

네오룩사반 정 2.5밀리그램 (리바룩사반)

【원료물질 및 그 성분】1형 중
유효성분 : 리바룩사반(리복헨블루)..... 25mg
첨가제들**유효성분**: 유당수화물S, 우유
기타첨가제: 미유질함산나트륨, 미결정셀룰로로스, 스테아르산마그네슘, 오크트리일 II, 66-22238 나트륨, 크로스(셀룰로스나트륨, 하프밀로로스

【성상】
 밝은 노란색의 원형 필름코팅

【효능·효과】

1. 심장표지자(cardiac biomarker) 상상을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린 과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥화질전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소

2. 허혈성 사건의 발생 위험성이 높은 관상동맥질환 또는 증상이 있는 말초동맥질환 성인 환자에서 아스피린과 병용하여 죽상동맥화질전성 사건(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관계 이상으로 인한 사망의 위험 감소

【용법·용량】

이 약은 식후와 관계없이 투여한다.

1. 성인

1) 심장표지자(cardiac biomarker) 상상을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥화질전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소 이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 25mg이다. 환자는 아스피린 1일 75~100mg 또는 1일 아스피린 75~100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 최소 24개월의치료가 권장된다. 급성관상동맥증후군을 경험한 환자는 심혈관계 증상의 위험이 지속되므로 투여 기간의 연장이 유리할 수 있다. 급성관상동맥증후군의 사기이 인정되면 이비활성화제성 포합 가능한 비온 나P에 이 약 25mg으로 치료를 시작해야한다. 만약, 26시간 입원 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단 되었을 때 사후해야 한다.

2) 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD)

이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 25mg이며, 아스피린 1일 1회 75-100mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 이 약의 투여 지속기간은 개별 환자의 상태를 평가적으로 평가하여 결정하여야 한다. 혈전성 사건 대체 출혈의 위험성을 고려하여야 한다. 이 약과 아스피린, 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성관상동맥증후군 환자에서만 연구되었다. 관상동맥질환 또는 말초동맥 질환 환자에서 이중 항혈소판 요법과 이 약의 병용은 연구되지 않았다.

3) 이 약의 복용을 잊었을 경우

만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 예정된 다음 복용시점에 권장 용량인 25mg으로 복용을 시작한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

2. 약물의 전환

1) 비바린 K 갈형제에서 이 약으로의 전환 용법에 상관 없이 이 약물 복용한 후 NR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. NR은 이 약의 항응고효능을 측정하기 에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.

2) 이 약에서 비바린 K 갈형제로의 전환

이 약에서 비바린 K 갈형제로 바꾸는 동안 부작용한 항응고기 약발할 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 제제제로 항응고기 적절히 유지되어야 한다. 이 약은 NR값이 2.0이하 일 때까지 이 약을 유지하여야 한다. 이 약에서 비바린 K 갈형제로 바꾸는 환자는 NR값 2.0이 될 때까지 비바린 K 갈형제를 같이 투여해야 한다. 전환 후 첫 2일 동안에는 비바린 K 갈형제의 표준 용량을 투여하고 이후 NR 값에 따른 비바린 K 갈형제의 용량을 투여해야 한다.

비바린 이 약과 비바린 K 갈형제를 같이 투여하고 있는 환자는 이 약과 부용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 값을 해하는 안 된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마하리 복용 24시간이 지난 후에는 INR 값을 할 수 있다.

3) 비과구 항응고제에서 이 약으로의 전환

비과구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비과구제에, 저분자헤파린의 투여시간으로 부터 0-24시간 전이나, 제제제로 투여하고 있는 비과구제에, 정맥내 미분헤파린을 중단한 시점에서 이 약의 투약을 시작한다.

4) 이 약에서 비과구 항응고제로의 전환

이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비과구 항응고제의 투약을 시작한다.

3. 신장에 환자

크레아티닌 청소를 50-80 mL/min인 정도의 신장에 환자에서는 용량조정이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소를 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

1) 심장표지자 상상을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥화질전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소

중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소를 30-40 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 주의하여야 투여한다.

4. 간장애 환자

이 약은 항응고제와의 관련한 간질환 환자과 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.

5. 장제를 생식 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야; 하고, 튜브를물로 세척한 후 투여해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 고지

1) **다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰 해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여야 한다.**

2) **중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투약을 중단한다.* 10. 과량투여시의 처치 및 참고** 이 약의 투여시 초기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출증가 임상적 경험에 과량투여 및 증극수술에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다음 환자는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 중증으로 유 의한 출혈 환자, 두개내 출혈, 위장관 출혈
- 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자과 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
- 임부 및 수유부
- 이 약을 함유하고 있으므로 길력제로 분해되는 Lapp 유전변호제로 결핍증 또는 또한 길력제로는 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
 - 최초의 위장관 궤양 병력
 - 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - 복수내 또는 뇌내 혈관염
 - 최근의 뇌 척수 또는 인공 수술 병력
 - 최근의 뇌 뇌는 척수 손상
 - 소뇌장막염; 있거나 의심되는 경우
 - 동맥경화(arteriovenous malformations)
 - 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
 - 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasia)이 있는 환자
- 다른 항응고제의 병용치료: 비분헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 비바린 유도체(ondacaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등)등의 다른 항응고제와 병용되지는 경우, 안 이 약의 사용 전 전환하는 경우 비분헤파린 나P를 개상 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
- 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판요법의 병용

3. 다음 환자는 신중하게 투여할 것

- 신장애 환자(크레아티닌 청소를 15-49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중등도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여야 하며 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상화하는 경향에만 투여하도록 한다.
- 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
 - 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
 - 최 조증질환이 있는 중증의 동맥성 고혈압
 - 혈동 궤양성 위장관 질환
 - 혈관성 광범양증
 - 과민지혈증이나 폐출혈 병력
- 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노도메타제과 다른 선택적 5HT1b의 같이 이 약과 함께 투여할 주는 약물을 병용투여하는 환자
- 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 이 약을 병용투여하고 있는 환자에서의 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야 하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상화하는 경향에만 투여한다.

4. 이상반응

1) 약에 대한 안전성은 아래 표와 같이 53,033명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상상을 통해 평가되었다. 전체 지일도 3상 임상에서의 환자수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.

적응증	환자수*	1일 투여 용량	최대투여기간
승관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전성증 예방	6,097명	10 mg	39 일
인하적 또는 이른 환자에서의 정맥혈전성증의 예방	3,997명	10 mg	39 일
심장성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,700명	1~21일째: 30 mg 22일째부터: 20 mg 최소 6개월 투여 후: 10 mg 또는 20 mg	21 개월
비판정성 심근경색 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41 개월
급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥화질전성 사건의 발생률 감소	10,225명	5mg 또는 10mg 아스피린 과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘과 병용 투여	31 개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환 (PAD) 환자에서 아스피린과 병용 투여 시 죽상동맥화질전성 사건의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47 개월

* 적어도 한번 이상 리바룩사반을 투여받은 환자

2) 이 약은 이 약화제적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 정맥혈전이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 또는 신장애 영향을 미치는 병용투여기간이 환자에서 증가될 것이다. 그 경우, 증상 및 징후(대장변) 결과를 포함한 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위와와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증으로 하여금, 정맥혈, 아미러올, 악동 또는 생장되지 않는 부종, 혈종과나 그리고 설명되지 않는 소변 나탈할 수 있다. 빈혈의 결과로써, 피부로 출혈 또는 현상출혈은 신장장애환자 시 관찰되었다. 관련 치료로 인한 구혈작용, 신부전과 신증 증상의 출혈 이후 이 약으로 는 나라는 것으로 알려진 합병증에 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환의 상태를 평가 할 수 있을 가능성도 고려되어야 한다.

3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표와 요인에 의해, 각각의 빈도 내에서 이상반응은 중증도가 감소하고는 수으로 나타내진다. 빈도는 매우 흔함(≥1/10), 흔하게는 1/100 이고 (1/10, 흔하지는 1/1,000 그리고 (1/1,000 드물게는 1/1,000 이하)로 정리한다.

표 1. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련한 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈(임상검사치 포함)	혈소판감소증(혈소판 수 증가 포함)*	빈맥
심장계	심근경색	인구	안구 출혈결막 출혈 포합
위장관계	위장출혈 위장관계 출혈정장출혈 포합 위장동통, 복통, 소화불량 구역, 변비, 설사, 구토*	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여위험	빈혈*, 말초 부종	발작성 현과 에지 지 감소 (따로, 무력증 포함)	불면증(관해 포함)
간장애	간장애	간장애	황달
면역계	알레르기성 반응	알레르기성 피부염	알레르기성 피부염
손상, 중증 및 치료합중증	치료 후 출혈수술 후 빈혈 상처치유 지연 출혈 포합, 타박상	출혈 발리루빈 증가 일과성 포파노제 증가 LDM 증가 리파노제 증가 알파노제 증가 전이혈소(33%) 증가*	혈관 기생동맥류*
신장질환 검사치	크레아티닌에제 증가		빌리루빈 증가 빌리루빈 증가 (ALT 증가 여부에 관계없이)
근골격계 및 결합조직	사지 통증*	출혈성 관절증	근육출혈
신경계	어지러움, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
신장 및 비노계	비노생식기 출혈혈뇨, 월경과다* 포합 신장애혈중 크레아티닌 증가; 혈중 요소 증가 포함*		
호흡계	기침출혈, 객혈		
파부 및 피부조직	기어울린흔하지 않게 전신성 소양증 포합 발진, 반상출혈	두드러기	
혈관계	저혈압 혈중		

- A. 하지의 주요 정맥혈과 수술 후의 정맥혈전성증 예방에 포함됨
- B. 5세 미만 약상의 심부정맥혈전성증 또는 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.
- C. 정맥지혈제 이후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.
- 4) 국내 시판용 조제
- 다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
- 면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크등 포함한 아나필락시스 반응
- 간장애: 담낭염, 간염(비세소성 포함)
- 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 무혈구빈혈
- 피부 및 피부조직: 스테로이드-존속증후군/독성피파피사증, 호산구증 및 전신성상을 동반한 약물반응(DRESS)

5) 국내 시판용 조제 결과

- 국내에서 재삼의를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판용 조제 결과, 이상사례의 빈발률은 인과관계와 상관없이 1/343*(1/3,007명, 총 1282)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발발률은 0.07%/63,007명, 107건로 빈혈 0.07%/42,300명, 22건, 관절통, 발열, 상해발열,외출혈, 수주혈중, 심근경색증, 출혈성상기(장폐렴, 혈전, 흑색변) 각 0.03% (1/3,007명) 로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 이상사례는 0.13% (1/3,007명) 총 72건로 빈혈, 빈혈, 상해발열,외출혈, 수주혈중, 출혈성상기(장폐렴, 혈전, 흑색변) 각 0.03%(1/3,007명, 12건) 이 보고되었다. 이상성이 못한 이상사례의 발발률은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 182건로 보고되었다), 심부정맥혈전증 0.13% (4/3,007명, 4건), 관절통, 관절통, 누손발열(장폐렴, 비만두염, 심근경색증, 심근경색증, 상해발열, 기어울림, 열혈중증, 열혈성상부전 요로감염, 위장성상기염, 전신, 폐부종, 심부종증 각 0.03%(1/3,007명, 12건로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 이상성이 못한 이상사례 발발률은 0.07%/42,300명, 총 72건로 심부정맥혈전증, 열혈중증, 각 0.03%(1/3,007명, 12건) 가 보고되었다.
- 재삼시 이상사례 분석결과 결과
 - 이 약에 대한 국내 재삼시 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재삼시 중증이상사례 통합자료와 비교, 다른 모든 약품에 비해 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당분과 다음의 이상사례(2건 인과관계가 입증된 것을 제외한)는 맞지 않는 것이다.
 - 다시 및 열양계: 급성*
 - 심장계: 심장세동, 심부전 심장정지
 - 혈관계: 가래혈*
 - 호흡기계: 기관지염, 전신 후두염
 - 소화기계: 연하근단 경문증상에
 - 근골격계: 골절, 관절염, 관절염증, 혈관근공해
 - 비노생식기: 요로감염, 비노질환, 신장성 병방양증, 전립선과방성
 - 전신 및 투여 부위 이상: 독감/상기증, 약물비반응, 스테로이드-존속증후군

5. 일반적 주의

- 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소를 30 mL/min 미만은 리바룩사반의 혈중 농도가 유적 으로서 상승됨) 1.6배하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
- 임상시험에서 장기간 투여시 리바룩사반의 빈발은 비바린 K 갈형제 투여에 비해 점차출혈 (비출혈 및/또는 위장관 비노생식기 등) 만이 보고된 이 자주 발생하였다. 이 약과 관련, 제한된 임상적인 평가와 비교 해모글로빈/헤마토크릿 값을 통해 출혈 여부를 평가하는 것은 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자(즉 33순응하여 항 질환에서 출혈의 증후 및 증상과 빈혈에 대해 주의하도록 도야해야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈전의 저하가 있을 경우 출혈위험을 주의가 있다.
- 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타났다면, 다음번 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 마약 5 ~ 13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관련는 상피도와 부위에 따라 개별화하여야 한다. 골절적 임박 (예: 중증의 비출혈 증후) 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 치료, 제제치료가 및 혈액학적 보조 혈액 제제(관련 빈혈 또는 응고장애 따라 증폭작용) 또는 신선 동혈 혈장 또는 혈소판과 같은 적절한 정장치료가 필요에 따라 사용될 수 있다. 위의 방법들로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액(protrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액(Activate PCC, APC), 재조합 인자 VIIa와 같은 특정한 procoagulant reversal agent)가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여하는 환자들에게 이러한 제제를 사용하 여 재발한 임상경향이나 프로트롬빈화합과 비바린 K 리바룩사반의 혈중고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여하고 있는 환자들에게 트라넥사산(트)를 사용한 제한적 경험이 있으며, 아미노-카프론산 및 트로보다나를

사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데소모프라신을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.

4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg미만인 환자에게 이 약 투여시 주의하여야 한다.

5) 이 약은 고령적 골절 수를 환자에서 인전성, 유교성 평가를 위한 중장적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고령적 골절 수를 포함한 하자에 관련된 골절 수를 환자에 대한 바-중재 연구에서 임상자료는 제한적이다.

6) 신장장애(경구/척수) 마취 또는 요추척주를 받은 환자* 색안질환 병상을 막기 위해 항혈전제 투여를 받은 경우, 경구 또는 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 장기적인 마취 중상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경로의 유지 카테타나, 지혈에 영향을 미치는 약을 사용시 더 증가될 수 있다. 약성분 또는 반작용 경로의 또는 요추척수 시제로 증가될 수 있다. 신장 장애에 장후나 중상(마취)의 저혈 또는 허약한 방향 또는 장/눈 장애 등에 대해 자주 도야되어야 하고, 이러한 중상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 위하는 항응고치료를 받거나 혈을 환자에서 신장수 술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다. 이 약 투여와 신장수 (경구/척수) 마취 또는 요추척주를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 의학적용 상상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거 또는 요추척주는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌을 수도 주장되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과와 관련된 빈번한 정맥혈 사변은 많지 수 있다.

① 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막의 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 뒤 다음번 투약을 시작한다. 천자 중 약상이 발생하면 투여는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.

② 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장장애(경구/척수) 마취 또는 요추척주를 받은 환자에서 임상적 부위 경증에 있다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 의학적용 상상을 고려하여 최종 투여 반감기의 약소수 2개 이상(예를 들어 8시간)의 경우 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 26 시간(이 경과된 이후에) 경로의 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과후에 마취에 다음번 투약을 시작한다. 천자 중 약상이 발생하면 투여는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.

③ 25mg: 이 약 25mg은 신장장애(경구/척수) 마취 또는 요추척주를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 부위 경증에 있다. 이 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 분과에서 자문된 다음에 중지되어야 한다.

7) 제1상 임상시험 결과와 실험을 통해 환자에게는 적절히 예외적으로 고려될 수 있다.

8) 신장장애 또는 외과적 수술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15와 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 기능적인 적어도 시술 24시간 전인 2.5mg 또는 적어도 12시간 전인 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자* 수술이 예정되고 이과(elective surgery)를 시행할 때에 유의하여야 하는 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 분과 문제 자문된 다음에 투여가 중지되어야 한다. 만약, 실신을 자면될 수 있다면, 출혈 위험 증가는 시술의 유익성에 대하여 평가되어야 한다. 이 약을 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 환자*이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 한다.

9) 비만성형 상해발증 환자에서 적절한 다른 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 유혈성의 위험이 증가한다. 이 약을 병용치를 출혈 위험이 다른 사유로 중지시 다른 항응고요법 투여를 고려해야 한다.

10) 환자에서 심부정맥혈을 가진 환자에 대한 안전성-유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자 에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 지혈제와 항 혈소판 요법을 비교한 무작위배정 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대용량 마취 치료(17A)를 받은 환자에서 이 약 투여를 시작하여, 예상 목적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바룩사반 투여 군에서 사망이나 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 3명을 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.

11) 혈전적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전제술이 필요한 환자에서 신장수, 유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 빈번히 해리된 때에 대한 대용량요법으로 권장되지 않는다.

12) 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제에, 피과수소, 타크그렐과 등와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.(25mg 제제)

13) 심동전역전(cardioversion)이 필요한 환자에서 이 약투여를 시작하기나 계속할 수 있다. 이전에 심동전역 치료를 받은 적이 없었던, 경성식 심초음파(transesophageal echocardiogram) 에 적절한 혈중을 위해 적어도 심동전역 4시간 이전에는 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자*에 대하여 심동전역환 이전까지 이 약을 차단(전도로) 복용하였는지 확인 해야만 한다. 치료 시작하기 7시간을 경정할 때, 심동전역환을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 적절한 치료자료를 얻고 고려해야 한다.

14) 시판 용, 이 약에 대한 무과립구증에 보고되었다. 현재까지 이러한 중대한 이상반응의 증상(구강궤양을 포함한 점막궤양, 고열, 심한한 연하곤란(혈상증)을 나타내는 경우 의사에게 알리고 즉시 다른 무과립구증으로 약성분 경증에는 즉시 조제폐를 중지하고 적절히 조치하여 치료해 주겠다. 다른 환자*적인 약을 치료, 환자 모니터링을 실행해야 한다.

15) 관상동맥질환(CAD) 및 스텐트 시술을 받은 비판정성 상해발증 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없다.

16) 파비린용 스테로이드-존속증후군/독성피파피사증을 포함한 중대한 파비린용이 이 약의 사용과 관련한 시판용 조제에서 보고되었다.*4 이상반응 항 참고, 환자의 치료 조치가 이러한 위험의 위험이 가장 높게 나타났다. 다른 약의 시판용 조제 후 첫 14일 동안 발생하였다. 상하한 피부 발진에, 흑색, 극심한 및/또는 출혈이나 전막 병변과 관련 파비린용의 다른 징후가 나타났다면 이 약 투약을 중지해야 한다.

17) 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 혈전 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥증후군 환자들 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 없을 수 있음을 시사한다.

18) 출혈성 또는 혈장성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다. 1개월 이나 허혈성 뇌졸중 환자들 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 1개월은 이 약의 투약을 피해야 한다.

19) 항인식정맥증후군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에서 이 약을 포함한 DOACs(Direct Acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히, 루루스혈용조제, 항지아도오인 형태 및 항 배타252번제(형제들 모두에 양성인 환자에서 DOACs를 이용한 치료는 비바린 K 갈형제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발발 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 및 P-gp 억제제

이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 이베게 항진균제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸)나 HIV 프로타아제 제제(예: 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물들은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 제제제, 리바룩사반의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.8배정도 증가)시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 이베게 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 병용투여한 경우, 리바룩사반의 평균 AUC는 각각 2.8배 및 2.5배, 평균 Cmax는 각각 1.7배 및 1.8배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여출혈위험성이 증가될 수 있다. 따라서 이베게 항진균제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸)나 HIV 프로타아제 제제(예: 리토나비르)와 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 제제제로, 병용투여시 리바룩사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있으며 간 및 신장의 청소를 감소 유발하여 전신-소용을 유익적으로 증가시킬 수 있다.

② 클라트리마이신

CYP3A4에 대해 강한 제해효과를 갖고 P-gp에 대해 중등도의 제해효과를 갖는 클라트리도 나이트(500 mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증가시켰다. 클라트리도마시나과의 상호작용이 대부분, 현재까지는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유발할 수 있다.

③ 에리트로마이신

CYP3A4와 P-gp에 대해 중등도의 제해효과를 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 환자에서는 잠재적으로 유발할 수 있다.

④ 플루코나졸

CYP3A4에 대해 중등도의 제해효과를 갖는 플루코나졸(400 mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 Cmax를 1.3배 증가시켰다. 플루코나졸과의 상호작용이 대부분의 환자에서는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유발할 수 있다.

2) CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리페미산의 병용투여시 평균 AUC가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바룩사반과 다른 강력한 CYP3A4 유도제(예: 페니토인, 카바마제핀, 페니바비탈 또는 St. John's Wort(성요양초)와 병용투여시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.

3) 혈용고제

리바룩사반 10 mg, 1일