

뉴룩스반정20밀리그램

리바록사난

[면역억제 및 그 분열] 1정 중
■ 주요성분: 리바록사난(반정 20mg)
■ 첨가제(등용유제성분): 유당수화물 (7-원통돌스, 사용유무유무)
■ 기타 첨가제: 카우셀링산, 트루, 미정제, 폴록소스, 스테아르산, 마그네슘, 오프드라이 II85F150004디크 레드, 크로스케셀로오스나스트름, 하프프로보스

[항상] 갈색을 띤 빨간색의 원형 밀통고형정

[효능·효과]

- 비만악성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
- 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
- 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
- 하자의 주요 정형과 수술(술전술) 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방

[용법·용량]

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

1. 성인

- 비만악성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg이다. 중등도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49ml/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20mg이다.
스텐트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비만악성 심방세동 환자는 리바록사난 1일 1회 15mg(중등도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49ml/min)는 1일 1회 10mg)과 P2Y12인hibit제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경형이 있다. (12. 임상시험참조* 참조)
- 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 최초 권장용량은 치료 3주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이후 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg이다. 심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료를 위한 투여(최소 6개월)를 완료한 후 재발 위험 감소를 위한 연장 투여 시 권장용량은 1일 1회 1회 10mg이다. 치료 기간 및 치료 용량은 출혈 위험성 대비 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험성에 대한 개인별 평가 후에 결정되어야 한다.

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

이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주에는 30mg, 그 이후 치료 기간에는 20mg이다.
3)하자의 주요 정형과 수술(술전술) 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10mg이다. 초파투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6-10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라진다. 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 술전술 환자를 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다.

4) 이 약의 복용을 잊었을 경우

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

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

2. 약물의 전환

1)비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환

- 비만악성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤3.00 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
비타민 K 길항제 치료를 종료하고 INR ≤2.50 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.
용량을 상한 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR이 이 약의 항응고활성을 측정하기에 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≥2.0이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야 한다. 전환 후 첫 2 일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 시에 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 마하만 복용 24시간이 지난 후에는 INR 감사를 할 수 있다.

3)비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환

비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제에, 저분자헤파린의 투여시간으로부터 0-2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제에, 정맥내 미분해헤파린을 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.

4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환

이 약을 중단하고, 이 약 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.

3. 심장에 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 유익하므로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 심장에 환자에 대한 임상적 경험이 있으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

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

- 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 /심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소/ 하자의 주요 정형과 수술(술전술) 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
중등도의 심장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않다

4. 간장애 환자

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

5. 장제를 삼킬 수 없는 환자의 경우,

사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 시판소스나 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, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.

[임상상의주의사항]

1. 경고

- 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의감각 관해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여한다.
- 중증의 출혈이 나타나는 경우는 이 약의 투여를 중단한다(10. 광범투여시의 처치방법 참조). 이 약의 치료시 장기적인 뇌졸중 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 뇌졸중보가 임상적(예를 들어, 광범투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 임상적으로 유익한 출혈 환자(예, 두개내 출혈, 위장관 출혈)
- 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자과 Child Pugh B 및 C 등의 임상성으로 의미있는 출혈 위험성과 관련한 간질환 환자
- 투여 및 투여 후
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성, Lapp 유전형변호소 결핍증 또는 포도당-갈락토스 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 척수나 또는 뇌내 혈관 이상
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 aneurysm)
⑨ 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasia)이 있는 환자
기타 다른 항응고제와 병용치료: 비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도제(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등)의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우, 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patient central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함

⑨ 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

- 심장에 환자(크레아티닌 청소율 15-49 mL/min)에서 Pgp 억제 및 경증-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.
① 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
② 질 조절되지 않는 중증의 동맥성 고혈압
③ 활동성 궤양성 질환
④ 혈관성 광각병증
⑤ 간기능(특히 담배나) 저하될 병력
3) 비스테로이드소염진통제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제, 다른 항응고제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
4) 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자에서의 비스테로이드소염진통제(NSAID) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유익성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

1) 이에 대한 안전성은 아래 표와 같이 53, 103명의 환자가 포함된 13개의 3상 임상 시험을 통해 평가되었다.

적응증	환자*	1일 투여용량	최대투여기간
술전술 또는 고관절 치환술을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방	6,037명	10mg	39일
약학적으로 다른 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	3,997명	10mg	39일
심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	6,790명	1-21일째: 30mg 22일째부터: 20mg 최소 6개월 투여 후: 10mg 또는 20mg	21개월
비만악성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	7,750명	20mg	41개월
급성관상동맥증후군(ACS)을 경험한 환자에서 죽상동맥화혈성 사건의 발생률 감소	10,225명	5mg 또는 10mg 아스피린 과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐 또는 티클로피딘과 병용	31개월
관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에서 아스피린과 병용 시 죽상동맥화혈성 사건의 위험 감소	18,244명	아스피린 100mg과 5mg의 병용 또는 10mg 단독 투여	47개월

* 적어도 한번 이상 리바록사난을 투여받은 환자

2) 이 약은 그 의학적적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재출혈이나 현상출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈현상은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 자발히 발생하는 자발적 뇌출혈 또는 자발적 중증 혈전증에서 증가할 것이다. 그 징후, 증상 및 정도(자발적인 출혈을 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다. 출혈성 합병증은 허혈성, 삼막혈, 아지러움, 두통 또는 설염되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설염되지 않는 소크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로써 때때로 흉통 또는 현상증과 같은 심장허혈성 증상이 관찰되었다. 관류 저하로 인한 구역증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 아지러움도 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 내에서는, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나열되었다. 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 임상시험군에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	흔함 빈혈 (임상시험치 포함)	흔하지 않음 혈소판감소증 (혈소판 수 증가 포함)*	드름
심장계	인구 출혈 (경미 출혈 포함)	빈맥	
안구	지은출혈 (위장관 출혈 포함)		
위장관계	위장관 출혈 (직장출혈 포함)	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비, 설사, 구도 [‡]	발열 [§]	국소 부종 [‡]
일반적인 증상 및 투여부위	말초 부종	불편감 (관막감 포함)	
간담도계	전신적인 황과 예-지 감소 (피로, 무력증 포함)		국소 부종 [‡]
간담도계		간장애	형질
연막계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	
손상, 중독 및 치료합병증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 부비발 [‡]	혈관 기생동맥류 [‡]
심혈심계 검사시	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 일일리당 포도당과 증가 LDH 증가 [‡] 리파아제 증가 [‡] 아밀라제 증가 [‡] 전지요소(GGT) 증가 [‡]	빌리루빈 포함제 증가 (ALT 증가가 여부에 관계없이)
근골격계 및 관절조직	사지 통증 [‡]	출혈성 관절증	근육통
신장계	아지러움, 두통	뇌 및 두개내 출혈, 설신	
신장 및 비뇨기계	비노생식기계 출혈 (혈노, 혈정과[‡] 포함) 신장애 (혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함)*		
호흡계	비출혈 객혈 가려움 (흔하지 않게 전신성 소양증 포함)		
피부 및 피하조직	발진 반상출혈 피부 및 피하 출혈		두드러기
혈관계	저혈압 혈중		

* 하자의 주요 정형의과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관함됨

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

§ 경미증세술 이후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.

4) 최근의 시판후 조사

다음 이상반응들이 이 약의 효과와 관련 되어 보고되었다.

면역계: 혈관부종 및 알러지성 부종, 아-혈액시스 쇼크를 포함한 아-혈라시스 반응

간담도계: 담즙정체, 간염(비대포산성 포함)

혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 무립립구증

피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴괴사증, 호산구증 및 전신성홍을 동반한 악열반응(DRESS)

5) 국내 시판후 조사 결과

① 국내에서 재삼시를 위하여 6년 동안 3,007명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(103/3,007명, 총 126건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.20%(6/3,007명, 10건)로 빈혈 0.07%(2/3,007명, 2건), 관절통, 발열, 상세불명의출혈, 수술후혈종, 심근경색증, 출혈성아지장장애, 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, 상세불명의출혈, 수술후혈종, 출혈성아지장장애, 혈변, 흑색변 각 0.03%(1/3,007명, 1건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.57%(17/3,007명, 총 18건)로 보고되었으며, 심부정맥혈전증 0.13%(4/3,007명, 4건), 관절통/구, 관절통, 능근근상자근염, 비인두염, 심근경색증, 심근경증, 심장중추성각, 알콜중독, 유행성심부전, 요로감염, 위악성대장암, 천식, 피부부,

통각상실률 각 0.03%(1/3,007명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 위 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.07%(2/3,007명, 총 2건)로 심부정맥혈전증, 알콜중독 각 0.03%(1/3,007명, 1건)가 보고되었다.

②재삼시 이상사례 분석결과

이 약에 대한 국내 재삼시 이상사례 및 지혈제 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재삼시 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 세로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과와 해당분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 대사 및 영양계: 당뇨병
- 심장계: 심방세동, 심부전, 심장정지
- 혈관계: 뇌경색
- 호흡기계: 기압질환, 천식, 후두염
- 소화기계: 연하곤란, 정음음장애
- 근골격계: 골절, 관절염, 관절염증, 혈관근용해
- 비노생식기계: 요로감염, 배뇨장애, 신결석, 방광염증, 전립선과염성
- 전신 및 피부 부위 이상: 독감유사증후군, 악열관반응, 스티븐스 존슨증후군

5. 임상시험 주제

- 중증의 심장에 환자(크레아티닌청소율 30mL/min 미만에서 리바록사난의 혈중 농도가 유익적으로 상승(평균 1.6배)하며, Fxα 활성화 저해 및 프로트롬빈 사인(PAT)이 각각 2.0, 2.4배씩 증가하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.
- 임상시험에서 참가인 투여시 리바록사난 투여군은 비타민K 길항제 투여군에 비해 적막출혈(비출혈, 위장, 위장관, 비노생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크트 감사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것은 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군(3. 산동투여할 침)에게서 출혈의 증상 및 증상과 빈혈에 대해 주의감각 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 헤모글로빈 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.
- 이 약을 복용하는 환자에서 출혈성 합병증이 나타난다. 다른 빈복을 늦추거나 적절한 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5-13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 심각도와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 클리직 압박 (예. 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 수술을 포함한 외과적 치질, 제제제 및 혈액학제 보조, 혈액 제품 (관련 빈혈 또는 응고장애에 따라 농축적혈구 또는 신선 공혈 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료가 필요에 따라 사용될 수 있다.
- 위의 방법들이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate PCC, APC), 제초제인 조직 Vi와 같은 특정된 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상경험만 있다.
- 프로타민화산염과 비타민 K는 리바록사난의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
- 이 약을 투여하고 있는 환자들에게 트라사나민산을 사용한 제한적 경험이 있으며, 아마도 카르복산 및 아미노산들을 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게서 전신적 지혈제에 레소프록사민을 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 증거는 없다.
- 4)심장질환에 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 교절 수술 환자에서의 안전성 - 유효성 평가를 위한 중재적 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고관절 교절 수술을 포함한 하자에 관련된 교절 수술 환자에 대한 바-중재 연구에서 임상자료는 제한적이다.
- 신장장애(경막의/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 제한적인 발생률 막기 위해 항혈전제투여를 받은 경우, 경막의 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 장기적인 마취 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 마취의 유지 카테터나, 지혈에 영향을 미치는 약물사용시 더 증가될 수 있다. 외상성 또는 빈발성 경막의 또는 요추천자 시에도 증가될 수 있다. 신장 장애의 청후나 종창(마취의 재질 또는 허혈성, 방광 또는 청각능 장애 등에 의해 자주 오-터해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 중재적인 진단과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 지혈을 발거나 발을 환자에게 신장학 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다.
- 이 약 투여시 신장장애(경막의/척수)마취 또는 요추천자를 병행하는 경우에는 잠재적 출혈 위험을 감소시키기 위해 이 약의 약동학적 양상을 고려해야 한다. 카테터 삽입 또는 재치, 또는 요추천자는 이 약의 항응고 효과가 낮았을 것으로 추정되는 때에 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 개개의 환자에서 항응고 효과가 충분히 예상되지 않는지 검증할 시점은 알 수 없다.
- ⑩1mg 이 약 10mg은 최종 투여 후 최소 18시간이 경과된 이후에 경막의 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음날 투여를 시작한다. 천자 중 증상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- ⑪15, 20mg 이 약 15, 20mg은 신장장애(경막의/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 심장환자의 경우 최소 18시간, 고령환자의 경우 최소 24시간)이 경과된 이후에 경막의 카테터를 제거한다. 카테터를 제거한 후에는 최소한 6시간이 경과된 후에 다음날 투여를 시작한다. 천자 중 증상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- ⑫25mg 이 약 25mg은 신장장애(경막의/척수)마취 또는 요추천자를 받은 환자에서 아스피린과 병용 또는 아스피린 및 클로피도그렐과 병용한 임상적 투여 경험이 없다. 이 경우 표준된 응집 억제제는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투여가 중지되어야 한다.

7.개방형 위양관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.

8)급성시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 10, 15및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 24시간 전에 25mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 혈소판 응집 억제제를 병용하는 환자가 수술이 예정되어 있고(elective surgery) 항혈판 효과와 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투여가 중지 되어야만 한다. 만약 시술이 지연될 수 없다면, 출혈 위험 증가는 시술의 유익성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 투여되어야 한다.

9) 빈혈학적 임상 상태된 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병리학적 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.

10) 인공심장판막을 가진 환자에 대한 안전성 - 유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 리바록사난과 황 혈소판 요법을 비교한 무작위배정, 대조 임상시험에 따르면, 최근에 대동맥 판막 치환술 (AVR)을 받은 환자들에게 이 약은 혈전증 예방 목적으로 권장되지 않는다. 상기 임상시험의 리바록사난 투여 군에서 사망이나 혈전색전증 사건, 생명을 위협하거나 장애를 일으킬 수 있는 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 상대적으로 높게 관찰되었다.

- 혈액학적으로 불완전한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전제제술이 필요한 환자에서 안전성 - 유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분해 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이 약은 아스피린 단독 또는 아스피린과 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제(예, 그라스트제, 타크로글리 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.(25mg 제제)

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

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

모든 환자에 대하여, 심혈통전환 이전에 이 약을 처방한다면 복용하였는지 확인해야 한다.

치은 시술시와 기구를 결정할 때, 심혈통전환 받는 환자의 항응고 치료에 대한 적절한 진료자침의 권고를 고려해야 한다.

14) 신장 후 이해의 약한 무과립구증[‡]로 보고되었다. 환자에게 이러한 중대한 이상반응의 증상과 징후를 포함한 정맥배출, 그리고 심각한 연관관(혈중)이 나타나는 경우 의자에게 알려도록 한다. 무과립구증으로 의심될 경우에는 주사 조사(혈액 수치 관리) 및 적절한 조치(이 약의 투여 중단, 다른 잠재적인 약물 치료, 환자 모니터링)를 실시해야 한다.

15) 관상동맥중재술(PCI) 시 스텐트 시술을 받은 비만악성 심방세동 환자에 투여시 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 수행되었다. 이러한 환자에서의 유효성 자료는 제한적이다. 뇌졸중, 일과성허혈발작 병역[‡] 있는 환자에서 대한 자료는 없다.

16) 피부반응

스티븐스 존슨증후군/독성표피괴괴사증용을 포함하는 중대한 피부반응이 이 약의 사용과 관련한 시판 후 조사에서 보고되었다(4. 이상반응참조 참조). 환자의 치료 초기에 이러한 반응의 위험이 가장 높게 나타났다. 대다수의 사례는 치료 첫 2주 안에 발생하였다. 심각한 피부 반전에: 확산, 극심할 및/또는 물집이 나타날 병변과 함께 과민반응의 다른 징후가 나타났지만 이 약 투여를 중단해야 한다.

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

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

17개월 이내 허혈성, 비열공성 뇌졸중 병역이 있는 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD) 환자에 대해서 언급되지 않았으므로 뇌졸중 후 첫 17개월은 이 약의 투여를 피해야 한다.

19) 항인지질혈전증후군으로 진단받은 혈전증 병역의 환자에서 이 약을 포함한 DOACs(Directacting Oral Anticoagulants)의 사용을 권장하지 않는다. 특히 투루소항응고인자, 함다크 오리판 함제 및 항 배드2단면1형혈제 모두에 양성인 환자에게 DOACs를 이용한 치료는 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 잠재적 혈전증 발생 위험의 증가와 연관이 있을 수 있다.

6. 상호작용

① CYP3A4 및 P-gp 억제제

이 약과 강력한 CYP3A4 억제제(아를제 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예, 린도나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바