

경구용 혈액응고억제제
 리반틸 [®] 정 20밀리그램 (리바록사반)
【일반약품 및 그 분량】1정 중 ·유효성분: 리바록사반(분량)..... 20.0mg ·첨제제(동등유리성분): 유당수화물(소, 유당) ·기타 첨제제: 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드라이 II 갈색(SF5665036), 크로스카멜로스나트륨, 히드록셀룰로스
【성상】 갈색을 띤 원반색의 원형 필름코팅정
【효능·효과】 - 심박작성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 - 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
【용법·용량】 이 약 10mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15mg 및 20mg은 식사와 함께 투여한다. - 성인 - 비박작성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 - 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방

【용법·용량】 이 약 10mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15mg 및 20mg은 식사와 함께 투여한다. - 성인 - 비박작성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 - 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
【효능·효과】 - 심박작성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 - 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
【용법·용량】 이 약 10mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15mg 및 20mg은 식사와 함께 투여한다. - 성인 - 비박작성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 - 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 - 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방

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

- 이 약의 1일 1회 용량은 치료의 지를 3주 간에는 30mg, 그 이후 치료 기간에는 20mg이다.
- 3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
- 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10mg이다. 초회투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6~10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 중혈이 따른 환자 개개인의 정맥 혈색전증에 대한 위험성에 따라 달라진다. 고관절 치환 수술의 경우 3~5, 슬관절 치환술 환자의 경우 2주와 투여기간이 권장된다.
- 4) 이 약의 복용을 잊었을 경우
- 만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용해야 한다.
- ① 15mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한번에 15mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15mg 투여를 지속한다.
- ② 10, 15, 20mg을 1일 1회 복용중인 환자 : 놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량상 두 배가 되어서는 안 된다.

2. 약물의 전향

- 1) 비박작성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 비박작성 K 길항제 치료 중 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤ 3.0이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
- ② 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
- 비박작성 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.5이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
- 용량이 상간없이 이 약을 복용한 후 INR값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고효율을 측정하기 에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.
- 2) 이 약에서 비박작성 K 길항제로의 전향
- 이 약에서 비박작성 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고기 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고기 적절한 유지되어야 한다. 이 약은 INR 상수에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약 에서 비박작성 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0 이 될 때까지 비박작성 K 길항제를 같이 투여해야한다. 전향 후 첫 2일 동안에는 비박작성 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 검사에 따른 비박작성 K 길항제의 용량을 투여해 이 한다.
- 반면 이 약과 비박작성 K 길항제를 같이 투여 하고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를 하서는 안된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있다.
- 3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전향
- 비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예외된 비경구제에, 저농도비만핵폐파란을 중단한 시점에 이 약의 투여 를 시작한다.

- 4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전향
- 이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.
- 3) 신장애 환자
- 크레아티닌 청소율 50~80mL/min인 중증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 15mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경향이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 1) 비박작성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30~49mL/min) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29mL/min)에서의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29mL/min)에 대한 제 한적인 임상경향에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으나 이 약은 유지하여 투여한다.
- 2) 심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심박작성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
- 중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30~49mL/min)에서 용량 조제가 필요하지 않다.
- 크레아티닌 청소율이 15~29mL/min인 중증의 신장애 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
- 중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30~49mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 15~29mL/min)에 대한 제한적인 임상경향에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 유지하여 투여한다.
- 4) 간장애 환자
- 이 약은 혈응고장애와 관련한 간질환 환자와 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출량이 증가 및 혈혈형질 변화가 나타날 수 있다.
- 5) 정제술을 삼킬 수 없는 환자의 치료
- 사용 직전에 이 약을 부수어 잘 분쇄 시과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장장 투여를 통해 소량의 불규 칙해 투약 할 수 있다. 이 약을 위장장 투부로 투약하기 전에 부르기 재대로 위치하고 있는 지 확인하여 고, 투부들 둘로 세척한 후에 투여해야 한다.

【사용상의 주의사항】

- 1) 경고
1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에게 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약을 출혈 위험이 증가된 경우 사용해야 하며, 2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단한다(10. 과량 투여시의 대처방법)을 참고)
이 약의 치료 시 정기적인 노출의 모니터링을 같이 투여해야 한다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 치료장정보기 임상적 경향에, 과량투여 및 중독수술에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

- 2) 다른 환자에게 투여하지 말 것.
- 1) 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임상적으로 유의한 출혈 환자(예 두개내 출혈, 위장관 출혈)
- 3) 혈응고장애와 관련한 간질환 환자와 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
- 4) 일부 및 수유부
- 5) 이 약은 약물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
- ① 최근의 위장관 개량 수술
 - ② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - ③ 척수내 또는 뇌내 혈관 질환
 - ④ 최근의 뇌, 척수 또는 안구 수술 병력
 - ⑤ 최근의 뇌 또는 척수 손상
 - ⑥ 척도정맥류가 있거나 의심되는 경우
 - ⑦ 동맥망막(arteriovenous malformations)
 - ⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
 - ⑨ 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasms)이 있는 환자
- 7) 다른 항응고제와 병용시: 비만핵 폐파란(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalte parin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 응고제와 병용치료를 하는 경우, 간, 이 약과 전 전향하는 경우 비만핵 폐파란(UFH)을 개량 중증상 단독 또는 단독 케타제(gastrot central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
- 8) 급성관상동맥색중 치료 시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

- 3) 다른 환자에게 신중하게 투여할 것
- 1) 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~49mL/min에서 P-gp 억제 및 경중-중증도의 CYP3A4 억제효과)가 있는 약을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여 시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상화하는 경우에만 투여해야 한다.
- 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 과량성 위장관 질환
 - ④ 혈관성 말강병증
 - ⑤ 거만치화증이나 폐출혈 병력
- 3) 비스테로이드성염증제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 및 세로토닌 도아메타르핀 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 혈혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
- 4) 비스테로이드성염증제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상화하는 경우에만 투여한다.

- 이상반응
1) 이 약에 대한 안전성은 아래 표의 길이 53, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상을 통해 평가되었다. 전체 자별도 3상 임상에서의 환자 수, 1일 투여용량, 최대투여 기간은 아래와 같다.

작용중	환자 수*	1일 투여용량	최대투여기간
슬관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10 mg	39 일
심박작성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	3,997명	10 mg	39 일
심박작성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	1~21일째 : 30mg 22일째부터 : 20mg 최소 6개월 투여 후 : 10mg 또는 20mg	21개월
비박작성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41 개월
급성관상동맥색중후군(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥혈전성 사건의 발생률 감소	10,225명	5mg 또는 10mg 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로로피그렐 또는 티글로피딘과 병용 투여	31 개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD)환자에서 아스피린과 병용 시 죽상동맥혈전성 사건의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47 개월

- * 약이도 한번 이상 리바록사반을 투여받은 환자
- 2) 이 약은 이 약과과학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 변혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재출혈이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군 즉 조절되지 않은 심혈 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중oin 환자군에서 증가될 것이다. 그 징후, 증상 및 증상(지혈제 인 결찰을 포함)는 출혈 및/또는 변혈이 발생하는 위치와 장도에 따라 다르다.
- 출혈성 합병증은 허혈성, 항혈액, 이차적일, 두통 또는 설염되지 않는 부종, 후출근과 그리고 설염되지 않는 소로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로서 패혈증 흉통 또는 현상증과 같은 심장학현상 증상이 관찰되었다. 관련 자하로 인한 구획증후군, 신부전과 같은 중증증후군을 앓아 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에게 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한 다.
- 3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나열된다. 빈도는 매우 흔함(≥10.0%), 흔하게(≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100), 드물게(≥1/1,000 이고 <1/1,000) 또는 <1/1,000)에 정의된다.

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사지 포함)	혈소판감소증 (혈소판 수 증가 포함)*	
심장계	빈맥		
안구	안구 출혈(검안 혈출 포함)		
위장관계	지은출혈 위장관계 출혈 (직장출혈 포함) 위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비, 설사, 구드*	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열* 전신적인 힘과 에너지 감소(다중, 무력증 포함)	불편감(관대함 포함)	국소 부종*
간담도계		간장애	항달
면역계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	
순상, 중독 및 치료합병증	치료 후 출혈 (수술 후 변혈, 상처투여 부위 출혈 포함) 다락상	상처투여 부위비출*	혈관 가성동맥류*
실험실적 검사지	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가* LDH 증가* 리파아제 증가* 아밀라제 증가* 전이효소(GGT) 증가*	빌리루빈 포함제 증가 (ALT 증가)여부이 관계없임)
근골격계 및 결합조직	사지 통증*	출혈성 관절증	근육출혈
신경계	어지러움, 두통	뇌 및 두개내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨기계	비뇨생식기계 출혈 (혈뇨, 혈정괴* 포함) 신장애	크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함*)	
호흡계	비출혈 기혈		
피부 및 피하조직	가려움 (흔하지않게 전신성 소양증 포함) 발진	두드러기	
피부 및 피하출혈	빈상출혈 피부 및 피하 출혈		
혈관계	지혈할 혈종		

- A: 하지의 주요 정형외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨
- B: 55세 미만 여성의 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨
- C: 경피중재술 이후의 급성관상동맥중추근의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨
- 4) 국외 시판용 조사
- 다른 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
- 면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
- 간담도계: 급성염증, 간염(간세포손상 포함)
- 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 두피과급중
- 피부 및 피하조직: 스티븐스 존슨증후군/독성피피사용에, 호산구증 및 전신증상을 동반한 약발반(ODRESS)
- 5) 국내 시판용 조사 결과

- ① 국내에서 자습사를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007명, 총 126건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 10건)로 나타났다. 0.07%(2/3,007명, 2건), 관절통, 발열, 심근경색, 심근경색, 심근경색, 심혈상이상장해, 혈변, 복통과 기 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약의 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 0.13%(4/3,007명, 총 7건)로 나타났다. 심혈관계, 심혈관계이상장해, 혈변, 복통과 기 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(7/3,007명, 총 18건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 4건), 관절염, 관절통, 농농상장지검열, 빈두상증, 심근경색, 심근경색, 심상소송증, 알콜중독, 혈장성립상, 요로감염, 위장관질환, 전신, 폐부종, 심부정맥혈전증과 0.03%(1/3,007명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약의 인과관계를 배제할 수 없는 이상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07% (2/3,007명, 총 2건)로 심부정맥혈전증, 알콜중독 각 0.03%(1/3,007명, 1건)가 보고되었다.
- ② 자습사 이상사례 분석결과 결과
- 이 약에 대한 국내 자습사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으 로 보고된 이상사례 보고자료와 자습사 중독리시에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상 사례에비해 이 약의 경우 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 소량 확인된 것들은 다음과 같다.
1. 이 결과와 해당정보와 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증되는 것을 의미하는 것은 아니다.
·대사 및 영양장애: 당뇨병
·심장계: 심방세동, 심부전, 심장정지
·혈관계: 뇌경색
·호흡기계: 기개혈증, 전신, 후두염
·소화기계: 연하곤란, 장운동장애
·근골격계: 골절, 관절염, 관절변형, 원문근통해
·비뇨생식기계: 요로감염, 비뇨질환, 신장석, 방광염증, 전립선과형성
·전신 및 투여 부위 이상: 독감 유사증후, 약물과민반응, 스티븐스 존슨증후군

5. 출혈성 주의

- 1) 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 30mL/min 미만)는 리바록사반의 혈중 농도가 유의적으로 상승(평균 1.6배)하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
- 2) 임상시험에서 장기간 투여시 리바록사반 투여군은 비박작성 K 길항제 투여군에 비해 정맥출혈(비출혈, 잇몸, 위장관, 비뇨생식기 등) 및 변혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 조절된 임상시험에서의 항응고제(리바록틴/ 헤파도크리 검사를 통해 출혈 위험을 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다). 출혈 위험이 있는 환자군에 C(신중 투여할 참고에서 출혈의 경우 및 중상과 변혈에 대해 의과에게 모니터링해야 한다. 원인이 불명확한 메도글로빈 또는 혈연의 자제가 있을 경우 출혈 위험을 찾아야 한다.
- 3) 이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타나다면, 다음번 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5~13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 고려는 검사지와 투여에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예, 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 기술을 포함한 외과적 치환, 체액제제 및 혈액학적 보조, 혈액 계 (관련 빈혈 또는 응고장애)에 따라 응속혈액류 또는 신선 동종 혈액 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료제가 필요에 따라 사용될 수 있다.
- 4) 의의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우 프로트롬빈 복합 응집제 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate PCC, APCC), 제조할 인자 VⅨs와 같은 특정한 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제제를 사용한 매우 제한적인 임상경험만 있다.
- 프로트롬빈산염과 비박작성 K 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트라넥사민산을 사용한 경험은 제한적이지 않으며, 이마프로카신 및 이프로 티나를 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데소모프라신을 사용한 경험이나 사건의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.

- 4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥중추군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg 미만인 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
- 5) 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행결과에 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 외과적인 골절성 수술 환자에 대한 비-중재 연구에서 임상자료는 제한적이다.
- 6) 신장경(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 선택혈전 발생을 막기 위해 항혈전제투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 장기적인 마비 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 유지 카테타나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용 시 더 증가할 수 있다. 외상성 또는 반복성 외과적 또는 요추천자 시에 도 증가할 수 있다. 신장 장어의 징후나 증상(다리의 저림 또는 허약감, 팽창 또는 장기는 장에 등에 대해 자주 모 니터링하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 치료를 받거나 받을 환자에게 신장술 시술을 하기 전에 위험성 대해 유익성에 대해 고려해야 한다.
- 이 약 투여와 신장경(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위 해 이 약의 약동학적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮아 졌을 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아지지 않 았을 것으로 의심될 수 있다.
- ① 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음 투여를 시작한다. 전차 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- ② 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장경(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 경험에 있다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 이상(예를 들어신 인화자의 경우 최소 18시간, 고령화자의 경우 최소 26시간)이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테 터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 전차 중 외상이 발생한 경우는 24 시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- ③ 25mg: 이 약 25mg은 신장경(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스 피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험에 없다. 이 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 전문 부서서 이 시된 대로 투약이 증가되어야 한다.
- 7) 과량사용 위험성 평가를 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
- 8) 임상시험 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 15, 20mg은 외상의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 즉시도 시술 24시간 전에 25mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있다(elective surgery) 할場合は 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제에 해당 환자에서 일시적 대 투여) 중지되어야 한다. 만약 수술이 지연될 수 없다면, 출혈 위험 증가는 시술의 유급성에 대해서 고려되어야 한다. 이 약은 침습적 수술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상향히 하하고도 적절한 지혈이 이루어 지자면 가능한 한 잘 제어되어야 한다.
- 9) 비박작성 심방세동 환자에 대한 적절한 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병용하지 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단 시 다음 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
- 10) 인공심장판막을 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여 는 권장되지 않는다.

- 자별도와 항혈소판제 병용을 비교한 무작위배정, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 관막 치환술(TAVR)을 받은 환자에게 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 심장 임상시험의 리바록사반 투여 군에서 사망이 나 혈전색전성 사건, 생명을 위협하거나 장기에 일할 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.
- 11) 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전절제술이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분할 폐파란에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.
- 12) 급성관상동맥중추군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었 으나, 다른 항혈소판제에, 프라스구렐, 티카그렐라 등와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투 여는 권장되지 않는다.(2.5mg 제제)
- 13) 심음도전현(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다. 이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 심조음검파(transesophageal echocardiogram)하에 적절한 항 응고를 위하여 적어도 심음도전후 4시간 이내에 이 약 투여를 시작해야 한다.
- 또는 환자에 대하여, 심음도전후 이전에 이 약을 처방받대로 병용하였는지 확인해야만 한다. 치환 시작시기와 기간을 결정할 때, 심음도전환을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 자세한 진료지침의 권고를 고려하여야 한다.
- 14) 시판 후 이 약에 의한 두피과급중이 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상/구강증상을 포함한 정형외과, 고혈, 심한 현안현고관절염(예) 나타나는 경우 의사에게 알리도록 한다. 두피과급중으로 의심될 때에는 즉시 조사할수 없지 관과) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치환, 환자 모니터링)를 실시해야 한다.
- 15) 관상동맥중재술(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비박작성 심방세동 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대해 자료는 없다.
- 16) 피부부종
- 스티븐스 존슨증후군/독성피피사용에 포함하는 중대한 피부부종이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(4). 이상반응항 참고), 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 대다수의 사례는 치료 첫 주 안에 발생하였다. 심각한 피부 발진에 확산, 국상성 및/또는 다발성이나 전신 병변과 함께 피부 반응의 다른 징후가 나타나다면 이 약 투여를 중단해야 한다.
- 17) 출혈성, 일과성 허혈 발작 또는 두 질환 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥중추군 환자에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥중추군 환자를 대상으로 한 제한적 인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에게 치료의 이익이 없을 수 있음을 시사한다.
- 18) 출혈성 또는 일과성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구 되지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다.
- 1) 개별 이차 허혈성 합병공성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 6개월은 이 약의 투여를 피해야 한다.
- 19) 항간지질혈제중추군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagula nt)s의 사용을 권장하지 않는다. 특히 파루스항응고인자, 항파디오리엔 항제 및 항-파디2리덴(백혈 항제 모두에 이상적인 환자에게 DOACs를 이용한 치료는, 비박작성 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 아를계 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸나 HIV 프로테아제 저해제에, 리도나비르의 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 아를계 항진균제인 플루코나졸의 경우 병용투여 시 리바록사반의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용 시 주의해서 투여할 수 있다.
- ① 케토코나졸 또는 리도나비르
- 이 약을 케토코나졸(400mg, 1일 1회) 또는 리도나비르(600mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바록사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 C_{max}는 각각 1.7배 및 1.6배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유 의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아를계 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸나 HIV 프로테아제 저해제에, 리도나비르로 병용치료를 받고 있는 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 증가될 수 있으며 간 및 신장의 청소를 감소를 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.
- ② 클라트라마리산
- CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖는 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 클라트라마리산(500mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 C_{max}를 1.4배 증가시켰다. 클라트라마리산과의 상호작용이 대부 분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유익할 수 있다.
- ③ 에리트로마이신
- CYP3A4와 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 에리트로마이신(500mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 C_{max}를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트로마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 우 의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유익할 수 있다.
- ④ 플루코나졸
- CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 C_{max}를 1.3배 증가시켰다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유리하지 않을 수 있 지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유익할 수 있다.
- 2) CYP3A4 유도제
- 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리비트라신의 병용투여 시 평균 AUC가 50% 감소하였다. 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바록사반과 이에 강력한 CYP3A4 유도제에, 페마토린, 카미다프린 및 도날트 St. John's Wort(에코원호초)와 병용투여 시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.

- 3) 항응고제
- 리바록사반(10mg, 1일 1회)과 에녹사파린(40mg, 1일 1회) 병용투여 시 응고시험(PT, aPTT)에 대한 부가적인 효과 없이 항응고인자 Xa의 혈상에 대한 장기적인 효과가 관찰되었다. 에녹사파린은 리바록사반의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 다른 항응고제와 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.
- 4) NSAIDs/혈소판 응집 억제제
- 리바록사반 15mg과 나프록센 500mg을 병용투여 시, 임상적으로 유의한 출혈시간 자연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 좀 더 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있다. 리바록사반과 아세클로피라신 500mg을 병용투여 시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 클로피도그렐(초회용량 300mg 투여 후, 75mg 유지용량)과 이 약 15mg과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 혈소판 응집 P-selectin 또는 GpⅡb/Ⅲa 수용체 농도 와 무관한 환자군에서 출혈시간 역양이 관찰되었다. NSAIDs(아세틸살리실산 포함), 혈소판 응집 억제제를 병 용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.
- 5) 와파린
- 와파린(2.0~3.0)에서 이 약(20mg)으로 바꾼 경우 혹은 이 약(20mg)에서 와파린(NR 2.0~3.0)으로 바꾼 경 우, 프로트롬빈시간(INR)이오글로사틴은 가산적인 함(12가지 증가범위)이 관찰될 수 있음에도 더 증가하였 면, aPTT, 응고인자 Xa 혈상 자체 및 내인적 트롬빈 잠재성의 영향은 가산적이었다. 약물을 바꾸는 동안 이 약의 약력학적 효과를 평가하고자 하는 경우, 항응고인자 Xa 혈상, P.CT, Hest test가 와파 린에 의해 영향을 받지 않으므로 이러한 환자들에게 사용될 수 있다. 와파린을 중단한 후 4일째부터 모든 검사 (PT, aPTT, 응고인자