

뉴룩스반정15밀리그램

리바록사반

【원료약품 및 그 분량】1정 중
■유효성분: 리바록사반(염기).....15밀리그램
■참가제(동등물량비율):유당수화물 (7원동량소, 사용무방유유)
■타입: 참가제, 라우팔링스나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그리셀, 오파드라이 II 85F665037 브라운, 크로스카멜로오스나트륨, 히프크로멜로스

【상징】 빨간색의 원형 필름코팅형

【표는 표지】

- 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
- 하지의 주요 정맥외과 수술(술관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방

【용량-용량】

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

- 성인
 - 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg이다. 중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소소 30-49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20mg이다.
 - 신체단 시술의 전파적 관상동맥경색증(PCI)을 받은 비만맥성 심방세동 환자는 리바록사반 1일 1회 15mg(중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소소 30-49 mL/min)는 1일 1회 10mg)과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경향이 있다. (*12 임상시험정보* 참조)
 - 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
급성 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초기 권장용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg이다. 심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료를 위한 투여(최소 6개월)을 완료한 후 재발 위험 감소를 위한 연장 투여 시 권장용량은 1일 1회 10mg이다. 치료 기간 및 치료 용량은 출혈 위험이 낮은 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험성에 대한 개인별 평가 후에 결정되어야 한다.

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

이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주 간에는 30mg, 그 이후 치료 기간에는 20mg이다.
하지의 주요 정맥외과 수술(술관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10mg이다.
초회투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6-10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라진다. 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 술관절 치환술 환자의 경우 25주의 투여기간이 권장된다.

4) 이 약의 복용을 잊었을 경우

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

- ①15mg을 1일 2회 복용중인 환자: 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한 번에 15mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15mg 투여를 지속한다.
- ②10, 15, 20mg을 1일 1회 복용중인 환자: 놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량만 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

2. 약의 전환

- 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환
 - 비만맥성 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.
 - 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비타민 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.5로 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
용량을 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR이 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.

이 약에서 비타민 K 길항제에의 전환
이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고기 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야한다. 이 약은 INR 상에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR≥2.0 이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야한다. 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 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 감시를 해서는 안된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간 지 나면 용에는 INR 감사를 할 수 있다.

- 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환
비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 항응고제(예, 저분자량헤파린)의 투여시간으로부터 0-2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제(예, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에서 이 약의 투여를 시작한다.

4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환
이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.

3. 심장에 환자

크레아티닌 청소소 50-80 mL/min인 중증의 심장에 환자에서는 용량조정이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소소 15 mL/min 미만인 중증 심장에 환자에 대한 임상적 경향이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

- 비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소소 30-49 mL/min) 및 중증의 심장에 환자(크레아티닌 청소소 15-29 mL/min)에서의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 중증의 심장에 환자(크레아티닌 청소소 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경향에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유익적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.
- 심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심상성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소소 30-49 mL/min)에서 용량 조정이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소소 15-29 mL/min인 중증의 심장에 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 하지의 주요 정맥외과 수술(술관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인의 정맥혈전색전증 예방
중증도의 심장에 환자(크레아티닌 청소소 30-49 mL/min)에서는 용량조정이 필요하지 않다. 중증의 심장에 환자(크레아티닌 청소소 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경향에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유익적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다.

4. 간염에 환자

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

5. 정맥을 삽입할 없는 환자의 경우

사용 지점에서 이 약을 부수어 볼 또는 카테타스와 같은 용료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 투약을 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장관 투약으로 투약하기 전에 투약가 재대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 투약을 물로 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(*10. 사망투여시의 처치방법 참조). 이 약의 치료시 정기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출정보가 임상적 결정(예, 과량투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 anti-FactorXa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 임상적으로 유의한 혈관 질환(예, 무개소 혈관, 위장관 출혈)
- 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자(Child Pugh B 및 C)등의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
- 임부 및 수유부
- 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
 - 최근의 위장관 출혈 병력
 - 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - 척수나 또는 뇌내 혈관 이상
 - 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
 - 최근의 뇌 또는 척수 손상
 - 식도정맥류가 있거나 의심되는 경우
 - 동맥경화(arteriovenous malformations)
 - 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)

- 출혈 위험이 높은 약성 종양(neoplasia)이 있는 환자
- 다른 항응고제와 병용치료-비복합 헤파린(unfractionated heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalaparin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우, 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비복합 헤파린(UFH)을 개량 중심 정책 또는 동적 카테터(patent central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
- 금상관상동맥증후군(ACS) 뇌졸중 또는 일산화탄소중독 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판작용제의 병용
- 다음 환자에는 신중하게 투여할 것
 - 심장에 환자(크레아티닌 청소소 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 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여하도록 한다.
 - 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
 - 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
 - 혈 조절되지 않는 중증의 동맥성 고혈압
 - 혈동력 안정성 위장관 질환
 - 혈관성 말마병증
 - 기관지확장증이나 폐출혈 병력
 - 비스테로이드성소염진증제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지혈효과에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
 - 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 금상관상동맥증후군 환자에서의 비스테로이드성소염진제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여야하며, 이 약 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.
- 이상반응

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

연구군	환자수*	1일 투여용량	최대투여기간
술관절 또는 고관절 치환술을 받은 심상성 환자와 정맥혈전색전증 예방	6,097명	10mg	39 일
의학적으로 어떤 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	3,997명	10mg	39 일
심상성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	1-21일째: 30mg 22일째부터: 20mg 최소 6개월 투여 후: 10mg 또는 20mg	21개월
비만맥성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20mg	41개월
금상관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥경화성 사인의 발생률 감소	10,225명	5mg 또는 10mg 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘과 병용 투여	31개월
관상동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 죽상동맥혈전성 사인의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47개월

* 적어도 한번은 임상 리바록사반을 투여받은 환자

- 이 약은 그 일반적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잔존출혈이나 현혈성혈전의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중인 환자군에서 증가될 것이다. 그 중후, 중상 및 정도(지장적인 골절과 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 허혈성, 장폐색, 어지러움, 두통 또는 실명되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 관찰되지 않는 소크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로써 때때로 중증 또는 임상중증과 같은 심상화혈성 증상이 관찰되었다. 관련 투여 후에는 급속중추고, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 아자적으로 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 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. 표 1. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함	흔하지 않음	드름
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사치 포함)	혈소판감소증 (혈소판 수 증가 포함)*	
심장계	안구 출혈 (결막출혈 포함)	빈맥	
인구	치은출혈		
위장관계	위장관계 출혈 (직장출혈 포함)	구강 건조	
	위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비*, 설사, 구토*		
일반적인 증상 및 투여부위	발열*	불편감 (권태감 포함)	국소 부종*
	말초 부종		
	전신적인 힘과 에너지 감소 (피로, 무력증 포함)		
근대근과 근육		근장해	창달
면역계		알레르기성 반응	
		알레르기성 피부병	
순상, 중독 및 치료불응증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 붓기불*	혈관 기생충대류*
		혈종 발리투면 증가, 알칼리성 포스파타제 증가*	
심혈관계	트랜스아미나제 증가	LDH 증가*	빌리루빈 포합제 증가 (ALT 증가 여부에 관계없이)
		라미파제 증가*	
		일산화제 증가*	
		잔이효소(GGT) 증가*	
근골격계 및 결절조직	사지 통증*	출혈성 관절증	근육출혈
신경계	어지러움, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
	비노, 생식기계 출혈 (혈노, 월경장애 포함)		
산강 및 비노기계	신장에		
	(혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함)*		
호흡계	비출혈 기혈		
	기려움 (흔하지 않게 전신성 소양증 포함)		
피부 및 피하조직	발진	두드러기	
	반사출혈		
	피부 및 피하 출혈		
혈관계		저혈압	
		혈종	

* 하지의 주요 정맥외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨

* 55세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.

* 경지혈제술 이후의 금상관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.

4) 다른 시판용 조차

다음 이상반응들이 이 약의 투여와 관련 되어 보고되었다.

면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아나필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응

근대근계: 근육통증, 근염(근세포소상 포함)

혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 무과립구증

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

5) 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 제1상제를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 사환 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.43%(103/3,007명, 총 1,267건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 10건의 0.07%/2/3,007명, 2건), 관혈통, 발열, 상생열발양출혈, 수술후출혈, 심근경색증, 출혈성심아지정장애, 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, 상생열양출혈, 수술후출혈, 출혈성심아지정장애, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)이 보고되었다.

대상자지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 18건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 4건), 관혈통, 관혈통, 복능근경직증, 비만구증, 심근경색증, 심근경색, 상생소양증, 열공통증, 출혈성심부전, 로모감염, 위약성대상진, 천식, 폐부종, 흉각출혈 각 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 2 건)로 심부정맥혈전증, 열공통증 각 0.03%(1/3,007명, 1건)가 보고되었다.

- 제1상시 이상사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 제1상시 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약물을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 제1상시 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 약물역에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유익하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례(예)에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 대사 및 영양장애 증후병
 - 심장에 심방세동, 심부전, 심장정지
 - 혈관계: 뇌경색
 - 호흡기계: 가래질염, 천식, 후두염
 - 소화기계: 연하곤란, 장운동장애
 - 근골격계: 골절, 관절염, 관절병증, 혈관근육염
 - 비노생식기계: 로모감염, 폐노출증, 신장식, 방광양종, 전립선과형성
 - 전신 및 피부 부위 이상: 독한유사증후, 독한가래양종, 스티븐스 존슨증후군

5. 약제학 주의

① 중증의 심장에 환자(크레아티닌청소소 30 mL/min 미만)는 리바록사반의 혈중 농도가 유익적으로 상승(평균 1.8배)하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
② 임상시험에서 참가한 투여시 리바록사반 투여군은 비타민 K 길항제 투여군에 비해 결막출혈(빈출혈, 잇몸, 위장증, 비노생식기 등) 및 빈혈의 더 자주 발생하였다. 이 약 투여 시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크트 감사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(3상증투여형 참가군)에서 출혈의 증후 및 중상과 빈혈에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.

이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타난다면, 다음번 복용을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5~13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 신장과에 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예: 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 시술을 포함한 외과적 지혈, 체액대체 및 혈액제제 보충, 혈액 제품 (관련 빈혈 또는 응고장애에 따라 농축혈액 또는 신선 동혈 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 응상제시료가 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), 직접활 인자 VIIa와 같은 특정한 prococagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제제를 사용한 매우 제한적인 임상경험이 있다.

프로트롬빈활인제와 비타민 K는 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

이 약을 투여받고 있는 환자들에게 테트라사피린산을 사용한 제한적 경향이 있으며, 아미노카프르산 및 아스피라타닌을 사용한 경향은 없다. 이 약을 투여 받은 환자들에게 전신적 지혈제인 데스모프라신을 사용한 경향이 이 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다.

④ 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 금상관상동맥증후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg 미만인 환자자에게 이 약 투여시 주의해야 한다.

5) 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서 안전성 · 유효성 평가를 위한 종파적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 골절 수술을 포함한 하지에 관련된 골절 수술 환자에 대한 비-중추 연구에서 임상자료는 제한적이다.

⑥ 신장혈액(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 색전현발 발생을 막기 위해 항혈전제투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 장기적인 마취 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 유지 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용(나 조 중)할 때 더 상승성 또는 반부식성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있다. 신장 정맥의 정주나 중상(타인의 지름) 또는 허혈성, 발광 또는 참가증 등에 대해 주의 모녀해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진료과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 치료로 발가나 발을 환자에게 신중조사를 위해 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다.

이 약 투여와 신장혈액(경막외/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 늦어졌을 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아진 정확히 사정은 알 수 없다.

① 10mg 이 약 10mg의 최종 투여 후 최소 18시간이 경과한 이후에 약물의 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.

① 15, 20mg 이 약 15, 20mg은 신장혈액(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 임상적 투여 경험 없이, 이 약 15, 20mg은 이 약의 약동학적 특성을 고려하여 최종 투여 후 반감기의 최소 2배 이상(예를 들어 삼안환자의 경우 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 26시간)이 경과한 이후에 결막외 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음번 투여를 시작한다. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24 시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.

③ 25mg 이약 25mg은 신장혈액(경막외/척수)마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이 없이, 이 경우 혈소판 응집 억제제는 예방 첨부 문서에 지시된 대로 투여하기 중지되어야 한다.

7) 개량정맥 위험성 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.

⑧ 침습적 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15 및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 수술 24시간 전에 25mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자나 수술이 예정되어 있고(lecthesurgery) 항혈소판 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투여기 중지 되어야만 한다. 만약 시술이 지연될 수 없다면, 출혈 위험 증가는 시술의 위험성에 대하여야 평가되어야 한다. 이 약은 침습적 수술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 투여되어야 한다.

9) 비만맥성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 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. 리바록사반과 항 혈소판 요법을 비교한 무작위적 대조, 임상 시험에 따르면, 최근에 대용량 판막 치환술(TAVI)을 받은 환자에게 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바록사반 투여 군에서 사망이나 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 사해를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.

11) 혈액학적으로 불안전한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전제제술이 필요한 환자에서 안전성 · 유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분획 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.

12) 금상관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되지 있으나, 다른 항혈소판제(예, 프라수그렐, 타크리다임 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.(2.5mg 제제)

13) 심물동전환(cardioversion)이 필요한 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 계속할 수 있다.

이전에 항응고제 치료를 받은 적이 없으면, 경식도 심초음파(transesophageal echocardiogram)하에 적절한 항응고를 위하여 적어도 심물동전환 4시간 이전에 이 약 투여를 시작해야 한다.

모든 환자에 대하여, 심물동전환 이전에 이 약을 처방전대로 복용하였는지 확인 해야만 한다.

치료 시시점 후 기간을 결정할 때, 심물동전환 받은 환자의 항응고 치료에 대한 지정한 진료지침의 권고를 고려해야만 한다.

14) 사환 후 이 약에 의한 무과립구증이 보고되었다. 환자에게 이러한 증후군 이상반응의 증상(구강질환을 포함한 점막병증) 고, 심각한 연하(관련혈증증)이 나타나는 경우 의사에게 알려주도록 한다. 무과립구증으로 의심될 경우에는 추가 조사(혈액 수치 권리 및 적절한 조직)가 이루어져야 하며, 다른 점막적인 약물 치료, 환자 조 모니터링)를 실시해야 한다.

15) 관상동맥중독제술(PCI) 및 스텐트 시술을 받은 비만맥성 심방세동 환자 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일산화탄혈발작의 병력이 있는 환자에 대한 자료는 없다.

16) 피부반응
스티븐스 존슨증후군/독성표피괴괴사해를 포함한 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(*4. 이상반응*참 조). 환자의 치료 후에도 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 대다수의 사례는 치료 후 2주 안에 발생하였다. 심각한 피부 발진에, 복산, 극심할 및/또는 물집이나 점막 병변과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타났다면 이 약 투여를 중단해야 한다.

17) 뇌졸중, 일산화 하혈 및/또는 두 질환 모두의 병력이 있는 금상 관상동맥증후군 환자에게 이 약의 투여는 피해야 한다. 소수의 뇌졸중 또는 일산화 하혈 발작의 병력이 있는 금상 관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 제한적인 유효성 자료에 따르면 이러한 환자들에게 이 약의 투여가 있을 수 있음을 시사한다.

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

1개월 이내 허혈성, 비열공성 뇌졸중 병력이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD