

 KGMP
전문의약품

분류번호:혈액응고저지제 (333)

Ver.00

리바로트정	15밀리그램
(리바록시반)	20밀리그램

※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.

[원료약품 및 그 분량]

리바로트정 10밀리그램: 1정(62.09밀리그램) 중
■유효성분: 리바록시반(이분화[별구]).....10.00mg
■첨가제(동용물·부성분): 유당수화물S(우유)
■7티차지제: 규산화미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아리스산마그네슘, 오파드 라이팔레스(85F665030), 크로스카멜로스나트륨, 히드로멜로오스2910

리바로트정 15밀리그램: 1정(93.09밀리그램) 중
■유효성분: 리바록시반(이분화[별구])..... 15.000mg
■첨가제(동용물·부성분): 유당수화물S(우유)
■7티차지제: 규산화미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아리스산마그네슘, 오파드 라이팔레스(85F665030), 크로스카멜로스나트륨, 히드로멜로오스2910

리바로트정 20밀리그램: 1정(124.09밀리그램) 중
■유효성분: 리바록시반(이분화[별구])..... 20mg
■첨가제(동용물·부성분): 유당수화물S(우유)
■7티차지제: 규산화미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아리스산마그네슘, 오파드 라이팔레스(85F665030), 크로스카멜로스나트륨, 히드로멜로오스2910

성 성

리바로트정 10밀리그램: 밝은 황색의 원형 필름코팅정

리바로트정 15밀리그램: 밝은색의 원형 필름코팅정

리바로트정 20밀리그램: 갈색을 띤 편색의 원형 필름코팅정

[효능·효과]

- 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
- 치자의 주요 정형외과 수술(슬관절 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
 - 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
이 약의 권장용량은 1일 1회, 20 mg이다. 중증도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다. 스킨트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비만맥성 심방세동 환자는 리바록시반 1일 1회 15mg (중증도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)는 1일 1회 10mg)과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경험에 있다. (12. 임상시험정제 참조)
 - 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
심상성 심방세동 환자에서 뇌졸중을 예방하기 위하여 이 약의 최초 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 치 외 용량은 출혈 위험성 대비 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험도에 대한 가 인별 평가 후에 결정되어야 한다.

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

이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주에는는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20 mg이다.

- 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈 전색전증 예방
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10 mg이다. 최화후에는 지혈이 확인되면, 수술 후 6~10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정 맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라진다. 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 슬 관절 치환술 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다.
- 이 약의 복용을 잊었을 경우
만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다.
 - 15 mg을 1일 2회 복용하던 환자: 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한번에 15 mg 2회씩 복용할 수 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1일 15 mg 투여를 지속한다.
 - 10, 15, 20 mg을 1일 1회 복용하던 환자: 놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터 는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1 일 투여용량이 권 정용량의 두배가 되어서는 안된다.

2. 약물의 전향

- 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전향
 - 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
리바민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR International Normalized Ratio) ≤ 3.0이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
 - 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위 험 감소
리바민 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.5이 되었을 때 이 약의 복용을 시작 해야 한다.
용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고효과를 측정하기가 적당하지 않기로 사용되어서는 안 된다.
- 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전향
이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다 른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야한다. 이 약은 INR 상승에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길 항제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0 이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여하여야한다.
다. 전환 후 첫 2 일 동안에는 비타민 K 길항제와 주요 용량을 투여하고 이후 INR 감시를 해 첫 2 일 동안에는 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 한다. 반면 이 약과 비타민 K 길 항제를 같이 투여하고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 감 시를 해서는 안된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는 INR 감사를 할 수 있다.

- 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전향
비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제에, 저분자량 헤파린의 투여시간으로부터 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제 제에, 정맥내 비분해성파라민을 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.
- 이 약에서 비경구 항응고제로의 전향
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. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 사용한다.
크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험에 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

- 비만맥성 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.
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소/
하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)에서 용량 조절이 필요하 지 않다.
- 간장애 환자
이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)인 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 뇌졸중과 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.
- 정맥류 삽입 시 있는 환자의 경우
사용 직전에 이 약을 부수아 물 또는 식과소스와 같은 음료와 서서히 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하 고, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.

[사용상의 주의사항]

- 경고
 - 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의 깊게 관찰해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여야 한다.
 - 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약을 투여를 중단한다(10. 과량투여시의 처치 항 청)고, 이 약의 지혈성 정가적인 노출에 주의하여야 필요하다. 그러나, 예외적 인 경우 이 약의 뇌졸중정보가 임상적 결함에, 과량투여 및 응급수술에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석법이 유용할 수 있다.

2. 다음 약제를 투여하지 못 시

- 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 임상적으로 유의한 출혈 환자에, 투여할, 위장관 출혈
- 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자or Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미있 는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
- 인부 및 수유부
- 이 약은 경혈을 함유하고 있으므로, 팔라토오스 불내성, Lapp 유전병환호소 결립증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 장애가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
 - 최근의 위장관 궤양 병력
 - 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - 척수내 또는 뇌내 혈관이상
 - 최근의 뇌 뇌, 척수 또는 뇌의 수술 병력
 - 최근의 뇌 뇌 또는 척수 손상
 - 신도정맥류가 있거나 의심되는 경우
 - 동맥경화(arteriovenous malformations)
 - 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
 - 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasia)이 있는 환자
- 다른 항응고제의 병용치료: 비분해성 헤파린(unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin, E), 헤파린 유도제(ondaparin, E), 경구용 항응 고제(warfarin, apixaban, dabigatran, E) 등의 다른 항응고제와 병용치료가 있는 경 우, 이 약, 서로 전향하는 경우 비분해성 헤파린(UFH)을 가용성 정맥 또는 경 맥 카테터(patient central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우
- 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서 시의 항혈소판제와의 병용
- 항응고제에 신장애가 투여받았
 - 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 중증~중증도의 CYP3A4 억제제와 같은 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인 하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여시의 임상적 유익성 이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여하도록 한다.
- 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
 - 신장 또는 후천성 출혈성 질환
 - 최 조절되지 않는 중증의 동맥성 고혈압
 - 혈액 응고성 위장관 질환
 - 혈관성 망막질환
 - 과민화장증이나 패혈혈 병력
- 비스테로이드성염증진제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택 적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제

(NSAIDs)와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자

- 아스피린, 다른 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성관상동 맥증후군 환자에서의 비스테로이드성소염진제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증 가되므로 주의하여야 한다. 이 약 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상 회하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

- 이 약에 대한 안전성은 아래 표와 같이 53, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상 을 통해 평가되었다.

적응증	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
슬관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10 mg	39 일
약학적으로 다른 환자에서의 정맥혈전 색전증의 예방	3,997명	10 mg	39 일
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치 료 및 재발 위험 감소	6,790명	1 - 21일째 30 mg 22일째부터 20 mg 최소 6개월 투여 후 10 mg 또는 20 mg	21 개월
비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41 개월
급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자 에서 죽상동맥혈전성 사건의 발생률 감소	10,255명	5 mg 또는 10 mg 아스피린 과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘 과 병용 투여	31 개월
심상 동맥 질환(CAD) 또는 일과성 동맥 질환 (PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 죽상동맥혈전성 사건의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 150g의 병용 또는 10mg 단독 투여	47 개월

* 적어도 한 번 이상 리바록시반을 투여받은 환자

- 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 변형을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기(투여)에서 정맥출혈이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험을 특정 환자군, 즉, 조직에서 않은 심한 동맥성 출혈 및/또는 지혈에 영 향을 미치는 병용투여 중인 환자군에서 증가할 것이다. 그 징후, 증상 및 정도(치명 적인 결과를 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 위장관, 청각혈, 아지러울, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설명되지 않는 소크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로써 때때로 흉통 또는 협심증과 같은 심장허혈성 증상이 관찰되었다. 관련 저하로 인한 구혈증후군, 신부전 과 같은 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었 다. 이 약으로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 이 고려되어야 한다.
- 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도 또는 빈도라는 순으로 나열되었다. 빈도는 '매우 흔하게(≥1/10), 흔 하게(≥ 1/100 이고 < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 이고 < 1/100), 드물게(≥ 1/1,000 이고 < 1/10,000)으로 정의된다.

표 3. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈 (임상징상 시) 포함	혈소판증가증 (혈소판 수 증가 포함)*	
심장계	빈맥		
신장	인구 출혈 (경미 출혈 포함)		
위장관계	지은출혈 위장관계 출혈 (장출혈 포함) 위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비*, 설 사, 구토*	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열*, 말초 부종, 전신적인 힘과 에너지 감소 (과민증 포함)	국소 부종*	
간담도계 면역계	간장애 일례르기작성 반응 일례르기작성 피부반응	황달	
손상, 증독 및 치료합병증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처 부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 분비물*	혈관 가성동맥류*
실혈상적 기소		혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가	빌리루빈 호합체 증가*
신경계	트랜스아미나제 증가	LDH 증가* 리파아제 증가* 아밀라제 증가* 트리오소(GGT) 증가*	빌리루빈 호합체 증가* (ALT 증가 여부에 관 계없이)
근골격계 및 결합조직 시지 통증*	아지러울, 두통	출혈성 관절증 근육출혈	
신장계	아지러울, 두통	뇌 및 두개내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨기계	비노생식기계 출혈 (혈뇨, 혈뇨증, P 포함 신장애)혈중 크레아티 닌 증가, 혈중 요소 증가 포함*		
호흡계 피부 및 피하조직	발열성, 각혈 가려움증같이 없게 전신성 소양증 포함, 발진, 반상출혈, 피부 및 피하 출혈	두드러기	
혈관계	저혈압, 혈중		

A: 환자의 주요 정형외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨
B: 55% 미만 연령의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.

- 국외 의사에서 이 후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.
- 국외 의사 조사
다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
간담도계: 담낭염, 간염(간세포소산 포함)
혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 무과립구증
피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨증후군/독성피피크사용후 호산구증 및 전신증상 을 동반한 약물반응(DRESS)
- 국내 시판 후 조사 결과
 - 국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결 과, 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.439%(103/3,007명), 총 1282건 보 고되었다. 이 중 증대인 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명), 102건로 빈혈 0.07%(23/3,007명), 22건, 관절통, 발열, 신생물병의출혈, 수술후출혈, 심근경색증, 출혈성신시지장애증, 발한, 흑색변 각 0.03%(13/3,007명, 12건)로 발생하였다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 증대인 이상사례는 0.13%(4/3,007명, 총 72건)로 발열, 빈혈, 신생물병의출혈, 수술후출혈, 출혈성신시지장애증, 발한, 흑색변 각 0.03%(13/3,007명, 12건)가 보고되었다.
예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 182건)로 보고되었음, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 42건), 관절염, 관절통, 녹농성치주염, 비만두면, 심근경색증, 심근병증, 심장보조장치, 열갈증, 열갈성 피부진, 요로감염, 위막성대장염, 천식, 폐부종, 흉곽출혈 각 0.03%(13/3,007, 12)로 조사되었다. 이 중, 그와 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(2/3,007명, 총 22)로 심부정맥혈전증, 열갈증총 각 0.03%(13/3,007명, 12건)가 보고되었다.
 - 제1상 시판제에 대한 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 제1상시 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가 된 모든 의약품들 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 제1상시 종료시점까지 통 한평가결과, 다음 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약은 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
• 다량 및 열량계 당뇨병
• 심장계: 심방세동, 심부전, 심장정지
• 호흡계: 폐경색
• 소화계: 가래질혈, 천식, 후두염
• 사회계: 연고관염, 장문증성애
• 근골격계: 골절, 관절염, 관절염증, 힘줄근공해
• 비노생식기계: 요로감염, 폐노질혈, 신장성 방광암증, 전립선과화생성
• 전신 및 투여 부위 이상: 독감기상증후, 악록피반응, 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

- 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 미만에서 리바록시반의 혈중 농 도가 유의적으로 상승(평균 1.8배) 하므로, FxHa 혈색 지해 및 프로트롬빈 시(PT)가 각각 2, 2.4배씩 증가 출혈 위험이 높아질 수 있다.
- 임상시험에서 37간기 투여시 리바록시반 투여군에 비타민K 길항제 투여군에 비해 정맥혈전색전증, 위장관, 치과 및 비노생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈(헤모그로빈) 감시를 통해 출혈 위 험을 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(3 신장애)에 항 천과제(아스피린) 출혈의 중증 및 증상과 빈혈에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다. 원인이 명 확한 비노생식기 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈부위를 치료한다.
- 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타날 수 있다. 다양한 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5 ~ 13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 권고는 신장기능과 무무에 따라 개별화되어야 한다. 불로리 감액 (예: 중증의 뇌 출혈 경향), 출혈 조절 시술을 포함한 치과적 치치, 제제제제 및 혈액학적 상호 작용제 (관련 빈혈 또는 응고장애) 따라 능숙하게 사용 또는 신전 동경 할당) 출혈이 조 절되는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 혈소판 프로트롬빈 복합 농축액 (Activative PCC, APCC), 재조합 인자 VIIa와 같은 특정한 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제제를 사용한 매우 제한적인 임상경험이 있다. 프로트롬빈혈량과 비타민 K는 리바록시반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것 으로 예상된다. 이 약을 투여하고 있는 환자들에게 테드나세나틴을 사용한 제한적 경험에 있으며, 아노노카르보닌 및 아르로티닌을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데소모프라세를 사용한 경험이나 사용의 유익성 에 대한 과학적 증거는 없다.
- 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥 증후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 제증이 60kg미만인 환자에서 이 약 투여 시 주의하여야 한다.

- 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 종래적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 수술 환자에 대한 바-중재 연구에서 임상자료는 제한적이다.
- 신장혈(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 선택할된 발생을 막기 위해 혈청혈전색전증 받은 경우, 경막외 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 정가적인 마취 중상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 유지 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용시 더 증가할 수 있다. 이상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있다. 신장 장애의 징후나 증상(다리의 저림 또는 하각단, 발광 또는 장기간 장애 등에 대해 자주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 치료를 받거나 병을 환자에게 신장혈 시술을 하고자 하는 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다. 이 약 투여와 신장(경막 외/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 의학적학적 안정성을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추천 자는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌을 것으로 추정되는 때에 투여하는 것이 바람직 하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아진 정확한 시점은 알 수 없다.
- 10cm: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 지나면 후에 다용면 투여를 시작한다.
 - 25, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장혈(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환 자에서 임상적 부위 경험에 이 약 15, 20mg은 이 약의 의학적학적 특성을 고 려하여 최종 투여 후 변경(투여)의 최소 2배 이상(예를 들어) 생인혈액의 경우 최소 18 시간, 고령환자의 경우 최소 26시간)이 지나면 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다용면 투여를 시작한다. 천 자 중 이상성이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
 - 2.5mg: 이 약 2.5mg은 신장혈(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 부위 경험에 없 다. 이 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 투약 문헌에 지시된 대로 투약이 중지 되 어야 한다.
- 혈상성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법에 의거될 수 있다.
- 중증도의 신장애 환자는 아스피린 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg은 위상의 임상 적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24시간 전 2.5mg은 적어도 12시간 전 에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있고 (eective surgery) 혈소판 응고 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 증후 문에서 지시된 대로 투약이 중지 되어야 한다. 만약 시술이 지연될 수 없다면, 출혈 위험을 증가는 시술의 위급성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 중증도의 신 장애 환자는 아스피린 수술후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어지다면 가능한 빨리 재투여되어야 한다.
- 비만맥성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈 전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병리학적인 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 는 대체 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
- 요로관상관막염을 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약 투여는 권장되지 않는다.
- 다용면 마취와 혈소판 요법을 비롯한 무작위화된, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 다용면 마취 치환술(TAVI)을 받은 환자에게 이 약은 혈관성 예방 목적으로 권장되 지 않는다. 상기 임상시험의 리바록시반 환자 군에서 사마이아 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 임상적 부작용도 보고 관되었다.
- 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전증후군 혹은 폐색전절제술이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되었다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분 해 하해야에 대한 대요법으로 권장되지 않는다.
- 심상관상동맥중재술 환자에서 이 약은 아스피린 단독 혹은 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되지 않았다. 다른 혈관중재제에, 프로스투놀, 티라그렐로 등)와 의 병용여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.(2.30 제제)
- 심상동전환(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다. 이러한 환자에게 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 초음파(transoesophageal echocardiogram)하에 적절한 항응고를 위하여 적어도 심혈동증환 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에 대하여, 심혈동전환 이전에 이 약을 처방 할때는 복용중단이 확실 해야한다. 치료 시작(1주) 기간을 결정할 때, 심혈동 전환을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 적절한 진보치침의 권고를 고려해야 한다.
- 시판 후 이 약에 의한 무과립구증이 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응 의 증상(구강점막염을 포함한 점막괴양, 고열, 심각한 연고관(관혈증)이) 나타나 는 경 우 의자에게 알리도록 한다. 무과립구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수치 관리) 및 적절한 조치가 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링) 을 실시해야 한다.
- 급성관동맥중재술(PCI) 및 스킨트 시술을 받은 비만맥성 심방세동 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제 한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 지침은 없다.
- 피부반응
스�티븐스-존슨증후군/독성피피크사용후를 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(4. 이상반응) 항. 환자의 치료 초기 에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 다수의 임상에서 치료 첫 주 안에 발 생하였다. 심각한 피부 발진에, 흑산, 국상한 발진 또는 물집이나 점막 병변과 함께 과민증등의 다른 징후가 나타날지라도 이 약 투여를 중단해야 한다.
- 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 질환 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 수상의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병 력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 없을 수 있음을 시사한다.
- 출혈성 또는 혈관성 질환 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질 환(PAD)을 대상으로 연구되지 않았다. 그러므로 이러한 환자에게 이 약의 투 여를 피해야 한다. 1개월 이내 허혈성 비일과성 혈관성 병력이 있는 관상 동맥 질환 (CAD) 또는 말초 동맥 질환(CAD) 환자에서 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 1개월은 이 약의 투여를 피해야 한다.
- 항인지질혈채증후군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 푸루 스스항응고제, 항인지질혈 항제 ALN는 각각 2배로, 항인지질혈 항제에 국한한 환자에 게 DOACs를 이용한 치료는, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험도가 증가할 위험이 있을 수 있다.

6. 산약작용

- CYP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아를계 항진제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 비로코나졸, 포스포비로콜 H-V 프로테아제 저해제(에 리트비나리)의 병용투여는 권 장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바록사 반의 혈중농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜 출혈위험이 증 가될 수 있다. 그러나 아를계 항진제인 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바록시반 의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용시 주의하여 투여할 수 있다.
- 이트루비로마신 또는 리토나비르
이 약을 케토나비르(400 mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(600 mg, 1일 2회)와 병용 투여한 경우, 리바록시반의 평균 AUC는 각각 2배로, 평균 Cmax는 각각 1.7배 및 1.6배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아를계 항진제인 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바록시반, 비로코나졸, 포스포비로콜 H-V 프로테아제 저해제(에 리트비나리)로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4 및 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바록시반의 혈중 농도를 임상적 으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험성을 증가될 수 있으며 간 및 신장의 청소를 감소 수 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.
- 클레트리트로마시인
CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 클레트리트로마신(500 mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC는 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증가는 효과가 있다. 클레트리트로마시인의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적 으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유익할 수 있다.
- 에리트로마시인
CYP3A4와 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 에리트로마신(500 mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax는 각각 1.3배 증가하였다. 에리트로마 시인의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유익하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유익할 수 있다.
- 플루코나졸
CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400 mg, 1일 1회)은 이 약 의 평균 AUC는 1.4배, 평균