, 강력한 콘돔 사용, 콘돔 사용, Lapo 유방보형체수 절제술 또는 또다, 당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 투여가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
5) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 최근의 위장관 대장 병변
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 척수내 또는 뇌내 혈관질환
④ 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
⑤ 최근의 뇌 또는 척수 손상
⑥ 심도정맥류가 있거나 의심되는 경우
⑦ 동정맥기혈(arteriovenous malformations)
⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
⑨ 출혈 위험이 높은 임상 증상(neoplasia)이 있는 환자
7) 다른 혈액응고의 병용치료: 비분화 헤파린(unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, cagafarin 등), 헤비린 유도체(heparinexux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료를 하는 경우, 당, 이 약과 서로 전환 하는 경우 비분화 헤파린(UFH)을 기밀 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
8) 급성상동맥중추관 치료 및 뇌졸중 또는 일산화탄소성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈 소수제와의 병용
3. 다음 환자에게는 신중하게 투여할 것
1) 신장애 환자(크레아티닌 정수를 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경중-중증도의 CYP3A4 억제제과 같은 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여한다. 이 약 투여시의 임상적 유의성이 지혈에 대한 위험성을 상충하는 경우에만 적어야 한다.
2) 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
② 선천적 또는 후천적 동맥성 고혈압
③ 혈소판 기능에 있는 중증 이상
④ 혈소판 기능에 있는 중증 이상
⑤ 혈관성 망막질환
⑥ 혈관성 망막질환이나 매질물 병력
7) 비스프로미드 성상인전증(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 프로스타인 제1형 수용체(SSR1) 및 선택적 비노노메다네 제1형 억제제(SNRIs) 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
4) 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성상동맥중추관 환자에서의 비스프로미드 성상인전증(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야 하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 지혈에 대한 위험성을 상충하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응
1) 이 약에 대한 안전성은 약과 파의 길이 53,103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상성 통해 이루어진다. 이 약을 병리적으로 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.

전체 자발도 3상 임상에서의 환자수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.

적응증	환자수	1일 투여용량	최대투여기간
출혈전 또는 고관절 치환술을 받은 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10 mg	39 일
위험적으로 다른 환자에서의 정맥혈 전색전증의 예방	3,997명	10 mg	39 일
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,700명	20 mg	21 개월
비만관성 당뇨병 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41 개월
급성상동맥중추관(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥혈전색 전증의 발병률 감소	10,225명	5mg 또는 10mg 아스피린과 병용 또는 비분화헤파린 투여 또는 티클로피딘과 병용 투여	31 개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환 (PAD) 환자에게 아스피린과 병용 시 죽상동맥혈전색 전증의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47 개월

* 적어도 한번 이상 리바록사반을 투여 받은 환자
2) 이 약은 그 약리학적 작용기전으로 인하여 출혈 위험을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재출혈이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 선천적이거나 얻은 동맥성 고혈압 및/또는 자각 압박을 받는 병용투여 중인 환자에서 증가할 것이다. 이 경우, 중증 및 정도(치명적인 결과를 포함)는 출혈 및/또는 변형이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 허혈성, 반복적인, 여러로운, 동통 또는 생명이징는 위치, 호흡곤란 그리고 생명이징는 소스로 나타날 수 있다. 병력의 경과로서 때때로 흉통 또는 혈소판과 같은 신장허혈성 증상이 관찰되었다. 관류 허혈로 인한 구역증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 아지적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 이 약의 투여를 투여 받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.
3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래와 같이 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타나진다. 빈도는 "매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100)이고 <1/100), 흔하지 않게(는 1/1,000 그리고 <1/100), 드물게(는 1/10,000이고 <1 /1,000)"으로 정의된다.
표 1. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련한 이상반응

분류	빈형	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈형 (임상징시 포함)	혈소판증가증 (혈소판 수 증가 포함)	드물
신장계		빈형	
인구	만구 출혈 (결막 출혈 포함)		
위장관계	지혈술을 필요로하는 위장관출혈 (지혈술을 필요로하는) 위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비, 식욕, 소화기	구강 건조	
일반적인 증상 및 부어부위	발열, 말초 부종, 전신적인 발과 예외지 감소로, 무통 포함	불편감 (근대장 포함)	국소 부종
간담도계	간장애		황달
면역계	알레르기성 반응 알레르기성 피부염		
순상, 중독 및 치료형용	치료 후 출혈 (수술 후 부혈, 상처 부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 분해됨	혈관 가성동맥류*
심혈관계 및 혈액학적 이상	출혈 발리부은 증가 알레르기성 쇼크와 관련 증가 입원 증가 라미파제 쇼크 아미달제 쇼크 전비혈소(30%) 쇼크	발리부은 쇼크 증가 (ALT 증가에 관계없)	
근골격계 및 결합조직	사지 통증	출혈성 관절염	근육출혈
신장계	아지러움, 두통 비특이적기혈 출혈 (혈소, 혈관과 관련 신장애)중증 크레아티닌 혈소, 용소 이상 포함	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
호흡계	비출혈 객혈 가려움(흔하지 않게 전신성 소화통 포함)		
피부 및 피하조직	발진, 피부 발 출혈, 피부 및 피하 출혈	두드러기	
혈관계	저혈압, 혈중		

A. 하지의 주요 정맥외과 수술 중증의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨
B. 55세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.
C. 경미증대술 이후의 급성상동맥중추관과 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.
4) 국의 시판 후 조사
다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련되어 보고되었다.
면역계: 혈관부종 및 알러지성 피부 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
간담도계: 담낭염증, 간염(간담도 이상 포함)
혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 무과립구증
피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨증후군/독성피피자수염, 호산구증 및 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS)
5) 국내 시판 후 조사 결과
① 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007명, 총 126건으로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 10건으로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관절염, 발열, 상제불면의 출혈, 수술 후 혈중, 선근경색증, 출혈성 심아지정맥증, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계에 병행해서 있는 중대한 이상사례는 0.13%(3/3,007명, 총 3건)로 빈혈, 발열, 상제불면의 출혈, 수술 후 혈중, 출혈성 심아지정맥증, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)이 보고되었다.
② 재상사 이상사례 분석결과 결과
이 약에 대한 국내 재상사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품 자료를 바탕으로 보고된 이상사례 보고자료와 재상사 중증이상사례 통합평가한 결과, 다음 은 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들을 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
* 대사 및 영양제: 당뇨병
* 신장계: 신장장애, 심부전, 심장정지
혈관계: 뇌경색
호흡기계: 가래결핵, 천식, 후두염
소화기계: 연하곤란, 장운동장애
근골격계: 골절, 관절염, 관절염성, 원통근공증
비소생식기계: 요로감염, 배뇨장애, 신장염, 방광염증, 전립선과염증
전신 및 투여 부위 이상: 독감상사증후, 막돌출근염, 사마르티, 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의
1) 중증도의 신장애 환자(크레아티닌정수를 30mL/min 미만)는 리바록사반의 혈중 농도가 유의적으로 상승(평균 1.6배)하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
2) 임상시험에서 장기간 투여 시 리바록사반 투여에는 비만관 K 질환제 투여에 비해 잠재출혈 (비출혈, 잇몸, 위장관, 비소생식기 등) 및 발열이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여 시 적절한 임상적 및 평가와 함께 예도골로빈/에도트로크 검사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것을 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(3. 선증투여 할 경우에서 출혈의 중증 및 출혈정도에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다. 원인이 불명확한 예도골로빈 또는 노혈양의 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.
3) 이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타날 수 있다. 다음 약 복용을 늦추거나 적절히 투여를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5~13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 처리는 신장도 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리학적 약 (예 중증의 비출혈 경우), 출혈 중 시술을 포함한 외과적 치료, 제제에 대한 면역학적 보조, 혈액제제(전혈, 빈혈 또는 응고제에 따라 농축제제 또는 신선 동혈 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 출혈지료가 필요에 사용될 수 있다. 위의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 혈청 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate PCC, APCC), 재조합 인자 VIIa와 같은 특정인 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 받아 받는 환자들에게 이러한 제제를 사용된 매우제한적인 임상경험만 있다. 프로트롬빈(인자III와 비타K)는 리바록사반의 혈고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여 받고 있는 환자들에게 트라사루틴을 사용한 제한적 경험있으며, 아마도 카르보산 및 프로트롬빈을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 대소프산제를 사용한 경험이나 사용의 유의성에 대한 과학적 근거는 없다.
4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성상동맥중추관 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 저증이 60kg미만인 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
5) 이 약은 고관절 관절 수술 환자에서의 안전성 · 유효성 평가를 위한 중증자 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 관절 수술을 포함한 하지에 관련된 관절 수술 환자에 대한 비-중증 연구에서 임상적으로 제한적이다.
6) 신장경색(경막/작수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자자 색전혈전 발산을 막기 위해 항혈전제 투여를 받은 경우, 경막의 혹은 척수 혈전증의 위험성이 증가하고 장기적인 마비 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 요추 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약물사용 시 더 증가할 수 있다. 외상성 또는 반발성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있다. 신장경색의 징후나 증상(단기 저림 또는 허약감, 발랄 또는 강기증 장애 등에 대해 자주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 이러한 항응고 치료를 받거나 받을 환자에게 신장측 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다. 이 약 투여시 신장경색(경막/작수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 환자는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 약동학적 작용을 고려해야 한다. 경막외 시술 또는 척수 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌을 것으로 추정되는 것에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 높아진 정확한 시정할 수 없다
① 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거하고 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 해야 한다. 전차 중증자에서 발생한 경우는 24시간이 경과된 후에 투여할 수 있다.
② 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장경색(경막/작수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 경계 이다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 인자의 최소 2시간이상을 들어 신장경색의 경우 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 26시간이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과후에 다음 번 투여를 시작한다. 전차 중증자 이상반은 경우는 24시간이 경과된 후에 투여할 수 있다.
③ 25mg: 이 약 25mg은 신장경색(경막/작수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이었다. 이 경우 혈소판 응집 억제제에 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지되어야 한다.
7) 기정성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
8) 침습시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 또는 20mg의 이상의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 24시간 전 25mg을 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자 수에서 미정되어 있고(selective surgery) 혈소판 응고과 병용하는 경우에도 혈소판 응집 억제제에 대한 첨부 문서에서 지시된 대로 투약이 중지되어야 한다. 만약 시술이 지연될 수 있다면, 출혈 위험 증가:는 시술의 유익성에 비하여여 가하여진다. 만약 이 약은 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 시점이 되어지면 진단 가능한 발리 재투여되어야 한다.
9) 비만관성 당뇨병 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가된다. 이 약을 병리적으로 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.

10) 임상시험기간을 가진 환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
자발도 및 항혈소판 효능을 비교한 무작위배정, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 막 질환(AVR)을 받은 환자에서 이 약은 혈전색 예방 목적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험에서 리바록사반 투여군 사상이나 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.
11) 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전색전증 환자 및 폐색전증자에서 필요한 환자에서 안전성 · 유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분화 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.
12) 급성상동맥중추관 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제에, 프라수그렐, 티카그렐과 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다. (2.5mg 제제)
13) 심혈중전환(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다. 이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없었던 경색성 심초음파(transoesophageal echocardiogram)에 적절한 항응고제를 투여하여 적어도 2시간 동안 44간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에 대하여, 심혈중전환 이전에 이 약을 처방한다면로 복용하였는지 확인해야한다. 치료 시작시간과 기간을 결정할 때, 심혈중전환을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 적절한 전진치리의 권고를 고려해야 한다.
14) 시판 후 이 약에 의한 무과립구증이 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상(구강경막을 포함한 점막결핵, 고열, 심각한 연하곤란(혈전성))이 나타나는 경우 의사에게 알리도록 한다. 무과립구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수치 관리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물도, 또한 스티븐스-존슨증후군을 실시해야 한다.
15) 급성상동맥중추관(PCI) 및 다른 시술을 받은 비만관성 당뇨병 환자에서 투여 시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일산화탄소혈변의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없다.
16) 피부부종
스티븐스-존슨증후군/독성피피자수염을 포함한 중대한 피부부종이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다. 이상반응을 참고, 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 나타나는 이상반응-치료 첫 주안에 발생하였다. 심각한 피부 발진에, 확산, 국출혈 및/또는 물집이나 전신 경막과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타난다면 이 약 투여를 중단해야 한다.
17) 뇌졸중 일과성 허혈 발작 또는 두 증된 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥중추관 환자에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작의 병력이 있는 급성 관상동맥중추관 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 없을 것으로 예상된다.
18) 출혈성 또는 열혈성 합병증 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에서는 임상적으로 증가하지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다. 1개월 이내 허혈성 비발증성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자 에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 또는 첫 1개월은 이 약의 투여를 피해야 한다.
19) 항진균제(알라토코아퀸)를 사용한 혈전색 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용은 권장되지 않는다. 특히 푸루소항응고제인, 헵타리도리핀 항제 및 제 배타2상병(비만)항제 모두에 양성인 환자에게 DOACs를 이용한 치료는, 비타리나 K 질환제와 비교하였을 때 잠재성 혈전색 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다.

6. 상호작용
1) CYP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아질제 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로타제제 제제(예, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물을 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 제제대로, 리바록사반의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아질제 항진균제인 플루코나졸의 경우 병용투여 시 리바록사반의 노출에 미치는 영향이 별 히므로 이 약과 병용 시 주의해서 투여할 수 있다.
① 케토코나졸 또는 리토나비르
이 약을 케토코나졸(400mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(600mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바록사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 Cmax는 각각 1.7배 및 1.6배 증가하였고, 케토코나졸은 약역학적 효과와 유사하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아질제 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로타제제 제제(예, 리토나비르)와 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4와 P-gp에 대한 강력한 제제대로, 병용투여 시 리바록사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있으므로 다른 신장의 정소를 감소를 유발하여 전 신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.
② 클레리트로마신
CYP3A4에 대해 강한 제해효과를 갖는 P-gp에 대해 중증도의 제해효과를 갖는 클레리트로마신(500mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증가시켰다. 클레리트로마신과의 상호작용없이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의 할 수 있다.
③ 에리트로마신
CYP3A4와 P-gp에 대해 중증도의 제해효과를 갖는 에리트로마신(500mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트로마신과의 상호작용에 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의 할 수 있다.
④ 플루코나졸
CYP3A4에 대해 중증도의 제해효과를 갖는 플루코나졸(400mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC 1.4배, 평균 Cmax를 1.3배 증가시켰다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.
2) CYP3A4 유도제
이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리파미딘 병용투여 시 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 병용투여 시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.
3) 항응고제
리바록사반 10mg, 1일 1회) 또는 에노사파린(40mg, 1일 1회) 병용투여 시 용고시험(PT, aPTT)에 대한 부가적인 효과 없이 항응고제 Xa의 활성에 대한 장기적인 효과가 관찰되었다. 에노사파린은 리바록사반의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
다른 항응고제를 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.
4) NSAIDs/혈소판 응집 억제제
리바록사반 15mg과 나프록센 500mg을 병용투여 시, 임상적으로 유의한 출혈시간 지연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 좀더 천천히 약역학적 반응이 나타날 수 있다. 리바록사반과 에세발리리산산 500mg과 병용투여 시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 클로피도그렐 75mg 용량 300mg 투여 후, 75mg 유지용량과 이 약 15mg과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 혈소판 용수 P-selectin 또는 GpIIb/IIIa 수용체 농도와 무관한 임상적으로 출혈시간 연장 없이 관찰되었다. NSAIDs(에세발리리산산)와 혈소판 응집 억제제를 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.
5) 기타
이 약은 주로 CYP450-매개(CYP3A4, CYP2J2) 간대사를 가진 다제제 및 미분화제의 P-gp/Br east cancer resistance protein(Bcrp) 수송체가 포함된 신장분비로 소변된다. 리바록사반과 마다플라(CYP3A4의 기질), 디옥센(P-gp의 기질, 아토로라스타틴(CYP3A4와 P-gp의 기질)과 병용투여 시 임상적으로 유의하지 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 CYP3A4/3A9 같은 것으로 CYP150form를 제해하거나 유도하지 않는다.
7) 임신성징자에 대한 상호작용
리바록사반은 작용기전상에서 에노는 대로 응고 피라미딘(PT, aPTT, Hep Test)에 영향을 미친다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부: 임부에 대한 안전성 · 유효성이 확립되지 않았다. 랫도와 토끼를 이용한 동물시험에서 이 약의 약리학적 작용 양식에 (출혈성 합병증)과 관련된 태반변화의 흔하게 뚜렷한 모독성이 나타났고, 이는 생식독성을 유발할 수 있다. 주요한 기형발생의 가능성이 확인되지 않았다. 출혈에 대한 내안적 위험성과 리바록사반의 태반투과로 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. 랫도를 이용한 동물 시험에서 이 약은 우유으로 분비되었다. 따라서 이 약은 수유부 중단된 후에만 투여될 수 있다.
8. 고령자에 대한 투여
초기 신장 정소를 및 신장 정소율의 감소로 인해 일반 성인환자보다 고령자(65세 초래에서 혈장 농도가 더 높게 나타났다(평균 AUC(이 약 1.5배 상승). 고령자에게 용량조정은 필요하지 않다. 연령이 높을수록 출혈 위험성은 증가할 수 있다.
9. 소아 및 청소년에 대한 투여
만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 · 유효성이 확립되지 있지 않았으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
10. 과량투여시의 처치
출혈성 합병증 또는 다른 이상반응 없이 600mg까지 과량 투여된 경우 2.5배로 보고되었다. 제한적인 흡수 때문에 평균 혈장 농도에 있어서 더 이상의 증가가 없는 청정화하는 50mg 또는 그 이상의 치료용량을 상충하는 용량에서 기피된다. 이 약의 약력학적 효과에 걸맞는 특정 에 필요하다. 과량 투여된 리바록사반의 흡수를 감소시키기 위해 약동된 사용을 고려할 수 있다. 혈장정혈요법이 높기 때문에 이 약은 투석이 가능할 것으로 예상되지 않는다.

11. 운전 및 기계작동에 미치는 영향
운전 및 기계 작동에 미치는 영향에 평가하기 위한 연구는 수행된 바 없다. 수송 후 흡수, 흡출 또는 보편적 적이 있으므로, 운전 및 기계작동에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 이상반응을 경험한 환자는 운전이나 기계 작동을 하지 않아야 한다.

12. 임상시험 정보
1) 스트렙토 시술의 과량투여 관련성(POC)을 받은 비만관성 당뇨병 환자 무작위배정, 무작위배정, 대조, 비만 임상시험(POC-Br-ACI-P)에서, 124명의 스트렙토 시술의 PCI를 받은 비만관성 당뇨병을 피험자들은 2가지 리바