

## 자셀슨® 정 2.5밀리그램 (리바룩사반) Xarelson® Tab. 2.5 mg

### 【원료약품 및 구분량】1정 중

유효성분：리바룩사반(리바룩) (배우)----- 2.5mg
동용유래성분：유당수화물(건강향 소(우유)기타첨가제：라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라인H85F22093노랄염, 크로스카르멜로오스나트륨, 히프루멜로오스

### 【성상】

밝은 노란색의 원형 필름코팅형

### 【효능·효과】

- 심장표지자(cardiac biomarker) 상상을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 국상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 처방되는 아스피린 1일 75-100mg 또는 1일 아스피린 75-100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다.
- 허혈성 사건의 발생 위험성이 높은 관상동맥질환 또는 중상이 있는 말초동맥질환성인 환자에서 아스피린과 병용하여 국상동맥혈전성 사건(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관계 이상으로 인한 사망)의 위험 감소

### 【용법·용량】

이 약은 식사와 관계없이 투여한다.

- 성인
  - 심장표지자(cardiac biomarker) 상상을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 국상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 처방되는 아스피린 1일 75-100mg 또는 1일 아스피린 75-100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다.
  - 심장 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD)
이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이며, 아스피린 1회 1회 75-100mg을 이 약과 함께 복용해야 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 그리고 이 중 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자는 항혈소판 요법 및 혈전성 사건 모두는 혈관수술의 종류에 따라 이 약 2.5mg 1일 2회 투여 지속여부를 평가해야 한다.
이 약과 아스피린 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성관상동맥증후군 환자에서 연구되었다. 관상동맥질환 또는 말초동맥질환 환자에서 이중 항혈소판 요법과 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 특성

- 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거저으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 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 상승에 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 이 후 INR 값에서 다른 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 한다.
변환 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간 경과될 때까지 INR 감시를 해야 는 안 된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마약과 복용 중이었던 이 약으로의 INR 감시를 할 수 있다.
- 비경정 항응고제에서 이 약으로의 전환
비경정 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경정제제(예, 저분자 피루페프라이드) 투여시간으로부터 0-24시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경정제제(예, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.
- 이 약에서 비경정 항응고제로의 전환
이 약을 중단하고, 이 약의 다른 복용시점에 비경정 항응고제의 투여를 시작한다.

#### 3. 신장제 환자

크레아티닌 청소율 50-80mL/min인 중증의 신장애 환자에서는 용량조정이 필요하다. 크레아티닌 청소율이 15mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험은 없으므로 이 약의 투여는 신장애 환자에게는 권장하지 않는다.

- 심장표지자 상상을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 국상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49mL/min)에서는 용량조정이 필요하다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.

#### 4. 간장애 환자

이 약은 혈액응고와 관련한 간질환 환자와 중증도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애와 관련하여 안전성을 확인하지 않았다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가와 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.

- 경제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같이 용량의 약에서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장과 대장을 통해 소량의 물과 함께 투약할 수 있다. 이 약을 위장관 트루로 투약하기 전에 투부가 제대로 위치하고 있는지 확인해야 하고, 트루를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.

### 【사용상의 주의사항】

#### 1. 경고

- 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약을 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여한다.
- 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단한다(10. 과량투여시의 처치항 참고). 이 약의 치료적 농도인 혈중의 모니타링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출증가가 임상적 경정(예, 과량투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

#### 2. 다른 환자에서 투여하지 말 것

- 다음의 구성분 또는 구성성분에 알러지반응이 있는 환자
- 임상적으로 유의한 출혈 환자(예, 두개내 출혈, 위장관 출혈)
- 항응고제와 관련된 간질환 환자나 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미 있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
- 안부 및 안구
  - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 프도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 다음과 같은 중증도로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
  - 최근의 위장관 개량 병력
  - 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈
  - 최신내 또는 뇌내 혈관이상
  - 최근의 뇌, 척수 또는 안구 수술 병력
  - 최근의 뇌 또는 척수 손상
  - 심도정맥류가 있거나 의심되는 경우
  - 동맥막기형(arteriovenous malformations)
  - 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
  - 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)이 있는 환자
- 다른 항응고제와 병용치료: 비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비분획 헤파린(UFH)을 개 병용성 정맥 또는 동맥 카테터(patent central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
- 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

#### 3. 다른 환자에서 신중하게 투여할 것

- 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-49mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증-중등도의 CYP3A4 억제효과로 인한 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여해야 한다. 이 약 투여의 임상적 유의성이나 출혈에 대한 위험성을 상하하는 경우에만 투여해야 한다.
- 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
  - 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
  - 조 절되지 않은 중증의 동맥성 고혈압
  - 활동성 위장관 질환
  - 위장성 악성종양
  - 위장관 질환으로 인한 내출혈 병력
  - 비특이적항응고성신장통제(SSRIs) 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SARIs) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 치료 작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
- 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하는 환자에서 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상하하는 경우에만 투여한다.

#### 4. 임상의 주의사항

1) 이 약에 대한 안전성은 아래 표와 같이 53,103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상 시험을 통해 평가되었다. 전체 자재로 3상 임상에서의 환자 수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.

| 적응증                                                          | 환자수     | 1일 투여용량                                                   | 최대 투여기간 |
|--------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------|---------|
| 술전술후 또는 과전적 치환술을 받은 성인 환자에서 국상동맥혈전성증 예방                      | 6,097명  | 10mg                                                      | 39일     |
| 위험적으로 아픈 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방                                   | 3,997명  | 10mg                                                      | 39일     |
| 신경적 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소                             | 6,790명  | 1-21일째: 30mg<br>22일째부터: 20mg<br>최소 6개월 투여 후: 10mg 또는 20mg | 21개월    |
| 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소                           | 7,750명  | 20mg                                                      | 41개월    |
| 급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자에서 국상동맥혈전성 사건의 발생률 감소                  | 10,225명 | 5mg 또는 10mg 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘과 병용투여     | 31개월    |
| 관상동맥질환(CAD) 또는 말초동맥질환(PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 국상동맥혈전성 사건의 위험 감소 | 18,244명 | 아스피린100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 20mg 투여                        | 47개월    |

- \* 적어도 한번 이상 리바룩사반을 투여받은 환자
- \* 이 약은 악력약화적인 작용기전으로 인하여 출혈 위험성을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에에서의 잠재출혈이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 조 절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향력을 미치는 병용투여 중oin 투여기간이 증가할 것이다. 그 중환, 출상 및 정도(치명적인 결과를 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다
- 출혈성 합병증은 허혈학, 장폐합, 두통 등 이 상생명되지 않는 병증, 호흡곤란 그리고 설상되지 않는 소변로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로써 때때로 흉통 또는 협심증과 같은 심장학혈성 증상이 관찰되었다
- 관류 저하로 인한 구획증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타

나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.

- 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 표 내내에 이 이상반응은 중증도로 나뉘어지는 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 < 1/1,000)"으로 정의된다.
- 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

| 분류             | 흔함                                                                                   | 흔하지 않음                                                                                                                                       | 드물                                                                                               |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 혈액 및 림프계       | 빈혈(임상검사치 포함)                                                                         | 혈소판 감소증(혈소판수 증가 포함)*                                                                                                                         |                                                                                                  |
| 심장계            |                                                                                      | 빈맥                                                                                                                                           |                                                                                                  |
| 안구             | 안구출혈(결막출혈 포함)                                                                        |                                                                                                                                              |                                                                                                  |
| 위장관계           | 치은출혈<br>위장관계 출혈(직장출혈 포함)<br>위장통, 복통, 소화불량, 구역, 빈혈 <sup>a</sup> , 설사, 구토 <sup>a</sup> | 구강건조                                                                                                                                         |                                                                                                  |
| 일반적인 감염 및 투여부위 | 발열 <sup>a</sup><br>말초부종<br>전신적인 발과 에너지 감소(피로, 무력증 포함)                                | 불편감(관대감 포함)                                                                                                                                  | 국소 부종 <sup>a</sup>                                                                               |
| 간담도계           |                                                                                      | 간장애                                                                                                                                          | 황달                                                                                               |
| 면역계            |                                                                                      | 알레르기성 반응<br>알레르기성 피부염                                                                                                                        |                                                                                                  |
| 손상, 중독 및 치료형용증 | 치료 후 출혈(수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함)<br>타박상                                                  | 상처부위 분비물 <sup>a</sup>                                                                                                                        | 혈관 가성동맥류 <sup>a</sup>                                                                            |
| 실혈상적 검사치       | 트랜스아민아제 증가                                                                           | 혈청 빌리루빈 증가<br>알칼리성 포스파타제 증가 <sup>a</sup><br>LDH 증가 <sup>a</sup><br>트리아제 증가 <sup>a</sup><br>아밀라제 증가 <sup>a</sup><br>건이호소(GGT) 증가 <sup>a</sup> | 빌리루빈 포함<br>알칼리성 포스파타제 증가 <sup>a</sup><br>LDH 증가 <sup>a</sup><br>ALT 증가 <sup>a</sup> (유아에 한 것임없이) |
| 근골격계 및 결합조직    | 사지 통증 <sup>a</sup>                                                                   | 출혈성 관절염                                                                                                                                      | 근육출혈                                                                                             |
| 신경계            | 어지러움, 두통                                                                             | 뇌 및 두개 내 출혈, 실신                                                                                                                              |                                                                                                  |
| 신장 및 비뇨기계      | 비뇨생식기계 출혈 (혈뇨, 혈정조 <sup>a</sup> 포함)<br>신장애(혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함) <sup>a</sup>    |                                                                                                                                              |                                                                                                  |
| 호흡계            | 비출혈 객혈                                                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                  |
| 피부 및 피하조직      | 가려움 (흔하지 않게 전신성 소양증 포함)<br>발진<br>반상출혈<br>피부 및 피하출혈                                   | 두드러기                                                                                                                                         |                                                                                                  |
| 혈관계            | 저혈압                                                                                  |                                                                                                                                              |                                                                                                  |

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

- 국외 시판후 조사
다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련되어 보고되었다.
  - 국외 역제: 혈관부종 및 알러지 반응, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
  - 간담도계：담즙정체, 간염(간세포손상 포함)
  - 혈액 및 림프계：혈소판감소증, 무구립구증
  - 피부 및 피하조직：스티븐스-존슨증후군/독성피부괴사증후, 호산구증 및 전신성삼출성 발진 악열반응(DRESS)
- 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(1033/30,007명, 총 126건)로 보고되었다. 이 중 대량인 이상사례의 발현율은 0.23%(46/3,007명, 10건)로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관절통, 발열, 상세불명의 출혈, 수주후혈종, 심근경색증, 출혈성신기장폐합, 혈변, 흑색변, 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 0.13%(4/3,007명, 총 7건)로 발열, 빈혈, 상세불명의 출혈, 수주후혈종, 출혈성신기장폐합, 혈변, 흑색변 각 0.03% (1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 18건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 4건), 관절탈구, 관절통, 녹농성상처감염, 비만두부, 심근경색증, 심근병증, 심장중상증각, 열골종증, 울혈성심부전, 요로감염, 위막성장염, 전신, 피부부종, 흉막삼출각 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, 열골종증 각 0.03%(1/3,007명, 1건)가 확인되었다.

- 재상사 이상사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 재상사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례와 비교하여 재상사경에서 소 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 있음을 것을 의미하는 것은 아니다.
  - 다사 및 영양제: 당뇨병
  - 심장계: 심방세동, 심부전, 심장정지
  - 혈관계: 뇌경색
  - 호흡기계: 가래결핍, 천식, 후두염
  - 소화기계: 연하곤란, 장운동장애
  - 근골격계: 골절, 관절염, 관절병증, 횡문근통증
  - 비뇨생식기계: 요로감염, 배뇨질환, 신장성, 방광염증, 전립선과형성
국내 시판 후 투여 부위 이상: 독극양사증후, 약물과민증상, 스티븐스-존슨증후군

#### 5. 일반적 주의

- 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 30mL/min 미만)는 리바룩사반의 혈중 농도가 임상적으로 상승(평균 1.6배)한 출혈 위험이 예상될 수 있다.
- 임상시험에서 장기간 투여에서 리바룩사반 투여는 비타민 K 길항제 투여에 비해 점막출혈(비출혈, 잇몸, 위장관, 비뇨생식기계) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿 값을 통해 출혈 여부를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(3 신장통제 환자)에서 출혈의 중증 및 출혈과 관련된 위험에 대해 의의값이 고나 타되어야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈장의 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.
- 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타날한다. 다음번 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단하면 이 약의 예상 5- 13시간의 반감기를 늦추거나, 출혈에 대한 관리는 신중하고 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박(예, 중증의 비출혈 경우), 출혈 위험을 감소시키는 외과적 지혈, 체액대사와 혈액학적 정 보조, 혈액 제품 (관련 빈혈 또는 응고장애 따라 농축 적혈구 또는 신선 동결 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 정성치료가 필요에 따라 사용될 수 있다. 위의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate PCC, APC), 재조합 인자 VIIa와 같은 특정한 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재까지 이 약을 받은 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상경험이 있다. 프로타민황산염과 비타민 K는 리바룩사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
- 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트라넥사민산염을 사용한 제한적 경험에 있으며, 아이노다프루산 및 아르모티닌을 사용한 경험은 없다. 이 약물 투여는 환자들에게 전신적 지혈제인 데스모프레스린을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.
- 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg미만인 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다.
- 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성-유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행결과에 있으므로, 이러한 환자에서 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 수술 환자에 대한 대제제 연구에서 임상치료는 제한적이다.
- 신경족(경막외/척수) 마취 또는 요추천자 후는 환자가 선택혈전성 발생을 막기 위해 항혈전제투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 경막외 마취 중상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외의 유극 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약물 투여시 더 증가할 수 있다. 임상적으로 또는 방사선 영상하에서는 요추자 시에도 중상이 나타나지 않았다. 신장 장애 환자, 중상(다발성 지혈)을 하려한 환경도 또는 장기간 장해 있는 환자, 신장 장애로 인하여 투여한 환자, 비특이적항응고성신장통제(SSRIs) 투여는 신장 장애로 인하여 투여한 환자보다 큰 조직적인 지혈과 지혈이 필요하다. 의는 항응고 치료와 신장 기능을 환자에게 신중숙 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다. 이 약 투여와 신장학적 위험(척수/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 장 제적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 독화학적 양상을 신중하게 고려한다. 카테터 삽입 또는 제재 또는 요추천자 시 약의 독화학적 효과가 나타날 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아진 정맥학 시험은 없 수 있다.

- 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막외 마취를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신경족(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 경험이 없다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약독학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 이상(예를 들어 신장장애 환자 수 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 26시간)이 경과된 이후에 경막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- 2.5mg: 이 약 2.5mg은 신경족(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이 없다. 이 경우 혈소판 응집 억제제에 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투여이 중지 되어야 한다.
- 신경족 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
- 침습시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 또는 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 사용하면 적어도 시술 24시간 전에 2.5mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판응집억제제를 병용하는 환자군 수술에 임전되어 있고(elective surgery) 항혈소판 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제에는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지되어야 한다. 만약 시술이 지연될 수 있다면, 출혈 위험 증가는 신장의 위급증상과 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허위하고 적절한 지혈이 이루어지진다면 가능한 빨리 제투여되어야 한다.
- 비만환성 심방세동 환자에서 적절한 항응고제 투여 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험성이 증가될 수 있다. 이 약을 병용인한 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다음을 고려하여 투여를 시작해야 한다.
- 인공심장판막을 가진 환자에서 안전성-유효성이 확인되어 있지 않다. 따라서 이 약을 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

자재별도와 항 혈소판 요법을 받은 무작위화제제 비조 임상시험에 따르면, 최근 에 대동맥 판막 치환술(TAVR)을 받은 환자에서 이 약은 안전성이 매우 부족으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바룩사반 투여 군에서 사망이나 혈전색전성 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.

- 혈액형상에 불균형한 폐색전증 환자 및 혈전증에게 혹은 폐색전증에 위험이 있는 환자에서 안전성-유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대조요법에 노출되지 않도록 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제제(예, 프라수그렐, 티카그렐 등)와 병용투여는 연구되지 않았다.
- 혈액형상에 불균형한 폐색전증 환자 및 혈전증에게 혹은 폐색전증에 위험이 있는 환자에서 안전성-유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대조요법에 노출되지 않도록 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제제(예, 프라수그렐, 티카그렐 등)와 병용투여는 연구되지 않았다.
- 혈액형상에 불균형한 폐색전증 환자 및 혈전증에게 혹은 폐색전증에 위험이 있는 환자에서 안전성-유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대조요법에 노출되지 않도록 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제제(예, 프라수그렐, 티카그렐 등)와 병용투여는 연구되지 않았다.
- 혈액형상에 불균형한 폐색전증 환자 및 혈전증에게 혹은 폐색전증에 위험이 있는 환자에서 안전성-유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대조요법에 노출되지 않도록 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제제(예, 프라수그렐, 티카그렐 등)와 병용투여는 연구되지 않았다.
- 혈액형상에 불균형한 폐색전증 환자 및 혈전증에게 혹은 폐색전증에 위험이 있는 환자에서 안전성-유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대조요법에 노출되지 않도록 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제제(예, 프라수그렐, 티카그렐 등)와 병용투여는 연구되지 않았다.
- 혈액형상에 불균형한 폐색전증 환자 및 혈전증에게 혹은 폐색전증에 위험이 있는 환자에서 안전성-유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대조요법에 노출되지 않도록 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제제(예, 프라수그렐, 티카그렐 등)와 병용투여는 연구되지 않았다.
- 혈액형상에 불균형한 폐색전증 환자 및 혈전증에게 혹은 폐색전증에 위험이 있는 환자에서 안전성-유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대조요법에 노출되지 않도록 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제제(예, 프라수그렐, 티카그렐 등)와 병용투여는 연구되지 않았다.
- 혈액형상에 불균형한 폐색전증 환자 및 혈전증에게 혹은 폐색전증에 위험이 있는 환자에서 안전성-유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 비분획 헤파린에 대한 대조요법에 노출되지 않도록 권장되지 않는다.

그렐라 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.

- 심동맥동맥질환(cardioversion)이 필요한 환자에서 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다. 이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 심동맥조영(trans-esophageal echocardiogram)하에 적절한 항응고를 위하여 적어도 심동맥동환 시(간지 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 모든 환자에 대하여, 심동맥동환 이전에 이 약을 처방한다면 복용하였는지 확인하여야 한다. 치료 시작시기와 기간을 결정할 때, 심동맥동환을 받는 환자의 항응고 치료에 대한 저명한 진료 지침의 권고를 고려하여야 한다.
- 시판 후 조사에 의한 판막증후군이 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상 반응의 증상(구강정맥을 포함한 정맥개방, 고열, 심각한 연하곤란(혈성증)이나 나타나는 경우 의사에게 알려야 한다. 무과립구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수치 관리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링)를 실시해야 한다.
- 관상동맥질환(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비판막성 심방세동 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 또는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없다.
- 피부반응
스티븐스-존슨증후군/독성피부괴사증후를 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(4. 이상반응항 참조). 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 대다수의 사례는 치료 첫 4주에 발생하였다. 심각한 피부 발진(예, 확산, 극심함 및/또는 물집)이 있을 경우 병변과 함께 관련반응의 다른 징후가 나타난다면 이 약 투여를 중단하여야 한다. 환자 모니터링을 실시해야 한다.

- 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 돌절한 모두의 병력이 있는 급성관상동맥 추후군 환자에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 많을 수 있음을 시사한다.
- 출혈성 또는 혈공성 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 이내 허혈성 뇌일영증 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자기 대해서 연구되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 1개월은 이 약의 투여를 피해야 한다.
- 환자지침제제중에서도 진단받은 혈전증 병력의 환자에게 이 약을 포함한 DOACs(Direct acting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 루푸스항응고인자, 항카디오토린 항체 및 혈 베타2당단백1형 항체 모두에 양성인 환자에게 DOACs를 이용한 치료는, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 재발성 혈전증 발생 위험의 증가와 관련이 있을 수 있다.

#### 6. 상호작용

- CYP3A4 및 P-gp 억제제
이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아를제 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로티아제 저해제(예, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바룩사반의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아를제 항진균제인 퍄루코나졸의 경우 병용투여시 리바룩사반의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용시 주의해서 투여할 수 있다.
- 케토코나졸 또는 리토나비르
이 약을 케토코나졸(400mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(600mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바룩사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 C<sub>max</sub>는 각각 1.7배 및 1.6배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아를제 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로티아제 저해제(예, 리토나비르)로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바룩사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜서 출혈위험을 증가시킬 수 있으며 각 및 신장의 청소를 감소할 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.

#### 7. 클레리트로마신

CYP3A4에 대한 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 클레리트로마신(500mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 C<sub>max</sub>를 1.4배 증가시켰다. 클레리트로마신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의하게 작용할 수 있다.

#### 8. 에리트로마신

CYP3A4와 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 에리트로마신(500mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 C<sub>max</sub>를 각각 1.3배 증가시켰다. 에리트로마신과의 상호작용이 대부분의 환자에게는 임상적으로 유의하지 않을 수 있지만, 고위험군 환자에게는 잠재적으로 유의할