

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민증인 환자
- 2) ACE 억제제에 의한 맥관부종 및 그 병력이 있는 환자. 다른 ACE 억제제에 대한 교차반응은 평가되지 않았다.
- 3) 신장이식 후의 환자
- 4) 대동맥판(승모판 협착증 또는 폐쇄성 박출장애)환자
- 5) 원발성 고알도스테론증 환자
- 6) 아크릴로니트릴설포산나트륨 막을 이용한 혈액투석 중인 환자 (아나필락시성 증상이 나타날 수 있다.)
- 7) LDL 분리반출법 치료를 받고 있는 고지혈증 환자(덱스트란 황산셀룰로오스를 이용한 분리반출법을 시행 중인 환자)
- 8) 원발성 간질환 환자
- 9) 불응성 심부전환자
- 10) 임부, 임신을 계획하는 여성 또는 적절한 피임법을 사용하지 않는 가임여성, 수유부

이 약을 가임여성에 투여할 때는 임신의 가능성이 매우 낮으며 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 주지되었을 때만 투여해야 한다. (6. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조)

- 11) 심근비대 환자
- 12) 소아
- 13) 다음에서의 알리스키렌, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), 또는 다른 ACE억제제와 병용 투여
 - (1) 당뇨병환자
 - (2) 중등도-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73 m²)
 - (3) 고칼륨혈증 환자 (>5 mmol/L)
 - (4) 저혈압이 있는 울혈심부전 환자

14) 네프릴리신(NEP) 저해제를 투여중이거나 투여 중단 후 36시간이 지나지 않은 환자(5. 약물상호작용항 참조)

15) 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.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신혈관성 고혈압(특히 양측 또는 단측의 신동맥협착증) 환자

2) 중증의 신기능 장애(크레아티닌 클리어런스가 30 mL/분 이하) 환자: 치료경험이 충분하지 않다.

3) 다음의 경우에는 유익성과 위험성에 대한 평가를 마친 후 또는 대표적인 임상검사치에 대한 정기적인 검사를 실시한 후에 투여한다.

(1) 단백뇨 환자(1일 1 g 이상)

(2) 중증의 전해질장애 환자

(3) 면역반응이상 또는 교원병 환자(홍반성 루푸스, 공피증)

(4) 중증의 고혈압 환자

(5) 고령자

(6) 심부전 환자

4) 허혈성 심질환 및 뇌혈관질환 환자

5) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단

안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

3. 이상반응

1) 피험자 및 환자 4,960명에 대해 이 약의 안전성이 평가 되었고, 내약성이 좋게 나타났다. 이 중 655명의 고령 환자를 포함한 3,203명의 환자들은 대조임상시험에 참가한 환자였다. 퀴나프릴은 1,400명 이상 환자를 대상으로 1년이상 장기투여에 대한 안전성이 평가되었다. 이상반응은 대체적으로 경증이고 일시적이었다. 대조임상시험에서 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 두통(7.2%), 현기(5.5%), 기침(3.9%), 피로

(3.5%), 비염(3.2%), 오심 과/혹은 구토(2.8%), 근육통(2.2%)이었다. 특징적으로 기침은 지속적으로 나타나는 마른기침으로서, 약물중단 후 사라졌다. 대조임상시험에서 퀴나프릴 투여군의 5.3%에서 이상반응으로 인한 투여의 중단이 필요하였다. 대조임상시험에서 퀴나프릴과 이노제를 병용/병용하지 않은 환자 3,203명중 1% 이상 나타난 이상반응을 아래의 표에 나타내었다. 65세 이상 환자 655명에 대한 이상반응의 빈도는 비교를 목적으로 표에 기재하였고, 대조임상시험에서 단독요법으로 퀴나프릴을 투여한 2,005명의 고혈압 환자도 나타내었다.

[표] 대조임상시험에서의 환자의 비율(%)

이상반응	퀴나프릴 %	이노제	단독요법	위약
	전체: 3,203명*	65세 이상: 655명	2,005명**	579명**
두통	7.2	4.0	8.1	16.9
현기	5.5	6.6	4.1	4.3
기침	3.9	4.1	3.2	1.4
피로	3.5	3.5	3.2	2.1
오심 과/혹은 구토	2.8	3.8	2.3	2.6
근육통	2.2	1.2	1.7	3.3
설사	2.0	2.4	1.9	1.0
홍통	2.0	1.8	1.2	1.9
이상통증	1.9	1.8	2.0	2.2
소화불량	1.6	1.2	1.9	1.2
호흡곤란	1.5	2.3	0.9	0.5
요통	1.4	1.7	1.3	1.0
인두염	1.3	0.5	1.5	1.9
졸음	1.3	0.8	1.3	0.7
저혈압	1.1	1.8	1.0	0.0
이상감각	1.1	0.9	1.0	0.9

* 율혈성심부전에 투여한 454명의 환자를 포함

** 고혈압에 투여한 환자만을 포함

2) 대조임상 혹은 비대조임상에서 퀴나프릴(이노제와의 병용/병용투여 하지 않음)을 투여한 환자의 0.5% 이상 1.0% 미만에서 나타난, 약물과의 인과관계를 완전히 배제할 수 없는 이상반응 및 임상시험 혹은 시판 후 경험(*로 표시함)에서 그보다 더 적은 빈도로 나타난 이상반응은 다음과 같다.

(1) 혈액/림프계: 용혈성 빈혈*, 혈소판 감소증*

- (2) 면역계: 아나필락시스양 반응*
- (3) 정신계: 우울증, 불안증세
- (4) 신경계: 졸음, 현기증
- (5) 눈: 약시
- (6) 심장계: 협심증, 심계항진, 빈맥
- (7) 혈관계: 기립성 저혈압*, 실신*, 혈관확장
- (8) 소화기계: 구강 혹은 인후 건조, 고창, 궤장염*
- (9) 피부/피하조직: 탈모증*, 피부탈락*, 발한의 증가, 천포창*, 광과민성 반응*, 소양증, 발진
- (10) 근골격계: 관절통
- (11) 신장/비뇨기계: 요로감염
- (12) 생식기계: 발기불능
- (13) 선천적, 가족력/유전이상: "1. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 및 "6. 임부 및 수유부에 대한 투여" 참조
- (14) 전신: 말초 및 전신부종
- (15) 드물게 나타나는 이상반응: 맥관부종(0.1%)*이 퀴나프릴을 투여한 환자에서 나타났다. 퀴나프릴의 투여에서는 드물지만, 호산구성 폐렴*, 감염이 다른 ACE 억제제에서 보고되었다.
- (16) 임상 실험실적실험:
 - 과립세포감소증 및 호중구감소증이 드물게 보고되었고, 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다.
 - 크레아티닌 및 혈중요소질소: 퀴나프릴을 단독 투여한 환자에서 혈청 크레아티닌 및 혈중요소질소의 증가(정상상한치의 1.26배 이상)가 각각 2%, 2%에서 관찰되었다. 이 증가는 퀴나프릴 단독투여 보다 이뇨제와 병용 투여한 환자에서 더 나타나는 것으로 보이며, 약물을 계속 투여시 종종 반전되었다.

3) 기타 퀴나프릴 혹은 다른 ACE 억제제에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- (1) 순환기계: 때때로 염 또는 수분의 결핍이 나타날 수 있으며(특히 투여 초기) 심부전 환자, 심한 고혈압 환자 및 이뇨제나 이 약의 용량이 증가될 경우에는 어지러움, 허약, 시력불선명 등의 시각장애 등을 수

반한 심한 저혈압이 나타날 수 있으며 드물게 실신이 나타날 수 있다. 또한 중증의 저혈압, 빈맥, 심계항진, 부정맥, 협심증, 심근경색, 일과성 허혈발작, 뇌졸중, 흉통, 심인성 속, 기립성 저혈압 등이 나타났다는 보고가 있다.

(2) 신장: 이 약을 비롯한 ACE 억제제의 투여에 의해 때때로 신기능의 손상이 일어나거나 악화될 수 있으며 드물게 급성 신부전 또는 신기능 저하와 함께 단백뇨가 나타났다는 보고가 있다(특히 중증의 울혈성 심부전 또는 신동맥협착 등 신질환이 있는 경우). 일반적으로 이상이 인정되는 경우 즉시 처치하면 신부전은 회복된다.

(3) 호흡기계: 때때로 자극성의 마른 기침 및 기관지염, 드물게 무호흡, 부비동염, 비염, 기관지경련, 설염, 인두염 및 구갈이 나타날 수 있다. 또한 ACE 억제제에 의해 맥관부종이 인두, 후두, 혀에 나타났다는 보고가 있으며 후두에 관련된 부종은 치명적일 수 있다. 기도폐쇄의 위험이 있는 경우에는 아드레날린(1: 1,000) 0.3-0.5 mL를 신속히 피하 주사한다(반드시 이 처치가 필요한 것은 아니며, 단지 이 상황에 적절한 응급처치 중의 하나임).

(4) 소화기계: 오심, 상복부통증 및 소화불량, 드물게 구토, 설사, 변비, 식욕부진이 나타날 수 있다. 또한, ACE 억제제의 투여에 의해 담즙분비 울체성 황달, 간염, 췌장염 및 장폐색증, 구강건조가 나타났다는 보고가 있다.

(5) 피부, 혈관: 때때로 피부발진과 같은 알레르기 반응, 드물게 두드러기, 다형성 홍반 또는 입술, 안면, 사지를 포함한 맥관부종과 같은 피부반응이 나타날 수 있다. 또한 발열, 근육통, 혈관염, 호산구증가가 나타날 수 있다. 만일 심한 피부반응이 예상되면 의사와 상담하고 필요한 경우에는 이 약의 투여를 중지한다. ACE 억제제의 투여에 의해 건선과 같은 피부변화, 광과민증, 원형탈모, 조갑박리 및 레이노 현상이 나타났다는 보고가 있다.

(6) 혈액: 다른 ACE 억제제인 캡토프릴을 신기능장애 환자에게 투여하여 무과립구증, 골수억제가 빈번히 나타났다는 보고가 있다. 드물게 특히 신기능장애 환자에서는 교원병이 나타날 수 있으며, 알로푸리놀, 프로카인아미드, 면역억제제와의 병용요법에서 빈혈, 혈소판 감소, 호중구 감소, 호산구 증다증, 무과립구증 또는 범혈구 감소가 나타날 수 있다. 드물게 혈청 요소, 혈청 크레아티닌, 혈청 칼륨의 증가, 혈청 나트륨의 감소가 나타날 수 있다(특히 신기능장애 환자). 또한 요중으로의 단백질 배설, 빌리루빈 및 간효소농도의 증가가 나타날 수 있으며 때때로 헤모글로빈, 헤마토크리트, 백혈구, 혈소판 감소가 나타날 수 있다. 심부전 환자를 대상으로 한 대조시험에서 이 약 치료환자의 11% 및 8%에서 각각 BUN 및 혈청 크레아티닌의 증가가 관찰되었다. 이들 환자는 대부분 디기탈리스를 병용투여 받거나 또는 병용투여하지 않고 이뇨제를 투여받고 있었다.

(7) 정신신경계: 두통, 피로, 초조, 드물게 어지러움, 우울, 불면, 발기부전, 타진통, 불규칙성 기능항진, 평형감각손상, 감각이상, 이명, 시력 불선명 등의 시각장애 및 미각의 변화 또는 일시적 상실이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 두·경부의 맥관부종

퀴나프릴 투여환자 0.1%를 포함한, ACE억제제 투여 환자에서 맥관부종이 보고되었다. 후두천명, 얼굴, 혀, 성문에 맥관부종이 나타나면, 이 약 투여를 즉시 중단한다. 부종이 나타난 환자는 통상적인 치료법으로 적절히 처치하며, 증상이 사라질 때까지 주의 깊게 관찰한다. 일반적으로 얼굴 및 입술에 나타난 경우, 별다른 처치 없이 사라진다. 증후를 경감시키는데 항히스타민제가 유용할 수도 있다. 후두에 나타난 맥관부종은 치명적일 수 있다. 혀, 성문, 후두의 맥관부종은 기도를 막을 수 있으므로, 아드레날린(에피네프린) 용액 1:1,000 (0.3-0.5 mL)을 피하로 투여하는 등의 적절한 응급처치를 즉시 시행하여야 한다.

ACE 억제제를 투여한 흑인에서 다른 인종과 비교하여 맥관부종의 빈도가 더 높은 것으로 나타났으며, 대조 임상시험에서 ACE 억제제의 혈압강하효과가 다른 인종과 비교하여 더 적게 나타났다. 퀴나프릴의 혈압조절 효과를 평가하기 위한 두 개의 대규모 개방임상시험에서 퀴나프릴을 투여 하는 동안 흑인 및 다른 인종에 대한 맥관부종의 빈도가 평가되었다. 하나의 임상시험에서 퀴나프릴의 연관성 여부와 상관없이 흑인 1,656명 및 다른 인종 10,583명에 대해 맥관부종의 빈도가 평가되었고, 흑인의 0.3%, 다른 인종의 0.39%에서 나타났다. 다른 임상에서 나타난 흑인 1,443명 및 다른 인종 9,300명에 대한 맥관부종의 빈도는 흑인의 0.55%, 다른 인종에서 0.17%에서 나타났다.

mTOR억제제(예, 템시롤리무스) 및 DPP-IV억제제(예, 빌다글립틴)를 병용하고 있는 환자의 경우 맥관부종의 위험이 증가될 수 있다. ACE억제제를 복용 중인 환자가 mTOR억제제나 DPP-IV억제제 투여를 시작시 주의가 요구된다.

2) 장관의 맥관부종

ACE억제제를 투여 받은 환자에서 장관의 맥관부종이 보고되었으며, 이런 환자에서 오심 또는 구토를 동반하거나 동반하지 않은 복통이 있었다. 일부의 경우에서 얼굴의 맥관부종이 선행되지 않았으며, C1 에스테라제 치도 정상이었다. 맥관부종은 외과적 수술시 복부의 컴퓨터단층 촬영(CT 촬영) 혹은 초음파등을 통해 진단되었으며, ACE 억제제 투여의 중단 후 사라졌다. ACE 억제제를 투여 받고 있는 환자 중 복통이 나타나는 환자는 장관의 맥관부종을 확인하기 위한 진단법이 시행되어야 한다. ACE 억제제와 연관되지 않은 맥관부종의 병력이 있는 환자는 ACE 억제제를 투여하는 동안 맥관부종의 위험성이 증가할 수 있다.

3) 아나필락시양 반응

(1) 탈감작: ACE 억제제를 투여 받고 있는 환자는, 벌의 독을 이용한 탈감작 치료를 하는 중에도 생명을 위협하는 아나필락시양 반응이 지속되었고, ACE 억제제를 일시적으로 중단할 경우 이 반응을 피할 수 있다. 그러나, 이 반응은 의도하지 않은 ACE 억제제의 재 투여에 의해 다시 나타났다.

(2) LDL 분리반출법: ACE 억제제를 투여하는 동안 황산덱스트란을 이용한 LDL 분리반출법을 시행 중인 환자는 아나필락시양 반응이 보고되었다.

(3) 혈액투석: ACE 억제제를 투여받고 있는 환자에게 폴리아크릴로니트릴막 같은 고속투석막으로 혈액 투석을 하는 경우에는 아나필락시양반응이 나타날 수 있다. 다른 항고혈압약물 및 다른 혈액투석 막을 이용하는 것을 포함하여, 이와 같은 병용은 피한다.

4) 저혈압

증후성 저혈압이 이 약을 투여한 단순고혈압환자에서 드물게 나타났다. 식염제한요법환자, 혈액투석 중인 환자, 이전에 이뇨제를 투여 받은 염/체액 감소환자에 ACE 억제제를 투여 시 일어날 수 있다. 퀴나프릴 투약 시작 시 이미 이뇨제를 투여 받고 있는 환자는 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이뇨제를 투여 중인 환자는 퀴나프릴 투여 시작 전에 2-3일 동안 이뇨제를 중단하는 것이 중요하다. 만약, 퀴나프릴 단독으로 혈압이 조절되지 않으면, 이뇨제를 다시 투여해야 한다. 이뇨제 투여의 중단이 불가능하면, 퀴나프릴은 낮은 용량부터 시작한다. 과도한 저혈압의 위험이 있는 울혈성 심부전 환자는, 의료인의 감독하에 추천용량의 퀴나프릴 투여를 시작해야 하고, 첫 약물 투여의 2주 및 퀴나프릴 투여용량 증가 시 주의깊게 관찰해야 한다. 저혈압 증상이 나타날 경우 환자를 반듯이 눕히고, 필요한 경우 생리식염수를 점적정주한다. 일시적인 저혈압은 약물투여 금기 사항이 아니다. 그러나, 이런 증상이 나타나면, 퀴나프릴 혹은 이뇨제 병용의 용량감소가 고려되어야 한다.

5) 호중구감소증/무과립구증

ACE 억제제는 비복합성 고혈압환자에서 드물게 무과립구증 및 골수억제와 연관되었으나, 교원병이 있는 신장애 환자에서 더 빈번하였다. 이 약의 투여 중에 무과립구증이 드물게 보고되었다. 다른 ACE 억제제와 마찬가지로, 교원병 과/혹은 신장병 환자에서 백혈구수의 모니터링이 고려되어야 한다.

6) 신기능장애

레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS) 저해의 결과에 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성화에 좌우되는 심한 심부전환자에서 퀴나프릴을 포함한 ACE 억제제의 투여는 피뇨, 진행성 고질소혈증 및 급성신부전, 사망이 드물게 연관될 수 있다. 퀴나프릴라트의 반감기는 크레아티닌 클리어런스의 감소로 연장된다. 크레아티닌 클리어런스가 60 mL/min미만인 환자는 이 약을 저용량에서 시작하는 것이 필요하다. 이런 환자들의 용량은 치료반응에 따라 상위적정 되어야 하고, 비록 시작 시 퀴나프릴이 신기능의 퇴화를 진행시킨다는 것이 나타나지 않더라도, 신기능을 주의 깊게 모니터링하여야 한다. 신혈관 질환의 병력이 없는 일부 고혈압 혹은 심부전환자에서 특히 이뇨제와 퀴나프릴을

병용투여 할 경우 대개 중요치 않은 양(minor)의 혈중요소질소 및 혈청 크레아티닌의 증가가 일시적으로 나타났으며, 이는 신부전의 병력이 있는 환자에서 더 나타나는 것 같다. 이뇨제 와/혹은 퀴나프릴의 용량감소 및 중단이 필요 할 수 있다. 임상시험에서 편측 혹은 양측 신동맥협착을 가진 고혈압환자의 일부에서 ACE 억제제 투여 후 혈중요소질소 및 혈청크레아티닌의 증가가 관찰되었으며, ACE 억제제 와/또는 이뇨제의 중단에 가역적이다. 이런 환자는 약물투여 처음 1주 동안 신기능을 모니터링하여야 한다.

7) 간기능부전

간기능부전 혹은 진행성 간질환 환자는 중요치 않은 정도의 체액 및 전해질 평형의 변형이 간성혼수를 촉진시킬 수 있으므로, 이런 환자에 퀴나프릴과 이뇨제를 병용투여 시 주의하여야 한다. 퀴나프릴에서 퀴나프릴라트의 정상적인 대사는 간 에스테라제에 의해 이루어진다. 퀴나프릴라트의 농도는 알코올성 간경변 환자에서 퀴나프릴의 탈에스테르화부전에 의해 감소된다.

8) 고칼륨혈증

다른 ACE 억제제와 마찬가지로, 이 약의 단독투여 환자에서 혈청 칼륨치가 증가할 수 있다. 이 약과 칼륨저류성 이뇨제와의 병용투여는 연구되지 않았다. 혈청 칼륨증가의 잠재적 위험성 때문에, 칼륨저류성 이뇨제, 또는 혈청 칼륨치를 증가시키는 것으로 알려진 기타 약물과의 병용투여는 주의하여 시작하고, 환자의 혈청칼륨치를 주의깊게 모니터링하여야 한다. 병용투여 시, 이 약은 티아지드계 이뇨제에 의해 유도된 저칼륨혈증을 감소시킬 수 있다.

9) 저혈당 및 당뇨

ACE 억제제는 인슐린 혹은 경구 혈당강하제를 투여 받는 당뇨환자의 저혈당과 연관되었다. 따라서, 당뇨환자에 대한 주의 깊은 모니터링이 요구될 수 있다.

10) 기침

이 약을 포함한 ACE 억제제의 투여에서 기침이 보고되었다. 기침은 연속적인 마른 기침이었고, 약물의 투여 중단 후 사라졌다. ACE 억제제에 유도된 기침은 일반적인 기침과는 다른 것이다.

11) 수술/마취

ACE 억제제가 추가의 레닌을 분비시켜 이차적으로 안지오텐신 II 형성을 저해하므로 중요한 수술 혹은 마취 환자는 주의가 요망된다. 저혈압이 유발될 수 있으며, 이는 volume expansion으로 처치한다.

12) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단

안지오텐신 수용체 차단제, ACE 억제제 또는 알리스키렌 등의 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 단독 투여시와 비교하여 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능 변화(급성신부전 포함)의 위험증가와 연관

된다. 이 약과 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 작용하는 약제와의 일상적 병용은 권장되지 않으며, 혈압, 신기능, 혈중 칼륨치 및 전해질에 대한 주의깊은 모니터링과 함께 개별적으로 한정된 사례에 제한되어야 한다.

5. 약물상호작용

1) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단

안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <math><60 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>), 고칼륨혈증 (>5 mmol/L), 저혈압이 있는 울혈심부전 환자에게 이 약과 알리스키렌 함유제제나 ARB 또는 ACE 억제제와 병용투여 하지 않는다.

2) 마그네슘과 상호 작용하는 테트라사이클린 및 다른 제제들

이 약과 테트라 사이클린과의 병용투여는 테트라사이클린의 흡수를 대략 28%-37%까지 감소 시켰다. 흡수의 감소가 일어나는 원인은 이 약의 부형제인 탄산마그네슘 때문이다. 따라서, 이 약을 테트라사이클린과 병용처방 시 상호작용을 고려 하여야 한다.

3) 리튬

리튬과 ACE 억제제를 병용 투여한 환자에서 염 상실효과에 의한 혈청리튬증 및 리튬독성의 증후가 보고되었다. 따라서, 리튬과 ACE 억제제를 병용 투여 시 주의가 요구되며, 혈청 리튬치를 자주 모니터링 하는 것이 추천된다. 또한, 이뇨제를 병용투여시, 리튬 독성의 위험은 증가될 수 있다.

4) 선택적 cyclooxygenase-2 억제제(COX-2 inhibitors)를 포함한 비스테로이드성 소염진통제

고령자, 노 용량의 감소가 있거나(이뇨제를 투여중인 환자 포함), 신기능의 이상이 있는 환자에서 선택적 COX-2 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염 진통제와 퀴나프릴을 포함한 ACE억제제의 병용투여는 급성 신부전 및 신기능 저하를 초래할 수 있으며, 이는 일반적으로 가역적이다. 퀴나프릴과 비스테로이드성소염진통제를 함께 투여받는 환자는 주기적으로 신기능을 모니터링한다. 퀴나프릴을 포함한 ACE억제제의 항고혈압효과는 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약화될 수 있다.

5) mTOR 또는 DPP-IV억제제

mTOR억제제(예, 템시롤리무스) 및 DPP-IV억제제(예, 빌다글립틴)를 병용하고 있는 환자의 경우 맥관부종의 위험이 증가될 수 있다. ACE억제제를 복용 중인 환자가 mTOR억제제나 DPP-IV억제제 투여를 시작 시 주의가 요구된다.

6) 기타 다른 약물

이 약을 프로프라놀롤, 하이드로클로르티아지드, 디곡신, 시메티딘과 병용 투여 시 임상적으로 중요한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 1일 2회 용법의 퀴나프릴과 병용 시 와파린 단회투여에 의한 항응고 효과는 (프로트롬빈 시간으로 측정) 유의적인 변화가 없었다. 수회 용량의 아토르바스타틴 10 mg 및 퀴나프릴 80 mg을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적파라미터에 유의적인 변화가 나타나지 않았다.

7) 이뇨제의 병용투여

다른 ACE 억제제와 마찬가지로 이뇨제를 투여 중인 환자, 특히 최근에 이뇨제 요법을 시작한 환자는 이 약의 투여 후 과도한 혈압강하를 드물게 경험할 수 있다. 이 약의 초회 투여 후 나타나는 저혈압은 이 약 투여시작 며칠 전에 이뇨제의 투여를 중단하는 것으로 최소화 할 수 있다. 만약 이뇨제의 투여중단이 불가능하면, 이 약의 시작용량을 감소시켜야 한다. 이뇨제를 계속 투여하는 환자는, 이 약의 투여 시작 후 2시간까지 의료인의 감독이 필요하다.

8) 혈청 칼륨을 증가시키는 약물

퀴나프릴은 알도스테론치를 저하시킬 수 있는 ACE 억제제이며, 칼륨저류를 초래할 수 있다. 따라서, 이 약과 스피로노락톤, 트리암테렌, 아밀로라이드 등의 칼륨보존성이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염 함유하는 약물, 또는 혈청 칼륨치를 증가시키는 것으로 알려진 기타 약물을 병용투여 시 혈청칼륨의 적절한 모니터링과 함께 주의가 요구된다.

9) 식염과 병용투여하는 경우에는 혈압강하작용이 감소될 수 있다.

10) 알코올과 병용투여하는 경우에는 알코올 작용이 상승할 수 있으므로 주의하여야 한다.

11) 알로푸리놀, 항암제, 면역억제제, 부신피질호르몬(전신작용 목적), 프로카인 아마이드와 병용투여하는 경우에는 혈구수의 변화가 나타날 수 있다.

12) 이미프라민 등의 항우울제, 정신병치료제와 병용투여하는 경우에는 혈압강하작용이 증가될 수 있다.

13) 인슐린 또는 경구용 혈당강하제와 병용투여하는 경우에는 혈당강하작용이 증가될 수 있으므로 주의하여야 한다.

14) 네프릴리신(Neutral endopeptidase; NEP) 저해제(예, 사쿠비트릴, 라세카도트릴)와 병용투여하는 환자에서 혈관부종의 위험이 증가할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 임부에 투여하지 않는다. ACE 억제제를 임부에 투여 시 태아 및 신생아 질병, 사망을 초래할 수 있다. 이 약을 임신부에 투여하기 전에 태아에 대한 이상반응을 고려하여야 한다. 이 약을 투여 중인 여성이 임신했을 경우, 이 약의 투여는 중단하여야 한다.

2) 임신기간 동안 ACE 억제제에 노출된 영아는 심혈관계 및 중추신경계 기형의 위험성이 증가할 수 있다. 또한 미숙아, 저혈압, 신장이상(신부전을 포함) 및 두개골 형성부전, 양수과소증, 사지경축, 두개안면변형, 폐발육 형성부전, 자궁내 성장지연, 동맥관개존증(patent ductus arteriosus), 태아사망 및/혹은 임신기간 동안 ACE 억제제의 모체투여와 연관된 신생아 사망이 보고되었다.

3) 임신 제 1기 동안만 약물노출 시, 이런 이상반응들이 나타나지 않았음에도 불구하고, 임신 제 1기 동안 배아 및 태아가 약물에 노출된 임신부는 이런 이상반응에 대하여 알려져야 한다. 어떠한 경우에도, ACE 억제제를 투여 하는 동안 임신이 된 여성은 해당 약물의 투여를 가능한 빨리 중단하여야 한다.

4) 임신 제 2기 및 제 3기에 ACE 억제제가 꼭 필요한 환자는, 태아에 대한 잠재적 위험성을 알아야 하고, 양수 측정을 위한 초음파검사를 자주 시행하여야 한다. 또한, 태아가 비가역적인 손상을 입은 후까지 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다는 것을 환자 및 의사는 알아야 한다. 양수과소증이 관찰되면, 모체의 생명에 지장이 없다는 판단 하에 이 약의 투여는 중단해야 한다.

5) ACE 저해에 의한 것인지 혹은 모체의 잠재적 질환에 의한 것인지는 확실치 않으나, ACE 억제제에 노출된 태아/신생아에 자궁내 성장지연, 미숙아, 동맥관개존증(Patent ductus arteriosus), 태아사망의 잠재적 위험성이 보고되었다. 제 1기 동안으로 한정된 약물노출이 태아에 부정적인 영향을 주는지에 대해서는 알려지지 않았다.

6) 자궁내에서 ACE 억제제에 노출되었던 신생아는 저혈압, 핏뇨, 고칼륨혈증의 가능성이 주의깊게 관찰되어야 한다. 핏뇨가 나타나면 혈압 및 신장관류의 보조치료를 시행하는 것을 신중히 고려한다.

7) 수유부에 대한 투여: 퀴나프릴을 포함한 ACE 억제제는 한정된 양이 모유로 분비된다. 따라서, 이 약을 수유부에 투여 시 주의하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는 것이 바람직하다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자는 젊은 환자의 경우보다 퀴나프릴라트(quinaprilat)의 혈중약물 농도 곡선하 면적 최대혈장농도가 증가한 것으로 나타났으며, 이는 나이 그 자체보다는 신기능의 감소에 의한 것으로 보인다. 21%의 환자가 65세 이상의 고령자이었던 이 약의 대조 및 비대조시험에서 고령자와 젊은 환자 사이에 안전성 및 유효성에 대한 전반적 차이는 전혀 관찰되지 않았다. 그러나, 일부 고령자에서의 보다 큰 민감성은 배제할 수 없다.

9. 운전 및 기계사용에의 영향

특별히 이 약의 투여를 시작 시, 기계조작 혹은 차량의 조작능력을 감소시킬 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

마우스와 랫드에 대한 퀴나프릴의 LD50은 1,440-4,280 mg/kg이다. 퀴나프릴의 과량투여 시 특별한 처치법은 알려져 있지 않다. 가장 일어날 수 있는 임상적 징후는 심한 저혈압에서 기인된 것이고, 이는 일반적으로 정맥 volume expansion으로 처치되어야 한다. 이 처치법은 이미 의학적으로 확립되어있는 대증 및 보조요법이다. 혈액투석 및 복막투석은 퀴나프릴과 퀴나프릴라트 제거에 효과가 거의 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타(전임상 자료 포함)

1) 발암성, 변이성, 수정능력 장애

(1) 인체 하루 투여 최고용량의 각각 50, 60배인 75, 100 mg/kg/day까지의 퀴나프릴을 104주 동안 투여 시 마우스 혹은 랫드에서 발암성이 나타나지 않았다. 대사성 활성화가 있는/없는 Ames bacterial assay에서 퀴나프릴 및 퀴나프릴라트 모두 변이성이 나타나지 않았다.

(2) 퀴나프릴은 시험관내 포유류세포변이성(mammalian cell point mutation), 포유류세포의 체외 자매염색분체교환시험(sister-chromatid exchange), 마우스의 체내 소핵시험 (micronucleus test), 시험관내 V79 배양 폐세포 염색체 이상시험, 랫드의 체내 골수세포유전실험과 같은 유전독성시험에서 모두 음성으로 나타났다.

(3) 인체의 하루 투여 최고용량의 60배인 100 mg/kg/day을 투여한 랫드에서 수정능력 혹은 생식능력에 대한 영향은 없었다.

(4) 150 mg/kg/day에서 모체독성이 나타났음에도 불구하고, 인체 하루 투여 최고 용량의 180배인 300 mg/kg/day를 투여한 랫드에서 태자독성 혹은 최기형성은 관찰되지 않았다.

(5) 임신말기와 수유기에 25 mg/kg/day이상 투여한 랫드에서 태자의 체중이 감소되었다.

(6) 퀴나프릴은 토끼에서 최기형성이 나타나지 않았다. 그러나, 다른 ACE 억제제에서 알려진 바와 같이, 각 0.5 mg/kg/day 및 1 mg/kg/day의 용량을 투여한 일부 토끼에서 모체독성 및 배자독성이 나타났다.

2) 환자를 위한 정보

(1) 임부: 임신 제 2기 및 제 3기에 ACE 억제제에 노출되었을 시의 결과와 관련하여 가임 여성환자에 알려야 하며, 이 환자들은 임신 시 담당의사에게 즉시 보고 하여야 한다.

(2) 맥관부종: 후두부종을 포함한 맥관부종이 특별히 이 약의 처음 투여에서 나타날 수 있다. 환자는 얼굴, 사지, 눈, 입술, 혀의 부종과 같은 맥관부종으로 판단되는 증상이나 증후가 나타난 경우 즉시 이 약의 투여를 중단하고 담당의사와 상의하여야 한다.

(3) 저혈압: 특히 이 약의 투여 후 처음 며칠간 가벼운 두통이 나타나는 환자는 보고하도록 주의시켜야 한다. 실신이 나타나면, 환자는 담당의사와 상담 시까지 약물을 중단하도록 한다. 모든 환자에서 부적절한 수분섭취, 과호흡, 탈수로 인한 체액 저하는 과도한 혈압저하를 유도할 수도 있다. 또한, 구토 혹은 설사와 같은 다른 원인으로 인한 체액 소모가 혈압저하를 유도할 수 있다. 이런 증상이 나타난 환자는 담당의사와 상의하도록 한다.

(4) 고칼륨혈증: 의사와 상의없이 칼륨보조제 혹은 칼륨함유 식염 대체제를 복용하지 않도록 주의하여야 한다.

(5) 호중구감소증: 호중구감소의 증상 및 가능성이 있는 감염의 어떠한 전조(예, 인후통, 발열)도 즉시 보고하도록 환자에게 주의하여야 한다.

(6) 수술/마취: 수술 과/혹은 마취를 해야 하는 환자는 자신이 ACE 억제제를 복용하고 있다는 것을 의사에게 알려야 한다.