

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 출혈 또는 출혈성 질환 환자
- 3) 활동적인 궤양형성 또는 명백한 출혈과 관련되는 출혈경향(위장관, 비뇨생식기, 호흡기, 대장암, 뇌혈관 출혈, 뇌동맥류, 대동맥 박리, 심장막염, 심장막삼출액, 세균성 심내막염) 환자
- 4) 증증 간.신질환 환자
- 5) 증증 고혈압 환자
- 6) 최근에 중추신경계, 안과, 큰 개창수술을 한 환자
- 7) 비타민 K 결핍 환자
- 8) 알코올 중독 또는 정신질환 환자
- 9) 척수천자, 주요 국소 및 요부차단마취 환자
- 10) 임부
- 11) 절박유산, 자간증 및 자간전증 환자
- 12) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 감정불안, 고령자, 허약자, 활동성 결핵, 증증 당뇨병, 위장관궤양 질환의 병력, 월경중, 분만후, 게실염, 대장염, 중등도 고혈압, 중등도 간 및 신질환, 배농관처치 환자
- 2) 출혈성 심부전 환자(이 약에 대해 더욱 민감한 예가 빈번하므로, 이러한 경우에는 용량을 적당히 감량한다.)

3) 헤파린 유도 혈소판감소증 및 심재성 정맥혈전증 환자(헤파린 치료가 중단되고 이 약 치료가 시작되거나 계속되었을 때 헤파린 유도 혈소판감소증과 심재성 정맥혈전증 환자에서 정맥사지허혈, 괴사와 괴저가 발생했다. 일부 환자에서 해당부위의 절단 또는 사망의 후유증이 있었다.)

4) 출혈의 위험이 큰 환자

3. 이상반응

1) 혈액계

(1) 조직 또는 기관으로부터의 치명적이거나 치명적이지 않은 출혈 : 과량투여에 의한 출혈, 잠재성 병변으로 인한 위장관 및 요도관 출혈, 점막하 및 벽내출혈로 인한 마비성 장폐색과 내장장애, 자궁출혈과다, 여성의 유방과 기타 부분의 출혈성 괴사(괴사, 맥관염, 혈전으로 인한 피부 및 피부 조직내 출혈), 부신출혈이 나타날 수 있다.

(2) 출혈성 합병증 : 마비, 감각이상, 두통, 가슴.배.관절.근육 또는 기타 통증, 어지러움, 숨이 참, 호흡 또는 연하곤란, 원인불명의 종창, 허약, 저혈압, 원인불명의 속으로 나타날 수 있다.

(3) 백혈구감소증이 나타날 수 있다.

2) 전신 : 드물게 과민/알레르기 반응, 통증, 부종, 무력증, 발열, 두통, 피로, 졸음, 권태감이 나타날 수 있다.

3) 중추 및 말초신경계 : 드물게 어지러움, 추위와 오한을 포함하는 한랭못견딤증이 나타날 수 있다.

4) 소화기계 : 드물게 구역, 설사, 구토, 경련을 포함하는 복통, 복부팽만이 나타날 수 있다.

5) 간 및 담도계 : 드물게 간효소의 상승, 간염, 황달, 담즙정체성 간손상이 나타날 수 있다.

6) 피부 및 부속기계 : 피부와 다른 조직의 괴사, 칼시필락시스, 드물게 탈모증, 발진, 가려움증, 두드러기, 큰 발진을 포함하는 피부염이 나타날 수 있다.

7) 혈관계 : 드물게 전신 콜레스테롤 미세색전형성, 보라색 발가락 증후군(purple toes syndrome), 혈관염이 나타날 수 있다.

8) 감각기계 : 감각이상, 드물게 미각도착증이 나타날 수 있다.

9) 신장 및 비뇨기계 : 항응고제 관련 신장병증이 나타날 수 있다(‘일반적 주의’항 참조).

10) 장기투여 : 장기치료와 관련하여 드물게 기관 또는 기관기관지의 석회화가 나타날 수 있다.

11) 기타 : 지속발기증이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

- 1) PT/INR 또는 다른 적당한 응고시험의 주기적인 검사는 필수적이다.
- 2) 와파린의 투여량은 각 환자의 임상적 특성(연령, 성별, 체표면적, CYP2C9, VKORC1 유전자의 특정 유전형 등)을 고려하여 조절할 수 있다. 특히 CYP2C9, VKORC1 효소의 활성화에 영향을 미치는 특정 유전형은 와파린 유지용량의 증가 및 감소와 관련이 있다. 와파린 유지요법을 받고 있는 한국인 환자 565명을 분석한 결과 VKORC1 유전자의 특정 유전형(1173C>T의 C 및 3730G>A의 A유전형)을 지닌 환자의 경우 와파린 유지용량이 증가하고, CYP2C9 유전자의 특정 유전형[42614A>C (*3)의 C유전형]을 지닌 환자의 경우 와파린 유지용량이 감소하는 경향을 보였다 (표1).

[표 1] 유전형별 와파린 유지용량

유전형		와파린 유지용량
VKORC1 1173C>T	TT	3.5±1.4 mg/day
	TC	4.2±1.6 mg/day
	CC	5.0±1.4 mg/day
VKORC1 3730G>A	GG	3.5±1.4 mg/day
	GA	4.1±1.5 mg/day
	AA	5.1±1.2 mg/day
CYP2C9 42614A>C	AA	3.7±1.4 mg/day
	AC	2.5±1.0 mg/day

※ 각 유전형별 와파린 유지용량은 통계적으로 유의한 차이를 보였음(P<0.001).

- 3) 이 약은 효과가 강력하고 오래 지속되며 축적성이 있으므로 출혈 위험이 있을 때는 주의해서 투여하고, 출혈 시에는 즉시 투여를 중지하고 용량은 프로트롬빈 시간에 따라 조절한다.
- 4) 경구용 항응고제 치료중의 출혈이 항상 프로트롬빈 시간과 관련되는 것은 아니다.
- 5) 다음 인자에 의해 이 약의 항응고 작용이 변화될 수 있다. : 비타민 K, 지방, 야채류 섭취, 신생아의 비타민 K 결핍, 비타민 C 결핍, 발열, 알코올 중독, X선 치료, 설사로 인한 비타민 K의 큰 손실 및 장에서의 소량 흡수
- 6) 외상을 초래할 수 있는 활동 또는 운동을 피한다.
- 7) 칼시필락시스는 사망률이 높은 피부 괴사를 동반한 혈관 석회화의 드문 증상이다. 투석을 하는 말기 신장애 환자이거나 단백질 C 또는 S 결핍, 고인산혈증, 고칼슘혈증 또는 저알부민혈증과 같은 위험인자를 가진 환자에서 주로 관찰되었다. 칼시필락시스 사례는 드물게 신장애가 없는 와파린을 투여한 환자에서도 보고되었다. 칼시필락시스가 진단된 경우에는 적절한 치료를 시작하고 와파린 치료 중단을 고려해야 한다.

8) 사구체의 무결성(integrity)이 변경되거나 신장 질환의 이력이 있는 환자에게 과도한 항응고 및 혈뇨 발생과 관련된 급성 신부전이 발생할 수 있다. 몇 건의 사례는 기존에 신장 질환이 없던 환자에서 보고되었다. 치료 효과를 보이는데 필요한 양 이상의 INR(국제 표준화 비율) 수치 및 혈뇨(미세혈뇨 포함)가 있는 환자에게 신기능 평가를 포함하여 면밀한 관찰이 권고된다.

5. 상호작용

1) 다음 약물과 병용 시 이 약의 작용을 증가시킬 수 있다.

페닐부타존, 옥시펜부타존, 디아족사이드, 클로랄하이드레이트, 메페남산, 에타크리닉산, 날리딕스산, 퀴닌, 퀴니딘, 살리실산염, 메칠치오우라실, 프로필치오우라실, 페니라미돌, 디설피람, 덱스트로티록신, 클로피브레이트, 글루카곤, 클로람페니콜, 노르트립틸린, 단백동화스테로이드제

2) 다음 약물과 병용 시 이 약의 작용을 감소시킬 수 있다.

바르비탈류(페노바르비탈 등), 글루테치미드, 메프로바메이트, 리팜핀, 에트클로르리늄, 그리세오풀빈, 페니토인, 경구용 피임제, 부신피질스테로이드제, 부신피질자극호르몬

3) 이 약과 페니토인을 병용투여하는 환자는 페니토인의 독성발현에 대해 면밀히 관찰해야 하며 반드시 프로트롬빈 시간을 자주 측정하여야 한다.

4) 쿠마린계 항응고제는 톨부타미드의 저혈당 효과를 높여주며, 클로르프로파미드 및 페노바르비탈의 혈청치를 상승시키는 것으로 나타났다.

5) 비스테로이드소염제는 혈소판 응집을 저해할 수 있고, 위장관 출혈, 소화성 궤양형성 또는 천공을 초래할 수 있으므로 비스테로이드소염제(아스피린 포함)와 병용 시에는 항응고 용량의 변화와 관련한 주의깊은 관찰이 요구된다.

6) 헤파린과 병용 시에는 최소한 정맥주사 5시간 이후, 피하주사 24시간 이후에 이 약을 투여해야 한다.

7) 이 약과 아졸계 항진균제(미코나졸, 플루코나졸, 보리코나졸, 이트라코나졸 등)를 병용투여하는 환자에게 이 약의 효과가 증가되어 현저한 INR(International Normalized Ratio, 국제 정상화 비율) 상승이 보고되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 환자가 아졸계 항진균제를 투여하고 있는지 확인해야 한다. 아졸계 항진균제와 병용투여하는 경우에는 프로트롬빈 시간 측정과 응고시험 검사 횟수의 증가와 같은 적절한 조치를 취하면서 신중하게 투여하도록 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 경구투여시 태반 통과로 태아의 출혈 또는 자궁내 사망, 형성부전 및 점상 연골 발육부전 등 선천성 기형을 초래한다는 보고가 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는 것이 바람직하다.

2) 이 약은 모유를 통해 영아에게 전달되며 예기치 않은 출혈을 일으킬 수 있으므로 충분히 관찰해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

무작위 통제된 임상시험에서 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 소아환자에서 치료상 PT/INR의 달성과 유지의 어려움이 보고되었다.

8. 고령자에 대한 투여

60세 이상 환자에서 이 약의 항응고 효과에 대해 PT/INR 반응이 예상보다 더 크게 나타날 수 있으므로 고령자에 투여시 특히 주의한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상

의심되거나 명백한 이상출혈, 예를들어, 혈뇨, 과잉 월경출혈, 흑색변, 점상출혈, 과잉 타박상 또는 얇은 손상으로부터의 지속적인 모세혈관출혈 증상들은 안전한 수위를 넘은 항응고의 초기 소견이다.

2) 처치

출혈의 유무와 관계없이 과잉 항응고는 이 약의 중단과 필요하다면 비타민 K₁의 투여에 의해 조절될 수 있으나, 간혹 전혈의 수혈이 바람직할 수 있다.

프로트롬빈 활동이 정상의 15% 이하로 저하되거나 출혈시에는 이 약의 투여를 일시적으로 중단한다. 임상상태가 보장된다면 비타민 K₁을 소규모 출혈시에는 1~5mg, 대규모 출혈시에는 20~45mg을 정맥주사로 천천히 투여할 수 있다. 비타민 K를 사용할 때 항응고제 치료를 악화시키므로 비타민 K는 투여시 주의해야 한다. 과응고 상태는 프로트롬빈 시간의 급속한 전도를 야기시킨다는 보고가 있다.

중증 출혈의 응급상황인 경우 200~500mL의 전혈이나 신선 동결혈장 또는 제 IX인자 복합체의 투여로 혈액 응고인자를 정상으로 회복시킬 수 있다. 혈액 또는 혈장의 주입은 심질환 환자나 고령환자에서 폐부종을 피하기 위해 주의깊게 모니터링해야 한다.