

자혈 정 2.5밀리그램 (리바룩사반)

[성분·형질] 1정 중
·유효성분: 리바룩사반(리바룩[발규])-----25mg
·동등유효성분: 유양수좌물(소, 우유)
·기타 첨가제: 구산암비칼정정물로서소, 라우릴황산나트륨, 스테아리산아그네슬, 오파도라이 II 노란색(BFZ22033), 크로스카멜로소나트륨, 히프르멜로소스2910

[성상]
밝은 노란색의 원형 평면코팅정

[효능·효과]
1. 심장표지자(cardiac biomarker) 상수를 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소)
이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75~100mg 또는 1일 아스피린 75~100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 병용해야 한다. 최소 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥증후군을 경험한 환자는 심혈관계 중증의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유익할 수 있다. 급성관상동맥증후군의 상기의 이만정복된 이후(혈전재형성 포화) 가능한 빠른 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야만 한다. 빠른일 일률 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 사적해야 한다.
2. 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD)
이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이며, 아스피린 1일 1회 75~100mg을 이 약과 함께 병용해야 한다. 이 약의 투여 지속기간은 개별 환자의 상태를 정기적으로 평가하여 결정하여야 하며, 혈전성 사건 대비 출혈의 위험성을 고려하여야 한다. 이 약 투여 중, 급성 혈전성 사건이 발생하거나 혈관 수술을 받은 환자 조그와 이중 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자는 항혈소판 요법 및 혈전성 사건 또는 혈관수술의 종류에 따라 이 약 2.5mg 1일 2회 투여 지속여부를 평가해야 한다. 이 약과 아스피린 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성관상동맥증후군 환자에서만 연구되었다. 관상동맥질환 또는 말초동맥질환 환자에서 이중 항혈소판 요법과 이 약의 병용투여는 연구되지 않았다.

[유형·용량]
이 약은 식사와 관계없이 투여한다.

1. 성인
1) 심장표지자(cardiac biomarker) 상수를 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소)
이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75~100mg 또는 1일 아스피린 75~100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 병용해야 한다. 최소 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥증후군을 경험한 환자는 심혈관계 중증의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유익할 수 있다. 급성관상동맥증후군의 상기의 이만정복된 이후(혈전재형성 포화) 가능한 빠른 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야만 한다. 빠른일 일률 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 사적해야 한다.
2) 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD)
이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이며, 아스피린 1일 1회 75~100mg을 이 약과 함께 병용해야 한다. 이 약의 투여 지속기간은 개별 환자의 상태를 정기적으로 평가하여 결정하여야 하며, 혈전성 사건 대비 출혈의 위험성을 고려하여야 한다. 이 약 투여 중, 급성 혈전성 사건이 발생하거나 혈관 수술을 받은 환자 조그와 이중 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자는 항혈소판 요법 및 혈전성 사건 또는 혈관수술의 종류에 따라 이 약 2.5mg 1일 2회 투여 지속여부를 평가해야 한다. 이 약과 아스피린 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성관상동맥증후군 환자에서만 연구되었다. 관상동맥질환 또는 말초동맥질환 환자에서 이중 항혈소판 요법과 이 약의 병용투여는 연구되지 않았다.
3) 이 약의 병용을 잊었을 경우
만약 이 약의 병용을 잊었을 경우, 예정된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

2. 약물의 전향
1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전향
용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거지으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.
2) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전향
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 검사에 따른 비타민 K 길항제이 용량을 투여해야 한다. 반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를 해서는 안 된 다. 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 예정된 비경구제에, 저분자형 헤파린의 투여시간간격으로 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제 제에, 정맥내 마르카베파린를 중단한 시점에 이 약의 투약을 시작한다.
4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전향
이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투약을 시작한다.

3. 신장에 환자
크레아티닌 청소를 50~80 mL/min인 중증의 신장애 환자에서는 용량조정이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소를 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
1) 신장표지자 상수를 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소)
중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소를 30~49 mL/min)에서는 용량조정이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소를 15~29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.

4. 간장애 환자
이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 중증도(Child Pugh B 및 C)의 간장애의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.
5. 간제를 삼킬 수 없는 환자의 경우
사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스의 같은 용량과 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 투브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장관 투브로 투약하기 전에 투브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 투브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여야 한다.
2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단해야(‘0, 프라임에서의 처치’항 참조). 이 약의 치료시 정기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출증보가 임상적 결정에, 과량투여 및 응급수술에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다른 환자에서는 투여하지 말 것.
1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임상적으로 유의한 출혈 환자(예, 두개내 출혈, 위장관 출혈)
3) 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 Child Pugh B 및 C 등급의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
4) 임부 및 수유부
5) 이 약은 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
1) 최근의 위장관 궤양 병력
2) 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
3) 척수내 또는 뇌내 혈관이상
4) 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
5) 최근의 뇌 또는 척수 손상
6) 신도장막염이 있거나 의심되는 경우
7) 동정맥기형(arteriovenous malformations)
8) 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
9) 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasia)이 있는 환자
7) 다른 항응고제의 병용치료: 비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UF), 저분자형 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우, 단 이 약과 서로 전환하는 경우 비분획 헤파린(UF)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외
8) 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서 의 항혈소판제와의 병용

3. 다른 환자에는 신중하게 투여할것
1) 신장애 환자(크레아티닌 청소를 15~49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중증도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 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 궤양성 위장관 질환
4) 혈관성 말반증
5) 기원지화상증이나 폐출혈 병력
6) 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 신박적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 2A/2C에비도르핀 재흡수 억제제(SNRI)와 같이 지혈 작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
4) 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 환자에서의 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상쇄하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

1) 약에 대한 안전성으로 아래 표와 같이 53,103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상상을 통해 평가되었다. 전체 자혈로 3상 임상에서의 환자 수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.

적응증	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
순환혈 또는 고관절 지혈술을 받은 성인 환자의 중증혈전색전증 예방	6,097명	10 mg	39 일
이학적으로 이론 환자에서의 중증혈전색전증의 예방	3,997명	10 mg	39 일
심상성 정맥질환 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	1~ 7-일째: 30 mg 22일째부터: 20 mg 최소 6개월 투여 후: 10 mg 또는 20 mg	21 개월
비만박성 심방세동 환자에서 심박동 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41 개월
급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자 예시 죽상동맥혈전성 사건의 발생률 감소	10,225명	5 mg 또는 10 mg 아스피린 과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티로피딘과 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

* 적어도 한번 이상 리바룩사반을 투여받은 환자

2) 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 출혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장(기관)에서의 잠 체출혈이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 소절지치 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중인 환자에서 증가될 것이다. 그 중, 중증 및 정도지장적인 결과를 포함는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위와와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 허혈학, 장폐색, 어지러움, 두통 또는 설성되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설성되지 않는 소크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로서 때때로 흉통 또는 협심증과 같은 심상허혈성 증상이 관찰되었다. 관류 저하로 인한 구획성죽고, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.
3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내진다. 빈도는 “매우 흔하(≥1/10), 흔하(≥ 1/100 이고 <1/10), 흔하지 않(≥ 1/1,000 이고 < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 이고 < 1/1,000)”으로 정의된다.
표. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드름
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사지 포함)	혈소판감소증(혈소판 수 증가 포함)	
상장계	빈혈	빈혈	
단구	단구 출혈 (결막 출혈 포함)		
위장관계	치은출혈 위장관계 출혈 (정맥질환 포함) 위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비나 설사, 구토*	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열* 말초 부종, 신진대인 실패, 어지신 감소 (미로, 두리증 포함)	불편감 (관내진 포함)	국소 부종*
간담도계		간장애	황달
면역계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	
순상, 중증 및 지로형병증	치료 후 출혈(수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함), 타박상	상처부위 분비물*	혈관 가상 동맥류*
실혈상적 검사자	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 소도파타제 증가, LDH 증가*, 리파아제 증가*, 아밀라제 증가*, 전이효소(GGT) 증가*	혈관리루빈 포화제 증가 (ALT 증가 여부에 관계 없이)
근골격계 및 결합조직 신장계	사지 통증*	출혈성 관절증	근육출혈
신장계	이리러움, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨기계	비뇨생식기계 출혈 (혈뇨, 혈관지CP 포함), 신장애(혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함)*		
호흡계	비출혈, 기침		
피부 및 피하조직	가려움(흔하지 않게 전신성 소양증 포함) 발진, 반상출혈, 피부 및 피하 출혈	두드러기	
혈관계	지혈업 혈종		

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

4) 구외 시판후 조사
다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
간담도계: 담관정체, 간염(간세포소상 포함)
혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 구과혈구증
피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사증후, 호신구증 및 전신증상을 동반한 악열반증(DRESS)
5) 국내 시판 후 조사 결과
① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007명, 총 126건의 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 10건)로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관절통, 발열, 상체불량/발열증, 수술후출혈, 심근경색증, 출혈성성아지장괴양, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 이상사례의 0.13%(4/3,007명, 총 72건) 발열, 빈혈, 상체불량/출혈, 수술후출혈, 출혈성성아지장괴양, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 12건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 182건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 42건), 관절탈구, 관통통, 능근관상자간염, 비인두염, 심근경색증, 심근 병증, 심장포소증가, 혈종증소, 출혈성상장직, 요로감염, 위막성출혈, 천식, 피부 종, 흉막삼출 각 0.03%(1/3,007명, 12건)로 나타났다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(2/3,007명, 총 22건)로 심부정맥혈전증, 혈종증소 각 0.03%(1/3,007명, 12건)가 보고되었다.
② 재심사 이상사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고지료를 국내 시판 허가된 모든 의약품들 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품들에 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성과도 다음의 이상사례간에 인과관계가 지문된 것을 의미하는 것은 아니다.
• 대사 및 영양장애: 당뇨병
• 심장계: 심장병성, 심부전, 심장정지
• 혈관계: 뇌경색
• 호흡기계: 기관지염, 천식, 후두염
• 소화기계: 연하곤란, 장운동장애
• 근육격계: 관절, 배도질환, 신결석, 방광염증, 전립선과형성
• 비뇨생식기계: 요로감염, 배뇨질환, 신결석, 방광염증, 전립선과형성
• 전신 및 투여 부위 이상: 과열/사상충, 약발과면반응, 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

1) 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소를 30 mL/min 미만)는 리바룩사반의 혈중 농도가 유의적으로 상승(평균 1.6배) 하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
2) 임상시험에서 장기간 투여시 리바룩사반 투여군은 비타민K 길항제 투여군에 비해 지막출혈(비출혈, 잇몸, 위장관, 비뇨생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤모크리트 검사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 더 높아진(3.4승증)어질 경우 출혈의 종류 및 중증과 빈혈에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈유무를 찾아야 한다.
3) 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타나는 경우 다른 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5 ~ 13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 고려는 신장도와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예, 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 지혈, 체대제 및 혈액학적 보조, 혈액 제품 (전반 빈혈 또는 응고장애에 따라 농축지혈구 또는 신선 동결 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료가 필요에 따라 사용될 수 있다.
위의 방법으로도 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 혈장 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate Pro, APC), 제2항 인자 VIIa와 같은 특정한 procoagulant reversal agent가 사용되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상시험만 있다. 프로트민환상인과 비타민 K는 리바룩사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트라케아니탈을 사용한 제한적 경험있으며, 아미노카르보산 및 아미노산염을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈인인 데소토프라산을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.
4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 75대 이상의 고령자 또는 체중이 60kg미만인 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다.
5) 이 약은 고관절 관절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 중재적 임상시험이 수행되었지 않으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 수술을 포함한 하지에 관련된 관절 수술 환자에 대한 비-중재 연구에서 임상적로는 제한적이다.
6) 신장족(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 적절한환 발생을 막기 위해 혈형전제투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 출혈의 위험성이 증가되자 장기적인 마비 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 유지 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약를 사용시 더 증가될 수 있다. 외상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가될 수 있다. 신장 장애의 징후나 증상(다리의 저림 또는 허약감, 팔꿈 또는 장가네 등에 대해 지주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발전되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 치료를 받거나 받을 환자에게 신장학 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다.
이 약 투여와 신장족(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 적절한 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 의동학적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌을 것으로 추정되는 비예수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아진 정확한 시점은 알 수 없다.

① 10mg, 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과되어 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과될 후에 다음날 투여를 시작한다. 천지 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
② 15, 20mg, 이 약 15, 20mg은 신장족(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여가 감함지 있다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 의동학적 양상을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 이상(예를 들어 성인환자의 경우 최소 18 시간, 고령환자의 경우 최소 25시간)이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음날 투여를 시작한다. 천지 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
③ 25mg: 이 약 25mg은 신장족(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 환자에서 투여가 없다. 이 경우 혈소판 응집 억제제에 해당 청부 문서에서 지시된 대로 투약이 중지되어야 한다.

7) 재감성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
8) 침상수술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg은 외과의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 2시간 전인 2.5mg은 적어도 12시간 전으로

60mm



20*6mm

단위여야 한다. 혈소판응집억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있고(elective surgery) 항혈소판 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 청부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야만 한다. 만약 수술이 지연될 수 있다면, 출혈 위험 증가는 시술의 위급성에 대하여 평가되어야 한다. 이 약은 침상수술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여 되어야 한다.

9) 비만박성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병리관한 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
10) 임상상관관계를 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 자혈로와 항 혈소판 요법을 비교한 무작위적대립, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대용량 판막 치환술(AVR)을 받은 환자에서 이 약은 혈전증 예방 목적적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바룩사반 투여 군에서 사망이나 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 중증 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.
11) 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전성혈색 혹은 폐색전혈색증이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 마비복 해리판에 대해 대체요법으로 권장되지 않는다.
12) 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제(예, 프라수그렐, 티카그렐러 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다. (2.5 mg 제제)

13) 심물중전환(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다.이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 심초음파(transesophageal echocardiogram)에 적절한 항응고를 위하여 적어도 심물중전환 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에 대하여, 심물중전환 이전에 이 약을 처방한 대로 복용하였는지 확인 해야만 한다.치료 시작시와 기간을 결정할 때, 심물중전환을 받는 환자의 항응고 치료에 대한 지령한 진료자への 권고와 고려해야만 한다. 이 때로 후 이 약에 의한 과파혈구증이나 고혈압, 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 경우 의사가결정을 포함한 점적제량, 고열, 심각한 연하곤란(발음장애)이 나타나면 중증 의사에게 알려야 한다. 과파혈구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수지 판막) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링)를 실시해야 한다.
15) 관상동맥증대술(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비만박성 심방세동 환자에서 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에서 대한 자료는 없다.
16) 과파반응

스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사증후군을 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(4). 이상반응 항 포함), 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타난다. 다다수인 사례는 치료 첫 주 안에 발생하였다. 심각한 피부 발진(예, 확산, 극심한 발/또는 물결)이나 점막 병변과 함께 고인발증과 다른 징후가 나타날수있어 이 약 투여를 중단해야 한다.
17) 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 질환 모두의 병명이 있는 급성관상동맥증후군환자에서 이약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성관상동맥증후군 환자들 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자에서 치료의 이익이 있을 수 있음을 시사한다.
18) 출혈성 또는 열성성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환 (PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야한다. 1개월 이내 허혈성, 비열성성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환 (CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 1개월은 이약의 투여를 피해야 한다.

19) 환자지질혈청중추구으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs (Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 루푸스항응고인자, 항카르디오파지 항체 및 항 HLA2장단단백형항체 모두에 양성인 환자에게 DOACs을 이용한 치료는 비타민 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 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제에, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바룩사반의 혈청농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아를계 항진균제인 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 병용 투여한 경우, 리바룩사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 C_{max}는 각각 1.7배 및 1.8배 증가하였고, 결과적으로 약동학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아를계 항진균제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바룩사반의 혈청 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험성을 증가시킬 수 있으므로 간 이 신장애의 경우 신장을 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.

② 클레리트로마신

CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 클레리트로마신(500 mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 C_{max}를 1.4배 증가시켰다. 클레리트로마신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.
③ 에리트로마신
CYP3A4와 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 에리트로마신(500 mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 C_{max}를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트로마신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있다.

④ 플루코나졸

CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400 mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 C_{max}를 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 리람피신의 병용투여시 평균 AUC가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바룩사반과 다른 강력한 CYP3A4 유도제(예, 페니토인, 카바마제핀, 페노바버발 또는 St. John's Wort(성모초))와 병용투여시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.

3) 항응고제

리바룩사반(10 mg, 1일 1회)과 에녹사피린(40 mg, 1일 1회) 병용투여시 응고시험(PT, aPTT)에 대한 부가적인 효과없이 항응고인자 Xa의 혈상에 대한 상가적인 효과가 관찰되었다. 에녹사파린은 리바룩사반의 의동학에 영향을 미치지 않았다. 다른 항응고제를 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.

4) NSAIDs/혈소판 응집 억제제

리바룩사반 15 mg과 나프록센 500 mg을 병용투여시, 임상적으로 유의한 출혈시 사건이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 좀더 흔한지 약력학적 반응이 나타날 수 있다. 리바룩사반과 아세탈살라살산 500 mg과 병용투여시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 클로피도그렐(초회용량 300 mg 투여 후, 75 mg 유지용량)과 이 약 15 mg과의 의동학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 혈소판 응집, P-selectin 또는 GPIIb/IIIa 수용체 농도와 무관한 환자군에서 출혈시간 연장이 관찰되지었다. NSAIDs(아세탈살라살산 포함), 혈소판 응집 억제제를 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.

5) 와파린

와파린(INR 2.0~3.0)에서 이 약20 mg)으로 바꾼 경우 혹은 이 약20 mg)에서 와파린(INR 2.0~3.0)으로 바꾼 경우, 프로트롬빈사(PT/INR(네오올라틴)은 가산적인 합(12가지 중대한 INR값)이 관찰될 수 있음보다 더 증가된 반면, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 내인적 트롬빈 잠재성에서의 영향은 가산적이었다. 약물을 바꾸는 동안 이 약의 약력학적 효과를 평가하고자 하는 경우, 항응고인자 Xa 활성, PCT, Hep test가 혈청에 의해 영향을 받지 않았으므로 이러한 검사들이 사용될 수 있다. 와파린을 중단한 후 4일째부터 모든 검사(PT, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 ETP)는 이 약 만의 영향을 받았다. 약물을 바꾸는 동안 와파린의 약력학적 효과를 평가하고자 하면, 이전의 리바룩사반 복용 24시간 후의 시험이 INR 검사의 리바룩사반에 의한 영향이 최소화된다는 시험이므로 INR 검사는 리바룩사반의 Crough(리바룩사반 복용 24 시간 후)에서 사용될 수 있다. 와파린과 이 약과의 의동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

6) 기타