


 경구용 일액응고억제제
자렐토®정
2.5 mg
 (리바룩사반) 전문의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 정(87.5mg) 중

유효성분 : 리바록사반(미분화)(별규) 2.50 밀리그램 함유

첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)

기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 마크로골 3350, 미결정셀룰로오스, 산화제이철(황색), 스테아르산마그네슘, 이산화티탄, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스 5cP, 15cP

성상

밝은 노란색의 원형 필름코팅장

효능·효과

1. 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥중추근을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용하여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
2. 허혈성 사건의 발생 위험성이 높은 관상동맥질환 또는 증상이 있는 말초동맥질환 성인 환자에서 아스피린과 병용하여 죽상동맥혈전성 사건(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관계 이상으로 인한 사망)의 위험 감소

용법 · 용량

이 약은 식사와 관계없이 투여한다

1. 성인

- 1) 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥중후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 복용에 아스피린 및 클로피도그렐과 병용하여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근 경색)의 발생률 감소
이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75-100mg 또는 1일 아스피린 75- 100mg 과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다.
최소 24간의 치료가 권장된다. 급성관상동맥중후군을 경험한 환자는 심혈관계 중상의 위험이 지속되므로, 두어 기간의 연장이 유리할 수 있다.
급성관상동맥중후군의 사건이 안정화한 이후(혈관재형성 포함) 가능한 빠른 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야 한다. 빠른면 입원 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단 되었을 때 시작해야 한다.
- 2) 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD)
이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 아스피린 1회 1회 75-100mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 이 약의 두어 지속기간은 개별 환자의 상태를 정기적으로 평가하여 결정하여야 하며, 혈전성 사건 대비 출혈의 위험성을 고려하여야 한다.
이 약 두어 중, 급성 혈전성 사건이 발생하거나 혈관 시술을 받은 환자 그리고 이중 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자는 항혈소판 요법 및 혈전성 사건 또는 혈관시술의 종류에 따라 이 약 2.5mg 1일 2회 두어 지속여부를 평가해야 한다.
이 약과 아스피린 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성관상동맥중후군 환자에서만 연구되었다. 관상동맥질환 또는 말초동맥질환 환자에서 이중 항혈소판 요법과 이 약의 병용투여는 연구되지 않았다.
- 3) 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 두어용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

2. 약물의 전환

- 1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
 용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.
- 2) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환
 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고기 발생될 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고기 적절히 유지되어야한다. 이 약은 INR 상승에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 $INR \geq 2.0$ 이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야한다. 전환 후 첫 2일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 검사에 따른 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 한다.
 반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를해서는 안된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있다.
- 3) 비타민 K 항응고제에서 이 약으로의 전환
 비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제제(예, 저분자량헤파린)의 투여시간으로부터 0-2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제제(예, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.
- 4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
 이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용일에도 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.

3. 신장애 환자

크레아티닌 청소율 50-80 mL/min 인 경증의 신장에 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장에 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

- 심장표지자 상승을 동반한 급성관상동맥중후군 경전 환자에서 아스피린과 베타 차단제의 병용 혹은 아스피린 및 스타틴과 피그릴과 병용투여 시 급성관맥혈전증 사경화 환자에게 이상으로 인한 사망, 심근경색의 발생률 감소 중등도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 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 환자나 중등도(Cildrug Pugh B) 및 중증(Cildrug Pugh C)의 간장애 환자에겐는 투여를 피한다. 이러한 환자에게서 이 약의 노출량이 첫 출혈위험의 증가가 나타난다.
- 5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우,** 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위강관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위강관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는지 확인해야 하고, 튜브를 물로 세척한 후에 투약해야 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 주의하여 투여한다.
- 2) 중증의 출혈이 나타나면 경우 이 약의 투여를 중단한다('10. 과량투여시의 처치'참고). 이 약의 치료시 생리적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출정보가 임상적 결정(예, 과량투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

- 다음 환자에는 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 간질성 환자와 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질성 환자
 - 4) 임부 및 수유부
 - 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
 - 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 심도정맥류가 있거나 의심되는 경우
 - ⑦ 동정맥기형(arteriovenous malformations)
 - ⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
 - ⑨ 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)이 있는 환자
 - 다른 항응고제의 병용치료: 비복합 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료를 하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비복합 헤파린(UFH)을 개발 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patent central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
 - 아니정제 항진균제의 병용치료: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸의 경우 또는 주사제를 투여 중인 환자. 단, 플루코나졸의 경우 병용투여 시 리바루사반의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 주의하여 투여.
 - 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용
3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것
- 1) 신장에 환자(크레아티닌 청소율 15-49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경중-중등도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 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 활동성 궤양성 위장관 질환
 - ④ 혈관성 망막병증
 - ⑤ 기관지확장증이나 폐출혈 병력
 - 3) 악성 질환 환자는 출혈과 혈전증의 위험이 동시에 높아질 수 있다. 항혈전 치료의 개별적인 이익은 종양 치료, 항 종양 요법 및 질병 단지에 따라 활동성 암 환자의 출혈 위험과 비교되어야 한다. 특히 위장관 또는 비도생식기에 위치한 종양은 리바루사반 치료 중의 출혈 위험 증가와 관련이 있다.
 - 4) 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지혈 작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
 - 5) 항혈소판제와 이 약을 병용투여하고 있는 환자에서의 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

- 1) 이 약에 대한 안전성은 아래 표와 같이 53,103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상을 통해 평가되었다. 전체 차렐토 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
외과적으로 아픈 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	3,997명	10 mg	39 일
심색전 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	1-21일째: 30 mg 22일째부터: 20 mg 최소 6개월 투여 후: 10 mg 또는 20 mg	21 개월

적응증	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
비편막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20 mg	41 개월
금상관상동맥중후군(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥혈전성 사건의 발생을 감소	10,225명	5 mg 또는 10 mg 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘과 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

- 이 약은 그 약학적 특성의 작용기전으로 인하여 출혈 수치를 높일 것을 조려할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재혈결합이나 현성출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈 위험성은 특정 환자군, 조제되지 않은 심한 독성 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용하여 중인 환각제에서 증가할 것이다. 그 징후, 증상 및 정도 (치명적인 결과를 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다.
- 관류 저하로 인한 구획출혈군, 비강 출혈, 신부전과 같은 중증의 출혈성 질환을 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.
- 관류 저하로 인한 구획출혈군, 신부전과 같은 중증의 출혈성 질환을 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 나열된다. 빈도는 "매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ 이고 $<1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 이고 $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ 이고 $<1/1,000$)"으로 정의된다.

1. 3 상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응			
분류	흔함	흔하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈 (임상감사치 포함)	혈소판 증가증(혈소판 수 증가 포함) ^A	
심장계		빈맥	
안구	안구 출혈 (결막 출혈 포함)		
위장관계	치은출혈 위장관계 출혈 (직장출혈 포함) 위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비 A, 설사, 구토 ^A	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열 ^A 말초 부종 전신적인 힘과 에너지 감소 (피로, 무력증 포함)	불편감 (근대감 포함)	국소 부종 ^A
간담도계		간장애	황달
면역계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	
손상, 종독 및 치료합병증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 분비물 ^A	혈관 가성동맥류 ^C
실험실적 검사치	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가 ^A LDH 증가 ^A 리파아제 증가 ^A 아밀라제 증가 ^A 전이효소(GGT) 증가 ^A	빌리루빈 포함제 증가 (ALT 증가 여부에 관계없이)
근골격계 및 결합조직 신경계	사지 통증 ^A 어지러움, 두통	출혈성 관절증	근육출혈
신장 및 비뇨기계	비뇨생식기계 출혈 (혈뇨, 월경과다 ^B 포함) 신장장애(혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함) ^A	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
호흡계	비출혈 객혈		
피부 및 피하조직	가려움 (흔하지 않게 전신성 소양증 포함) 발진 반상출혈 피부 및 피하 출혈	두드러기	
혈관계	저혈압 혈충		

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

4) 국외 시사부 조사
다들 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.
① 면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응
② 간담배: 담즙정체, 간염(간세포손상 포함)
③ 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 무과립구증
④ 피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사증후군, 호산구증 및 전신증상을 동반한 악열반응(DRESS)
⑤ 호흡기, 흉막 및 종격 장애: 호산구성 폐렴
⑥ 신장 및 요로 장애: 항응고제 관련 신장병증
⑦ 손상, 중독 및 치료합병증: 비강 파열

5) 국내 임상 조사 결과
① 국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 3,007 명을 대상으로 실시한 시판 부 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007 명, 중 126 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007 명, 10 건)로 빈율 0.07%(2/3,007 명, 2 건), 관절통, 발열, 상체불편증의 출혈, 수열증후군, 심근경색증, 출혈성심이지장궤양, 열변, 흑색변

0.03%(1/3,007 명, 2 건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 0.13%(4/3,007 명, 총 7 건)로 발열, 빈혈, 상생혈액의출혈, 수술후혈종, 출혈성심인지장괴상, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007 명, 1 건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007 명, 총 18 건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007 명, 4 건), 관혈혈구, 관혈종, 농균성치주염, 비인두염, 심근경색증, 심근병증, 심장효소증가, 얼굴홍조, 울혈성심부전, 요로감염, 위막성대장염, 전신, 폐부종, 흉막삼출 각 0.03%(1/3,007 명, 1 건)로 나타났다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(2/3,007 명, 총 2 건)로 심부정맥혈전증, 얼굴홍조 각 0.03%(1/3,007 명, 1 건)가 보고되었다.

2. 제3차 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 제3차 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료로 국내 신약 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 제3차 종료시점에 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 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

결과 및 영향계: 당노병

심장계: 심방세동, 심부전, 심장정지

혈관계: 뇌경색

호흡기계: 가래질혈, 천식, 후두염

소화기계: 연하곤란, 장운동장애

근골격계: 골절, 관절염, 관절병증, 횡문근융해

비대생식기계: 요로감염, 배뇨질환, 신결석, 방광암종, 전립선과형성

전신 및 투여 부위 이상: 독감 유사증상, 악열, 발광과민반응, 스티븐스-존슨증후군

국·국 약역전후 결과에서 이 약을 복용한 여성환자에서 중증자궁출혈 위험 증가가 관찰되었으며, 50세 미만 여성에서 그 위험이 증가되었다.

일반적 주의

1. 건강한 지원자와 비교할 때 중증의 신장에 환자(크레아티닌농도 15-30 mL/min)에서 리바록사민의 혈중 농도가 약 50%의 속으로 감소(평균 1.6배) 하며, 복용량 지체 및 프로트롬빈 시간(PT)이 각각 2.0, 2.4배씩 증가하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
2. 임상시험에서 장기간 투여한 리바록사민 500mg은 비탈신 J에 간헐적 투여에 비해 적막혈액(비출혈, 미음, 위장관, 뇌노성상기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿 검사를 통해 출혈 위험을 평가하는 것도 중요한 방법이 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(1.3상 투여할 때) 참고하여 출혈의 종류 및 중증과 빈혈에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈 위험을 찾아야 한다.
3. 이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타나면, 다음번 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5 ~ 13 시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 심각도와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예: 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 지혈, 혈액제제 및 혈액학적 보조, 혈액 응고 (관련 빈혈 또는 응고제에 따라 농축혈청 또는 신선 동결 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 응상치료가 필요에 따라 사용될 수 있다.
4. 이 약으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 항응고제 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 핵색소(Activate PCC, APCC), 재조합 인자 VIIa와 같은 특정한 응혈촉진제 (procoagulant agent), 또는 특정 factor Xa inhibitor reversal agent(danexanet alfa)를 고려한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받은 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상경험이 있다.
5. 프로타닌화산과 비타민 K는 리바록사민의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
6. 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 테라사피민산을 사용한 제한적 경험도 있지만, 아마노다프론산 및 이프로티닌을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받은 환자들에게 전신적 지혈제인 데소모프린산을 사용한 경험이나 신약의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.
7. 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 75 세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg 미만인 환자에서 이 약 투여시 위장관 질환이 있다.
8. 이 약은 고령성 골절 수술 환자에서의 안전성-유효성 평가를 위한 종래적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고령성 골절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 수술 환자에 대한 비-중재 연구에서 임상자료는 제한적이다
9. 신장/경막/척추/마취 또는 요추천자를 받은 환자가 색전혈전 발생을 막기 위해 항혈전제투여를 받은 경우, 경막의 혹은 척추 혈종의 위험성이 증가하고 장기적지혈 마비 중증이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막의 유치 카테고리, 지혈에 영향을 미치는 약을 사용시 더 증가할 수 있다. 외상성 또는 비외상성 경막의 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있다. 신장 장애의 징후나 증상(다리의 저림 또는 허약감, 방광 또는 장기능 장애 등)에 대해 자주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발생하면 즉각적인 진단과 치료와 고려해야. 의사는 형용고 치료를 받거나 받을 환자에게 신장/척추를 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다.
10. 이 약 투여와 신장/경막/척추/마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키고 이 약의 이 약의 약학적 양상을 고려해야 한다. 카테타 삽입 또는 제거, 또는 요추천자는 이 약의 약학적 효과와 낮아졌을 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아진 정확한 시점은 알 수 없다.
11. 10mg: 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18 시간간 이 경과된 이후에 경막의 카테타를 제거한다. 카테타를 제거한 후에는 최소한 6 시간간 이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24 시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
12. 15, 20mg: 이 약 15, 20mg은 신장/경막/척추/마취 또는 요추천자를 받은 환자에게 임상적 투여 경험에 있다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 (예를 들어 성인환자의 경우 최소 18 시간, 고령환자의 경우 최소 26 시간)이 경과된 이후에 경막의 카테타를 제거한다. 카테타를 제거한 후에는 최소한 6 시간간 이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24 시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
13. 2.5mg: 이 약 2.5mg은 신장/경막/척추/마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 항혈소판제와 병용한 임상적 투여 경험에 있다. 이 경우 혈소판 응집 억제제에 해당 처방 문서에 이 시지된 대로 투약이 중지되어야 한다.
7. 폐양성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
8. 침습시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15mg은 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가변적인 적어도 시술 24시간 전에 2.5mg은 적어도 12 시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있고(elective surgery) 항혈소판 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제에 해당 처방 문서에 이 시지된 대로 이 약이 중지되어야 한다. 만약 수술이 지연될 수 있다면, 출혈 위험 증가는 시술의 유급성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 치료가 이루어진다면 가능한 한 빨리 재투여되어야 한다.
9. 비만/상심성증 환자에서 적절한 대체 항응고요법이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병리적인 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
10. 인공심장판막을 가진 환자에 대한 안전성-유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 자재물과 항 혈소판 요법을 포함한 무작위적, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 판막 치환술 (TAVR)을 받은 환자에서 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 상지 임상시험의 리바록사민 투여 군에서

