

아서틸® 플러스 아르기닌정 5mg / 1.25mg

페린도프릴아르기닌 / 인다파미드

ACERTIL® PLUS ARGININE 5mg / 1.25mg

perindopril arginine/indapamide

[원료약품 및 그 분량]

1 정(93mg) 중
주성분: 페린도프릴아르기닌(별규) 5mg
인다파미드(유럽약전) 1.25mg

[성상]

흰색의 장방형 필름코팅정

[효능·효과]

단독요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태고혈압

[용법·용량]

- 성인: 이 약을 투여하기 전 페린도프릴 또는 인다파미드 단독으로 용량을 조절할 것이 권장되며, 개개의 성분으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에 한하여 1일 1회 페린도프릴아르기닌 5mg/인다파미드 1.25mg을 아침 식사전에 경구투여한다.
- 신장에 환자: 이 약은 중증 신장에 환자(크레아티닌 청소 < 30mL/분)에서는 금기이다. 중증도의 신장에 환자(크레아티닌청소율 30 ~ 60 mL/min)는 각 성분에 대한 적절한 용량으로 치료를 시작한다. 크레아티닌청소율이 60 mL/min 이상인 경우에는 용량조절이 필요치 않으나, 크레아티닌 및 칼륨 농도에 대한 지속적인 모니터링이 필요하다.
- 간장에 환자: 이 약은 중증 간장에 환자에서는 금기이다. 중증도의 간장에 환자는 용량조절이 필요하지 않다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 임부에 투여 시 ACE억제제는 태아에 손상 및 사망을 초래할 수 있다. 임신이 확인되면 가능한 한 빨리 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

2) 페린도프릴

(1) 면역결핍 환자에서 호중구감소증/무과립구증의 위험 ACE억제제를 투여받은 환자에서 호중구감소증/무과립구증, 혈소판감소증 및 빈혈이 보고되었다. 신기능이 정상이며 다른 합병증 요인이 없는 환자에서 드물게 호중성백혈구감소증이 나타난다. 페린도프릴은 특히 이미 신부전이 있는 경우, 골라겐 혈관 질환, 면역억제제 치료, 알로푸리놀 또는 프로카인아미드 투여, 또는 이러한 복합적 인자가 결합된 환자에서 각별히 주의하여 사용해야 한다. 이러한 환자 중 일부는 중증 감염으로 진행되었으며 소수에서 집중항생제치료에 반응하지 않았다. 이와 같은 환자에게 페린도프릴을 투여하는 경우 정기적으로 백혈구수의 모니터링이 권장되며 환자에게 감염의 징후(예, 인후통, 발열)를 보고하도록 교육해야 한다.

(2) 혈관부종

페린도프릴과 같은 ACE억제제를 투여받은 환자에서 얼굴, 사지, 입술, 혀, 성문 및 후두의 혈관신경성 부종이 드물게 보고되었다. 이러한 경우, 투여를 즉시 중단하고 환자의 부종이 사라질 때까지 관찰해야 한다. 증상이 얼굴과 입술에 국한된 경우에는 일반적으로 특별한 치료 없이 증상이 사라지지만, 증상의 완화를 위

해 항히스타민제를 투여할 수 있다.

후두부종을 동반한 혈관신경성 부종은 치명적일 수 있다. 혀, 성문 또는 후두에 발생할 경우, 기도폐색을 일으킬 수 있으므로 에피네프린 1:1000(0.3 ~ 0.5 mL) 피하주사를 포함하는 적절한 처치 및/또는 기도확보를 위한 수단이 즉시 행해져야 한다.

ACE억제제를 투여 중인 혹은 환자에서 비-흑인 환자를 보다 더 높은 혈관신경성 부종을 나타냄이 보고되었다. ACE억제제 투여와 무관한 혈관부종에 대한 과거 병력이 있는 환자는 ACE억제제 투여에 의한 혈관부종의 위험이 증가된다.

ACE억제제를 투여한 환자에서 장관의 혈관부종이 드물게 보고되었다. 이런 환자는 복통(구역이나 구토를 동반하거나 그렇지 않은)을 호소하며 일부는 이전에 안면혈관부종이 없었으며 C-1 에스테라제 수치가 정상이었다. 혈관부종은 복부의 CT촬영, 초음파 또는 수술 중에 진단되었으며, ACE억제제 투여를 중단할 때 증상이 사라졌다. 장관의 혈관부종은 복통이 나타난 ACE억제제 환자의 감별진단에 포함되어야 한다.

(3) 탈감작 치료 중 아나필락시스 반응

벌, 말벌의 벌목독(hymenoptera venom) 탈감작 치료 중 ACE억제제를 투여 받은 환자에서 드물게 지속적이고 생명을 위협하는 아나필락시스모양 반응이 보고되었다. 탈감작 치료를 받는 일례르기 환자는 ACE억제제 치료는 주의하여 시작해야 하며 독 면역요법을 받는 환자에 이 약을 투여해서는 안 된다. 그러나 ACE억제제 치료 및 탈감작 치료가 모두 필요한 환자인 경우 치료 시작 전 최소 24시간 이상 ACE억제제 투여를 일시적으로 중단함으로써 이러한 것을 예방할 수 있다.

(4) 투석막에 노출된 환자에서의 아나필락시스 반응 고속멤브레인(예, AN69) 투석 또는 텍스트란황산염 흡착에 의한 LDL 분리반출법을 받는 투석 환자에 ACE억제제 투여시 지속적이고 생명을 위협하는 아나필락시스 반응이 보고된 적이 있으므로, 고속멤브레인 투석 또는 텍스트란황산염 흡착에 의한 LDL 분리반출법을 받고 있는 환자에 ACE억제제를 투여해서는 안 된다. 그러나 ACE억제제 치료 및 LDL 분리반출법이 모두 필요한 환자인 경우 치료 시작 전 최소 24시간 이상 ACE억제제 투여를 일시적으로 중단함으로써 이러한 것을 예방할 수 있다.

3) 인다파미드

(1) 간기능이 손상된 경우, 티아지드계 이뇨제 및 티아지드 관련 이뇨제는 간성 뇌병증을 유발할 수 있다. 이러한 증상이 발생하면 즉시 이뇨제 투여를 중단해야 한다.

(2) 광민감반응

티아지드계 이뇨제 및 티아지드 관련 이뇨제 투여 시 광과민성 반응이 보고되었다. 이러한 증상이 발생하면 이뇨제 투여를 중단할 것이 권장된다. 이뇨제를 다시 투여하는 것이 필요하다면, 햇빛 또는 인공 UVA에 노출 부위를 보호하는 것이 권장된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 페린도프릴

(1) 페린도프릴 또는 다른 ACE억제제에 과민반응 환자

- (2) ACE억제제를 포함한 약물로 인한 혈관부종 혹은 유전성, 후천성 또는 특발 혈관부종이 있거나 그 병력이 있는 환자(심각한 호흡곤란을 수반하는 혈관부종이 나타날 수 있다.)
- (3) 아크릴로니트릴설폰산나트륨을 이용한 혈액투석을 시행중인 환자(아나필락시스 증상이 나타나는 경우가 있다.)
- (4) 덱스트란 황산 셀룰로오스(LDL 성분채집술), 트립토판 폴리비닐알코올(면역흡착치료법), 혹은 폴리에틸렌 테레프탈레이트(혈구세포 제거용 정화기) 걸름을 사용한 흡착기로 혈액 성분 채집술을 시행중에 있는 환자(이 약의 대사 방해작용으로 혈중 농도가 증가하여 쇼크가 나타날 수 있다.)
- (5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- (6) 소아 및 청소년(18세 미만)
- (7) 양측성 신동맥 협착증 환자 혹은 한쪽 신장에서 신동맥 협착증이 있는 환자
- (8) 고칼륨혈증 환자
- (9) 대동맥판협착증, 승모판협착증 또는 폐쇄성 박출장애 환자
- (10) 원발고알도스테론증 환자
- (11) 신장이식후 환자
- (12) 일반적으로 다음에 해당하는 경우에는 이 약을 투여하지 않는다. 칼륨보존이뇨제, 칼륨염, 리튬과 의 병용투여(6. 상호작용 항 참조)
- (13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- (14) 레닌억제제(알리스키렌)를 복용 중인 당뇨병이나 중등도-중증의 신장애환자($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)(6. 상호작용 항 참조)
- (15) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)를 복용중인 당뇨병성 신증 환자(6. 상호작용 항 참조)

2) 인다파미드

- (1) 티아지드계 이뇨제 또는 그 유사화합물(클로르탈리돈 등의 설폰아미드 유도체)에 과민반응 병력 환자
- (2) 중증 신장애 환자(크레아티닌청소율 $< 30 \text{ mL/min}$)
- (3) 무뇨 환자
- (4) 급성신부전 환자
- (5) 체액중에 칼륨 및 나트륨이 현저히 감소된 환자
- (6) 최근 뇌혈관손상 환자
- (7) 간성 뇌병증
- (8) 중증 간장애 환자
- (9) 저칼륨혈증
- (10) 일반적으로 이 약과 torsade de pointes를 일으키는 비-항부정맥 약물과 병용투여하지 않는다(6. 상호작용 항 참조).

3) 이 약(복합제)

- (1) 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- (2) 다음 환자에 대한 충분한 치료 경험이 없으므로 이 약을 투여해서는 안 된다.
 - ① 투석 환자
 - ② 치료하지 않은 심기능대상부전 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 페린도프릴
 - (1) 중증의 신장애 환자(활성 대사물의 혈중 농도가 상승하여, 과도한 혈압강하가 일어날 우려가 있으므로 크레아티닌청소율이 60 mL/min 이하인 경우에는 투여량을 줄이거나 투여 간격을 길게 하는 등 신중히 투여한다.)
 - (2) 다음 환자에는 조회투여로 일시적으로 급격한 혈압강하가 나타날 수 있으므로 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 천천히 해야한다.

- ① 중증의 고혈압 환자
- ② 혈액 투석중인 환자
- ③ 체액 혹은 나트륨 고갈 환자(혈관이완제 혹은 이뇨제를 투여 받고 있는 환자(특히 최근에 이뇨제를 투여받기 시작한 환자), 구토, 설사 환자 등)
- ④ 염제한 식이요법 중인 환자
- ⑤ 중증의 심부전 환자
- (3) 고령자
- (4) 허혈심질환 혹은 뇌혈관질환 환자(과도한 혈압강하에 의해 심근경색 또는 뇌혈류 저하가 환자의 상태를 악화시킬 수 있다.)
- (5) 간부전 환자
- (6) 비대 심근병 환자
- (7) 레닌-안지오텐신계(RAS)의 이중차단: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 또는 레닌억제제(알리스키렌)의 병용 사용은 저혈압, 고칼륨혈증의 위험을 증가시키고 신기능을 저하(급성신부전증 포함)시킬 수 있어 레닌-안지오텐신계(RAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다. 만약 이중차단 치료가 필요할 경우 반드시 전문의의 감독 아래 신기능, 전해질, 혈압의 모니터링이 수반되어야 한다(6. 상호작용항 참조).

2) 인다파미드

- (1) 진행된 간경화증 환자(간성호수를 유발할 수 있다.)
- (2) 심질환이 있는 고령자, 중증의 관상동맥경화증, 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨작용이 나타날 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)
- (3) 간질환·간장애 환자
- (4) 본인 또는 양친, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자
- (5) 설사, 구토 환자
- (6) 고칼륨혈증, 부갑상선기능항진증 환자
- (7) 디기탈리스제제, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬을 투여 받고 있는 환자
- (8) 염제한요법 환자
- (9) 교감신경 절제 후 환자(혈압강하작용이 증강된다.)
- (10) 고요산혈증 환자

4. 이상반응

페린도프릴은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하며 인다파미드에 의한 칼륨 소실을 감소시키는 경향이 있다. 이 약으로 치료받은 환자의 4%가 저칼륨혈증을 경험하였다(칼륨 농도 $< 3.4 \text{ mmol/L}$). 이 약의 투여중 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 빈도에 따라 다음과 같이 분류하였다. 매우 자주($\geq 1/10$); 자주($\geq 1/100$, $< 1/10$); 때때로($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 드물게($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); 매우 드물게($< 1/10000$); 빈도불명(활용한 정보로부터 추산 불가.)

1) 소화기계

- 자주: 변비, 구갈, 구역, 상복부 통증, 식욕부진, 구토, 복통, 이상미각, 소화불량, 설사
- 매우 드물게: 체장염

2) 호흡기계

- 자주: 호흡곤란, ACE억제제 투여에 의한 마른기침이 보고되었다. 이런 기침은 지속적이며 이 약이 투여를 중단하면 사라지는 것이 특징이다. 이러한 증상의 발현에 대한 치료학적 원인(iatrogenic aetiology)이 고려되어야 한다.
- 때때로: 기관지연축
- 매우 드물게: 호산구성 폐렴, 비염

3) 심혈관계

- 자주: 기립성 또는 기립성이 아닌 저혈압(5.일반적 주의 항 참조)
- 매우 드물게: 고위험군 환자에서 과도한 저혈압에 수반될 수 있는 서맥을 포함한 부정맥, 심실성 빈맥, 심방세동, 협심증 및 심근경색
- 빈도불명: Torsade de pointes(치명적일 가능)

성이 있음) (5. 일반적 주의 항 참고)

4) 피부 및 피하조직계

- 자주: 발진, 가려움증, 반구진성 발진
- 때때로: 얼굴, 사지, 입술, 점막, 혀, 성문, 또는 후두 혈관부종, 두드러기, 자색반증, 이미 존재하는 급성 파종성 루푸스홍반 약화,
- 매우 드물게: 다발성 홍반, 독성표피괴사용해(리엘중후군), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군). 광민감반응의 사례가 보고되었다.

5) 신경계

- 자주: 감각이상, 두통, 무기력, 어지러운 느낌, 어지럼
- 매우 드물게: 혼란
- 빈도불명: 실신

6) 근골격계

- 자주: 경련

7) 혈액계

- 매우 드물게: 혈소판감소증, 백혈구감소증/중성구감소증, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 빈혈은 특수한 상황(신장이식, 혈액투석 환자)에서 ACE억제제 투여시 보고되었다.

8) 정신계

- 때때로: 기분장애 또는 수면 장애

9) 눈

- 자주: 시력 장애

10) 귀

- 자주: 이명

11) 간·담도계

- 매우 드물게: 세포용해성 또는 쓸개염성증상 간염
- 빈도불명: 간부전의 경우, 간성 뇌병증 발병 가능성이 있다.

12) 신장 및 비뇨기계

- 때때로: 신부전
- 매우 드물게: 급성 신부전

13) 생식기계

- 때때로: 발기부전

14) 전신

- 자주: 무력증
- 때때로: 땀과다증

15) 검사

빈도불명:

- 심전도상의 QT 연장 (5. 일반적 주의 항 참고)
- 치료 중 요산 및 혈당 농도의 증가
- 요산 및 혈장 크레아티닌 농도의 경미한 증가. 이는 투여 중단 시 회복이 가능하다. 이러한 증가는 신동맥 협착, 이노제를 투여한 동맥 고혈압, 신부전의 경우에 더 자주 발생한다.
- 간효소 수치 상승

16) 대사 및 영양계

- 드물게: 칼륨 농도의 증가
- 빈도 불명:
- 일부 위험 집단에서 특히 중대한 칼륨 농도 감소를 수반한 칼륨 소실(5. 일반적 주의 항 참조).
- 일반적으로 일시적인 칼륨 농도의 증가
- 탈수 및 기립저혈압을 유발하는 혈액량감소를 동반한 나트륨 농도 감소

5. 일반적 주의

1) 이 약(복합제)

(1) 신부전

중증 신장애 환자(크레아티닌청소율<30 mL/min)에 이 약을 투여해서는 안 된다.

이전의 명백한 신장 병변이 없는 환자 및 혈액검사 시 기능성 신부전이 나타난 일부 고혈압 환자의 경우, 투여를 중단하고 낮은 용량 또는 단일제 투여로 다시 치료를 시작할 수 있다. 이러한 환자는 투여 2 주 후와 그 후 치료적 안정기동안 2개월마다 칼륨 및 크레아티닌에 대한 정기적인 측정 등 일반적인 의료적 처치를 받는다.

신부전은 중증의 심부전 또는 신동맥 협착 등의 신부전 환자에서 주로 보고되었다.

이 약은 일반적으로 양측 신동맥 협착 또는 단일 기능성 신장의 경우 추천되지 않는다.

(2) 저혈압과 염 및 수분 고갈

이미 나트륨 고갈 증상이 있는 환자(특히 신동맥 협착이 있는 환자)에서 갑작스러운 혈압저하의 위험이 있다. 따라서 간헐적인 설사 또는 구토에 의해 발생할 수 있는 염과 수분 고갈의 임상적 징후에 대해 체계적인 검사가 수행되어야 한다. 이러한 환자에 대한 정기적인 혈장 전해질 검사가 수행되어야 한다.

현저한 혈압저하시 생리식염수의 정맥 내 주입이 요구될 수 있다.

일시적인 혈압저하시 이 약의 투여를 지속하는 것이 금기는 아니다. 혈액량과 혈압이 충분히 회복된 후, 감량된 용량 또는 단일제 투여로 치료를 다시 시작할 수 있다.

(3) 칼륨 농도

페린도프릴과 인다파미드를 함께 복용할 때, 특히 당뇨병 환자 또는 신부전 환자에서 저칼륨혈증의 발현을 예방하지 못한다. 이노제를 함유한 항고혈압제를 투여할 때와 마찬가지로, 혈장 칼륨 농도를 정기적으로 검사하여야 한다.

(4) 페린도프릴, 인다파미드 및 이 약(복합제)은 운전 및 기계조작의 능력에 영향을 주지 않으나, 혈압 저하와 관련된 개별적 반응이 몇몇 환자(특히 다른 혈압저하제와 병용하거나 이 약으로 치료를 시작하는)에서 나타날 수 있다. 결과적으로 운전 및 기계조작의 능력이 손상될 수 있으므로 주의하여야 한다.

2) 페린도프릴

(1) 기침

ACE억제제 투여시 마른 기침이 보고되었다. 이런 기침은 지속적이며 이 약의 투여를 중단하면 사라진다는 것이 특징이다. 이러한 증상의 발현에 대한 치료학적 원인이 고려되어야 한다. ACE억제제가 반드시 처방되어야 할 경우에는 지속적으로 투여될 수 있다.

(2) 소아 및 청소년

페린도프릴 단독 또는 병용투여에 대한 소아 및 청소년 환자의 안전성·유효성이 확보되지 않았으므로, 이 약을 소아 및 청소년에게 투여해서는 안 된다.

(3) 동맥 저혈압 또는 신부전의 위험성(심부전, 염 및 수분 고갈 등)

신동맥 협착, 용혈성 심부전 또는 부종 및 복수를 동반한 경화증의 경우, 혈압이 초기에 낮았던 환자에서, 특히 현저한 염 및 수분 고갈(엄격한 무염식이 또는 장기적 이노제 투여) 환자에서, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 현저한 자극이 보고되었다. 따라서 ACE억제제에 의해 이러한 시스템이 차단되면, 특히 최초 투여 시와 투여 첫 2 주 동안에 기능성 신부전을 보여주는 갑작스러운 혈압강하 또는 혈장 크레아티닌 농도 증가가 나타날 수 있다. 이는 드물지만 때때로 발현 시 급성일 수 있으며 발현시간은 다양하다. 이런 경우, 낮은 용량으로 시작하여 용량을 점차 증량해야 한다.

(4) 고령자

투여를 시작하기 전에 신기능 및 칼륨 농도를 검사한다. 특히 염 및 수분이 고갈된 경우에는 갑작스러운 혈압 저하의 발현을 막기 위해 초기 용량을 혈압 반응에 따라 조절한다.

(5) 죽상동맥경화증 환자

모든 환자에서 혈압 저하가 나타날 수 있는 위험이 있으나, 허혈성 심질환 또는 뇌순환부전 환자에서는 낮은 용량으로 투여를 시작하는 등의 특별한 주의가 필요하다.

(6) 신혈관 고혈압

신혈관 고혈압에 대한 치료는 혈관재생술이다. 그럼에도 불구하고, ACE억제제는 교정수술예정 또

는 교정수술이 불가능한 신혈관 고혈압 환자에게 유익할 수 있다.

일부 환자들에서 투여 중단시 회복가능한 기능성 신부전이 발생하였으므로, 이 약의 투여는 낮은 용량으로 병원에서 시작되어야 하며, 신기능 및 칼륨 농도를 모니터링해야 한다.

(7) 기타 위험 집단

중증 심부전(IV 등급) 또는 인슐린의존성 당뇨병(칼륨 농도의 자발적 증가 경향) 환자인 경우, 의사의 감독하에 낮은 초기 용량으로 투여를 시작해야 한다. 관상동맥부전이 있는 고혈압 환자에서 베타 차단제 투여를 중단해서는 안 된다: ACE억제제를 베타차단제와 함께 복용해야 한다.

(8) 당뇨병 환자

경구 당뇨병요제 또는 인슐린을 투여 받은 당뇨병 환자에서, ACE억제제 투여 1개월 동안 혈당 수치를 신중하게 관찰해야 한다.

(9) 인종

다른 ACE억제제와 같이, 페린도프릴은 흑인 고혈압 환자군에서 저-레닌상태의 이환율이 높기 때문에 다른 인종에 비해 흑인에서 혈압 강하에 대해 덜 효과적일 수 있다.

(10) 고칼륨혈증

페린도프릴을 포함한 ACE억제제 투여 환자에서 혈청 칼륨의 증가가 관찰되었다. 고칼륨혈증으로 발전할 위험이 있는 환자는 신부전, 신기능악화, 나이(> 70 세), 당뇨병, 간헐적 증상, 특히 탈수, 급성 심장대상부전, 대사성 산증 및 칼륨 보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤, eplerenone, 트리암테렌 또는 아미로리드)나 칼륨보급제 또는 칼륨 함유 염대용품 병용환자 또는 혈청 칼륨을 증가시키는 것과 관련이 있는 다른 약제(예, 헤파린)를 병용하는 환자 등이다. 특히, 신기능 장애가 있는 환자에 칼륨 보급제, 칼륨 보존이뇨제 또는 칼륨 함유 염 대용품을 사용하면 혈청 칼륨이 현저하게 증가할 수 있다. 고칼륨혈증은 때때로 치명적인 중증의 부정맥을 유발할 수 있다. 위에 언급된 제제와 페린도프릴을 함께 복용하는 것이 적절한 것으로 간주되는 경우, 신중히 투여해야 하며, 혈청 칼륨의 정기적인 모니터링이 권장된다.

(11) 수술

특히 저혈압을 일으킬 수 있는 약물이 마취제로 투여된 경우 ACE억제제는 마취 중 혈압저하를 일으킬 수 있다. 따라서 가능하면 수술 1일 전에는 페린도프릴과 같은 장시간 지속형 ACE억제제의 투여를 중단해야 한다.

(12) 대동맥 협착/비대 심근병증

좌심실 방출 폐쇄 환자에는 ACE억제제를 신중히 투여한다.

(13) 빈혈

신장이식 또는 투석을 받았던 환자에서 빈혈이 보고되었다. 초기에는 헤모글로빈 농도가 높으면 헤모글로빈 수치의 감소가 더욱 현저하다. 이러한 영향은 용량에 비례하는 것은 아니지만 ACE억제제의 작용기전과 연관된 것일 수 있다.

이러한 감소는 1 ~ 6개월 이내에 경미하게 발생하며 그 후에는 안정되고, 투여를 중단하면 사라진다. 이런 경우, 지속적인 혈액 검사를 수행하면서 투여를 지속할 수 있다.

(14) 간부전

드물게 ACE억제제는 담즙정체황달로 시작되어 전격간괴사로 진행되고 (때때로) 사망하는 중후군과 관련이 있다. 이러한 중후군의 기전은 알려져 있지 않다. 황달 또는 간효소의 현저한 상승으로 발전한 ACE억제제를 투여 받은 환자는 ACE억제제를 중단해야 하고 적절한 의학적 관리를 받아야 한다.

3) 인다파미드

(1) 염 및 수분 균형:

① 나트륨 농도

투여를 시작하기 전 및 시작한 이후 정기적으로 나트륨 농도를 측정한다. 모든 이뇨제 투여는 나트륨 농도 감소를 일으킬 수 있으며, 이는 심각한 결과를 초래할 수 있다. 나트륨 농도의 감소는 초기에는 증상이 없을 수 있으므로 정기적 검사가 필수적이다. 고령자 및 경변 환자의 경우 더 빈번하게 검사해야 한다.

② 칼륨 농도

저칼륨혈증을 동반한 칼륨 고갈은 티아지드계 이뇨제 및 티아지드 관련 이뇨제의 주요 이상반응이다. 고령자 및/또는 영양실조 환자, 다양한 약제의 복용 여부와 상관없이, 부종과 복수를 수반한 경변 환자, 관상동맥 환자와 심부전 환자와 같은 위험 집단에서는 칼륨 농도 저하(<3.4 mmol/L)의 발현 위험이 예방되어야 한다. 이러한 경우, 저칼륨혈증은 강심배당체의 독성과 부정맥의 위험을 증가시킨다. 그 원인이 선천적이든 특발적이든, QT 간격이 긴 환자도 위험하다. 서맥과 마찬가지로, 저칼륨혈증은 중증의 부정맥, 특히 치명적일 수 있는 torsade de pointes를 발현시킬 수 있는 요인으로 작용한다.

이와 같은 경우, 칼륨 농도의 빈번한 검사가 필요하다. 이 약 투여 시작 후 첫 주 내에 혈장 칼륨 농도 측정을 시작해야 한다. 낮은 칼륨 농도가 발견되면, 보정되어야 한다.

③ 칼슘 농도

티아지드계 이뇨제 및 티아지드 관련 이뇨제는 칼슘의 요중 배설을 감소시켜 혈장 칼슘 농도를 경미하고 일시적으로 증가시킬 수 있다. 칼슘 농도가 현저히 증가한 것은 원인불명의 부갑상선항진증과 관련이 있을 수 있다. 이런 경우 부갑상선 기능을 검사하기 전에 투여를 중단해야 한다.

(2) 혈당

당뇨병 환자에서 특히 칼륨 농도가 낮은 경우, 혈당 검사가 중요하다.

(3) 요산

요산 농도가 증가한 환자는 통풍성 발작 경향이 증가할 수 있다.

(4) 신기능 및 이뇨제

티아지드계 이뇨제와 티아지드 관련 이뇨제는 신기능이 정상 또는 단지 경미한 손상(크레아티닌 농도가 약 25 mg/L, 즉 성인의 경우, 220 μmol/L 미만)이 있을 경우에만 충분히 효과적이다.

고령자의 경우, 환자의 나이, 체중 및 성별을 고려하여 다음의 Cockcroft 식에 따라 혈장 크레아티닌 농도치를 조절하여야 한다.

$Cl_{cr} = (140 - 나이(세)) \times 체중(kg) : 0.814 \times \text{혈장 크레아티닌 농도}(\mu\text{mol/l})$

이 식은 남성 고령자에 해당하며, 여성인 경우 이 식에 0.85를 곱한다.

치료 초기에 이뇨제에 의한 수분 및 나트륨의 소실로부터 발생한 저혈량증은 사구체 여과를 감소시켜서, 혈중요소와 크레아티닌 농도 증가를 초래할 수 있다. 이러한 일시적인 기능성 신부전은 정상 신기능 환자에게는 영향을 미치지 않으나 기존의 신부전 병력을 악화시킬 수 있다.

(5) 운동선수

이 약은 도핑 검사에서 양성 반응을 일으킬 수 있는 활성 성분을 포함하고 있으므로 주의해야 한다.

6. 상호작용

— 이 약(복합제)

1) 병용투여해서는 안되는 약제

(1) 리튬

ACE억제제와 리튬의 병용투여동안 혈청 리튬 농도와 독성이 가역적으로 증가되었다고 보고되었다. 티아지드 이뇨제와의 병용은 리튬레벨을 더욱 증가시킬 수 있고 ACE억제제와 리튬 독성의 위험이 강화된다. 리튬과 이 약(복합제)과의 병용 사용은 권

장되지 않으나 병용의 필요성이 증명된 경우 혈청 리튬레벨의 주의 깊게 모니터링하며 투여해야 한다. 일반적으로 리튬과 페린도프릴아르기닌을 함께 복용하는 것이 권장되지 않는다.

- 2) 병용투여시 특별한 주의가 필요한 약제
 - (1) 항당뇨병제(인슐린, 혈당강하 설폰아미드 제제)

갑토프릴과 에날라프릴에서 보고되었다. 인슐린 또는 혈당강하 설폰아미드 제제를 복용하는 당뇨병 환자에게 ACE억제제를 투여할 경우 혈당강하 효과를 증가시킬 수 있다. 저혈당을 일으킨 경우는 매우 드물다(인슐린 요구량을 감소시켜 당내성을 증가시킨다.).
 - (2) 바클로펜

항고혈압 효과를 증가시킬 수 있다. 필요한 경우 혈압 과신기능을 검사하고 항고혈압제의 용량을 조절한다.
 - (3) 비스테로이드소염진통제(NSAID)(고용량의 아세틸살리실산 포함)

비스테로이드소염진통제(NSAID)(예. 항염증 용량의 아세틸살리실산, COX-2 저해제, 비선택적 NSAIDs)의 투여는 ACE억제제의 혈압강하 효과를 변화시킬 수 있다. 또한, NSAIDs와 ACE억제제의 병용투여는 특히 이미 신기능이 약한 환자에서, 급성 신부전 가능성을 포함한 신기능 악화 및 혈청 칼륨치 증가를 초래할 수 있다. 특히 고령자에서 이들 제제와 병용투여시 주의해야 하며, 수분을 적절히 공급하고 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.
 - 3) 병용투여시 약간의 주의가 필요한 약제
 - (1) 이미프라민류의 항우울제(삼환계 약물), 신경이완제

항고혈압 효과 및 기립저혈압의 위험성이 증가될 수 있다(상가작용).
 - (2) 코르티코스테로이드 제제, 테트라코스테이드

항고혈압 효과가 감소될 수 있다(코르티코스테로이드 제제로 인한 염과 수분 저류).

- 페린도프릴

- 1) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 레닌억제제(알리스키렌)의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(RAS)의 이중 차단은 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성신부전증 포함)와 같은 유해사례의 빈도가 레닌-안지오텐신계(RAS)에 영향을 미치는 약제의 단독 사용시에 비해 높다. 이 약과 레닌억제제(알리스키렌) 함유 제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병이나 중등도~중증의 신장에 환자(GFR <60 ml/min/1.73m²)는 병용투여해서는 안된다. 이 약과 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병성 신증 환자는 병용투여해서는 안된다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 및 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것).
- 2) 병용투여해서는 안되는 약제
 - (1) 칼륨보존이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌, 단독 또는 병용), 칼륨(염류)

특히 신부전 환자에서 칼륨 농도가 증가(치명적일 수 있다.)(칼륨보존 효과의 상가작용). 칼륨 농도가 낮은 경우를 제외하고 ACE억제제와 칼륨상승 약물은 병용해서는 안 된다.
- 3) 병용투여시 특별한 주의가 필요한 약제
 - (1) 마취제

ACE억제제는 일부 마취제의 혈압저하 효과를 증가시킬 수 있다.
 - (2) 알로푸리놀, 세로중식억제제 또는 면역억제제, 전신성 코르티코스테로이드 제제 또는 프로카인아미드

ACE억제제와 함께 병용투여시, 백혈구감소증에 대한 위험을 증가시킬 수 있다.
 - (3) 혈압강하제

ACE억제제의 혈압강하 효과가 증가될 수 있다.
 - (4) 금

페린도프릴을 포함한 ACE억제제와 주사용 금(sodium aurothiomalate)을 병용투여한 환자에서

서 드물게 아질산염양 반응(Nitritoid reactions: 안면홍조, 구역, 구토 및 저혈압을 동반한 증상)이 보고되었다.

- 인다파미드

- 1) 병용투여해서는 안되는 약제
 - (1) QT 간격을 연장하거나 torsade de pointes를 일으키는 비-항부정맥제(아스테미졸, 베프리딜, 에리트로마이신 IV, halofantrine, 펜타미딘, sul-topride, 테르페나딘, 빈카민)

(Torsade de pointes : 서맥 및 이미 QT 간격이 긴 경우처럼, 낮은 칼륨 농도는 위험 요인이다). 칼륨 농도가 낮은 경우에는 torsade de pointes를 일으키는 이상반응이 없는 성분을 투여해야 한다.
- 2) 병용투여시 특별한 주의가 필요한 약제
 - (1) 비스테로이드소염진통제(전신작용 NSAID), 고용량의 살리실산염제

인다파미드의 항고혈압 효과를 감소시킬 수 있다. 탈수환자에서 급성 신부전이 발생할 수 있다(사구체 여과 감소). 환자를 수화시키고 치료 시작시 신기능을 검사한다.
 - (2) 칼륨저하 약물 : 암포테리신 B(정맥투여), glucocorticoids와 mineralocorticoids(전신작용성), 테트라코스테이드, 자극성 설사약

칼륨 농도 저하의 위험성이 증가될 수 있다(상가작용). 칼륨 수치를 검사하고 필요시 교정한다. ; 특히 감심배당제를 투여하고 있는 경우에는 주의가 필요하다. 비자극성 설사약을 사용해야 한다.
 - (3) 감심배당제 : 낮은 칼륨 농도로 인해 감심배당제의 독성 작용이 악화될 수 있다. 필요시 칼륨 농도 및 ECG를 검사하고 투여여부를 재고려한다.
- 3) 병용투여시 주의가 필요한 약물
 - (1) 칼륨보존이뇨제(아미로리드, 스피로노락톤, 트리암테렌)

일부 환자에게 효과적이나 합리적으로 이들과 병용할 경우에도 칼륨 농도 저하가 발생할 수 있으며, 특히 신부전이나 당뇨병이 있는 환자에서는 칼륨 농도가 증가되었다. 필요시 칼륨 농도 및 ECG를 검사하고 투여여부를 재고려한다.
 - (2) Torsade de pointes를 일으키는 항부정맥 약물 : IA군의 항부정맥 약물(퀴니딘, 히드로퀴니딘, 디소피라미드), 아마노다론, 브레틸륨, 소탈륨)

(Torsade de pointes : 서맥 및 이미 존재하는 QT 간격이 긴 경우처럼, 낮은 칼륨 농도는 위험 요인이다). 칼륨 농도 저하를 예방하고 필요시 교정한다 : QT 간격을 검사한다. Torsade de pointes 환자에게는 항부정맥제를 투여하지 않는다(pacemaker를 사용).
 - (3) 메토포르민

메토포르민에 의한 유산 산증은 이노제제 특히 루프제 이노제제와 관련된 기능성 신부전에 의해 발생할 수 있다. 혈청 크레아티닌 수치가 남성에서 15 mg/L (135 μmol/L), 여성에서 12 mg/L(110 μmol/L)를 초과인 경우 메토포르민을 투여하지 않는다.
 - (4) 요오드화 조영 매체(iodinated contrast media)

이노제제에 의한 탈수인 경우, 특히 고용량의 요오드화 조영 매체가 투여된 경우에 급성신부전의 위험성을 증가시킨다. 요오드화 조영 매체를 투여하기 전에 재수화(rehydration)가 수행되어야 한다.
 - (5) 이미프라민류 항우울제(삼환계), 신경이완제

혈압강하 효과 및 기립저혈압의 위험성이 증가할 수 있다(상가작용).
 - (6) 칼슘(염)

요중 칼슘 배설이 감소함으로 인해 칼슘 농도가 증가할 위험이 있다.
 - (7) 시클로스포린

염과 수분 고갈이 없는 경우에도, 시클로스포린의 순환 농도에 변화 없이 크레아티닌 농도가 증가할 위험이 있다.

(8) 코르티코스테로이드 제제, 테트라코사티드(전신작용) 혈압강하 효과가 감소할 수 있다(코르티코스테로이드 제제에 의한 염과 수분 저류).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

ACE억제제가 함유되었으므로, 이 약은 임신 및 수유 기간 동안 투여해서는 안 된다.

- 페린도프릴

1) 임부

이 약은 임신 초기에는 권장되지 않으며 임신 중기 및 후기에는 투여해서는 안 된다. 임신 초기에 ACE억제제에 노출되었을 때 기형유발 가능성에 대한 역학자료는 확실한 것이 없으나, 위험을 배제할 수 없다. ACE억제제의 투여가 필수적이라고 판단되지 않는 한, 임신을 계획하는 환자는 임신 중 안전성이 확립된 다른 항고혈압제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 필요한 경우 다른 제제를 투여하도록 한다. 임신 중기 및 후기에 ACE억제제에 노출되었을 때 사람에서 태아독성(신기능 감소, 양수과소증, 두개형성부전) 및 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발되는 것으로 알려져 있다. 임신 중기 이후 이 약에 노출되면 신기능 및 두개골 초음파 확인이 권장된다. ACE억제제를 복용한 후 태어난 신생아는 저혈압에 대해 주의 깊게 관찰하여야 한다.

2) 수유부

ACE억제제는 모유로 배설될 수 있으며 수유중인 신생아에 대한 영향은 알려지지 않았다. ACE억제제를 투여 받는 수유부에서 모유 수유는 금지이다.

- 인다파미드

1) 임부

일반적으로 이노제는 임부에 투여해서는 안되며 임신에 의한 생리적 부종(그러므로 치료가 필요하지 않은)의 치료제로 사용해서는 안 된다. 이노제는 태아-태반성 허혈증을 일으켜 태아 성장에 손상을 일으킬 위험이 있다. 그러나 이노제는 임신으로 인한 심장, 간, 신장의 부종 치료에는 필요하다.

2) 수유부

인다파미드는 모유로 소량 배설된다. 그러나 다음과 같은 이유로 수유부에 투여해서는 안 된다.

- 모유 분비의 감소 및 억제
- 생물학적 이상반응 (칼륨 농도)
- 설폰아미드계 약물에 의한 알레르기 및 핵 황달의 위험성

8. 소아에 대한 투여

페린도프릴 단독 또는 병용투여에 대한 소아 및 청소년 환자의 유효성 및 안전성이 확보되지 않았으므로 이 약을 소아 및 청소년에게 투여해서는 안 된다.

9. 고령자에 대한 투여

페린도프릴 : 치료 시작 전 신기능과 칼륨 레벨을 시험해야 한다. 돌발 저혈압 발현을 피하기 위해 특히 체액과 전해질 고갈 환자인 경우 초기 용량은 혈압 반응에 따라 점진적으로 조절되어야 한다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여의 경우 가장 흔하게 발생하는 이상반응은 저혈압, 때때로 구역, 구토, 경련, 어지럼, 졸음, 정신적 혼동, 무뇨증으로 발전할 수 있는(혈액량저하로 인한) 빈뇨 등이다. 염 및 수분 장애가 나타날 수 있다(낮은 나트륨 농도, 낮은 칼륨 농도). 응급 처치방법은 위세척 및/또는 활성탄 투여하여 약물을 신속하게 제거한 후, 체액 및 전해질 균형이 정상으로 돌아올 때까지 특별히 관리한다. 현저한 저혈압이 발생한 경우, 환자를 누운 자세로 하고 머리를 낮추도록 함으로써 치료가 가능하다. 필요시 생리식염수를 정맥 주입하거나 혈액량을 증

가시키는 다른 치료법으로 사용할 수 있다.

페린도프릴의 활성체인 페린도프릴라트는 투석으로 제거될 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 습기를 피하여 보관한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

[사용기한] 외부포장에 표기

[포장단위] 30정

[교환방법] 사용기한(유효기한)이 경과되었거나 변질·변패 오염되거나 손상된 의약품은 사용하지 마시고, 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 구입처에서 교환하십시오.

* 이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 따라 복용(사용)할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용(사용)법을 모르거나 이 약 및 질병에 대한 의문 사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.

* 이 첨부문서의 개정일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.servier.co.kr)나 전화(02-3415-8500)로 문의하시면 확인할 수 있습니다.

* 사용기한 보는 법: 사용기한이 월,년으로 표시된 경우, 해당 월의 첫번째 일까지(예:06.2012로 표시된 경우, 제품의 사용기한은 2012년 06월 01일까지임)

[개정일자] 2015년 04월 30일



제조의뢰자
Les Laboratoires Servier.
50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex
프랑스



제조사
Servier (Ireland) Industries Ltd.,
Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow,
아일랜드



수입자
한국세르비에(주)
서울시 서초구 서초중앙로 215, 5층
Tel : (02)3415-8500