

안전성·유효성 검토서

2004. 11. 30.

| | | |
|-----|-----|-----|
| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
| 정명아 | 서경원 | 김인규 |

| | | | |
|--------------------|--|--------|-------------------------------|
| ① 신청자 | 한국릴리(주) | ② 구분 | 자료제출의약품 |
| ③ 제품명 | 시알리스정 10, 20mg | ④ 분류번호 | 259(기타의 비뇨생식기관 및 항문용약), 전문의약품 |
| ⑤ 원료약품 분량 (주성분) | 타다라필 10mg, 20mg | | |
| ⑥ 성상 | 황색 필름코팅정제 | | |
| ⑦ 효능효과 | 발기부전의 치료. 시알리스가 효과적이려면, 성적 자극을 필요로 한다. 시알리스는 여성에 의한 사용을 그 적응증으로 하지 않는다. | | |
| ⑧ 용법·용량 | <p>경구 투여용.</p> <p><u>성인 남성에서의 사용</u></p> <p>이 약의 권장 용량은 10mg이며, 예상되는 성 행위 전에 식사에 상관없이 복용한다.</p> <p>타다라필 (tadalafil) 10 mg이 충분한 효과를 나타내지 않는 환자들에게는 20 mg을 시도하여도 좋다. 이 약은 적어도 성 행위 30 분 전부터 투여할 수 있다.</p> <p>최대 권장 복용 빈도는 1일 1회이다.</p> <p>연장된 매일 투약 후에 대한 장기간 안전성이 확립되지 않았고, 또한 이 약의 효과가 보통 하루 이상 지속되기 때문에 이 약제를 지속적으로 매일 투여하는 것은 강하게 권장되지 않는다. [2.경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항의 마지막 단락과9.1 약력학적 특성항 참조]</p> <p><u>고령 남성에서의 사용</u></p> <p>고령 환자에서 용량 조절 (dosage adjustments)을 필요로 하지 않는다.</p> <p><u>신기능 장애가 있는 남성에서의 사용</u></p> <p>경증 내지 중등도의 신장애가 있는 환자에서 용량조절을 필요로 하지 않는다. 심한 신장애 환자에서 최대 권장용량은 10mg이다. [9. 2약동학적 특징 항 참조].</p> <p><u>간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용</u></p> | | |

| | |
|---|---|
| <p>시알리스의 권장 용량은 10mg이며, 예상되는 성 행위 전에 식사에 상관없이 복용한다. 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 시알리스의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 이익/위험(benefit/risk) 을 평가하여야 한다. 간 장애 (hepatic impairment) 환자들에게 10 mg 보다 고용량을 투여한 자료가 없다. [2.경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 및 9. 2] 약동학적 특징 항 참조].</p> <p><u>당뇨병이 있는 남성에서의 사용</u> 당뇨병 환자에서 용량 조절을 필요로 하지 않는다.</p> <p><u>소아 및 청소년에서의 사용</u> 시알리스는 18세 미만의 사람에게 사용해서는 안 된다</p> | |
| ⑨ 저장방법 및 사용기간 | 기밀용기, 실온(1~30℃), 24개월 |
| ⑩ 기원 및 개발의 경위 (변경 신청사항) | <ul style="list-style-type: none"> ◦ 용법용량 :지속시간 변경, 신기능 및 간기능 장애 환장의 용법용량 일부 변경 ◦ 사용상의 주의사항 :약물상호작용 및 이상반응 일부 추가 |
| ⑪ 약리작용 기전 | cGMP specific PDE5의 선택적 저해 |
| ⑫ 국내외사용현황 | <ul style="list-style-type: none"> ◦ 국내 : 2000년 10월31일 시알리스정20mg 2003년 7월 29일 시알리스정10mg ◦ 미국 시알리스정 5, 10, 20mg 허가 |
| ⑬ 관련조항 | 제3조제2항제7호 허가사항변경 (용법·용량, 사용상의 주의사항) |
| ⑭ 검토결과 | 적합 |
| <p>※ 참고사항 제출자료목록 : 별첨</p> | |

변경대비표

| | 기허가사항 | 변경신청사항 |
|-----------|--|---|
| 용법·용량 | <p>◦ <u>성인 남성에서의 사용</u></p> <p>이 약은 성 행위 30 분 전에서부터 12 시간 전에 투여할 수 있다. 타다라필의 효력이 투약 후에 24 시간까지 지속될 수 있다.</p> <p>◦ <u>신 기능 장애가 있는 남성에서의 사용</u></p> <p>시알리스 (CIALIS)의 권장 용량은 10mg 이며, 예상되는 성 행위 전에 식사에 상관없이 복용한다. 신 장애 (renal impairment) 환자들에게 10 mg 보다 고용량을 투여한 자료가 없다. [2.경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 및 9. 2)약동학적 특징 항 참조].</p> <p>◦ <u>간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용</u></p> <p>간 장애 (hepatic impairment) 환자들에게 10 mg 보다 고용량을 투여한 자료가 없다. [2.경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 및 9. 2] 약동학적 특징 항 참조].</p> | <p>◦ <u>성인 남성에서의 사용</u></p> <p>이 약은 적어도 성 행위 30 분 전부터 투여할 수 있다.</p> <p>◦ <u>신기능 장애가 있는 남성에서의 사용</u></p> <p>경증 내지 중등도의 신장애가 있는 환자에서 용량조절을 필요로 하지 않는다. 심한 신장애 환자에서 최대 권장용량은 10mg이다. [9. 2 약동학적 특징 항 참조].</p> <p>◦ <u>간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용</u></p> <p>중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 시알리스의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 이익/위험(benefit/risk)을 평가하여야 한다. 간 장애 (hepatic impairment) 환자들에게 10 mg 보다 고용량을 투여한 자료가 없다. [2.경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 및 9. 2] 약동학적 특징 항 참조].</p> |
| 사용상의 주의사항 | 기허가 참조 | 별첨 |

[별첨]

<사용상의 주의사항>

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

임상시험에서, 타다라필 (tadalafil)은 질산염 (nitrate)의 저혈압 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 이것은 질소산화물 (nitric oxide) / cGMP 경로에 대한 질산염과 타다라필의 복합 효과의 결과라고 여겨진다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염 (organic nitrate) 제제라도 복용하는 환자에게는 시알리스 (CIALIS)의 투여가 금기이다. [4.상호작용항 참조]

시알리스를 포함한 발기 부전 (erectile dysfunction)을 치료하는 약물들은 성 행위를 권할 수 없는 심장 질환 (cardiac disease)이 있는 남성에게 사용해서는 안 된다. 의사는 이전부터 심혈관 질환을 가진 환자에서 성 행위로 인한 잠재적인 심장 위험 (cardiac risk)을 고려하여야 한다.

심혈관 질환을 가진 아래 환자 군은 임상 시험에 포함되지 않았으므로 타다라필의 사용이 금기이다:

- 최근 90 일 이내에 심근경색 (myocardial infarction)이 있었던 환자들,
- 불안정한 협심증 (unstable angina) 또는 성교 (sexual intercourse) 중에 발생한 협심증 (angina)이 있었던 환자들,
- 최근 6 개월 동안 New York Heart Association Class 2 또는 그 이상의 심부전 (heart failure)이 있었던 환자들,
- 조절되지 않는 부정맥 (arrhythmias), 저혈압 (90/50 mmHg), 또는 조절되지 않는 고혈압 (uncontrolled hypertension) 환자들,
- 최근 6 개월 이내에 뇌졸중 (stroke)이 있었던 환자들.

시알리스는 타다라필이나 이 약의 성분에 과민증 (hypersensitivity)이 있는 환자에게 투여하면 안 된다.

2. 경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것

발기 부전을 진단하고 잠재적으로 근원적인 원인을 측정하기 위하여, 약리학적인 요법을 고려하기 전에, 의학 병력 (medical history)과 신체 검사 (physical examination)를 실시하여야 한다.

성 행위로 수반되는 심장 위험의 등급이 있기 때문에, 발기 부전에 대하여 어떠한 치료를 시작하기에 앞서, 의사는 환자의 심혈관 상태를 고려하여야 한다. 타다라필은 혈관확장 성질을 가지므로, 일시적으로 혈압을 약간 감소시키며 [9.1) 약력학적 특징 항 참조] 그 결과 질산염의 혈압저하 작용을 증가시킨다 [1.다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조].

심근경색, 불안정한 협심증 (unstable angina pectoris), 심실 부정맥 (ventricular arrhythmia), 뇌졸중, 및 일과성 허혈성 발작 (transient ischemic attacks)을 포함한, 중대한 심혈관계 질환 (cardiovascular events)이 시알리스의 임상 연구 중에 발생하였다. 또한 임상시험에서 고혈압과 저혈압 (체위성 저혈압 포함)도 드물게 나타났다. 이러한 증상들이 관찰된 환자들의 대부분은 이전부터 심혈관계 위험 인자들 (pre-existing cardiovascular risk factors)을 가지고 있었다. 그러나, 이러한 증상들이 이 위험

인자들과 직접적으로 연관되었는지 여부는 명확히 측정하기가 불가능하다.

중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 시알리스의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 이익/위험(benefit/risk)을 평가하여야 한다.

4시간 이상 발기가 지속되는 환자는 즉시 의학적 도움 (medical assistance)을 구하라고 알려주어야 한다. 음경강직증을 즉시 치료하지 않을 경우, 음경 조직의 손상 및 기능의 영구 상실을 초래할 수 있다.

음경이 해부학적으로 기형인 환자 (각형성 (angulation), 해면 섬유증 (cavernosal fibrosis) 또는 Peyronies disease) 또는음경강직증의 소인이 될 조건을 가진 환자(겸상적혈구빈혈 (sickle cell anemia), 다발성골수종 (multiple myeloma), 또는 백혈병)에게는 시알리스를 포함한 발기부전제를 신중히 투여하여야 한다.

발기 부전의 평가는 잠재적으로 내재한 원인 (potential underlying cause) 결정과 적절한 의료평가에 뒤이은 적절한 치료법의 확인을 포함하여야 한다. 시알리스가 척수 손상(spinal cord injuries) 환자 및 골반 수술 (pelvic surgery)이나 비신경보전 근치전립선적출술 (radical non-nerve-sparing prostatectomy)를 받은 환자에서 효과적인지 여부가 알려져 있지 않다.

시알리스는 galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency 또는glucose-galactose malabsorption이라는 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

독사조신(doxazosin)과같은 알파(1) 차단제(alpha(1) blockers)를 복용하는 환자에게 시알리스를 병용 투여하면 일부 환자에서는 저혈압 증상이 나타날 수 있다 [4.상호작용 항 참조]. 따라서 타다라필과 알파차단제(alpha blockers)와의 병용은 권장되지 않는다.

강력한 CYP3A4 저해제 (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin) 를 사용하는 환자에게 시알리스를 투여하여 만일 약들이 혼합되면 타다라필의 노출 (AUC)의 증가가 관찰되었으므로 주의하여야 한다 [4.상호작용 항 참조].

발기 부전에 대하여 시알리스와 다른 요법의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았다. 따라서, 이러한 병용 투여가 권장되지 않는다.

타다라필을 6~12 개월 간 매일 25 mg/kg/일 (20 mg의 단위 용량을 투여한 인체에서 관찰된 것 보다 최소한 3배를 넘는 노출 [범위 3.7 18.6] 결과를 가져옴) 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 몇몇 개에서 정자형성 (spermatogenesis)의 감소를 가져오는 정세관상피 (seminiferous tubular epithelium)의 퇴행 (regression)이 있었다. 지원자들에서 6개월 간 실시한 두 연구 결과, 이러한 작용이 인체에서는 일어나지 않을 것으로 시사된다 [9.1 약력학적 특성 항 참조]. 더 장기간의 매일 투약에 대한 작용이 확립되지 않았다. 그러므로, 이 약제의 매일 투약은 가능한 한 피해야 한다.

3. 부작용

이상 반응 (Undesirable effects)

가장 흔하게 보고된 이상 반응 (adverse reactions)이 두통과 소화불량 (dyspepsia)이었다. 아래 표 참조.

| 표 1 매우 흔한 이상 반응 (1/10) | | | |
|----------------------------|-------|---------------------------------|--------------------|
| System Organ Class | 이상 반응 | 시알리스 1020 mg (%) N=724 | 위약 (%) N=379 |
| 신경계 (Nervous System) | 두통 | 14.5 | 5.5 |
| 위장 (Gastrointestinal) | 소화불량 | 12.3 | 1.8 |

| 표 2 흔한 이상 약물반응 (1/100, 1/10) | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| System Organ Class | 이상 반응 | 시알리스 1020 mg (%) N=724 | 위약 (%) N=379 |
| 신경계 | 어지럼증 | 2.3 | 1.8 |
| 혈관(Vascular) | 안면홍조 (Flushing) | 4.1 | 1.6 |
| 호흡기, 흉곽, 및 종격동 (Respiratory, thoracic, and mediastinal) | 비 충혈 (Nasal Congestion) | 4.3 | 3.2 |
| 근골격 및 결합조직 (Musculoskeletal and connective tissue) | 배통(Back pain) 근육통 (Myalgia) | 6.5 5.7 | 4.2 1.8 |

눈꺼풀의 종대 (swelling of eyelids), 눈의 통증으로 표현되는 감각, 결막 충혈(conjunctival hyperemia)은 드문 이상 반응이다.

타다라필 투여시 보고된 이상 반응 (adverse events)은 일시적이었으며 일반적으로 경증이거나 중등도이었다.

75세 이상의 환자들에서 이상 반응 자료가 제한적이다.

시판후 조사에서 발기가 지속되는 경우와 음경강직증이 아주 드물게 보고되었다.

4. 상호작용

아래에 표시되어 있듯이, 10 mg, 20mg 타다라필에 대하여 많은 상호작용 연구가 실시되었다. 10 mg 타다라필 용량만을 사용한 상호작용 연구들을 고려 시, 고용량 투여 시 임상적으로 관련된 상호작용을 완전히 배제할 수 없다.

타다라필에 대한 다른 약제들의 작용

타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사 된다. CYP3A4의 선택적인 억제제인 케토코나졸 (1일 200mg)은 타다라필 단독의 AUC, Cmax 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 2배, Cmax를 15 % 증가시켰다. 케토코나졸 (1일 400mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 4배, Cmax를 22 % 증가시켰다.

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 저해제인 protease inhibitor, Ritonavir(1일 2회 200mg 투여)는 Cmax의 변화없이 타다라필 (20mg)의 AUC를 2배 증가시켰다.

특이적인 상호작용이 연구되지는 않았지만, saquinavir등의 다른 protease inhibitors, 그리고 erythromycin, clarithromycin, itraconazole 및 grapefruit juice와 같은 다른 CYP3A4 inhibitors는 타다라필의 혈장 농도를 증가시킨다고 예상되므로 주의하여 병용 투여 되어야 한다. 그 결과로서 3 항에 열거한 이상반응 (undesirable effects)의 발생빈도가 증가될 수 있다.

타다라필의 분포 (disposition)에서 수송자 (transporters)의 역할 (예를 들면 p-glycoprotein)은 알려져 있지 않다. 따라서, 수송자(transporters)의 저해에 의한 약물상호작용 가능성도 있다.

CYP3A4 유도물질인 리팜피신 (rifampicin)은, 타다라필 단독(10 mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 AUC를 88 % 감소시켰다. 페노바르비탈(phenobarbital), 페니토인 (phenytoin) 및 카르바마제핀 (carbamazepine)과 같이 다른 CYP3A4 유도물질과의 병용 투여 역시 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음을 예상할 수 있다

다른 약제들에 대한 타다라필의 작용

임상시험에서, 타다라필 (10 mg과 20mg)은 질산염 (nitrates)의 혈압저하 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염 (organic nitrate) 제제를 복용하는 환자에게는 시알리스 (CIALIS)의 투여가 금기이다 [1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조].

임상시험 결과에 따르면, 150명의 환자가 타다라필을 매일 20mg씩 7일 동안 투여하고 0.4mg nitroglycerin 설하정을 다양한 시간대에 투여하였을 때, 이러한 상호작용은 24시간 이상 지속되었고 타다라필을 마지막으로 투여한 후 48시간이 지났을 때 더 이상 나타나지 않았다. 따라서, 시알리스를 투여한 환자가 생명에 위협을 주는 상황에 처하여 질산염의 투여가 의학적으로 반드시 필요한 경우에는 시알리스를 마지막으로 투여한 후 최소한 48시간이 지난 후에야 질산염의 투여가 고려된다. 그러한 상황에서 질산염을 투여할 때는 적절한 haemodynamic monitoring과 함께 의사의 세심한 감독이 수반되어야 한다.

타다라필은 CYP450 isoforms에 의하여 대사되는 약물의 청소율 (clearance)을 임상적으로 유의하게 저해하거나 유도한다고 예상되지 않는다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 및 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isoforms을 저해하거나 유도하지 않는다는 것이 확인되었다.

타다라필 (10 mg, 20mg)은 S-와파린 또는 R-와파린 (CYP2C9 기질)에 대한 노출 (AUC)에 있어서 임상적으로 유의한 작용이 없었으며 타다라필은 와파린 (warfarin)에 의해 유도된 프로트롬빈 시간 (prothrombin time)의 변화에도 영향을 미치지 않았다.

타다라필 (10 mg, 20mg)은 아세틸살리실산 (acetyl salicylic acid)에 의한 출혈 시간을 증가시키지 않았다.

임상약리학 시험에서, 타다라필이 항고혈압제의 혈압저하 작용을 증가시키는 가능성에 대하여 조사하였다. 칼슘통로차단제 (amlodipine), 안지오텐신 전환효소 (ACE) 억제제 (enalapril), 베타-아드레날린 작용성 수용체 차단제 (metoprolol), 타이아자이드 이뇨제 (bendrofluazide), 안지오텐신 II 수용체 차단제 (다양한 형태 및 용량, 단독 또는 타이아자이드 (thiazides), 칼슘통로차단제, 베타-차단제, 및/또는 알파-차단제와의 병용)를 포함하여, 항고혈압제의 major classes가 연구되었다. 타다라필 (20 mg 용량이 적용된 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 amlodipine에 대한 연구들을 제외한 10 mg)은 이 계열의 어떠한 약물과도 임상적으로 유의한 상호작용이 없었다. 다른 임상약리 시험에서 타다라필 20mg을 항고혈압 치료제 4 종류까지와 함께 병용투여하여 연구하였다. 여러 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 관련하여, 혈압조절이 잘 되고 있는 환자에서는 감소가 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것과 비슷하였다. 혈압조절이 잘 되지 않는 환자에서는, 비록 이러한 감소가 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련이 있지는 않았지만 그 감소가 더 컸다.

항고혈압 약제 (antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20 mg이 혈압 감소를 일으킬 수 있으며, 이것은 (알파차단제는 제외, 아래 참조) 일반적으로 중요치 않으며 임상적으로 관련될 것 같지는 않다. 제 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제와 함께 또는 항고혈압 약제 없이 타다라필을 복용한 환자의 이상 반응에 차이를 나타내지 않았다. 그러나, 항고혈압 약제로 치료하는 경우 혈압의 감소 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고 (appropriate clinical advice)를 하여야 한다.

타다라필 20mg과 알파(1)-adrenergic receptor blocker인 독사조신(doxazosin) 1일 8mg을 함께 투여한 환자에서 독사조신의 혈압저하 효과가 증가하였다. 이 효과는 투여 후 12시간까지 여전히 나타났으며 24시간에 자연스럽게 사라졌다. Standing-blood pressure가 임상적으로 유의하게 감소할 수 있는 환자의 수는 병용투여의 경우에 더 많았다. 일부 환자에서는 현기증이 나타났으나, 실신한 경우는 보고되지 않았다. 저용량의 독사조신에 대해서는 연구되지 않았다. 따라서, 타다라필과 알파 차단제의 병용은 권장되지 않는다. 18명의 건강한 지원자를 대상으로 한 단독 연구에서, 타다라필 (10mg, 20mg)은 선택적인 알파(1A)-adrenergic receptor 차단제인 탐솔로신(tamsulosin)에 기인하여 임상적으로 유의하게 혈압변화에 영향을 미치지 않았다. 이를 다른 알파(1A)-adrenergic receptor 차단제에 어떻게 적용할지는 아직 알려지지 않았다.

알코올 농도 (평균 최대 혈중 농도 0.08 %)가 타다라필 (10 mg 또는 20mg)의 병용 투여에 의해 영향

받지 않았다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 3 시간째에 타다라필 농도의 변화가 나타나지 않았다. 알코올은 그 흡수효과를 최대화 하기위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올 투여 후 2시간까지 음식을 주지 않음)으로 투여되었다. 타다라필(20mg)은 알코올 (0.7g/kg 또는 80kg 남성에서 40% 알코올[보드카] 약180ml)에 의하여 평균혈압감소를 증가시키지 않았지만, 어떤 환자에서는 체위성 현기증과 기립성 저혈압이 관찰되었다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압은 관찰되지 않았고 현기증은 알코올 단독으로 투여하였을때와 유사한 빈도로 나타났다. 인식작용에 대한 타다라필의 영향은 타다라필(10mg)에 의하여 증가되지 않았다.

타다라필은 ethinylestradiol의 경구 생체이용률 (bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났다 임상적인 중요성은 불확실하지만 terbutaline의 경구 투여 시 유사한 증가가 예상될 수도 있다.

임상 약리학 연구에서 타다라필 10 mg을 테오필린(theophylline (a non-selective phosphodiesterase inhibitor))과 함께 투여했을 때, 약동학적 상호작용이 없었다. 유일한 약력학적 작용은 심박수에서 약간 (3.5 bpm)의 증가였다. 본 연구에서 이 작용이 중요치 않고 임상적인 유의성이 없었지만 이러한 약제들을 병용 투여할 경우에는 이러한 작용을 고려하여야 한다.

항당뇨병 약제들과의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

시알리스는 여성에서의 사용을 적응증으로 하지 않는다. 임신 여성에서 타다라필에 대하여 연구된 바 없다.

1000 mg/kg/일까지 투여한 랫트나 마우스에서 최기형성 (teratogenicity), 배자독성 (embryotoxicity) 또는 태아독성 (fetotoxicity)의 증거가 없었다.

6. 운전 및 기계 사용능에 대한 영향

시알리스는 운전 및 또는 기계 사용능에 대하여 전혀 영향이 없거나 무시해도 줄은 영향이 예상된다. 이러한 잠재적인 작용을 평가하기 위한 특이적인 연구가 실시되지 않았다. 임상시험 결과 위약과 타다라필 시험군에서 어지럼증 (dizziness)이 보고된 빈도가 유사하지만, 환자는 운전이나 기계 조작 전에 시알리스에 어떻게 반응하는지 인식하고 있어야 한다.

7. 과량투여시의 처치

500 mg까지의 일회 투여량을 건강한 피험자들에게 투여한 적이 있고, 100 mg까지의 일일 투여량을 환자들에게 여러 번 투여한 적이 있다. 이상 반응은 저용량에서 발견된 것과 유사하였다. 과량 투여의 경우에는, 필요하다면 표준 지지요법 (standard supportive measures)을 채택하여야 한다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.

8. 저장상의 주의사항

원래 포장 상태로 보관할 것.

어린이의 눈에 뜨이거나 손이 닿지 않도록 보관할 것.

9. 기타

1) 약력학적 특성

타다라필은 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-특이적인 phosphodiesterase type 5 (PDE5)에 대하여 선택적, 가역적 억제제이다. 성적 자극 (sexual stimulation)이 국소적으로 질소산화물 (nitric oxide)의 방출을 일으킬 때, 타다라필에 의한 PDE5의 억제가 해면체 (corpus cavernosum)에서 cGMP의 수치를 증가시킨다. 이것은 평활근 이완 (smooth muscle relaxation)과 음경 조직으로의 혈액 유입을 가져오으로써 발기 (erection)를 일으킨다. 타다라필은 성적 자극이 없을 때에는 효력이 없다.

In vitro 시험 결과, 타다라필은 PDE5의 선택적인 억제제이다. PDE5는 해면체 평활근, 맥관 및 내장 평활근 (vascular and visceral smooth muscle), 골격근, 혈소판, 신장, 폐 및 소뇌 (cerebellum)에서 발견되는 효소이다. 타다라필의 효과는 다른 phosphodiesterases보다 PDE5에 대하여 더 큰 효능이 있다. 타다라필은 심장, 뇌, 혈관, 간과 다른 기관에서 발견되는 효소인 PDE1, PDE2, PDE4 보다는 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다. 타다라필은 심장과 혈관에서 발견되는 효소인 PDE3보다 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다. PDE3가 심 수축성 (cardiac contractility)에 관여하는 효소이므로, PDE3보다 PDE5에 대한 이러한 선택성은 중요하다. 또한 타다라필은, 망막 (retina)에서 발견되는 효소이자 phototransduction을 담당하는 PDE6 보다 PDE5에 대하여 약 700 배 더 효능이 있다. 타다라필은 또한 PDE7 ~ PDE10보다 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다.

시알리스정의 반응기간을 명확히 하기 위하여 편안하게 갖춰진 시설(at-home setting)에서 1054명의 환자를 대상으로 3개의 임상 시험을 실시하였다. 시알리스는 발기부전을 통계적으로 유의하게 개선시켰으며, 위약과 비교하여 투여 16분 후부터 성공적인 관계를 위한 발기상태가 유지될뿐 아니라 투여한 후 환자들이 36시간까지 성공적인 성관계를 가질 수 있게 됨이 입증되었다.

건강한 피험자들에게 이 약을 투여했을 때, 앙와위 (supine) 심장수축기 (systolic) 및 이완기 (diastolic) 혈압 (각각 1.6 / 0.8 mm Hg의 평균 최대 감소), 서있을 때 심장수축기 및 이완기 혈압 (각각 0.2 / 4.6 mm Hg의 평균 최대 감소)의 측면에서 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었으며 심박수에 있어서도 유의한 차이가 없었다.

시각에 대한 타다라필의 작용을 평가하기 위한 연구에서, Farnsworth-Munsell 100-hue test을 사용했을 때, 색 식별 (청색/녹색)의 장애가 검출되지 않았다. 이러한 결과는 PDE5와 비교할 때 PDE6에 대한 타다라필의 낮은 친화력과 일치한다. 모든 임상 시험에 걸쳐, color vision의 변화에 대한 보고는 드물었다 (0.1 %).

6 개월 동안 매일 투여한 시알리스 10 mg 및 20 mg의 정자형성 (spermatogenesis)에 대한 잠재적인 작용을 측정하기 위하여 남성에서 2 가지 연구가 실시되었다. 이 연구들의 결과 정자 농도에서 50 % 또는 이를 초과하는 감소를 보인 남성의 비율에 관하여 위약과 차이가 없다고 증명되었다. 또한, 어느

쪽 용량에서도 위약과 비교하였을 때 정자 수, 정자 형태학, 또는 정자 운동성의 평균 변화에 관하여 부작용 (adverse effects)이 관찰되지 않았다. 그러나, 6 개월 동안 매일 복용한 10 mg 시알리스에 대한 연구에서, 그 결과는 위약과는 상대적으로 평균 정자 농도에서의 감소를 나타내었다. 이러한 작용은 더 고용량인 20 mg, 시알리스를 6 개월 동안 매일 복용한 연구에서는 나타나지 않았다. 또한, 위약과 비교하였을 때 시알리스 10 mg 또는 20 mg 중 어느 한 쪽으로 인하여 테스토스테론 (testosterone), 황체 형성호르몬 (luteinizing hormone) 또는 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone)의 평균 농도에 대한 영향이 없었다. 보다 장기간의 매일 투약에 대한 작용이 확립되지 않았다. [2.경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것 및 9.3) 전임상 안전성 자료 항 참조].

다양한 심각도 (경증, 중등도, 중증)의 발기 부전, 병인학, 연령 (범위 21-86세), 및 여러 인종의 환자들을 포함한 3250명의 환자를 대상으로 실시한 16 개의 임상 시험에서, 200 mg의 용량으로 타다라필을 평가하였다. 대부분의 환자들이 최소 1 년 동안의 발기 부전을 보고하였다. 전체 모집단의 일차적인 효력 시험에서, 위약에 의한 35 %와 비교했을 때 81 %의 환자들이 시알리스가 발기를 향상시켰다고 보고하였다. 또한, 모든 심각도 카테고리의 발기 부전 환자들이 시알리스를 복용하는 동안 발기가 개선되었다고 보고하였다 (시알리스는 경증, 중등도, 및 중증에서 각각 86 %, 83 %, 및 72 %, 반면 위약으로 각각 45 %, 42 %, 및 19 %). 일차적인 효력 시험 결과, 위약으로 인한 32 %와 비교했을 때 시알리스를 투여한 환자에서 성교 시도의 75 %가 성공적이었다.

2) 약동학적 특성

흡수

타다라필은 경구 투여 후 신속히 흡수되며 관찰된 평균 최대 혈장 농도 (Cmax)는 투여 후 중간값으로 2 시간에 도달하였다. 경구 투여 후 타다라필의 절대 생체이용률은 결정되지 않았다.

타다라필의 흡수율과 흡수정도는 식사에 의하여 영향 받지 않으므로 시알리스는 식사와 함께 또는 식사를 하지 않고 복용할 수 있다. 복용 시간 (아침 대 저녁)은 흡수율과 흡수정도에 대하여 임상적으로 연관성 있는 작용이 없었다.

분포

평균 분포 용적이 약 63 L이며, 이는 타다라필이 조직에 분포됨을 나타낸다. 치료 농도에서 혈장에 있는 타다라필의 94 %가 단백질에 결합한다. 단백질 결합은 신 기능 장애에 의하여 영향 받지 않는다.

투여 용량의 0.0005 % 미만이 건강한 피험자의 정액 (semen)에서 발견되었다.

생체전환 (Biotransformation)

타다라필은 사이토크롬 P450 (CYP) 3A4 isoform에 의하여 주로 대사 된다. 주요 순환 대사산물은 메틸카테콜 글루쿠로나이드 (methylcatechol glucuronide)이다. 이 대사산물은 PDE5에 대하여 타다라필보다 최소 13,000배 더 적은 효능이 있다. 따라서, 관찰한 대사산물 농도에서 임상적으로 활성이 있다고 예상되지 않는다.

배설

건강한 피험자들에서 타다라필의 평균 경구 청소율 (clearance)은 2.5 L/시간이고 평균 반감기는 17.5 시간이다. 타다라필은 불활성화 대사산물로 유력하게 배설되며, 주로 대변 (투여량의 약 61 %)과 뇨에

서는 더 소량 (투여량의 약 36 %)이 배설된다.

선형성/비-선형성 (linearity/non-linearity)

건강한 피험자들에서 타다라필의 약동학은 시간과 투여량에 대하여 선형적 (linear)이다. 2.520 mg의 투여량 범위에서, 노출 (exposure; AUC)이 투여량과 비례하여 증가한다. 1일 1회 투여한 경우 5일 이내에 steady-state plasma concentrations에 도달한다.

발기부전 환자들에서 population approach로 결정된 약동학이 발기 부전이 없는 피험자들에서의 약동학과 유사하다.

특수 집단

고령자

건강한 고령 피험자들 (65세 이상)은 19세~45세의 건강한 피험자에 비하여, 타다라필의 경구 청소율이 더 낮았으며 이는 25% 더 높은 노출 (exposure; AUC)을 가져 왔다. 이러한 연령의 효과는 임상적으로 유의하지 않으며 용량 조절(dose adjustment)을 정당화하지 않는다.

신 기능부전증

경증(크레아티닌 청소율 5180 mL/분) 또는 중등도 (크레아티닌 청소율 3150 mL/분)의 신 장애를 가진 피험자 및 투석을 하는 말기 신부전 피험자들에게 타다라필 1회 용량(5-20mg)을 사용한 임상약리 연구에서 타다라필의 노출(AUC)은 약 두배였다. 혈액투석 환자들에서, Cmax는 건강한 피험자들보다 41% 높게 관찰되었다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.

간 기능부전증

10 mg 복용량이 투여 되었을 때 경증 또는 중등도의 간 장애 (Child-Pugh Class A 및 B)가 있는 피험자들에서 타다라필의 노출 (exposure; AUC)이 건강한 피험자들에서의 노출 (exposure)과 필적하였다. 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 시알리스의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 이익/위험(benefit/risk)을 평가하여야 한다. 간 장애가 있는 환자들에서 타다라필 10 mg보다 더 고용량의 투여에 대하여 이용 가능한 자료가 없다.

당뇨병 환자

당뇨병 환자들에서의 타다라필의 노출 (exposure; AUC)이 건강한 피험자들에서의 AUC 값보다 약 19% 낮았다. 노출 (exposure)에서의 이러한 차이는 용량 조절을 정당화하지 않는다.

3) 전임상 안전성 자료

안전성 약리학, 유전 독성, 발암 가능성, 및 생식 독성에 대한 고식적인 연구들을 기초로 한 전임상 자료는 인체에 특별한 위험을 나타내지 않았다.

1000 mg/kg/일까지 투여한 랫트나 마우스에서 최기형성 (teratogenicity), 배자독성 (embryotoxicity) 또는 태아독성 (fetotoxicity)의 증거가 없었다. 랫트의 산전 및 생후 발육 연구 (pre- and postnatal developmental study)에서, no observed effect dose가 30 mg/kg/일이었다. 임신 랫트에서 이 용량

에서의 calculated free drug에 대한 AUC가 20 mg 용량에서 인체 AUC의 약 18배이었다.
암수 랫트에서 수정능력 (fertility)의 장애가 없었다. 타다라필을 6~12 개월 간 매일 25 mg/kg/일 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 몇몇 개에서 정자형성의 감소를 가져오는 정세관상피 (seminiferous tubular epithelium)의 퇴행이 있었다. [2.경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것 및 9.1] 약력학적 특성 항 참조]