

유록사반 정 2.5밀리그램

Rivaroxaban (리바록사반)

【**원료약품 및 그 분량**】1정(87.5밀리그램) 중
* 유효성분：리바록사반(리분화) (별구) 2.50mg
* 동물유래성분：유당수화물(수, 유유)
* 기타첨가제：구산화비철정황산화소스, 라우릴황산나트륨, 스테아르산나그네슬, 크로스카엘로소나트륨, 탈레스도란제(2Y1035), 히프르올로스2910

【성상】

밝은 노란색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

1. 심장표지자(cardiac biomarker) 상수를 동반한 급성관상동맥중추군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용하여 시 죽상동맥 혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소) 이 약의 공동작용은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75~100mg 또는, 1회 아스피린 75~100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 치료 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥중추군을 경험한 환자는 심혈관계 중상 의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유리할 수 있다. 급성관상동맥중추군의 사건이 안정화된 이후(혈관재형성 포함) 가능한 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야만 한다. 빠르게 입원 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작해야 한다.

【용법·용량】

이 약은 식사와 관계없이 투여한다.

- 성인
1. 심장표지자(cardiac biomarker) 상수를 동반한 급성관상동맥중추군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용하여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소) 이 약의 공동작용은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75~100mg 또는, 1회 아스피린 75~100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 치료 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥중추군을 경험한 환자는 심혈관계 중상의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유리할 수 있다. 급성관상동맥중추군의 사건이 안정화된 이후(혈관재형성 포함) 가능한 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야만 한다. 빠르게 입원 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작해야 한다.
- 관상 동맥 질환(CAD) 또는 발초 동맥 질환(PAD)
이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 아스피린 1일 1회 75~100mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 이 약의 투여 지속기간은 개별 환자의 상태를 정기적으로 평가하여 결정해야 하며, 혈전성 사건 대비 출혈의 위험성을 고려하여야 한다. 이 약 투여 중, 급성 혈전성 사건이 발생하거나 혈관 시술을 받은 환자 그리고 이중 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자는 항혈소판 요법 및 혈전성 사건 또는 혈관시술의 종류에 따라 이 약 2.5mg 1일 2회 투여 지속여부를 평가해야 한다. 이 약과 아스피린 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성관상동맥중추군 환자에서만 연구되었다. 관상동맥질환 또는 발초동맥질환 환자에서 이중 항혈소판 요법에 이 약의 병용투여는 연구되지 않았다.
- 이 약의 복용을 잊었을 경우
만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 예정된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

2. 약물의 전환

- 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 기저치로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고효능을 측정하기가 권장되지 않으므로 사용되어서는 안 된다.
- 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환
이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야한다. 이 약은 INR 상수에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0 이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야 한다. 전환 후 첫 2일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 값에 따른 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 한다. 반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과할 때까지 INR 검사를 할 수 있다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있다.

- 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환
비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제(예: 저분자량헤파린)의 투여시간으로부터 0~24시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제(예: 정맥내 비분할헤파린을 포함한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.
- 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.
- 신장에 환자
크레아티닌 청소를 50~80 mL/min인 환자의 신장에 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소를 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에서는 임상적 경향이 없음으로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

- 심장표지자 상수를 동반한 급성관상동맥중추군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용하여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소) 중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소를 30~49 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소를 15~29 mL/min)에 대한 잠재적인 임상경험이 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.
- 간장애 환자
이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자과 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.
- 장제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과사과수 또는 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장과 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장과 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의 깊게 관찰해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여한다.
2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단한다(‘10. 과량투여시의 처치’항 참고). 이 약의 치료시 정기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출증가가 임상적 결정(예, 과량투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 임상적으로 유의한 출혈 환자에 투제나 출혈, 위장관 출혈)
- 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자과 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
- 임상적 중요분
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
1) 최근의 위장관 제창 병력
2) 최근의 투제나 또는 뇌내 출혈 병력
3) 척수나 또는 뇌내 혈관이상
4) 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
5) 최근의 뇌 또는 척수 손상
6) 신장장애가 있거나 의심되는 경우
7) 동정맥기형(arteriovenous malformations)
8) 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasms)이 있는 환자
7) 다른 항응고제의 병용투여：비분할 헤파린(Ultrafiltrable Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 하파린 유도체(kondaparinus 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비분할 헤파린(UFH)을 개장 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외한다
- 급성관상동맥중추군 치료시 노출증 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

- 다음 환자에는 신중하게 투여할 것
1) 신장애 환자(크레아티닌 청소를 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 중증~중증도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여해야 하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상충하는 경우에만 투여한다.
- 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 제양상 위장관 질환
4) 혈관성 악성종양
5) 기관지확장질환·폐쇄성 병력

- 비스테로이드성염전증제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 세로토닌 노드메타프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
- 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성관상동맥중추군 환자에서의 비스테로이드성염전증제(NSAIDs) 투여에 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상충하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

1) 이 약에 대한 안전성은 아래 표와 같이 53, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상상을 통해 평가되었다. 전체 치료로 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
외과적으로 이룬 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	3,997명	10 mg	39 일
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	15mg 6개월 투여 후, 10 mg 또는 20mg	21개월
비판관성 심방세동 환자에서 노출증 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41개월
급성관상동맥중추군(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥혈전성 사건의 발생률 감소	10,225명	5mg 또는 10mg 아스피린과 비분할 헤파린 또는 티라피딘과 병용 투여	31개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 발초 동맥 질환 (PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 죽상동맥혈전성 사건의 위험 감소	18,244명	5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47개월

* 적어도 한 번 이상 리바록사반을 투여받은 환자

- 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 정맥출혈이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용 투여 중인 환자군에서 증가될 것이다. 그 경우, 중상 및 정도(자정적인 결과를 포함한 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다). 출혈성 합병증은 허혈, 장폐색, 어지러움, 두통 또는 생리되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 심정지일 수 있는 쇼크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로서 때때로 흉통 또는 현상출과 같은 신장허혈성 증상이 관찰되었다. 관류 저하로 인한 구획중추군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여 받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.

- 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상 반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내었다. 빈도는 ‘매우 흔하게’≥1/10, 흔하게’≥ 1/100 이고 (1/10), 흔하지 않게’≥ 1/1,000 이고 < 1/100), 드물게’≥ 1/10,000 이고 < 1/1,000으로 정의된다.

표 1. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사치 포함)	혈소판중추군 (혈소판 수 증가 포함)	드물
심장계		빈맥	
인구	인구 출혈 (경미 포함 포함)		
위장관계	치은출혈 (위장관계 출혈 (자정출혈 포함) 위성통, 궤양, 소화불량, 구역, 변비, 설사, 구토)	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발진, 발초 증상, 전신적인 혈관 예지 감소피로, 근육경통	불면감 (일반적 포함)	국소 부종 ^A
간기능장애		간장애	황달
면역계		알레르기성 반응	알레르기성 피부염
순상, 중추 및 치료합병증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처 부위 출혈 포함) 타박상	상처 부위 부비출 ^B	혈관 가성동맥류 ^C
실험실적 검사치	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 혈색소 감소, 피타제 증가 LDH 증가/아미라제 증가/알라미제 증가/전비로(GGT) 증가/	빌리루빈 포화혈 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	비요생식기에 출혈 (혈뇨, 혈정배뇨 포함) 신장애(혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요산 증가 포함)		
호흡계	비출혈, 객혈		
피부 및 피하조직	가려움(흔하지 않게 전신성 소양증 포함) 발진, 반상출혈, 피부 및 피하 출혈	두드러기	
혈관계	지혈할, 흉통		

A: 하지의 주요 정형외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨. B: 55대 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨. C: 경피중추제 이후의 급성관상동맥중추군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.

- 국외 시판용 조차
다른 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다. 면역계：혈관부종 및 알라지성 부종, 이비인후관/소근을 포함한 아나필락시스 반응. 간기능장애：약독성, 간염(간세포이상 포함) 혈액 및 림프계：혈소판감소증, 무구혈구증, 피부 및 피하조직：스티븐스-존슨중후군/독성피피드사용예, 후천성 및 전신성홍을 동반 한 악열병증(DRESS)
- 국내 시판 용 조차
1) 국내에서 재발상을 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 용 조차 결과, 이상 사례의 발현율은 인구관계와 상관이었 3.43%(103/3,007명, 총 126건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 10건)로 보이며 0.07%(2/3,007명, 2건), 관상동, 발열, 상재발열의출혈, 수술수술증, 심근경색증, 출혈성상지정맥염, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상 사례는 0.13%(4/3,007명, 총 7건)로 발열, 빈혈, 상재발열의출혈, 수술수술증, 출혈성상지정맥염, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 12건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인구관계와 상관이었 0.57%(17/3,007명, 총 18건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 42건, 관상탈구, 관상동, 복통,복통상지정맥, 비만부종, 심근경색증, 심근병증, 심장효소증상, 열알충조, 열혈성상지정맥염, 요로감염, 위막성 대장염, 천식, 폐부종, 출혈성상 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(2/3,007명, 총 2건)로 심부정맥혈전증, 열알충조 각 0.03%(1/3,007명, 1건)이 보고되었다.

- 재상사 이상사례 분석평가 결과

- 이 약에 대한 국내 재상사 이상사례 및 자발적 부작용 보고지료를 국내 시판 허가된 모든 약제물을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재상사 종료시점에서 통합평가된 결과, 다른 모든 약제물에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다시 이 결과가 해당성분과 다음의 이상 사례(2)에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 다사 및 병역계：당뇨병
- 심장계：심장장애, 심부전, 심장정지
- 혈관계：뇌경색
- 호흡기계：가래질환, 천식, 후두염
- 소화기계：연하곤란, 장운동장애
- 근골격계：골절, 관절염, 관절경증, 흉문근통증
- 비요생식기：요로감염, 배뇨실함, 신결석, 방광염증, 전립선과립성
- 전신 및 투여 부위 이상：목감기유사증후, 악열과민증후, 스티븐스-존슨중후군

5. 일반적 주의

- 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소를 30 mL/min 미만에서 리바록사반의 혈중 농도가 유의적으로 상승(평균 1.6배)하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
- 임상시험에서 장기간 투여시 리바록사반 투여군은 비타민K 길항제 투여군에 비해 혈액 출혈(비출혈, 위출, 위장관, 비요생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿 검사를 통해 출혈 여부를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(‘3. 신중투여’항 참고)에서 출혈의 종류 및 중상과 빈도에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다. 연인이 불합리한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.
- 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타났다면, 다른 모든 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5~13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 처리는 신장도와 위약에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예: 중증의 비출혈을 경우), 출혈 조절 시술을 포함한 평가, 치료, 혈액제제 및 혈액학적 보조, 혈액 제제(단백질 변질 또는 응고증에 따른 출혈적합성 또는 신신 정결 혈청) 또는 혈소판 또는 적절한 중상치료가 필요에 따라 사용될 수 있다. 위의 방법으로도 개선이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate PCC, APC), 재조합 인자 VIa와 같은 특정항 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여한 환들에게 이러한 재제를 사용한 매우 제한적인 임상경험이 있다. 프로파비탄정제와 비타딘 K는 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여받고 있는 환들에게는 트라스타사반과 유사한 경향이 있으며, 이미노프라스틴 및 아프로나딘을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여받은 환들에게 전신적 지혈제인 데사로프라스틴을 사용한 경험이나 사용의 유익에 대한 과학적 근거는 없다.
- 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥중추군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg미만인 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다.
- 이 약은 고관절 골절 수을 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 잠재적 임상시험 수행결함이 없음으로 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 하체에 관련된 골절 수술 환자에 대한 비-중추 연구에서 임상적용은 제한적이다.
- 신장염(경막외막) 이후 또는 요추천자를 받은 환자가 재전발성 병상을 막기 위해 항혈전제 투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 출혈 위험이 마비 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 유지 기간보다, 지혈을 시도할 때까지는 약물 사용시 더 크게 가질 수 있다. 임상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시술에 출혈 증가 수 있다. 신장 장애의 징후나 손상(다리의 저림 또는 허약감, 전진 또는 경가성 장애 등에 대해 자주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발전되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 치료를 받거나 받을 환자에게 신장측 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다. 이 약 투여와 신장염(경막외/척수) 마비 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 의학적적 안정성을 고려해야 한다. 기대치 상임 또는 저기, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮아질것을 것으로 추정하는 때에 수행해야 하지 바람직하다. 그러나 개개의 환자에게 항응고 효과가 충분히 높아진 정확한 시점은 알 수 없다.
- 10mg：이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간(2) 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음 투여를 시작한다. 전저 중 의상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- 15, 20mg：이 약 15, 20mg은 신장염(경막외/척수) 마비 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 결함이 없다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 의학적특성 특성을 고려하여 최종 투여 빈번간의 최소 2배 이상(예를 들어 상인환자와 같은 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 26 시간)이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 전저 중 의상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- 25mg：이 약 25mg은 신장염(경막외/척수) 마비 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 스테틴 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 결함이 없다. 이 경우 혈소판 응집 억제제에 없는 경우 혈소판 응집 억제제에는 해당 침투 문에서 지시된 대로 투약이 중지되어야 한다. 만약 시술이 지연될 수 있다면, 출혈 위험 증가는 시술의 위험성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침출시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 한다.

- 인공심장판막을 가진 환자에서 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 자발적 또는 항 혈소판 요법을 포함한 부작약예제, 대조 임상시험에 따르면, 최근에는 대용량 판막 치환술(TAVI)을 받은 환자에게 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 대용량 치환술의 임상시험이 투여 군에 사용되어 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 중증의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.

- 혈역학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전증해제 혹은 폐색전절제술이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분할 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥중추군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제에, 프라사쿠마, 타크리클레 등와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.(2.5mg 지제)
- 심혈동전환(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하기나 계속할 수 있다. 이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 산소음파(kinesocardiag echocardiogram) 하에 적절한 항응고제를 위하여 적어도 심혈동전환 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에 대하여, 심혈동전환 이전에 이 약을 처방받았어도 복용하였는지 확인 해야만 한다. 치료 시작하기와 기간을 결정할 때, 심혈동전환을 받은 환자의 항응고 지시에 대한 지정한 치료사와의 권고를 고려하여야 한다.
- 시판 후 이 약에 의한 무구혈구증이 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상(구강건조를 포함한 질의 제창, 구역, 심한한 연하곤란(현상증)) 나타나는 경우 의사에게 알려야 한다. 무구혈구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수지 관리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링)를 실시해야 한다.
- 관상동맥중추제술(PCI)이 스텐트 시술을 받은 비만환성 심방세동 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 노출증, 극심할 및/또는 졸림이나 진맥 평면과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타났다면 이 약 투여를 중단해야 한다.
- 피부반응
스티븐스-존슨중후군/독성피피드사용예를 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다. ‘2. 이상반응’항 참고, 환자의 치료 조기에 이러한 반응의 위험이 가늠 가능 나타냈다. 대다수의 사례는 치료 첫 주 안에 발생하였다. 심각한 피부 발진, 화상, 극심할 및/또는 졸림이나 진맥 평면과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타났다면 이 약 투여를 중단해야 한다.

- 노출증, 위장성 허혈 발작 또는 두 질한 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥중추군 환자에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 노출증 또는 위장성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥중추군 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 없을 수 있음을 시사한다.
- 출혈성 또는 열감성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 발초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다. 1개월 이내 허혈성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 발초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 노출증 후 첫 1개월은 이약의 투여를 피해야 한다.
- 항인자질생체중추군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 류프스항응고인자, 항카디옌린 항체 및 항 베타2글리칸(항혈체 포함) 양성인 환자에게 DOACs를 이용한 치료는, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 재출혈 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다.

- 성상작용
1) CYP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아졸제 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸나 HIV 프로타이제 저해제에, 리토나비르)의 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 이들에게 항진균제인 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바록사반의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용시 주의해서 투여할 수 있다.
2) 케토코나졸 또는 리토나비르
이 약을 케토코나졸(400 mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(600 mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바록사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 Cmax는 각각 1.7배 및 1.6배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 이들에게 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸나 HIV 프로타이제 저해제에, 리토나비르로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 조정되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바록사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있으며 긴 및 신장의 청소율 감소를 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.

- 클라리트로마이신
CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 클라리트로마이신(600 mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증가시켰다. 클라리트로마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.
2) 에리트로마이신
CYP3A4와 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 에리트로마이신(500 mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트로마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.

- 클루코나졸
CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400 mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 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 리프미신의 병용투여시 평균 AUC가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바록사반과 다른 강력한 CYP3A4 유도제(예, 테노포빈 카바마제핀, 테마비비르 또는 St. John's Wort(성요한초))와 병용투여시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.

- 항응고제
리바록사반(10 mg, 1일 1회)과 에녹사파린(40 mg, 1일 1회) 병용투여시 응고시험(PT, aPTT)에 대한 추가적인 효과없이 항응고인자 Xa의 혈상에 대한 장기적인 효과가 관찰되었다. 에녹사파린은 리바록사반의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 다른 항응고제를 병용하여 하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.
2) NSAIDs/혈소판 응집 억제제
리바록사반 15 mg과 나프록센 500 mg을 병용투여시, 임상적으로 유의한 출혈시간 지연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 출다 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있다. 리바록사반과 아세살릴라살린 500 mg과 병용투여시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 클로피도그렐(최하용량 300 mg 투여 후, 75 mg 유지용량)과 이 약 15mg과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 혈소판 응집, P-selectin 또는 GPIIb/IX 수용체 농도와 무관 한 환자군에서 출혈시간 연장이 관찰되었다. NSAIDs(아세살릴라살린 포함), 혈소판 응집 억제제를 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하도록 한다.

- 와파린
와파린(INR 2.0~3.0)에서 이 약(20 mg)으로 바꾼 경우 혹은 이 약(20 mg)에서 와파린(INR 2.0~3.0)으로 바꾼 경우, 프로트롬빈시간/INR노드모리나티온은 가산적인 항(12까지 증가된 INR값)에 관찰될 수 있음보다 더 증가된 반면, aPTT, 응고인자 Xa 혈성 지해 및 내인적 트롬빈 정제생애의 영향은 가산적이었다. 약물을 바꾸는 동안 이 약의 약력학적 효과를 평가하고자 하는 경우, 항응고인자 Xa 혈성, PCT, Hep test가 와파린에 의해 영향을 받지 않았으므로 이러한 검사들이 사용될 수 있다. 와파린을 중단한 후 4일째부터 모든 검사(PT, aPTT, 응고인자 Xa 혈성 지해 및 ETp)는 이 약의 영향을 받았다. 약물을 바꾸는 동안 와파린의 약력학적 효과를 평가하고자 하면, 이전의 리바록사반 복용 24시간 후의 시점이 INR 검사시 리바록사반에 의한 영향이 최소화되는 시점인(2) INR 평가는 리바록사반의 Crough(리바록사반 복용 24시간 후에서) 사용될 수 있다. 와파린과 이 약의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
- 기타
이 약은 주로 CYP450-4매개(CYP3A4, CYP2J2) 간대사를 가진 대체제 및 비변화체의 P-gp /Brest/cancer resistance protein(Bcrpl) 수송체가 포함된 신장분비로 소실된다. 리바록사반과 미다클로렘(CYP3A4의 기질), 다라신(P-gp의 기질), 이토르바스틴(CYP3A4와 P-gp의 기질)과 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 CYP3A4와 같은 주요 CYP isozom을 저해하거나 유도하지 않는다.
- 임상검사치에 대한 상호작용
리바록사반은 작용기전에서 예상되는 대로 응고 파라미터 (PT, aPTT, Hep Test)에 영향을 미친다.

- 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부：임부에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 컷드와 표기를 이용한 동물시험에서 이 약의 약력학적 작용 양식에, 출혈성 합병증)과 관련된 태반변화와 함께 두었다면 모두성이 나타났다. 이는 생식독성을 유발할 수 있다. 주요한 기형발생의 가능성은 확인되지 않았다. 출혈에 대한 내인적 위험성과 리바록사반의 태반투과로 인하여 이 약은 임신기간 중 투여를 권장. 임신 가능성이 있는 여성인 경우, 이 약을 투여하는 동안 반드시 피임을 해야 한다.
2) 수유부：수유부에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 컷드를 이용한 동물 시험에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약은 수유가 중단된 후에만 투여할 수 있다.

- 고령자에 대한 투여
주로 신장 청소를 및 전체 청소율의 감소로 인해 일반 성인환자보다 고령자(65세 초과에서) 혈장농도가 더 높게 나타났(대체로 AUC(평균) 이 1.5배 상승). 고령자에게 용량조절은 필요하지 않다. 연인이 노출수준과 출혈 위험성을 증가할 수 있다.

- 소아 및 청소년에 대한 투여
만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않았으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 과량투여시의 처치
출혈성 합병증 또는 다른 이상반응없이 600 mg까지 과량투여된 경우가 드물게 보고되었다. 제한적인 흡수 때문에 평균 혈장 농도에 있어서 더 이상의 증가가 없는 전정효과는 50 mg 또는 그 이상의 치료용량을 상충하는 용량에서 기어된다. 이 약의 약력학적 효과에 영향을 미치는 독성은 없다. 과량투여한 리