

# 크렉산<sup>®</sup> 주 (에녹사파린나트륨) Clexane inj. (Enoxaparin Sodium)

전문의약품

사노피-아벤티스 코리아



## [원료약품분량]

이 약 1ml 중

주성분: 에녹사파린 나트륨 (별규).....100.0mg  
(Anti-Xa activity로서 10,000 IU)

용제: 주사용 증류수 (KP) .....적량

## [성상]

이 약은 고무마개로 막힌 유리관 (프리필드실린지 시스템의 일부분) 속에 들어있는 무색투명한 액체이다.

## [효능효과]

1. 외과 영역의 수술 후 발생하는 정맥의 혈전색전증 예방
2. 혈액투석 시 체외 혈액순환 회로에서의 혈액 응고 방지
3. 폐색전증 유무와 상관없이, 심재성 정맥 혈전증의 치료
4. 아스피린과의 병용 투여 : 불안정 협심증과 비Q파 심근 경색증(NQMI)의 치료
5. 다음의 급성내과 질환으로 활동부적상태 환자에서의 심재성 정맥 혈전색전증 예방
  - 1) 심부전(NYHA class III or IV)
  - 2) 급성호흡부전
  - 3) 아래의 한가지 이상 정맥 혈전색전의 위험인자가 동반된 급성감염 혹은 급성 류마티스 질환
    - 75세 이상
    - 암
    - 정맥 혈전색전 질환의 병력
    - 비만
    - 호르몬 치료
    - 심부전
    - 만성 호흡부전
6. 급성 ST 분절상승 심근경색증(STEMI)의 치료, 경피적 관상동맥중재술 시행여부와 관계없이

## [용법용량]

1. 외과 영역의 수술 후 발생하는 정맥의 혈전 색전 질환 예방(피하 주사)
  - 1) 혈전 색전의 우려가 적은 환자의 경우 혈전 색전의 효과적인 예방을 위해서는 에녹사파린 나트륨으로서 20 mg(0.2 mL)을 1일 1회 투여한다. 일반외과 수술시에는 수술 약 2시간 전에 초회 주사하여야 한다.
  - 2) 혈전 색전의 위험률이 높은 환자, 특히 정형외과 수술환자의 경우에는 이 약으로서 40 mg(0.4 mL)을 1일 1회 주사한다. 정형외과 수술시에는 12시간 전에 초회 주사하여야 한다.
  - 3) 혈전색전의 우려가 남아있는 한 일반적으로 환자가 보행할 수 있게 될 때까지는 투약을 계속해야 한다(수술 후 평균 7 또는 10일).
2. 혈액 투석시 체외 혈액 순환 회로에서의 혈액응고 방지
  - 1) 혈액투석을 반복 실시하는 환자에게는 체외 혈액순환 회로에서의 혈전 생성 방지를 위해 투석을 시작할 때 투석회로의 동맥선에 이 약으로서 체중 kg당 1 mg을 주사한다. 이 용량은 4시간 걸리는 투석에 대체로 충분하다. 만약 피브린 고리가 형성되면 투석이 끝날 때까지의 소요시간에 따라 체중 kg당 0.5 ~ 1 mg을 추가로 주사한다.
  - 2) 출혈 위험이 높은 혈액 투석환자(특히 수술전후의 혈액 투석환자) 또는 활동성 출혈 증후가 있는 환자의 경우는 체중 kg당 0.5 mg(double vascular access) 또는 체중 kg당 0.75 mg(single vascular access)를 투여한다.
3. 폐색전증 유무와 상관없이, 심재성 정맥혈전증의 치료(피하주사)
  - 1) 이 약으로서 체중 kg당 1 mg을 12시간의 간격을 두고, 1일 2회 주사한다.
  - 2) 경구용 항응고제와 체내 평형 상태에 도달하는 데 걸리는 시간을 포함하여 10일 이상 사용하지 않도록 한다. 그러므로 금기 사항이 없다면 경구용 항응고제의 치료는 가급적 빨리 시작되어야 한다.
  - 3) 헤파린 치료기간 동안 혈소판 수치에 대한 모니터링이 절대적으로 필요하다. 특히 임상적으로 효과를 보이지 않고 출혈이나 신장장애가 나타날 때는 환자 개개인의 감도를 측정하기 위해 Anti-Xa값이 측정되어야 한다. 샘플은 치료 둘째날에 주사 후 3시간이나 4시간 사이에 취해져야 한다. 대개의 anti-Xa IU/mL 값은 0.5에서 1사이이다.
4. 불안정 협심증과 비Q파 심근 경색증(NQMI)의 치료(피하주사)
  - 1) 이 약으로서 체중 kg당 1 mg을 12시간의 간격을 두고, 1일 2회 주사한다.
  - 2) 권장치료 기간은 환자가 임상적으로 안정될 때까지인 2일에서 8일이다.
  - 3) 이 약은 아스피린과 병용 투여한다(경구 투여로 100 ~ 325 mg/day).
5. 급성내과 질환으로 입원한 환자에서의 정맥 혈전색전증 예방(피하주사)
  - 1) 1일 1회 4000 anti-Xa IU(40 mg/0.4 mL)의 이 약을 주사한다.

2) 6 ~ 14일간 투여하는 것이 바람직하다. 14일 이상의 예방목적의 투여에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 이 기간 이상 위험이 지속될 경우에는 다른 치료법을 고려한다.

#### 6. 급성 ST 분절상승 심근경색증(STEMI)의 치료(정맥일시(bolus)주사 후 피하주사)

- 1) 급성 STEMI 환자에게 이 약으로서 30 mg을 먼저 정맥일시(bolus) 주사한 후 15분 이내에 체중 kg당 1 mg을 피하주사 하며, 이후 매 12시간마다 체중 kg당 1 mg의 용량으로 피하주사 한다. 이 때 처음 두 번의 피하주사시 최대 투여 용량은 각각 100 mg이다. 중증의 신장장애 환자(크레아티닌청소율 < 30 mL/min)의 경우, 이 약 30 mg을 먼저 정맥일시(bolus) 주사한 후 15분 이내에 체중 kg당 1 mg을 피하주사 하며, 이후 1일 1회 체중 kg당 1 mg의 용량으로 피하주사 한다. 이 때 처음 피하주사 시 최대 투여 용량은 100 mg이다.
- 2) 혈전용해제(fibrin-specific 또는 non-fibrin specific)와 병용하여 투여할 경우 이 약은 혈전용해 치료를 시작하기 15분 전부터 시작 후 30분 사이에 투여해야 한다. 치료 권장기간은 8일 또는 입원기간이 8일 이내라면 환자가 퇴원할 때까지이다.
- 3) 병용 투여 : 다른 지시사항이 없는 이상 증상이 나타난 후 가능한 한 빨리 아스피린을 투여하여야 하며, 적어도 30일 동안 아스피린을 75 mg에서 325 mg의 용량으로 1일 1회 투여하여야 한다.
- 4) 경피적 관상동맥중재술을 받는 환자 : 풍선확장술을 시술하기 전 8시간 이내에 에녹사파린을 피하주사로 투여 받은 환자의 경우에는 더 이상의 추가 투여는 필요하지 않다. 만약 마지막 이 약 피하주사 후 8시간이 경과하였을 경우 체중 kg당 0.3 mg을 정맥일시(bolus) 주사한다. 투여용량의 정확도를 향상시키기 위하여 약물을 3 mg/mL로 희석하는 것이 권장된다. 3 mg/mL 용액을 얻기 위해서는, 60 mg/0.6 mL 이 약의 프리필드 실린지를 이용하여 50 mL infusion bag을 이용할 것이 권장된다(즉 생리식염주사액 또는 5% 포도당 수용액을 이용). 주사기로 infusion bag에서 30 mL를 뽑아서 용액을 버린다. 60 mg/0.6 mL 이 약 전량을 20 mL가 남아있는 bag에 주입한다. 내용물을 부드럽게 섞고, 희석된 용액에서 필요한 용량을 주사기로 뽑아 정맥선으로 주입한다. 주입될 용량은 공식을 이용하여(희석 후 주입될 용량 = 환자체중 (kg) × 0.1) 계산한다. 희석은 투여직전에 실시한다.
- 5) 고령자 : 75세 이상의 급성 STEMI 환자의 경우 초회 정맥일시 (bolus) 주사 없이, 12시간 간격으로 체중 kg당 0.75 mg을 투여한다. 이 때 처음 두 번의 피하주사 시 최대 투여 용량은 각각 75 mg이다. 중증의 신장장애 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min)의 경우, 1일 1회 체중 kg당 1 mg의 용량으로 피하주사 한다. 이 때 처음 피하주사 시 최대 투여 용량은 100 mg이다.

#### 피하 주사 방법

이 약은 피하조직으로 투여되어야 하며, 환자가 누운 상태에서 투여하는 것이 바람직하다. 투여는 복벽의 전측면 또는 후측면의 피하조직에 좌우측을 번갈아가면서 주사한다. 주사는 주사하는 사람의 엄지와 검지로 잡히는 피부 주름대로 주사바늘이 수직이 되게 하여 바늘 전체가 다 들어가도록 주사하며 이 피부 주름은 주사하는 동안 계속 유지되어야 한다.

## 정맥일시(bolus)주사 방법

이 약은 정맥선을 통해 주입되어야 하며, 다른 약물과 혼합되거나 같이 투여되어서는 안 된다. 이 약이 다른 약물과 혼합되는 것을 막기 위해 이 약 정맥 일시(bolus) 주사 전이나 후에 충분한 양의 생리식염주사액이나 포도당 용액으로 수액라인이 세척되어야 한다. 이 약은 생리식염 주사액 또는 5 % 포도당 주사액으로 안전하게 투여될 수 있다.

## [사용상 주의사항]

### 1. 경고

1) 저분자량 헤파린은 제조공정, 분자량, anti-Xa활성, 단위, 용량 등이 서로 다르므로 호환하여 사용하지해서는 안 된다.

2) 척수 및 경막외 마취시에 이 약을 병용함으로써 장기적이거나 영구적인 신경마비를 일으키는 척수강내 혈종이 드물게 생긴다는 보고가 있다. 이러한 위험성은 고용량 투여시, 수술후 경막외 카테터를 사용할 때, 지혈에 영향을 미치는 약물(비스테로이드소염진통제(NSAID), 혈소판 억제인자, 항응고제)과 병용투여시 더 커진다. 외상 또는 반복된 경막외 또는 척수천자에 의해, 또는 척추 수술이나 척추 기형의 이력이 있는 환자에서 그 위험성이 증가된다.

이 약과 척수 및 경막외 마취를 병용하였을 때 나타날 수 있는 출혈의 위험성을 감소시키기 위하여, 이 약의 약동학적 프로파일이 고려되어야 한다. 카테터의 삽입 및 제거는 이 약의 항응고 효과가 적을 때 시술하는 것이 적당하다. 그러나 개별 환자에서 항응고 효과가 충분히 낮아지기까지 걸리는 정확한 시간은 알려져 있지 않다.

카테터의 삽입 및 제거는 이 약 저용량(20mg 1일 1회, 40mg 1일 1회)을 투여한 경우에는 최소한 12시간 경과 후에, 이 약 고용량(kg 당 0.75mg 1일 2회, kg 당 1mg 1일 2회)을 투여한 경우에는 최소한 24시간 경과 후에 시술되어야 한다. 이 시기는 Anti-Xa 수치가 아직 검출 가능한 시기이며, 카테터 삽입 및 제거 시술을 지연시킴으로써 척수강내 혈종 방지를 보증할 수 있는 것은 아니다. 이 약을 kg 당 0.75mg 1일 2회 또는 kg 당 1mg 1일 2회 투여받은 환자의 경우, 이러한 1일 2회 용법에서 두 번째 투여를 받아서는 안 된다. 이는 카테터 삽입이나 제거까지의 휴지기를 길게 확보하기 위해서이다. 마찬가지로, 카테터를 제거한 후에 언제 이 약의 투여를 재개할지의 특정한 시간에 대해 권고할 수는 없으나, 그 과정과 환자의 위험 요인의 측면에서 혈전의 위험과 출혈의 위험 두 가지를 모두 고려한 이익-위험 평가에 근거하여, 적어도 4시간 이내에는 투여하지 않는 것을 고려해야 한다. 크레아티닌 청소율 30mL/min 미만인 환자들은 이 약의 배설이 더 지연되기 때문에 추가적인 고려가 필수적으로 요구된다. 즉, 카테터 제거의 시기를 두 배로 늦추어서, 이 약 저용량을 투여한 경우에는 적어도 24시간 후에, 이 약 고용량을 투여한 경우에는 적어도 48시간 후에 제거하는 것을 고려해야 한다.

척수 및 경막 외 마취 또는 요추 천자에 전후하여 항응고제를 투여하는 경우, 의사는 환자의 중심부 요통과 같은 신경계 손상, 감각 및 운동 결손(하지의 저림 또는 허약), 배변 및/또는 방광 장애 등의 증상이나 징후가 나타나는지 주의하여 자주 모니터링해야 하며, 환자 또한 이러한 증상이나 징후가 나타나면 즉시 의사에게 알려야 한다. 또한 척수혈종이 의심되는 경우, 신속하게 진단하고 척수감압술 등의 치료를 시작해야 한다.

3) 100일 보다 이전에 헤파린 기인성 혈소판 감소증(HIT)의 병력이 있으면서 혈중 항체는 없는 환자에서 이 약을 사용하는 경우에는 각별한 주의를 요한다. 이익-위험 평가를 충분히 수행하고 비-헤파린 치료 대안을 고려한 후 이 약의 사용에 대한 결정을 내려야 한다.

헤파린 투여에 의해 혈소판 감소증이 나타날 경우, 저분자량 헤파린으로 대체한다. 저분자량 헤파린으로 대체한 경우 적어도 1일 1회 혈소판 수를 측정해야 하며 치료는 가능한 빨리 중단해야 한다. 사실 저분자량 헤파린으로 대체투여 하더라도 초기 혈소판 감소증은 계속적으로 나타난다는 보고가 있다.

- 4) 불안정 협심증과 비Q파 심근 경색증(NQMI)환자 및 급성 ST 분절상승 심근경색증(STEMI)에 대한 경피적 관상동맥 중재술 동안 출혈 위험을 최소화하기 위하여, 이 약의 투여간격을 엄격하게 지켜야 한다. 경피적 관상동맥 중재술 후 혈관 천공 부위를 지혈하는 것이 중요하다. 만약 압박 기구를 이용한다면 유도관을 즉시 제거하여도 된다. 만약 수작업으로 압박을 한다면 마지막 피하/정맥 주사 6시간 후 유도관을 제거해야 한다. 만약 이 약의 투여가 지속된다면 유도관을 제거하고 6 ~ 8시간 경과 후에 이 약을 재투여 해야 한다. 시술 부위에 출혈 또는 혈종 생성의 징후가 있는지 관찰해야 한다.
- 5) 인공 심장 판막 환자 : 인공 심장 판막을 가지고 있는 환자에서 혈전색전증 예방을 위해 이 약의 투여에 대한 적절한 안전성유효성 평가가 이루어지지 않았으므로, 이런 목적으로의 투여는 권장되지 않는다.
- 6) 정맥 혈전색전증 예방을 위해 투여하는 경우 이 약은 출혈시간이나 전반적인 혈액 응고 검사에 유의한 영향을 미치지 않았다. 그러나 고용량에서는 aPTT(activated partial thromboplastine time), ACT (activated clotting time)를 증가시킬 수 있다. aPTT, ACT 증가와 이 약의 항혈전 효과는 직선적으로 비례하지 않으므로 이러한 검사로 이 약의 활성을 평가하는 것은 바람직하지 않다.
- 7) 다음과 같은 경우에 있어 심한 출혈이 보고되었다.
  - (1) 고령자
  - (2) 신장애 환자
  - (3) 열흘이상 지속적으로 처치한 경우
  - (4) 허가되지 않은 치료방법
  - (5) 몸무게가 40 kg 미만인 환자
  - (6) 출혈 위험을 증가시키는 약제와 병용투여 하는 경우('약물 상호작용'항 참조)이 약물의 축적을 측정하는데 있어서 각 개인의 anti-Xa활성 측정이 유용하다.

2. 다음 환자(경우)에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 헤파린, 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린 유도체에 과민반응이 있는 환자
- 2) 지혈 이상으로 인해 활동성 대출혈 상태에 있거나 출혈 경향이 증가된 환자(최근 출혈성 뇌졸중의 병력이 있는 환자 포함)
- 3) 100일 이내에 헤파린 기인성 혈소판 감소증의 병력이 있는 환자
- 4) 이 약에 대한 항혈소판 항체가 양성반응으로 확인된 혈소판 감소증 환자
- 5) 출혈하기 쉬운 조직 병소가 있는 환자
- 6) 급성 세균성 심내막염 환자
- 7) 뇌출혈 환자(치료 용량으로 투여하는 경우)
- 8) 활동성 소화성궤양 환자
- 9) 예정된 수술의 국소마취시

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 지혈부전 환자
- 2) 소화성 궤양 또는 출혈하기 쉬운 조직 병소를 지닌 병력이 있는 환자

- 3) 최근 위장관 궤양 및 출혈의 병력이 있는 환자
- 4) 최근 허혈 뇌졸중의 병력이 있는 환자, 의식 장애를 동반하거나 동반하지 않는 급성 단계로 확장된 허혈 뇌졸중 환자(뇌졸중 원인이 색전성일 경우 72시간의 시간 간격을 두어야 한다.)
- 5) 조절되지 않는 중증 고혈압 환자
- 6) 당뇨병성 망막병증 환자
- 7) 뇌 또는 척수 수술 후 회복기에 있는 환자
- 8) 최근 안과 수술을 한 환자
- 9) 맥락막의 혈관질환 환자
- 10) 지혈에 영향을 미치는 다른 약물을 병용하는 환자
- 11) 간부전 환자
- 12) 신장애 환자 : 신장애 환자에서는 이 약에 대한 노출이 증가하므로 출혈의 위험이 증가될 수 있다. 중증(크레아티닌 청소율<30ml/min) 신장애 환자의 경우 이 약에 대한 노출이 유의적으로 증가하므로, 이 약의 용량을 조절해야 한다. 중등도(크레아티닌청소율 30 ~ 50 mL/min) 및 경증(크레아티닌청소율 50 ~ 80 mL/min) 신장애 환자의 경우 용량 조절은 필요 없지만, 주의깊은 임상 모니터링이 요구된다.
- 13) 고령자('고령자에 대한 투여'항 참조)
- 14) 인공 심장 판막 환자 : 인공 심장 판막을 가진 환자에서 혈전색전증 예방을 위한 이 약의 투여에 대해 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 혈전색전증의 예방을 위해 이 약을 투여한 인공 심장 판막 환자에서 심장 판막 혈전증의 별도의 사례가 보고된 바 있다. 기저질환이나 불충분한 임상 자료 등의 혼란요인들 때문에 이러한 사례들을 평가하는 데에 한계가 있다. 이 중에는 혈전증으로 인해 산모와 태아가 사망하게 된 사례도 있었다. 인공 심장 판막을 가진 임부는 혈전색전증의 고위험군에 속할 수 있다.
- 15) 급성 감염성 심내막염 환자(치료 용량으로 투여하는 경우)
- 16) 뇌내출혈 후 24시간 이내 환자(예방용량으로 투여할 경우)
- 17) 비만인 환자들에서 혈전색전증의 위험은 더 높다. BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>의 비만 환자들에서 이 약을 예방용량으로 투여하는 경우의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로, 이러한 환자들에게 투여할 때에는 혈전색전증의 증후를 주의 깊게 관찰해야 한다.

#### 4. 이상반응

- 1) 혈액계
  - (1) 출혈 : 다른 항응고제와 마찬가지로 출혈하기 쉬운 조직병소가 있거나 침습성 시술을 한 경우 또는 지혈에 영향을 미치는 다른 약물을 투여하고 있는 경우에 출혈이 나타날 수 있다. 후복막 출혈, 두개내 출혈과 같은 대출혈 또한 보고된 바 있는데, 이중 몇몇의 경우는 치명적이었다.
  - (2) 혈소판감소증 : 투여초기에 일시적이며 가벼운 무증상성 혈소판 감소증이 나타날 수 있다. 혈소판 수가 100,000/mm<sup>3</sup> 미만으로 감소한 경우 또는 투여초기의 30 ~ 50 % 정도로 급격히 감소한 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 다른 치료방법으로 전환해야 한다.
- 2) 국소반응 : 피하주사부위에서 통증, 혈종, 반상출혈, 가벼운 국소자극이 나타날 수 있다. 드물게 주사부위에서 염증성의 작은 결절이 관찰되기도 하지만 투여를 중단할 필요는 없다.  
드물게 헤파린 및 저분자량 헤파린 투여시 보통 주사부위에서 피부괴사가 보고된 바 있다. 주로 이러한 증상이 나타나기 전에 통증과 침윤을 동반한 자반, 홍반 등이 나타나므로 이러한 경우 이 약 투여를 중지해야 한다.
- 3) 피부 및 피하조직 질환 : 두드러기, 가려움, 홍반이 자주 나타날 수 있다. 수포성 피부염이 드물게 나타날 수 있다.
- 4) 과민반응 : 드물게 아나필락시/아나필락시모양 반응을 포함한 피부(수포성 발진) 및 전신 알레르기

반응이 나타날 수 있으며, 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.

과민반응으로 매우 드물게 피부 혈관염이 나타날 수도 있다.

5) 간장 : 무증상이며, 가역적인 AST, ALT치의 증가가 나타날 수 있으며, 빌리루빈 상승을 나타내기도 한다.

6) 소화기계 : 설사, 구역이 나타날 수 있다.

7) 기타

(1) 무증상이며 가역적으로 혈소판 수가 증가하는 경우가 보고된 바 있다.

(2) 발열, 혼돈, 부종, 말초부종이 나타날 수 있다.

(3) 헤파린 및 저분자량 헤파린 투여시 고칼륨혈증이 보고된 바 있다.

(4) 장기간 치료시 골다공증 위험을 배제시킬 수 없다.

(5) 이 약과의 인과관계는 확인되지 않았으나 심방세동, 심부전, 폐부종, 폐렴이 보고된 바 있다.

8) 국내에서 6년 동안 1,532명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 추가로 나타난 이상반응

(1) 혈액계 : 비출혈, 빈혈, 위장관 출혈, 혈뇨

(2) 이 약과의 인과관계는 확인되지 않았으나 호흡부전, 심근경색증이 보고된 바 있다.

9) 외국 시판 후 조사 결과 : 다음 이상반응들은 이 약의 시판 후 사용으로부터 확인되었다. 자발적 보고를 통해 확인된 이상반응들이므로 빈도는 “빈도 불명” 이다(즉, 이용가능한 자료들로부터 추정할수 없음.).

(1) 면역계 : 쇼크를 포함한 아나필락시스/아나필락시모양 반응

(2) 신경계 : 두통

(3) 혈관계 : 척수 및 경막외 마취시 또는 척수천자시에 이 약을 병용함으로써 척수혈종(또는 경막외 혈종)이 보고된 사례가 있다. 이는 장기적이거나 영구적인 신경 마비 등 정도의 차이는 있으나 신경계 손상을 일으켰다.

(4) 혈액과 림프계 : 출혈성 빈혈, 호산구증가증

혈전증을 동반한 면역-알레르기성 혈소판 감소증이 보고된 바 있다. 일부는 장기(organ) 경색이나 하지허혈증의 합병증을 동반할 수 있다.

(5) 피부와 피하 조직 : 대개 투여 부위에서 발생하는 피하 혈관염, 피부 괴사(이들 증상에서 자반증이나 침윤성 통증성 홍반판이 먼저 나타남.). 이 때 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

(6) 투여 부위 결절(염증성 결절이며, 에녹사파린의 포낭은 아님.). 이는 며칠 후 사라지므로, 이 약의 투여를 중단해서는 안된다.

## 5. 일반적 주의

1) 이 약은 근육내로 주사해서는 안된다.

2) 다른 항응고제와 마찬가지로 어느 부위에서든 출혈이 나타날 수 있다. 출혈이 나타나면 출혈원을 조사하고 적절히 치료해야 한다.

3) 체중에 따라 용량조절을 하지 않는 예방용량을 투여하는 경우 저체중 환자(45 kg 미만의 여자, 57 kg 미만의 남자)에서 이 약의 노출 증가가 관찰되었다. 따라서, 주의깊은 임상 모니터링이 필요하다.

4) 다음과 같이 혈전증 발병을 보이는 환자의 경우는 저분자량 헤파린을 이용해 치료를 실시하기 전에 항체매개성 헤파린 기인성 혈소판 감소증(HIT)의 위험을 고려해야 한다.

(1) 치료 받고 있는 환자의 혈전증 악화

(2) 정맥염 환자

(3) 폐색전증 환자

(4) 하지의 급성 허혈증 환자

(5) 심근경색증 또는 허혈성뇌졸중 환자

이는 주로 이 약 투여 후 5일에서 21일 사이에 발생한다. 따라서 이 약의 투여전과 투여중에 정기적(보통 1주일에 2회, 장기 투여시 첫 번째 달에는 1주일에 2회, 그 다음부터는 1주일에 1회)으로 혈소판 수를 측정하는 것이 권장된다.

- 5) 권고 치료 계획을 반드시 지켜야 한다(투여 용량 및 치료 지속 기간). 그렇지 않은 경우 출혈 이상이 관찰될 수 있으며, 특히 위험환자(고령자, 신기능부전 환자)의 경우에서 관찰 될 수 있다.

## 6. 상호작용

- 1) 다음의 약물은 출혈위험을 증가시킬 수 있으므로 이 약과 병용하지 않는 것이 바람직하다. 병용투여가 지시된 경우, 임상 및 검사결과를 주의깊게 모니터링한다.

- (1) 살리실산 제제(전신흡수경로), 아세틸살리실산, 케토롤락을 포함한 비스테로이드소염진통제(십이지장 점막의 손상 및 혈소판 기능억제 유발)
- (2) 텍스트란, 티클로피딘, 클로피도그렐
- (3) 전신투여의 글루코코르티코이드
- (4) 혈전 용해제, 항응고제
- (5) Glycoprotein IIb/IIIa 길항제(압식시막, 엡티피바티드, 티로피반 등)를 포함한 항혈소판제제
- (6) 베라프로스트, 일로프로스트

- 2) 다음과 같은 약물은 고칼륨혈증 발생을 촉진시킬 수 있다.

- (1) 칼륨염, 칼륨보존성 이뇨제
- (2) ACE억제제, 안지오텐신 II 수용체억제제
- (3) 비스테로이드소염진통제
- (4) 헤파린(저분자량 또는 비분할)
- (5) 시클로스포린, 타크로리무스
- (6) 트리메토프림

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부에 대한 투여

- (1) 동물실험 결과, 기형발생 및 태아독성의 증거는 없었다. 임신한 랫트에서 이 약은 소량만이 태반을 통과하였다. 사람에서 이 약이 임신2기 때 태반을 통과한다는 증거는 없다. 또한 임신1기와 3기 때에 대한 정보는 없다. 임부에 대한 적절한 시험이 없고 동물실험 결과가 사람에서 항상 일치되지는 않으므로, 임신 중에는 의사가 확실하게 필요하다고 인정하는 경우에만 이 약을 투여한다.
- (2) 인공 심장 판막을 부착한 임부에게 혈전 예방을 목적으로 이 약을 사용하는 것에 대하여 적절하게 연구된 바 없다. 임상시험에서 혈전색전증의 위험을 감소시키기 위해 이 약(체중 kg 당 1 mg, 1일 2회)을 투여한 경우, 인공 심장 판막을 부착한 임부 8명 중 2명에서 혈전이 생성되어 판막을 막았고, 결국 태아와 임부가 사망하였다. 시판 후 조사에서 혈전 예방을 위해 이 약을 투여한 인공 심장 판막 부착 임부에게 판막 혈전증이 발생한 예가 있었다. 인공 심장 판막을 부착한 임부에게서 혈전색전증의 위험이 더 높았다.
- (3) 임신 중 이 약을 투여 받은 여성이 출산한 유아에서 뇌 이상, 사지 이상, 요도밀 열림증, 말초혈관 기형, 섬유형성 이상, 심장기형의 선천적 기형의 보고가 있었다. 약과의 인과관계가 확립되지 않았고, 그 발생률도 일반 환자군에서보다 높지는 않았다.

### 2) 수유부에 대한 투여

랫트의 경우, 유즙에 함유된 이 약 또는 이 약 대사물의 농도는 매우 낮았다. 그러나 이 약의 투여 중에는 수유를 하지 않는 것이 바람직하다.



## 8. 소아에 대한 투여

안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 저분자량 헤파린을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

## 9. 고령자에 대한 투여

1) 고령자에게 투여하는 경우 이 약의 예방용량은 출혈경향을 증가시키지 않는다. 그러나 특히 80세 이상의 고령자의 경우에는, 이 약의 치료용량이 출혈과 관련된 합병증의 위험을 증가시킬 수 있으므로 주의깊은 임상 모니터링이 요구된다.

2) 75세 이상의 환자에서 저분자량 헤파린 처치 시작 전에 신기능 측정이 필수적이다.

크레아티닌청소율 =  $(140 - \text{나이}) \times \text{체중} / (0.814 \times \text{혈중 크레아티닌})$   
(Cockcroft's식)

체중 kg, 혈중 크레아티닌  $\mu\text{mol/L}$ ,

여자의 경우 0.814 → 0.85

심한 신장애 환자에서는 이 약의 4000 anti-Xa IU/0.4 mL 용량 사용이 권장되지 않는다.

3) 40 kg 이하의 80세 이상의 노인에게 대한 동용량의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로, 이러한 환자에게는 가급적 투여하지 않는다(크레아티닌청소율 < 30 mL/min).

## 10. 과량투여시 처치

1) 이 약이 다량 경구로 투여되었다 해도 위장관에서의 흡수율이 매우 낮으므로 심각한 결과가 초래되지는 않는다.

2) 이 약을 정맥주사 또는 피하주사로 과량 투여하게 되면 항응고 작용에 의해 출혈성 합병증이 생길 수 있다. 이때는 프로타민(황산염 또는 염산염)을 천천히 정맥주사하여 충분히 중화시킬 수 있다. 이 약을 투여하고 경과된 시간에 따라 프로타민의 용량을 조절한다. 8시간 미만인 경우 프로타민의 용량은 이 약의 투여량과 같아야 한다(이 약 1 mg에 의해 나타나는 항 IIa 활성을 중화하기 위한 프로타민의 용량은 1 mg 또는 100 항헤파린 단위이다.). 만약 8시간이 지났거나, 두번째 중화가 필요한 경우 이 약 1 mg당 0.5 mg의 프로타민을 투여한다. 이 약을 투여한지 12시간 이상 경과했다면, 프로타민을 투여할 필요가 없다. 이와 같은 프로타민의 투여 또는 그 이상의 프로타민 투여로도 항 Xa 활성은 완전히 중화되지 않아(최대 60 %) 항트롬빈 활성이 유지될 수 있기 때문에 프로타민이 과량 투여되지 않도록 주의한다.

## 11. 적용상의 주의

1) 주사기(prefilled syringe)는 그대로 사용할 수 있다.

2) 이 약 투여시 다른 약물과 혼합하지 않는다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 25 °C 이하에서 보관한다(얼리지 않는다.).

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

**포장단위:** 20mg/0.2ml, 40mg/0.4ml, 60mg/0.6ml, 80mg/0.8ml×2 프리필드 실린지 /1 박스

**저장방법:** 밀봉용기, 1~25°C 보관

**사용기한:** 외부포장참조

제 조 자: Sanofi Winthrop Industrie, France

제조의뢰자: Sanofi-Aventis France, France

수입·판매자: (주)사노피-아벤티스 코리아 서울시 서초구 반포대로 235 (반포동) / 대표전화:  
(02)2136-9000

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 병원/약국을 통하여 교환하여 드립니다.

문안개정년월일: 2017. 12. 18.