

유록사반 정

Rivaroxaban
(리바룩사반)

【의료약품 및 그 분량】	
유록사반정 10밀리그램：1정(62.0 밀리그램) 중	
• 유효성분：리바룩사반(비분화) (별구)	10,00mg
• 동물유래성분：유당수화물(소, 우유)	
• 기타첨가제：구산화마립장셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 결핵 (85F640009), 크로스카멜로스나트륨, 히프로멜로오스2910	
유록사반정 15밀리그램：1정(93.0 밀리그램) 중	
• 유효성분：리바룩사반(비분화) (별구)	15,000mg
• 동물유래성분：유당수화물(소, 우유)	
• 기타첨가제：구산화마립장셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 결핵 (85F665037), 크로스카멜로스나트륨, 히프로멜로오스2910	
유록사반정 20밀리그램：1정(124.0 밀리그램) 중	
• 유효성분：리바룩사반(비분화) (별구)	20mg
• 동물유래성분：유당수화물(소, 우유)	
• 기타첨가제：구산화마립장셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 결핵 (85F665036), 크로스카멜로스나트륨, 히프로멜로오스2910	

【성상】
10mg：밝은 빨간색의 원형 필름코팅정
15mg：빨간색의 원형 필름코팅정
20mg：갈색을 띤 빨간색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

- 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 위험 감소
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
- 하지의 주요 정맥외과 수술·수술관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥 혈전색전증 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, 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. 스펙트럼 시술의 정맥치 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비만맥성 심방 세동 환자는 리바룩사반 1일 1회 15mg [중증도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)는 1일 1회 10mg] 과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경험이 있다. (12, 19 참조)(임상적) 참조]
 - 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초기 권장용량은 처음 3주간 1정 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장 용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료를 위한 투여(최대 6개월)을 완료 한 후 재발 위험 감소를 위한 연장 투여 시 권장용량은 1일 1회 10mg이다. 치료 기간 및 치료 용량은 뇌졸중 위험을 낮추기 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험성에 대한 개인별 평가 후에 결정되어야 한다.

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

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

- 하지의 주요 정맥외과 수술·수술관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전 색전증 예방
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10 mg이다. 최후투여에 의해 제한되며, 수술 후 6~10시간간 시작되어야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개인간의 정맥 혈 전색전증에 대한 위험성에 따라 달라진다. 고관절 치환술 환자의 경우 9주, 슬관절 치 환술 환자의 경우 9주 또는 투여기간이 결정된다.

- 이 약의 복용을 잊었을 경우
만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다.
①15 mg을 1일 2회 복용중인 환자：즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한번에 15 mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15 mg 투여를 지속한다.
②10, 15, 20 mg을 1일 1회 복용중인 환자：놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 놓친 용량을 복용하기 위하여 1일 투여용량에 권장 용량의 두배가 되어서는 안된다.

2. 약물의 전환

- 비만맥 K 길항제에서 이 약으로의 전환

- 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
비만맥 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤ 3.00이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
②심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비만맥 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.50이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다. 용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 가졌으로 올라가면, INR은 이 약의 안정화효과를 측정하기까지 적정하지 않므로 사용되어서는 안 된다.

- 이 약에서 비만 K 길항제로의 전환

이 약에서 비만 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항 응고제과 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야한다. 이 약은 INR 상자에 영향을 줄 수 있는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비만 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0 이 될 때까지 비만 K 길항제를 같이 투여해야한다. 전환 후 첫 2 일 동안에는 비만 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 검사에 따른 비만 K 길 항제의 용량을 투여해야 한다. 비만 이 약과 비만 K 길항제를 같이 투여하고 있 는 환자 는 이 약 복용 후 24시간이 경과할 때까지 INR 감사를 하서는 안된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는 INR 감사를 할 수 있다.

- 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환
비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에서는 다음 예정된 비경구제에, 직접작용하 파린의 투여시작으로부터 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제에, 정맥내 비만혈파파린을 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.

- 이 약에서 비만 K 길항제에서의 전환
이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.

3. 신장에 환자

크레아티닌 청소율 50~80 mL/min인 경증의 신장애 환자에서는 용량조정이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15~29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈청 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대해 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여 는 권장되지 않는다.

- 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min) 및 중증의 신장애 환자(크레 아티닌 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 정맥외과 수술·수술관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정 맥혈전색전증 예방
중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)에서 용량 조정이 필요하지 않다.
간장애 환자
이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자과 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애를 투여하는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 뇌졸중 및 출혈 위험의 증가가 나타날 수 있다.
- 정제를 삼킬 수 없는 환자
삼킬 장애가 있을 투여 후 곧 또는 시차소량으로 작은 용량과 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 부름을 통해 소량으로 골라 투여할 수 있다. 이 약을 위장관 부름으로 투약하기 전에 부름이 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 부름을 골라 설했한 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 참조). 이 약의 치료시 정거전제 노출이 모니터링될 필요하지는 않다. 그러나, 예 외적인 경우 이 약의 뇌졸중보다 임상적 경결에, 과량투여 및 응급수술에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

- 다른 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약의 수혈된 또는 구성성분에 과민 반응이 있는 환자
2) 임상적으로 유의한 혈전 환자에서, 두개내 출혈, 위궤양, 궤양성 출혈
3) 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자과 Child Pugh B 및 C 중의 임상적으로 의미있는 혈청 위험성과 관련한 간질환 환자
4) 임부 및 수유부
이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 모유-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
① 최근의 위궤양 재발 병력
② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
③ 적색수 또는 뇌내 혈관질환
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 여성 종양(neoplasia)이 있는 환자
⑩ 다른 항응고제의 병용투여：비분획 헤파린(hondaparinux Heparin, UFH), 저분자형 헤 파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도제(ultradeparin 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등)
다른 항응고제와 병용치료 하는 경우, 먼, 이 약과 서로 전환하는 경우 비분획 헤파린(UFH)을 개강 증식 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
금상관동맥중재후군 치료시 뇌졸중 또는 혈관색화혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용
- 다른 환자에는 신장애가 투여할 것
1) 신장애 말기(크레아티닌 청소율 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중증도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈청 농도 상승으로 인하여 출혈 위험 성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험 성을 상쇄하는 경우에만 투여하도록 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 재방성 위궤양 질환
④ 혈관성 말기암종
⑤ 기관지확장증이나 폐출혈 병력
3) 비스테로이드성염증제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로 토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노래미드르빈 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지 협작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자

- 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 금상관동맥중재 후군 환자에서의 비스테로이드성염증제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상쇄하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

- 이 약에 대한 안전성은 아래 표와 같이 503, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상상을 통해 평가되었다.

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

적응증	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
슬관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10 mg	39 일
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	3,997명	10 mg	39 일
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	22일째부터, 20 mg 최초 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
금상관동맥중재후군(ACS)을 경험한 환자 에서 죽상동맥혈전성 사건의 발생률 감소	10,225명	5 mg 또는 10 mg 아스피린과 클로피도그렐 또는 티크렙티딘과 병용투여	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

* 적어도 한번 이상 리바룩사반을 투여받은 환자

- 이 약은 그 약리학적인 특성(기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 정제출혈이나 혈관성 색전증 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 징후, 증상 및 정도(지정된 결함)를 보이는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 허혈성, 청혈성, 아저혈성, 두통 또는 심혈관계 없는 부종, 홍종근단 그리고 다 생명의지 않는 소크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로 때때로 흉통 또는 현상과 같은 심혈관혈성 증상이 관찰되기도 한다. 관련 지어로 인한 구혈증후군, 신부전과 같은 증종의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여 받은 환자에서 환자의 상태에 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.

- 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상 반응은 중증도가 감소된 순으로 나열되었다. 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 정의된다.

표 1. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사치 포함)	혈소판증가증 (혈소판 수 증가 포함)	
심장계		빈맥	
안구	안구 출혈 (결막 출혈 포함)		
위장관계	위장출혈 (식당염, 궤양, 궤양성 출혈, 위장염, 궤양, 소화불량, 구역, 반사, 설사, 구토)	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열, 말초 부종, 전신적인 발진 예-지 감시/피로, 무력증 포함)	불편감 (근대감 포함)	근소 부종*
간담도계		간장애	황달
면역계		알러지성 반응	알러지성 피부 반응
순상, 중독 및 치료합병증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처 부위 출혈 포함) 티박산	상처부위 분비물*	혈관 가성동맥류*
실험실적 검사치	트랜스아미나제 증가	리미페트 증가 (ALT 증가 여부에 관계없이)	
근골격계 및 관절질환	사지 통증*	출혈성 관절증	근육출혈
신장계	어지러움, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨계	비뇨생리학적 출혈 (혈뇨, 혈관외과 포함) 신장애 증세(크레아티닌 증가, 혈중 요소 질소 증가)		
호흡계	비출혈성 기침	진상성 소양증 포함) 발진, 반사출혈	두드러기
피부 및 피하조직	기러지발진	피부 및 피하 출혈	
혈관계	지혈할, 흉통		

A: 하지의 주요 정맥외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨
B: 55세 미만 여성의 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.
C: 경미증례를 이후의 금상관동맥중재후군의 예방 요법 시 흔히 지 않게 관찰됨.

4) 구의 시판 후 조사

- 다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
면역계：혈관부종 및 알라지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
간담도계：담즙정체, 간염(간세포손상 포함)
혈액 및 림프계：혈소판감소증, 무파혈구증
피부 및 피하조직：스티븐스-존슨증후군/독성표피괴괴사용해, 호산구증 및 전신홍반증을 동반 한 악열병후(DRESS)
5) 국내 시판 후 조사 결과
① 국내에서 재발사를 위하여 여러 동안 3,007명을 대상으로 심한치 후 조사 결과, 이상 사례의 발생률은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007명), 총 126건으로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발생률은 0.20%(6/3,007명, 10건)로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관통통, 발열, 상해/발진/출혈, 수술후출혈, 심근경색증, 출혈성합혈증, 혈전, 흉통등 이 0.03%(1/3,007명, 1건)로 발생하였다. 이 약과 인과관계에 미지할 수 있는 중대한 이상 사례는 0.13%(4/3,007명, 총 72건)로 발열, 빈혈, 상해/발진/출혈, 수술후출혈, 출혈성합혈이 지정장애, 발진, 흉통등 이 0.03%(1/3,007명, 1건)로 발생되었다. 예상치 못한 이상사례의 발생률은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 18건)로 심근경색증, 심근사멸혈증, 0.13%(4/3,007명, 42건, 관찰불발, 관통통, 뇌출혈성간염, 비만부종, 전신경색증, 심근경색, 심장소양증, 알콜중독, 울혈성심부전, 요로감염, 위막성 대장염, 천식, 폐부종, 흉관흡수 및 0.03%(1/3,007명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상치 못한 이상사례의 발생률은 0.07%(2/3,007명, 총 2건)로 심부정맥혈전증, 알콜중독 및 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다.
② 재발시 이상사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 재발시 이상사례 이 자발적 부작용 보고지침을 국내 시판 허가된 모든 약물을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재발시 종료시점에 통행량한 결과, 다른 모든 약물에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고 된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다.
대신, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상 사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 대사 및 영양계：빈혈증
- 심장계：심방세동, 심부전, 심장정지
- 혈관계：뇌경색
- 호흡기계：가래설혈, 천식, 후두염
- 소화기계：연하곤란, 장운동장애
- 근골격계：골절, 관절염, 관절염증, 혈관근통해
- 비뇨생식기계：요로감염, 배뇨곤란, 신장염, 방광염증, 전립선기형성
- 전신 및 투여 부위 이상：목감기증상, 악물과민증상, 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

- 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 미만에서 리바룩사반의 혈청 농도가 임상적으로 상승(평균 1.6배)되며, FXa 활성 저해 및 프로트롬빈 시간(PT)이 각각 2.0, 2.4배씩 증가하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
- 임상시험에서 장기간 투여시 리바룩사반 투여군은 비만맥 K 길항제 투여군에 비해 점막 출혈/비출혈, 위장 위궤양, 비보호성(자) 등 이 빈발하 이 자주 발견되었다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 해소코르티코스테로이드와 같은 출혈 위험을 증가시키는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군 이 투여할 때에 잘 모니터링 될 위험의 종류 및 증상과 빈발에 대해 주의있게 모니터링하고, 환인이 불명확한 해소코르티코 스테로이드 제하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.
- 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타났다면, 다음번 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5~15시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 신장도와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 골절의 압박 (예, 중증의 비출혈 경요, 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 치료, 체액대체 및 혈액제제 등), 혈액 제제 (전혈액 또는 응고제에 따라 총출혈량 또는 신신 동정 혈량) 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료 가 필요에 따라 사용된다. 이 중, 이 약의 합병으로 인한 조직되지 않는 경우, 폐렴/신부전 복합 농혈증(Prithrom complex concentrate, PCC), 혈청 프로트롬빈 복합 농혈제 (Advate® PCC, APCP), 지혈할 및자 Vlla와 같은 특정한 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나, 한하는 이 약을 투여 받은 환자에게 이러한 재제를 사용한 매우 효과적인 임상경험이 있다. 프로트롬빈산염과 비만맥 K는 리바룩사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여하고 있는 환자에게 프로트롬빈산염을 재전적 경결이 있었어, 이마노비르론산 이 사용되는데 사용된 경결은 없다. 이 약을 투여 받은 환자에게 전신적 지혈제나 프로트롬빈산 사용은 경결이나 사용의 유익성에 대해 과학적 근거는 없다.
- 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 금상관동맥중재후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg미만인 환자에서 이 약 투여시 주의해야 한다.
- 이 약은 골관절 골절 수를 증가시키는 안전성-유용성 평가를 위한 중증적 이상연구수행결과 없었으므로, 이러한 환자에서 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 하지 관련 골절 수술 후환자에 대해 비-중증적 연가제 이상반응이 제한적이다.
- 심상성경맥외(척수) 마취 또는 외과적 수술을 받은 환자에서 적절한 방혈을 막기 위해 혈전제치 투여를 받은 경우, 경막의 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 있지만, 대히 증상이 나타 나지 수 있다. 이러한 위험은 경막외 유지 기체다나 지혈에 영향을 미치지 않는 약물 사용이 다 증가할 수 있다. 이상성 또는 반복적 수술 또는 요추관자 시술도 증가할 수 있다. 신장 장애의 징후나 증상(다리의 저림 또는 하단강, 방광 또는 장 기능 장애) 등에 대해 주의 모니터링 하 고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 의는 항응고 치료를 받거나 받을 환자에서 신장성 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다. 이 약 투여와 신장화(경외/척수) 마취 또는 요추관자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 의학적적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추관자는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌을 것으로 추정되는 때에 사용되지 않아야 하며, 그러나 개개의 환자에게 항응고 효과가 충분히 낮아진 정맥혈 시검을 할 수 없다.

- 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막의 카테터를 제거 한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 전자 중 의상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장화(경외/척수) 마취 또는 요추관자를 받은 환자에서 입 상적 투여 경결이 없다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 의학적적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 이상(예를 들어 성인환자의 경우 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 26 시간)이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 전자 중 의상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- 25mg: 이 약 25mg은 신장화(경외/척수) 마취 또는 요추관자를 받은 환자에서 아스피린 과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경결이 없다. 이 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 침부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야 한다.
- 개방성 위궤양과 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
- 심상성 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24시간 전에 25mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있고(elective surgery) 항혈소판 효 과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 침부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야 한다. 만약 시술이 지연될 수 있다면, 출혈 위험을 증하는 위급상태에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상태가 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 한다.
- 비만맥성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병작적인 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
- 인공심장판막을 가진 환자에서 대만 안전성-유용성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환 자에게 이 약의 투여에 동의는 권장되지 않는다. 리바룩사반과 항 혈소판 요법을 비교한 유작위배정, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 판막 치환술(TAVR)을 받은 환자에서 이 약은 혈전증 을 감소적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바룩사반 투여 군에서 사망이나 혈전색 전증 시발, 생명을 위협하거나 재발을 유발시킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.
- 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 및 혈전증환자 혹은 폐색전증제일이 필요한 환자에서 안전성-유용성이 확립되어 있다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분획 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.
- 금상관동맥중재후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여에 연구되었으나, 다른 항혈소판제(예, 프라그리넬, 타크리클라 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여에 권장되지 않는다(2,5mg까지).
- 임상적혈관중(catheterisation)이 필요한 환자에서 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다.
①2주에 항응고제 치료를 받은 적이 없었던 경증도 심도혈관중(catheterisation)을 하에 적절한 항응고제를 위하여 적어도 심도혈관중 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에서, 심도혈관중 한 후에 이 약을 처방한다면 복용하는지 확인 해야만 한다. 지혈 시작시기와 기간을 결정할 때, 심도혈관중을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 지정한 전조작처와의 권고를 고려해야 한다.
- 시판 후 이 약에 의한 무파혈구증후군 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상 (구강정맥을 포함한 정맥 경색, 흉, 심근전 연하괴괴(흉통))이 나타나 는 경우 의사에게 알 리도록 한다. 다중적 사례에서 치료 첫 주에 발생할 수 있다. 심혈관학적 조사(이 약의 투여 중증 이 때 잠재적인 위험 지출, 혈관 병변)를 실시해야 한다.
- 관상동맥중재술(PCI) 및 스펙트럼 시술을 받은 비만맥성 심방세동 환자에서 안전성을 평가 하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유용성은 제한적이다. 뇌졸중, 심혈관혈발작의 병력이 있는 환자에서 투여하는 것은 없다.

6. 파비린

스티븐스-존슨증후군/독성표피괴괴사용해에 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다. ‘4. 이상반응’ 항 참조. 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 대다수의 사례는 치료 첫 주에 발생하였다. 심각한 피부 발진(예, 확산 적 발진 및/또는 흉집이나 점막 병변과 함께 과민반응)의 다른 징후가 나타난다면 이 약 투여를 중단해야 한다.

- 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 주 질환 모두의 병력이 있는 금상 관상동맥중재후군 환자에게 이 약의 투여에 대하여 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 금상 관상 동맥중재후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유용성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이점이 없을 수 있음을 시사한다.

① 출혈성 또는 열응성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환 자를 대상으로 이 약을 투여할 수 있다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다. 1개월 이내 연속적 비응고성 뇌졸중을 앓고 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환 (PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 또는 첫 1개월은 이 약의 투여를 피해야 한다. ② 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 주 질환 모두의 병력이 있는 금상 관상동맥중재후군 환자에서 이 약의 투여에 대하여 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 금상 관상 동맥중재후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유용성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이점이 없을 수 있음을 시사한다.

① 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 주 질환 모두의 병력이 있는 금상 관상동맥중재후군 환자에게 이 약의 투여에 대하여 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 금상 관상 동맥중재후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유용성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이점이 없을 수 있음을 시사한다.

- 출혈성 또는 열응성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환 자를 대상으로 이 약을 투여할 수 있다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다. 1개월 이내 연속적 비응고성 뇌졸중을 앓고 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환 (PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 또는 첫 1개월은 이 약의 투여를 피해야 한다. ② 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 주 질환 모두의 병력이 있는 금상 관상동맥중재후군 환자에서 이 약의 투여에 대하여 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 금상 관상 동맥중재후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유용성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이점이 없을 수 있음을 시사한다.

- 항지혈제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다.

- CP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아를제 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코 나졸, 포스코나졸, HIV 프로테아제 저해제, 리토나비르의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바룩사반의 혈청농도를 임상 적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아를제 항진균제와 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바룩사반의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용시 주의해서 투여할 수 있다.
① 케토코나졸 또는 리토나비르
이 약을 케토코나졸(400 mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(600 mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바룩사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 Cmax는 각각 1.7배 및 1.6배 증가하였다. 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가되어 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아를제 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포스코나졸이나 HIV 프로 테아제 저해제에, 리토나비르와 병용투여를 받은 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되 지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바룩 사반의 혈청 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있으며 간 이의 발생 빈도를 감소시킬 수 있으므로 주의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있다.

- 클라리트로마이신
CYP3A4에 대해 강한 지해효과를 갖고 P-gp에 대해 중증도의 지해효과를 갖는 클라리트로 마이신(500 mg, 1일 2회)은 이 약의