



자로반정 2.5mg

리바룩사판

한인제약(주)

■ 전료약물의 분량 : 1정 중

- 유효성분 : 리바룩사판(비분할)(별구)..... 2.50mg
- 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제 : 구산암모늄염결정물로서, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 크로스카펠로오소나트륨, 토텔덱노박서(21Y1035), 하프콜로로오스29H0

■ 성상: 밝은 노란색의 원형 필름코팅정

■ 효능·효과

1. 심혈관질환(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성 관상동맥 증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용 투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
2. 허혈성 사건의 발생 위험성이 높은 관상 동맥 질환 또는 증상이 있는 말초 동맥 질환 성인 환자에서 아스피린과 병용하여 죽상동맥혈전성 사건(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관계 이상으로 인한 사망)의 위험 감소

■ 용법·용량：

- 이 약은 식사와 관계없이 투여합니다.
- 1. 성인
 - 1) 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성 관상동맥 증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용 투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
 - 이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg입니다. 환자는 아스피린 1일 75~100mg 또는 1일 아스피린 75~100mg과 클로피도그렐 75mg을 같이 약과 함께 복용해야 합니다.
 - 최소 24개월의 치료가 필요합니다. 급성 관상동맥 증후군을 경험한 환자는 심혈관계 증상의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유익할 수 있습니다.
 - 급성 관상동맥 증후군의 사건이 안정화한 이후(혈관재협착 포함) 가능한 빠른 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야 합니다. 빠른면 일주일 후 24시간 후 투여량을 시작하고, 비경구용 항응고 요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작해야 합니다.
- 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 복용해야 합니다.
 - 이 약의 투여 지속기간은 개별 환자의 상태를 정기적으로 평가하여 결정해야 하며, 혈전성 사건 대비 출혈의 위험성을 고려하여야 합니다.
 - 이 약 투여 중, 급성 혈전성 사건이 발생하거나 혈관 시술을 받은 환자 그리고 이종 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자에서 항혈소판 요법 및 혈전성 사건 또는 혈관시술의 종류에 따라 이 약 2.5mg 1일 2회 투여 지속 여부를 평가해야 합니다.
- 이 약과 아스피린 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성 관상동맥 증후군 환자에서만 연구되었습니다. 관상 동맥 질환 또는 말초 동맥 질환 환자에서 이중 항혈소판 요법과 이 약의 병용투여는 연구되지 않았습니다.
- 3) 이 약의 복용을 잊었을 경우
 - 만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 예정된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 계속합니다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두 배가 되어서는 안 됩니다.
- 2. 약물의 전환
 - 1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
 - 용량이 상응없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것입니다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 됩니다.
 - 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환
 - 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있습니다. 다음 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야 하며, 이 약은 INR 상응에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 합니다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR > 2.00 일 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야 합니다. 전환 후 첫 2일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 값이 마다 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 합니다.
 - 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
 - 비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제제(예: 저분자헤파린)의 투여 시간으로부터 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제제(예: 정맥내 비분할헤파린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작합니다.
 - 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
 - 이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작합니다.
- 3. 신장제 환자
 - 크레아티닌 청소를 50~80mL/min인 정도의 신장에 환자에서는 용량조절이 필요하지 않습니다. 크레아티닌 청소를 15mL/min 미만인 중증 신장애 환자 에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
 - 1) 심장표지자 상승을 동반한 급성 관상동맥 증후군을 경험한 환자에서 아스피린과 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
 - 중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소를 30~49mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소를 15~29mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여합니다.
- 4. 간장애 환자
 - 이 약은 혈액응고 장애와 관련한 간질환 환자와 중증도(Child Pugh B) 및 중증도(Child Pugh C)의 간 장애 환자에게는 투여를 피합니다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있습니다.
- 5. 경혈을 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수아 물 또는 사과 소스와 같은 음료와 섞어서 경구 투여할 수 있습니다. 투여 이 약을 부수아 위장관 부름 통풍 소량의 물과 함께 투약할 수 있습니다. 이 약을 위장관 부름으로 투약하기 전에 대변가래로 위하하고 있는 지 확인해야 하고, 부름을 물로 세척한 후에 투여해야 합니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의 깊게 관찰해야 합니다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여합니다.
- 2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단합니다(10. 과량투여시의 처치(항 응고)). 이 약의 투여 시 정기적인 노출 모니터링이 필요하지는 않습니다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출증보가 임상적 경계(예: 과량투여 및 응급수술)에 도달이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있습니다.

2. 다른 환자에는 투여하지 않습니다.

- 2) 임상적으로 유의한 출혈 환자(예: 투여로 출혈, 위장관 출혈)
- 3) 혈액응고 장애와 관련한 간질환 환자와 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 이미 있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
- 4) 일부 및 수술부
 - 이 약을 위양을 투여하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자 에게는 투여하면 안 됩니다.
- 6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
 - ① 최근의 위장관 궤양 병력
 - ② 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - ③ 흡수나 또는 뇌내 혈관이상
 - ④ 최근의 뇌, 척수 또는 안구 수술 병력
 - ⑤ 최근의 뇌, 척수 또는 안구 손상
 - ⑥ 심도정맥류가 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 병용지제：비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용하지 하는 경우, 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비분획 헤파린(UFH)을 개방 캐테터 또는 동맥 캐테터(patent central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
- 8) 급성 관상동맥 증후군 치료 시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서 신장제와 항혈소판제와의 병용

3. 다른 환자에는 신중하게 투여하십시오.

- 1) 신장애 환자(크레아티닌 청소를 15~49mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중 등도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용 투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여 시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여하도록 합니다.
- 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 활동적 위양관 질환
 - ④ 혈관성 망막병증
 - ⑤ 기관지확장증이나 폐출혈 병력
- 3) 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)와 같이 지혈 작용에 영향을 주는 약물을 병용 투여하는 환자
- 4) 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용 투여하고 있는 환자에서 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야 하며, 이 약 투여 시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여합니다.

4. 이상응답

- 1) 이 약에 대한 안전성은 아래 표와 같이 53,103명의 환자가 포함된 137의 3상 임상상을 통해 평가되었습니다.

적응증	환자 수*	1일 투여용량	최대 투여 기간
출혈전 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10mg	39일
의약적으로 아픈 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	3,987명	10mg	39일
심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	1~21일째：30mg 22일째부터：20mg 총 6개월 투여 후：10mg 또는 20mg	21개월
비관막성 심방세동 환자에서의 심방세동 전진성 위험 감소	7,750명	20mg	41개월
급성 관상동맥 증후군(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥혈전성 사건의 발생률 감소	10,225명	5mg 또는 10mg 아스피린 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘과 병용투여	31개월
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	47개월

- *적어도 한번 이상 리바룩사판을 투여받은 환자
- 2) 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 병을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 정맥출혈이나 원상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있습니다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중인 환자에서 증가될 것입니다. 그 징후, 증상 및 정도(치명적인 결과와 병합)는 출혈 및/또는 병합이 발생하는 위치와 정도에 따라 다릅니다. 출혈성 합병증은 허혈판, 정맥혈, 어지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설명되지 않는 소크로 나타날 수 있습니다. 병합의 결과로써 폐파도 흉통 또는 협심증과 같은 심혈관계 증상이 관찰되었습니다. 심한 지혈로 인한 구토, 증후군, 신부전과 같은 중증의 합병증은 이 약이 치료로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었습니다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 합니다.
- 3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있습니다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내집니다. 빈도는 "매우 흔하게(> 1/10), 흔하게(> 1/100이고 <1/10), 흔하지 않게(> 1/1,000이고 <1/100), 드물게(> 1/10,000이고 <1/1,000)"로 정의됩니다. 표 3.3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈(임상검사처 포함)	혈소판 증가증(혈소판 수 증가 포함)	빈맥
심장계	안구 출혈(결막 출혈 포함)		
위장관계	치은출혈 위장관계 출혈(직장출혈 포함) 구역증, 복통, 소화불량, 위염, 빈혈*, 설사, 구토*	구강 건조	
일반적인 증상 및 투약부위	발열* 말초 부종 신장기능 장애와 지지 감소(피로, 무력증 포함)	플레인관(관대지)	국소 부종*
근감소증	간장애		황달
면역계	알러지성 반응 알러지성 피부염		
순산, 증후 및 치료합병증	치료 후 출혈(수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 분비물*	혈관 가동성 결벽*
실험실적 검사지	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 빌리레성 포스파타제 증가*, LDH 증가*, 리아미제 증가*, 아밀라제 증가*, 전이효소(GGT) 증가*	빌리루빈 포타제 증가 (ALT 증가 여부에 관계 없이)
근골격계 및 결합조직	사지 통증*	출혈성 관절증	근육출혈
신장계	어지러움, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨기계	비노생식기계 출혈(혈뇨, 출혈과* 포함) 신장장애* 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함)		
호흡계	비출혈 객혈		
피부 및 피하조직	가려움(흔하지 않게 전신 소양증 포함) 발진 반상출혈 피부 및 피하 출혈	두드러기	
혈관계	지혈할 혈종		

- A：하지의 주로 경형외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨.
- B：55세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.
- C：경도증제를 이후의 급성 관상동맥 증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.

- 4) 국외 시판 후 조사
 - 다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련되어 보고되었습니다. 면역계：혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
 - 간담도계：담즙정체, 간염(간세포손상 포함)
 - 혈액 및 림프계：혈소판 감소증, 무과립구증
 - 피부 및 피하조직：스티븐스－존슨 증후군/독성 표피 괴사 용해, 호산구증 및 전신진상증을 동반한 약물반응(이DRSS)
- 5) 국내 시판 후 조사
 - ① 국내에서 재삼시를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(1033/3,007명, 총 126건)로 보고되었습니다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(63/3,007명, 12건)로 빈혈 0.07%(23/3,007명, 22건), 관절증, 발열, 상생폐렴의 출혈, 수술 후 혈종, 심근경색증, 출혈성 심이치장장애, 혈변, 흑색변 각각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었습니다. 이 약과 인과관계로 대체할 수 없는 중대한 이상사례는 0.13%(43/3,007명, 총 7건)로 발열, 빈혈, 상생폐렴의 출혈, 수술 후 혈종, 출혈성 심이치장장애, 혈변, 흑색변 각각 0.03%(1/3,007명, 1건)이 보고되었습니다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(173/3,007명, 총 182건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(43/3,007명, 42건), 관절증 구, 관혈통, 녹농균상치장염, 비만두염, 심근경색증, 심근경색, 심근경색증, 일광충증, 율혈성 심부전, 요로감염, 위장장애정형, 천식, 폐부종, 총과 상술 각각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 조사되었습니다. 이 중, 이 약과 인과관계를 대체할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(23/3,007명, 총 22건)로 심부정맥혈전증, 일광충증 각각 0.03%(1/3,007명, 1건)가 보고되었습니다.

- ② 제삼시 이상사례 분석평가결과
 - 이 약에 대한 국내 제삼시 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 제삼시 종료 시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 세로토닌 억제제는 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당 성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아님니다.
 - 대사 및 영양계：근도성
 - 심장계：심방세동, 심부전, 심장정지
 - 혈관계：뇌경색
 - 호흡기계：폐렴감염, 천식, 후두염
 - 소화기계：역류식민, 요로감염, 위장장애정형, 천식, 폐부종, 총과 상술
 - 비노생식기계：요로감염, 폐노질환, 신장성, 혈관양종, 전립선과결성
 - 전신 및 투여 부위 이상：독감유사증후, 약물과민반응, 스티븐스－존슨 증후군

5. 일반적 주의

- 1) 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소를 30mL/min 미만)에서 리바룩사판의 혈중 농도가 유의적으로 상승(평균 1.6배)하여 출혈 위험이 높아질 수 있습니다.
- 2) 임상시험에서 장기간 투여 시 리바룩사판 투여군은 비타민K 길항제 투여군에 비해 경막출혈(비출혈, 잇몸, 위장관, 비노생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였습니다. 이 약 투여 시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿 검사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있습니다. 출혈 위험이 있는 환자군(3. 다음 환자에는 신중하게 투여하십시오. 항 응고제 출혈의 증후 및 중상과 빈혈에 대한 주의 깊게 모니터링
- 3) NSAIDs/혈소판 응집 억제제

- 아 합니다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈임의 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 합니다.
- 3) 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타난다면, 다음 번 복용을 늦추거나 적절히 치료를 중단해야 합니다. 이 약은 대략 5~13시간의 반감기를 가집니다. 출혈에 대한 관리의 심각도와 부위에 따라 개별화되어야 합니다. 물리적 압박(예: 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 지혈, 혈액제 및 혈액학적 보조, 혈액 제제(전선 빈혈 또는 응고증에 따라 농축혈액 또는 신선 동결 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료가 필요에 따라 사용될 수 있습니다.
 - 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트라넥사산을 사용한 제한적 경험이 있으며, 이미노카프론산 및 아프로티닌을 사용한 경험은 없습니다. 이 약을 투여받은 환자들에게 전신적 지혈제인 데소프란산을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없습니다.
- 4) 임상적인 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용 투여하고 있는 급성 관상동맥 증후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg 미만인 환자에서 이 약 투여 시 주의해야 합니다.
- 5) 이 약은 고관절 관절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행협력이 없으므로, 이러한 환자여 투여하는 것은 권장되지 않습니다. 고관절 관절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 수술 환자에 대한 비-중재 연구에서 임상자료는 제한적입니다.
- 6) 신경경색(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 색전혈전 발생을 막기 위해 항혈전제 투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 출혈의 위험성이 증가하고 장기적인 마비 증상이 나타날 수 있습니다. 이러한 위험은 경막외의 유자 카테타나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용 시 더 증가할 수 있습니다. 외상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있습니다. 신경 장애의 장후나 증상(다리의 저림 또는 하악각, 방광 또는 장기능 장애 등)에 대해 자주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요합니다. 의사는 항응고 치료를 받거나 받을 환자에게 신경측 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 합니다.
 - 이 약 투여와 신경측(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠적 측 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 약동학적 양상을 고려해야 합니다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌을 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직합니다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아진 정확한 시점은 알 수 없습니다.
- ① 10mg：이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막외 또는 카테터를 제거합니다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음 투여를 시작합니다. 천자 중 외상성 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않습니다.
- ② 15, 20mg：이 약 15, 20mg은 신경측(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 경험에 없습니다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 반감기에 최소 2배 이상(예를 들어 성인 환자의 경우 최소 18시간, 고령 환자의 경우 최소 26시간)이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거합니다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작합니다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않습니다.
- ③ 2.5mg：이 약 2.5mg은 신경측(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이 있습니다. 이 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 침투분자에 지시된 대로 투여할 중지되어야 합니다.
- 7) 과량성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있습니다.
- 8) 흡입시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능한 한 적어도 시술 24시간 전에 2.5mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 합니다. 혈소판응집 억제제를 병용하는 환자에서 이에영 및 있고(elective surgery) 항혈소판 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 침투분자에 지시된 대로 투여할 중지되어야만 합니다. 만약 시술이 지연될 수 있다면, 출혈 위험 증가의 시술의 유익성에 대비하여 평가되어야 합니다. 이 약은 흡입시술을 하는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절 한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 합니다.
- 9) 비관막성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가합니다. 이 약을 병리적인 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 합니다.
- 10) 인공심장판막을 가진 환자에서 다른 안전성·유효성이 확립되어 있지 않습니다. 따라서, 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
 - 지혈제와 항 혈소판 요법을 비교한 무작위시험, 대조 임상시험에 따르면, 최근 이 대동맥 판막 치환술(TAVR)을 받은 환자에서 이 약을 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않습니다. 장기 임상시험의 리바룩사판 투여군에서 사망이나 혈전성 중증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었습니다.
- 11) 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전절제술이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았습니다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않습니다.
- 12) 급성 관상동맥 증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었고, 다른 항혈소판제(예: 프로스피린, 티카그렐러 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않습니다(2.5mg 제제).
- 13) 심혈동전환(cardioversion)이 필요한 환자에서 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있습니다. 이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 심초음파(transesophageal echocardiogram)하에 적절한 항응고제를 위하여 적어도 심혈 동전환 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 합니다. 모든 환자에 대하여, 심혈 동전환 이전에 이 약을 처방한다면 복용해야 하는 확인해야만 합니다. 치료 시작시기와 기간을 결정할 때, 심혈동전환을 받는 환자의 항응고 치료에 대한 지정한 진료지침의 권고를 고려해야만 합니다.
- 14) 시판 후 이 약에 의한 무과립구증이 보고되었습니다. 환자에서 이러한 중대한 이상반응의 증상(구강점막을 포함한 점막장애, 고열, 심각한 연한괴관(환성증))이 나타나는 경우 의사에게 알리도록 합니다. 무과립구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수치 관리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링)를 실시해야 합니다.
- 15) 관상동맥중재술(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비관막성 심방세동 환자에서 투여 시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었습니다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적입니다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없습니다.
- 16) 피부반응
 - 스티븐스－존슨 증후군/독성 표피 괴사 용해를 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었습니다(4. 이상반응(항 응고)). 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났습니다. 대부분의 사 래는 치료 첫 주에 발생하였었습니다. 심각한 피부 발진(예: 홍신, 극심한 발/ 또는 종창)이나 점막 병변과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타난다면 이 약 투여를 중단해야 합니다.
- 17) 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 질환 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥 증후군 환자에서 이 약의 투여는 피해야 합니다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥 증후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 있을 수 있음을 시사합니다.
- 18) 출혈성 또는 열등성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았습니다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 합니다.

- 1개월 이내 허혈성, 비열등성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 1개월은 이 약의 투여를 피해야 합니다.
- 19) 항피지혈제와 증후군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에서 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않습니다. 특히 투루소항응고인자, 항카디오효린 형태 및 항 배타2대단백1형항체 모두에 양성인 환자에서 DOACs를 이용한 치료는, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있습니다.
- 6. 상호작용
 - 1) CYP3A4 및 P-gp 억제제
 - 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아를계 항진균제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예: 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않습니다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바룩사판의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.8배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있습니다. 그러나 아를계 항진균제인 플루코나졸의 경우 병용투여 시 리바룩사판의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용 시 주의해서 투여할 수 있습니다.
 - ① 케토코나졸 또는 리토나비르
 - 이 약물 케토코나졸(400mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(600mg, 1일 2회)와 병용 투여한 경우, 리바룩사판의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 C_{max}는 각각 1.7배 및 1.8배 증가되었습니다. 결과적으로 약력학적 효과가 유하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있습니다. 따라서 아를계 항진균제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예: 리토나비르)로 병용투여를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않습니다. 이러한 약물은 CYP 3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바룩사판의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있으며 잘 및 신장기의 청소율 감소를 유발하여 전신 노출을 유의적으로 증가시킬 수 있습니다.
 - ② 플루코나졸
 - CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루리트로마이신(500mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC와 C_{max}를 1.5배, 평균 C_{max}를 1.4배 증가시켰습니다. 플루리트로마이신의 상호작용이 대부분의 환자에서는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할 수 있습니다.
 - 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 증가시켰습니다. 에리트로마이신과의 상호작용이 대부분의 환자에서는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에서는 잠재적으로 유의할 수 있습니다.
 - ④ 플루코나졸
 - CYP3A4에 대해 중증도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 C_{max}를 1.3배 증가시켰습니다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분의 환자에서는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에서는 잠재적으로 유의할 수 있습니다.
 - 2) CYP3A4 유도제
 - 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리페미핀의 병용투여 시 평균 AUC가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이미 상응하여 감소하였었습니다. 리바룩사판과 다른 강력한 CYP3A4 유도제(예: 페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈 또는 St. John's Wort(성모초화))와 병용투여 시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 합니다.
 - 3) 항응고제
 - 리바룩사판(10mg, 1일 1회)과 메커사파린(40mg, 1일 1회) 병용투여 시 응고 시험(P/T, aPTT)에 대한 부가적인 효과없이 항응고인자 Xa의 활성에 대한 상가적인 효과가 관찰되었습니다. 메커사파린은 리바룩사판의 약동학적 영향을 미치지 않았습니다.
 - 다른 항응고제를 병용 투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 합니다.
 - 4) NSAIDs/혈소판 응집 억제제

- 리바룩사판 15mg과 나프록센 500mg을 병용투여 시, 임상적으로 유의한 출혈 시간 지연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 좀더 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있습니다.
- 리바룩사판과 아세틸살리실산 500mg과 병용투여 시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았으나, 혈소판 응집, P-selectin 또는 GPIIb/IIIa 수용체 농도와 무관한 환자에서 출혈시간 연장이 관찰되었습니다. NSAIDs(아세틸살리실산 포함), 혈소판 응집 억제제를 병용 투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 합니다.
- 5) 와파린
 - 와파린(INR 2.0~3.0)에서 이 약(20mg)으로 바꾼 경우 혹은 이 약(20mg)에서 와파린(INR 2.0~3.0)으로 바꾼 경우, 프로트롬빈시간(INR(노르몰라스턴)은 가산적인 합(12까지 증가된 INR값이 관찰될 수 있음)보다 더 증가된 반면, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 ETP)는 이 약만의 영향을 받았었습니다.
 - 약물을 바꾸는 동안 와파린의 약력학적 효과를 평가하고자 하면, 이전의 리바룩사판 복용 24시간 후, 시정역 INR 경로의 리바룩사판에 의한 영향이 관찰되었으나, 이 약을 투여할 수 있습니다. 와파린과 이 약과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다.
- 6) 타미
 - 이 약은 주로 CYP460-매개(CYP3A4, CYP2J2) 간대사를 거친 대사체 및 미변화체의 P-gp/Breast cancer resistance protein(Bcrp) 수송체가 포함된 성분비로 소실됩니다. 리바룩사판과 미다졸람(CYP3A4의 기질), 디곡신(P-gp의 기질), 아토르바스틴(비(CYP3A4와 P-gp의 기질)과 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았습니다. 이 약은 CYP3A4와 같은 주요 CYP isoform을 저해하거나 유도하지 않습니다.
- 7) 임상검사에서 대한 상호작용
 - 리바룩사판은 작용기전에서 예상되는 대로 응고 파라미터(P/T, aPTT, Hep Test*)에 영향을 미칩니다.
- 7. 일부 및 수술부에서 대한 투여
 - 1) 일부：일부투에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았습니다. 컷드와 토끼를 이용한 동물시험에서 이 약의 약리학적 작용 약식(예: 출혈성 합병증)과 관련된 대변변화와 함께 뚜렷한 모독성이 나타났고, 이는 생식독성을 유발할 수 있습니다. 주요한 기형발생의 가능성은 확인되지 않았습니다. 출혈에 대한 뇌인성 위험성과 리바룩사판의 대변투여로 인하여 이 약은 임신기간 중 투여를 금합니다. 임신 가능성이 있는 여성인 경우, 이 약을 투여하는 동안 반드시 피임해 해야 합니다.
 - 2) 수술부：수술부에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았습니다. 컷드를 이용한 동물 시험에서 이 약은 유즙으로 분비되었습니다. 따라서 이 약은 수술이 중단된 후에만 투여될 수 있습니다.
- 8. 고령자에 대한 투여
 - 주로 신장기능 및 전체 청소율이 감소로 인해 성인 환자보다 고령자(65세 초과)에서 혈장농도가 더 높게 나타났습니다(평균 AUC가 약 1.5배 상승). 고령자에서 용량조절은 필요하지 않습니다. 연령이 높을수록 출혈 위험성은 증가할 수 있습니다.
- 9. 소아 및 청소년에 대한 투여
 - 만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않으므로 이 약의 약용이 권장되지 않습니다.
- 10. 과량투여의 처치
 - 출혈성 합병증 또는 다른 이상반응없이 600mg까지 과량투여된 경우가 드물게 보고되었습니다. 제한적인 흡수 때문에 평균 혈장 농도에 있어도 이 약의 증가가 있는 진정성도는 50mg 또는 그 이상의 치료용량을 상회하는 용량에서 기대됩니다. 이 약의 약력학적 효과가 길항되는 특정 증상은 없습니다. 과량투여와 리바룩사판의 흡수를 감소시키기 위해 약동학적 사용을 고려할 수 있습니다. 혈장 검출률이 높기 때문에 이 약은 투석이 가능할 것으로 예상되지 않습니다.
- 11. 운전 및 기계 작동에 미치는 영향
 - 운전 및 기계 작에 미치는 영향을