

뉴룩스반정10밀리그램

리바록사빈

[원문약물 및 그 분량] 1정 중
■ 유효성분: 리바록사빈(원형).....10밀리그램
■ 첨가제:동료유:레산비: 유당·수화물 (7)원동분소: 시유무(무유유)
■ 기타 첨가제: 카우멜락산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 85F640009 펑크, 크로스카멜로스나트륨, 히프노멜로오스

[상성] 밝은 빨간색의 원형 필름코팅성

[효능·효과]

- 비판약성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 위험 감소
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
- 하지의 주요 정맥형과 수술·수술관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈색전증 예방

[용법·용량]

이 약 10mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15mg 및 20mg은 식사와 함께 투여한다.

1. 성인

- 비판약성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg이다. 중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20mg이다.
스테트 나솔의 고관절·심장동맥중재술(PCI)을 받은 비판약성 심방세동 환자는 리바록사빈 1회 1일 15mg(중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)는 1일 1회 10mg)과 P2Y12억제제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경험 이다. (12 임상시험정보* 참조)
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
급성 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 최초 권장용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15mg이다. 이후의 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg이다.
심장성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료를 위한 투여(최소 6개월)를 완료한 후 재발 위험 감소를 위한 연장 투여 시 권장용량은 1일 1회 10mg이다. 치료 기간 및 치료 용량은 출혈 위험성 대비 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험성에 대한 개인별 평가 후에 결정되어야 한다.

	투여 기간	투여 횟수	1일 투여 용량
심장성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	1-21 일때	15mg 1일 2회	30mg
	22일째부터	20mg 1일 1회	20mg
심장성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 재발 위험 감소	6개월 이상 투여 후	10mg 1일 1회	10mg

- 이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주간에는 30mg 이고 이후 치료 기간에는 20mg이다.
3)하지의 주요 정맥형과 수술·수술관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10mg이다. 최초투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6-10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라지며, 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 슬관절 치환술 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다.

4)이 약의 복용을 잊었을 경우

만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다.

① 15mg을 1일 2회 복용한 환자: 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한일에 15mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15mg 투여를 지속한다.

② 10, 15, 20mg을 1일 1회 복용한 환자: 놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량에 가까워 되어서는 안된다.

2. 약물의 전환

1)비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환

- 비판약성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤ 3.0이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비타민 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.50이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.

용량이 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기 에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.

2)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 유지되어야 한다. 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 2 일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 값에서 따른 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 한다.

반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여하고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 감사를 해서는 안된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마치의 복용 24시간이 지난 후에는 INR 감사를 할 수 있다.

3)비강구 항응고제에서 이 약으로의 전환

비강구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비강구제(예, 저분자헤파린)의 투여시간으로부터 0-2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비강구제(예, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에서 이 약의 투여를 시작한다.

4)이 약에서 비강구 항응고제로의 전환

이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비강구 항응고제의 투여를 시작한다.

3. 신장에 환자

크레아티닌 청소율 50-80 mL/min인 중증의 심장에 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유익적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 심장에 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 신장기능에 의한 위험 감소

- 비판약성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min) 및 중증의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다.

- 심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심장성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소/하지의 주요 정맥형과 수술·수술관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않다

4. 간장애 환자

이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 중증도(Child Pugh-B) 및 중증(Child Pugh-C)의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 뇌졸중과 및 출혈위험의 증가가 우려될 수 있다.

5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우,

사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투여할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투여 할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 튜브를 들로 세척한 후에 투여해야 한다.

[사용상의주의사항]

1. 경고

- 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여한다.
- 중증의 출혈이 나타나는 경우는 이 약의 투여를 중단한다(4.0 리바록사빈의 처치방법 참조). 이 약의 치료시 장기적인 뇌졸중 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 뇌졸중보다가 임상적 결정에, 과경투여 및 응급수술에 도움이 되는 경우 anti-FactorⅩa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 임상적으로 유의한 출혈 환자(예, 두개내 출혈, 위장관 출혈)
- 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 Child Pugh-B 및 C 등의 임상성으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
- 임부 및 수유부
- 이 약은 음주를 허용하고 있으므로, 알코토스 불·내성, Lapp 유전형·헤모소 결핍증 또는 포도당 결핍토스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

6)다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자

- 최근의 위장관 궤양 병력
- 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
- 척추나 또는 뇌내 혈관 이상
- 최근의 뇌, 척추 또는 안구 수술 병력
- 최근의 뇌 또는 척추 손상
- 신드롬·폐류가 있거나 의심되는 경우
- 동정맥기형(arteriovenous malformations)
- 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
- 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
- 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)이 있는 환자
- 다른 항응고제와 병용치료: 분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 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(UFH)을 개방 중심 정책 또는 동적 카테터(patent central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 재차용

6) 급성관상동맥중후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판약제의 병용

3) 다음 환자에는 신중하게 투여할것

- 신장에 환자(크레아티닌 청소율 15-49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경중·중증도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투약시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여하도록 한다.
- 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 혈동·과량성 위장관 질환
④ 혈관성 망막병증
⑤ 기린지혈제이나·대출혈 병력
- 비스테로이드성염진염제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
- 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성관상동맥중후군 환자에서의 비스테로이드성소염진염제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투약시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

- 이 약에 대한 안전성능 아래 표와 같이 53, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상능을 통해 평가되었다. 전체 리바록사빈 3상 임상능에서의 환자수, 1일 투여용량, 최대 투여 기간은 아래와 같다.

적응증	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
슬관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10mg	39 일
의학적적으로 아픈 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	3,997명	10mg	39 일
심장성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	1-21일때: 30mg 22일째부터: 20mg 최소 6개월 투여 후, 10mg 또는 20mg	21 개월
비판약성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20mg	41 개월
급성관상동맥중후군(ACS)을 경험한 환자에서 아스피린과 병용 시 독성관상맥혈전성 사건의 위험 감소	10,225명	5mg 또는 10mg 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 독성관상맥혈전성 사건의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg 또는 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47 개월

* 적어도 한번 이상 리바록사빈을 투여받은 환자

- 이 약은 그 극히희박한 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 정지출혈이나 만성출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및 또는 지혈이 영향 미치는 병용투여 중된 환자군에서 증가할 것이다. 이 경우, 중증 및 중·대(심장적인 결과를 포함)는 출혈 및 또는 빈혈이 발생하는 위험과 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 경막하, 장막하, 아지러음, 두통 또는 심혈되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 실명되지 않는 쇼크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로서 때때로 흉통 또는 협심증과 같은 심혈허혈성 증상이 관찰되었다. 관류 치료로 인한 구획증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 아차증으로 나타나는 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 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나열된다. 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. 표 1.3 상 임상능구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	빈혈	흔하지 않음	드름
혈액 및 밀도계	빈혈 (임상감사치 포함)	혈소판증가증 (혈소판 수 증가 포함)*	
심장계		빈맥	
안구	안구 출혈 (결막 출혈 포함)		
	치은출혈		
위장관계	위장관계 출혈 (직장출혈 포함)	구강 건조	
	위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비*, 설사, 구드*		
일반적인 증상 및 투여부위	발열* 말초 부종 전신적인 힘과 에너지 감소 (피로, 무력증 포함)	불편감 (권태감 포함)	국소 부종*
간장애		간장애	황달
면역계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	
손상, 증독 및 치료합병증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 분비물*	혈관 기생충병류*
		혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가* LDH 증가*	
살할성적 감시자	트랜스아미나제 증가	빌리루빈 회합체 증가 (ALT 증가 여부에 관계없이)	
		리파아제 증가* 아밀라제 증가* 트립소스(GGT) 증가*	
근골격계 및 결합조직	사지 통증*	출혈성 관절통	근육출혈
신경계	아지러음, 두통	뇌 및 두개내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨기계	비소생식기제 출혈 (혈뇨, 혈결괴* 포함)		
	신장애 (혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함*)		
호흡계	비출혈 기혈		
	가려움 (흔하지 않게 전신성 소양증 포함)		
피부 및 피하조직	발진	두드러기	
	반상출혈		
	피부 및 피하 출혈		
혈관계	지혈할 혈통		

* 하지의 주요 정맥형과 수술·수술의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨

* 55세 이전의 여성은 CYP3A4와 P-gp에 대한 제한된 경험에 의해 심장성 정맥혈전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.

* 경미증상적 이후의 급성관상동맥중후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.

4) 국내 시판용 조제

다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.

면역계: 혈관부종 및 말리지성 부종, 아·미혈관스 쇼크를 포함한 아·비혈관스 반응

간담계: 담즙정체, 간염(비포손상 포함)

혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 두립구증

피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사증후, 호산구증 및 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)

5) 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 제1상시험을 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 2.0과관계와 상관없이 1.343%(103/3,007명, 총 1262명)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 102건)로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관절통, 발열, 상해·불명·의혈통, 수술후혈통, 심근경색증, 출혈성심아지정장애, 혈전, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 0.139%(4/3,007명, 총 7건)로 발열, 빈혈, 상해·불명·의혈통, 수술후혈통, 출혈성심아지정장애, 혈전, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.579%(17/3,007명, 총 182건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.139%(4/3,007명, 4건), 관절통, 구혈통, 녹농성상지정염, 비만두염, 심근경색증, 심근경색, 상급증후, 상급증후, 출혈성심부전, 요양증, 위약상대작용, 신성, 폐부종, 흉막삼출 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 0.07%(2/3,007명, 총 22건)로 심부정맥혈전증, 일과성호흡 0.039%(1/3,007명, 1건)가 보고되었다.

② 제1상시 이상사례 분석결과 결과

이 약에 대한 국내 제1상시 이상사례 및 지혈적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 제1상시 종료시험에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해상성분과 다음의 이상사례에만 인과관계가 입증된 것임을 의미하는 것은 아니다.

- 내사 및 영향계 감소병
- 심장계·심방세동, 심부전, 심장정지
- 혈관계·뇌경색
- 호흡기계·기체절환, 천식, 후두염
- 소화기계·연하곤란, 장운동장애
- 근골격계·골절, 관절염, 관절병증, 힘줄근용해
- 비소생식기제·요로감염, 폐노출증, 신물성, 병양증증, 전립선과형성

전신 및 투여 부위 이상: 독감자증후군, 약물관과반응, 스티븐스-존슨증후군

5. 약제학적 주의

- 중증의 심장에 환자(크레아티닌청소율 30mL/min 미만에서 리바록사빈의 혈중 농도가 유익적으로 상승(평균 1.6배)하며, PⅩa 활성 저해 및 프로트롬빈 사티키(PⅩ) 각각 2.0, 2.4배씩 증가하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
- 임상시험에서 참가자 투여시 리바록사빈 투여군에 비타민 K 길항제 투여군에 비해 점막출혈(빈출, 잇몸, 위장관, 비소생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적지 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿 감사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(3. 신중투여할 항 고제에서 출혈의 중증 및 중상과 빈혈에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하)이 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.
- 이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타난다면, 다음을 병용해 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5 - 13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 신기조와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예, 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 수술향 포함한 외과적 치를, 제액제 및 혈액학적 보조 혈액 제품 (관련 빈혈 또는 응고장애에 따라 능숙적할 것 또는 신전 선택 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 대체치료가 필요에 따라 사용될 수 있다.
- 위의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Active PCC, APC), 제3종 인자 VⅨ와 같은 특정한 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받은 환자들에게 이러한 제품을 사용한 경우 배후적인 임상경험이 없다.
- 이 약을 투여받고 있는 환자들에게 트라넥사민산을 사용한 제한적 경험이 있으며, 아미노카프로산 및 아프로타민을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받은 환자들에게 전신적 지혈하면 데스도트라넥산산 사용한 경험에 이 금상의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.
- 4)아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥중후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg 미만인 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다.
- 이 약은 고관절·골절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에서 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절·골절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 수술 환자에 대한 비·중재 연구에서 임상자료는 제한적이다.
- 산정맥(간막/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 색전질환 발생률 막기 위해 항혈전제투여를 받은 경우, 경막하 혹은 척수 혈통의 위험성이 증가하고 장기간 마취 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막하 유자 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약물을 사용시 더 증가될 수 있다. 외상 또는 반복성 경막하 또는 요추천자 시로도 증가될 수 있다. 신전 장애의 징후나 증상(다리의 저림 또는 허약감, 발광 또는 장기간 경막하 등에 대해 자주 모니터링하고, 이러한 증상이 발현되면 즉각적인 진전과 치료기 필요하다. 의사는 항응고 치료는 발기나 발작에 대한 신중각심을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다.

- 이 약 투여시 신장경(경막하/척수) 마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 약동학적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 제거, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮아졌음 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 불균치 높아진 정확하한 시점은 알 수 없다.
- ① 10mg 이 약 10mg을 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막하 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중증상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- ② 15, 20mg 이 약 15, 20mg은 신장경(경막하/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 경험이 없다. 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 이상(예를 들어 신전질환의 경우 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 26시간)이 경과된 이후에 경막하 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 증상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- ③ 25mg 이 약 25mg은 신장경(경막하/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이 없다. 이 경우 최소한 응집 억제제는 해당 전부 문서에서 지시된 대로 투약되어야 한다.

7)과량성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.

- 8)검침시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24시간 전에 25mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있고(elective surgery) 항혈소판 효과기 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 전부 문서에 지시된 대로 투약이 중지되어야 한다. 만약 시술이 지연될 수 없다면, 혈소판 응집 억제제는 시술의 유급성에 따라야 평가되어야 한다. 이 약은 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 한다.
- 9) 비판약성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가된다. 이 약을 병리적인 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
- 10) 인공심장판막을 가진 환자에서 혈액 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 리바록사빈과 함께 혈소판 요법을 비교한 무작위배정, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 판막 치환술(TAVI)을 받은 환자에서 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 장기 임상시험의 리바록사빈 투여 군에서 사망이나 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.

- 11) 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전제투입이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분획 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.
- 12) 급성관상동맥중후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되지 않은 것으로, 다른 항혈소판제(예, 프라수그렐, 티카그렐러 등)와의 병용투여는 해당 전부 문서에 지시된 대로 투약이 중지되어야 한다. 만약 시술이 지연될 수 없다면, 적절한 조치가 이루어져, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 조·치료를 실시해야 한다.
- 13) 심혈동전환(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다.

이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 정맥내 심도음막(transesophageal echocardiogram)하에 적절한 항응고제를 위하여 적어도 심혈동전환 44시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다.

모든 환자에 대하여, 심혈동전환 이전에 이 약을 제거한대로 복용하였는지 확인해야 한다.

치료 시작시기와 기간을 결정할 때, 심혈동전환을 받은 환자의 항응고 치료에 대한 지정한 진료자료의 권고를 고려해야 한다.

- 14) 다른 후 이 약의 의한 무작위·대조군에 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상(구강병변)을 포함한 점막배양, 골절, 심각한 연하곤란(협심증)이 나타나는 경우 의사에게 알려도록 한다. 무작위·대조군으로 의심될 경우에는 장기 조사(혈액 수치 권리) 및 적절한 조치가 이루어져, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 조·치료를 실시해야 한다.
- 15) 관상동맥중재술(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비판약성 심방세동 환자에서 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자에서 대한 자료는 없다.

16) 피부반응

스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사증후군을 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(4.0 이상반응항 참조). 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타난다. 대다수의 사례는 치료 첫 주 안에 발생하였다. 심각한 피부 발진에, 확산, 구상형 및 또는 물집이나 점막 병변과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타난다면 이 약 투여를 중단해야 한다.

17) 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 두 질환 모두의 병력이 있는 급성 관상동맥중후군 환자(예)가 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 급성 관상동맥중후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에서 치료의 이익이 있을 수 있음을 시사한다.

18) 출혈성 또는 열공성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에게 이 약의 투여를 피해야 한다.

19) 개월 이 허혈성, 비열공성 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) 항인지질항응고제군으로 진단받은 혈전증 병력의 환자에서 이 약을 포함한 DOACs(Directacting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 루푸스항응고인자