오·남용우려의약품

생동인증품목

전문의약품
분류번호 259

실비에® 정 100mg

실데나필시트르산염

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

유효성분 : 실데나필시트르산염(별규) ··············· 140.45mg
(실데나필로서 100mg), 첨가제(타르색소) : 청색2호 인디고카르민
첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘(소 또는 양, 지방), 기타첨가제
: 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 오파드라이II파란색, 크로스카르멜로오스나트륨

【성 상】 약간 둥근 물방울형의 푸른색 필름코팅정

【효능 • 효과】 발기부전의 치료

【용법 • 용량】

실데나필로서, 1일 1회 성행위 약 1시간 전에 권장용량 25 ~ 50mg을 경구투여하며, 경우에 따라서는 성행위 4시간 전에서 30분 전에 투여하여도 된다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있다.

다음의 환자는 실데나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 한다.

- 65세 이상(AUC 40% 증가)
- 간부전(간경화 : 80%)
- 중증의 신부전(크레아티닌청소율이 30mL/min 이하 : 100%)
- CYP3A4 억제제 (케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신(182%) 등, 사퀴나비르(210%))와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있다.
- 리토나비르를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25mg을 초과하지 않도록 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 이 약으로 치료시작 전이나 치료 중 및 치료 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제 (니트로글리세린, 아질산아민, 이소소르비드질산염) 를 복용하는 경우 혈압강하작용이 증강되어 과도하게 혈압이 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자가 질산염 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않았는지 충분히 확인하여야 하며 이 약 투여 중 및 투여 후 질산염 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않도록 주의시킨다.

2) 외국의 경우 시판 후 이상반응 모니터링 결과 심혈관계 이상반응으로 인한 사망 등의 이상반응이 보고되었으므로 심혈관계 장애 유무를 충분히 확인하여야 한다.

3) 심혈관계 질환을 가진 환자들이 성행위를 할 경우 심장에 대한 위험의 가능성이 증가하므로 이 약을 포함한 발기부전의 치료제는 심혈관계 상태를 고려하여 성행위가 권장되지 않는 환자에게는 사용하지 않도록 한다.

4) 이 약은 건강한 지원자에서 누운 자세 혈압의 일시적인 감소를 초래하는 전신 혈관확장의 특성 (평균 최대감소: 8.4/5.5 mmHg) 을 가진다. 이는 정상의 환자에서는 중요하지 않을 수 있지만 이 약을 투여하기 전에 의사 · 약사는 심혈관계 기초질환을 가진 환자가 특히 성행위를 할 경우 이러한 혈관확장효과에 의해 이상반응을 보일 가능성을 세심히 고려하여야 한다.

5) 다음 환자에 대한 이 약의 유효성이나 안전성에 대하여 확립된 임상자료는 없다. 이 약을 투여시 주의해야 한다
   - 지난 6개월 이내 생명을 위협하는 부정맥이 있었던 환자
   - 심부전 환자 또는 불안정성 협심증을 유발하는 관상동맥질환자
   - 저혈압환자 (90/50 미만) 또는 고혈압환자 (170/100 초과)
   - 색소성 망막염환자

6) 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증 (6시간 이상의 통증을 수반한 발기) 이 시판 후에 드물게 보고되었다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움 및 진단을 받아야 한다. 지속발기증이 곧바로 치료되지 않으면 음경 조직손상 및 발기력의 영구 상실을 야기할 수 있다.

7) 좌심실유출폐색 (예: 대동맥 협착증 및 특발비후대동맥판하부 협착증)이 있거나 혈압자동조절능력이 심각하게 손상된 환자는 PDE5 억제제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있다.

8) 단백분해효소 억제제인 리토나비르의 병용은 실데나필의 혈중 농도를 약 11배 상승 시키므로 리토나비르를 복용하는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의하여야 한다. 고농도의 실데나필에 노출된 환자로부터 얻은 자료는 한정되어 있다. 고농도의 실데나필에 노출된 경우 시각이상의 빈도가 좀더 높게 나타났다. 고용량의 실데나필 (200–800 mg) 에 노출된 건강한 지원자 중 일부에게서 혈압 감소, 실신, 지속발기가 보고되었다. 리토나비르를 복용하는 환자에서의 이상반응 발현 가능성을 감소시키기 위해서는 실데나필의 용량을 줄여서 복용 하는 것이 권장된다.

9) 이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여하지 말 것 (아스파탐 함유제제 한함)
   *1일 허용량제한
   아스파탐 함량을 WHO권장량(40mg/kg/1일)이하로 조정 (가능한한 최소량 사용)할 것.
   60kg 성인 : 1일 최대복용량 2.4g

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자

2) 어떠한 형태의 유기 질산염 제제 (니트로글리세린, 이소소르비드질산염, 아질산아민, 니트로프루시드나트륨) 라도 정기적으로 혹은 간헐적으로 복용하는 환자
: 이 약을 복용한 후에 필요에 의해 질산염 제제를 복용해야 할 경우, 언제 복용하는 것이 안전한지에 대해서는 알려져 있지 않다. 건강한 정상 지원자에 대해 경구로 100 mg 단일 투여한 경우의 약물동태 프로파일에 근거했을 때, 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 이 약의 혈장 농도는 약 2 ng/mL이다 (최고 혈장 농도는 약 440 ng/mL).
다음과 같은 환자들 – 즉, 65세 이상의 고령자, 간부전 환자(예, 간경변), 중증의 신부전 환자(예, 크레아티닌청소율이 30 mL/min 이하) 그리고 CYP3A4에 대한 강력한 억제제(예, 에리트로마이신)를 병용하는 경우에서 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 이 약의 혈장 농도는 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 3–8배 더 높은 것으로 관찰되었다. 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 실데나필의 혈장 농도가 최고 혈장 농도에 비해 훨씬 낮으나, 이 시점에서 질산염 약물을 병용하는 것이 안전한 지에 대해서는 알려져 있지 않다.

3) 심혈관계 질환 등을 포함하여 성생활이 권장되지 않는 환자: 불안정성 협심증 또는 중증 심부전과 같은 중증 심혈관 질환자

4) 중증 간부전 환자

5) 저혈압 (혈압 90/50 mmHg 미만) 또는 조절되지 않는 고혈압 환자 (휴식시 수축기 혈압 170 mmHg 초과, 휴식시 이완기 혈압 100 mmHg 초과)

6) 최근 6개월 이내 생명을 위협하는 뇌경색, 뇌출혈, 뇌졸중 또는 심근경색이 있었던 환자

7) 색소성 망막염 환자(소수의 색소성 망막염 환자는 망막의 PDE의 유전적 질환을 가짐)

8) 다른 발기부전 치료제를 복용중인 환자 (이 약과 다른 발기부전 치료제와의 병용투여에 대한 안전성유효성은 연구된 바 없음)

9) 이전의 PDE5 억제제 복용 여부와 관계없이, 비동맥전방허혈성시신경증 (Non–arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자

10) 18세 이하의 소아, 여성

11) 아미오다론염산염(경구제)을 투여중인 환자

12) 리오시구앗 등 guanylate cyclase 자극제 복용 환자 (잠재적으로 혈압 강하와 같은 증상성 저혈압을 일으킬 수 있음)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 해부학적인 음경의 기형 환자 (각형성, 음경해면체 섬유조직증식 또는 페이로니병(Peyronie's disease))

2) 지속발기증의 소인을 가질 수 있는 상태의 환자 (겸상적혈구증, 다발성 골수증, 백혈병)

3) 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자 (니트로프루시드나트륨의 혈소판 응집억제 작용을 증강시키는 것으로 보인다. 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.)

4) 고령자 (고령자에서 혈중농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초회 용량을 저용량 (25 mg) 으로 시작해야 한다.)

5) 중증 신부전 환자 (크레아티닌청소율 30 mL/min 이하) (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초회 용량을 저용량(25 mg) 으로 시작해야 한다.)

6) 간부전 환자(혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초회 용량을 저용량 (25 mg) 으로 시작해야 한다.)

7) CYP3A4 억제제를 투여중인 환자 (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초회 용량을 저용량 (25 mg) 으로 시작해야 한다.)

8) 카르페리티드를 투여중인 환자

9) 당뇨병성 망막증 환자 (이 약의 당뇨병성 망막증 환자에 대한 안전성이 연구되지 않았으므로 유익성–유해성 평가를 신중하게 실시한 후 투여해야 한다.)

10) 최대 추천 용량으로 100 mg이 필요한 환자의 경우 이상반응 발현율이 증가할 수 있다.

11) 수년간 성교를 하지 않은 심혈관계 질환 환자, 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 심혈관계 질환의 유무 등을 충분히 확인하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 그들의 심혈관계 상태에 대해 신중하게 평가되어야 한다.
심혈관계 위험 인자를 가지고 있는 환자에 있어서 성행위가 잠재적으로 심장에 대한 위험을 줄 수 있다. 성행위를 시작할 때 이와 관련된 증상(예, 협심증, 어지럼, 구역)을 경험한 적이 있는 환자는 더 이상의 행위를 삼가고 그 증상에 대해 의사 · 약사와 상의하여야 한다.

12) 다발성 전신 위축증 (특발성 기립저혈압 상태 (Shy–Drager syndrome) 등) 이 있는 환자 (이 약의 혈관확장 작용은 환자의 기저 질환에 의해 야기된 저혈압 상태를 악화시킬 수 있다.)

4. 이상반응

이상반응은 일반적으로 일시적이고 그 정도는 경증에서 중등도였다. 고정용량 연구에서 일부 이상반응은 용량에 따라 발현율이 증가하였다. 권장용법을 보다 밀접하게 반영하고 있는 가변용량 연구의 이상반응 특성도 고정용량 연구와 비슷하였다.

가. 74개의 이중맹검, 위약대조 2/3/4상 임상시험

가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통 및 홍조였다.

임상시험(74개의 이중맹검, 위약대조 2/3/4상 시험) 및 시판후 조사에서 보고된 이상반응은 아래 [표 1]과 같이 각 기관계별로 중증도가 낮아지는 순으로 기재하였음

[표 1] 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100, 〈1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1000, 〈1/100)	드물게 (≥ 1/10000, 〈1/1000)
감염			비염	
면역계			과민반응	
신경계	두통	어지럼	졸음	발작*, 발작 재발*, 실신
눈		흐려보임, 시각장애, 청색시	눈통증, 눈부심, 광시증, 색시증, 눈 충혈, 시야 밝아짐 (visual brightness)	눈 부종, 눈 종창, 안구건조, 눈피로, 달무리 보임, 황색시, 적색시, 눈 장애, 결막충혈, 눈 자극, 눈의 감각이상 눈꺼풀 부종
심장			빈맥, 두근거림	
혈관		안면홍조, 홍조	저혈압	
호흡기계, 흉부 및 종격		코막힘	코피, 부비강 울혈 (Sinus congestion)	인후 답답함 (Throat tightness) 코 건조, 코 부종
소화기계		구역, 소화불량	위식도 역류질환, 구토, 상부 복통, 구강 건조	경구 감각저하
피부 및 피하조직			발진	
근골격계 및 결합조직			근육통, 사지통	
생식기계 및 유방				지속발기증*, 발기 증가
전신 및 투여부위			더운 느낌	자극과민성
검사			심박수 증가	

*시판후 조사에서 보고된 이상반응

권장용량 범위 이상의 용량에서, 이상반응은 위와 유사하게 나타났으나, 일반적으로 더 빈번하게 보고되었다.

나. 비아그라의 허가용 임상시험

1) 6개의 가변용량, 위약군 대조 임상시험에서 이 약을 권장량으로 투여했을 때 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

[표2.] 필요한 경우 용량 조절 가능한 6개의 2상과 3상 시험에서, 위약군보다 약물투여군에서 더 많이 발현되고 또한 이 약 투여환자 중 2%이상 발현된 것으로 보고된 이상반응

이상반응	이상반응 보고 환자비율	
	실데나필 (N=734)	위약 (N=725)
두통†	16%	4%
홍조†	10%	1%
소화불량†	7%	2%
코막힘†	4%	2%
요로감염	3%	2%
시각이상**	3%	0%
설사	3%	1%
어지럼†	2%	1%
발진†	2%	1%

시각이상** : 약하고 일시적인 색각 장애 (주로), 광감수성 증가, 시야 흐림. 이 연구에서 단 한 명의 환자만이 시각이상으로 투약 중단되었으며, 이러한 증상은 100 mg 또는 그 이상을 투여할 경우 더욱 흔하게 나타났다.

† : 표1에 기재된 이상반응

2) 2% 이상 발생한 이상반응 중 위약군에서도 같은 비율로 나타난 이상반응은 다음과 같다: 기도감염, 등통증, 인플루엔자 증후군, 관절통.

3) 고정용량 연구에서 소화불량 (17 %) 과 시각이상 (11 %) 이 100 mg 용량에서 그 이하의 용량보다 빈번하게 나타났다. 권장용량보다 높은 용량에서 상기와 같은 이상반응들이 나타났으나 그 빈도는 더 높았다.

4) 다음과 같은 이상반응들이 6개의 가변용량, 대조 임상 시험에서 2 % 미만의 환자에게 나타났으나, 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다. 보고된 이상반응은 약물 사용과 관련 가능성이 있는 것들이고, 관련이 있다고 보기에는 정확하지 않은 사소한 이상반응들은 제외 하였다.
   (1) 전신: 감염, 안면 부종, 광민감반응, 쇼크, 무력증, 통증, 오한, 우연한 낙상(accidental fall), 복통, 알레르기 반응, 가슴통증, 우연한 외상
   (2) 심혈관계: 협심증, 방실차단, 편두통, 실신†, 빈맥†, 심계항진†, 저혈압†, 체위성 저혈압, 심근허혈, 뇌혈전증, 심정지, 심부전, 심전도 이상, 심근병증, 혈관확장.
   (3) 소화기계: 구역†, 구토†, 설염, 대장염, 연하곤란, 위염, 위장염, 식도염, 구내염, 구강건조†, 간기능 이상, 직장 출혈, 치은염.
   (4) 혈액과 림프계: 빈혈과 백혈구 감소증.
   (5) 대사계 및 영양계: 갈증, 부종, 통풍, 불안정성 당뇨병, 고혈당증, 말초부종, 고요산혈증, 저혈당증, 고나트륨혈증.
   (6) 골격근계: 관절염, 관절증, 근육통†, 건파열, 건활막염, 뼈통증, 근무력증, 활막염.
   (7) 신경계: 운동실조, 긴장항진, 신경통, 신경병증, 지각이상, 진전, 어지럼, 우울증, 불면증, 졸음†, 꿈 이상, 반사기능 감소, 지각감퇴.
   (8) 호흡기계: 천식, 호흡곤란, 후두염, 인두염, 부비강염, 기관지염, 객담증가, 기침증가, 비염†.
   (9) 피부 및 부속기관: 두드러기, 단순포진, 가려움, 발한, 피부궤양, 접촉피부염, 박탈 피부염.
   (10) 특수기관: 갑작스런 청력감퇴 또는 난청, 산동, 결막염, 눈부심†, 이명, 눈통증†, 이통, 안출혈, 백내장, 안구건조증†.
   (11) 비뇨생식기계: 방광염, 야뇨증, 빈뇨, 가슴확대, 요실금, 사정장애, 생식기 부종 및 성감이상증, 전립샘 이상.
   † 표1에 기재된 이상반응
   실데나필 투여군에 대해 1300 인–년 (person–years)이상, 위약 투여군에 대해 700 인–년 (person–years)이상 의 관찰이 이루어진 이중맹검, 위약대조 임상시험의 분석에서, 실데나필을 투여한 환자군에서의 심근경색증의 발생률은 심혈관계 질환에 의한 사망률이 위약을 투여받은 환자군과 비교했을 때 차이가 없었다. 심근경색증의 빈도가 실데나필을 투여받은 환자군과 위약을 투여받은 환자군에서 모두 100 인–년 (person–years) 당 1.1이었다. 심혈관계 질환에 의한 사망률은 두 군에서 모두 100 인–년 (person–years) 당 0.3이었다.

5) 국내임상시험 결과, 홍조, 두통, 시각이상 등의 이상반응 발생율이 외국 임상시험 결과보다 높다는 보고가 있다.

다. 시판 후 조사

1) 심근경색, 심장돌연사, 심실 부정맥, 뇌혈관계 출혈, 일시적인 협심증 발작 및 고혈압 등의 심각한 심혈관계 이상반응이 이 약 사용과 관련하여 시판 후 일시적으로 보고되었다. 이 환자 중 대부분은 심혈관계 위험인자를 갖고 있던 환자였으며 이러한 이상반응 중 다수는 성행위 도중 또는 직후에 발생하였고 일부의 경우 성행위 없이 이 약 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었다. 이외의 경우 이 약의 사용 및 성행위 이후 수시간에서 수일 사이에 발생하였다. 이러한 이상반응들이 직접 이 약과 관련이 있는지, 성행위와 관련이 있는지, 기저질환으로 갖고 있는 심혈관 질환과 관련이 있는지, 이러한 요인들이 복합되어 있는지 또는 다른 요인 때문인지는 밝혀지지 않았다.

2) 시판 후 갑작스런 청력감퇴 또는 난청이 드물게 보고되었고 이는 이 약을 포함한 PDE5 억제제와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 일부 사례에서 질환상태와 다른 요인들이 청력과 관련된 이상반응과 연관이 있을 것이라는 보고가 있었으나, 대부분의 사례에서 이러한 연관성을 알 수 있는 의학적 추적조사 정보들이 확인되지 않았다. 이러한 이상반응이 이 약의 투여와 직접적인 연관이 있는지, 환자의 내재적인 난청 위험인자에 의한 것인지, 이들의 조합에 의한 것인지 또는 그 밖의 다른 인자에 의한 것인지는 밝혀지지 않았다.

3) 시판 후 빈맥†, 저혈압†, 실신†이 보고되었다.

4) 드물게 실데나필을 α –차단제와 병용투여한 후 저혈압의 이상반응 보고가 있었다.

5) 이 약과 관련하여 시판 후 보고된 기타 이상반응으로 이 약과 잠정적인 인과관계가 있으나, 시판전 임상에서 확인되지 않은 이상반응은 다음과 같다.
   (1) 신경계: 불안증
   (2) 비뇨생식기계: 연장된 발기†, 혈뇨
   (3) 혈관계 이상: 코피†
   (4) 전신: 과민반응†
   (5) 눈: 복시, 일시적 시각상실/시력저하, 충혈, 안 작열감, 안종창/압력, 안구내압의 증가, 망막혈관질환 및 출혈, 초자체 박리/수축 및 근망막황반 부종, 비동맥전방허혈성시신경증*
   † 표1에 기재된 이상반응
   *비동맥전방허혈성시신경증 (Non–arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION, 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 됨) 이 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고, 이는 이 약을 포함한 모든 PDE5 억제제와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 반드시는 아니지만, 대부분의 환자들은 비동맥전방허혈성시신경증을 유발할 수 있는 해부학적 또는 혈관상의 위험인자를 가지고 있었다: 낮은 유두함몰 비율 (low cup/disc ratio), 50세 이상의 연령, 당뇨병, 고혈압, 관상동맥질환, 고지혈증, 흡연. PDE5 억제제 계열 약물의 최근 사용과 비동맥전방허혈성시신경증 급성 발현이 연관성을 가지는지 여부를 평가하는 관찰 연구 결과, PDE5 억제제 투여 후 반감기의 5배 시간 이내에서 비동맥전방허혈성시신경증의 위험이 약 2배 증가하는 것으로 나타났다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥전방허혈성시신경증의 연간 발생률은 50세 이상 일반인 남성 100,000 명 당 연간 2.5–11.8건이다.

6) 국내 시판 후 조사결과
   (1) 발기부전 환자 8,751명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과
      ① 국내에서 재심사를 위하여 8,751명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적 조사결과 약과의 인과관계에 상관없이 이상반응 발현증례율은 6.62 % (579명, 701건/8,751명) 로 나타났으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 6.21 % (543/8,751명) 이었다.
      홍조가 3.75 % (328/8,751명)로 가장 많았으며, 두통 1.83 % (160/8,751명), 소화불량 0.23 % (20/8,751명), 어지럼, 심계항진이 각 0.22 % (19/8,751명), 안구충혈 0.15 % (13/8,751명), 시각이상 0.11 % (10/8,751명) 등의 순으로 조사되었다.
      그 밖에 0.1% 이하로 보고된 이상반응을 기관계별로 분류하면 다음과 같다.
      - 중추 및 말초신경계: 편두통, 혼미
      - 소화기계: 설사, 구역, 딸꾹질, 구갈, 구토, 복통, 연하곤란, 위궤양, 위식도관역류, 위장장애, 복부팽만
      - 눈: 시야장애, 복시, 안구 건조증
      - 심혈관계: 빈맥, 혈관확장, 저혈압
      - 호흡기계: 비염, 비충혈, 호흡곤란, 상기도 감염
      - 간 및 담도계: AST 상승, ALT 상승
      - 정신신경계: 불안, 불면증, 경면
      - 생식기계: 지속 발기증, 생식기 통증
      - 기타: 입술이 붉어짐, 부종, 전신열감, 안면부종, 가슴통증, 무력, 지각이상, 피로, 비단백질소 증가, 발한, 홍반, 가려움, 근육통
      ② 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 전신열감 3건, 딸꾹질, 홍반 각 2건, 입술이 붉어짐, 위궤양, 위식도관역류, 위장장애, 비단백질소 증가가 각 1건씩 보고되었다.
   (2) 자발적 이상반응 보고 결과
      ① 국내에서 시판 후 자발적으로 보고된 이상반응 중 시판 전 임상에서 확인되지 않았으나 기존 시판 후 조사에서 이 약과의 잠정적인 인과관계가 있는 것으로 평가된 이상반응으로는 눈 충혈, 지속발기증, 시력저하, 안구내압의 증가, 혈뇨, 망막혈관질환 및 출혈, 불안, 일시적인 시각상실, 망막박리, 비출혈, 안종창, 연장된 발기가 나타났다.
      ② 국내 이상반응 보고자료의 분석·평가에 따라 다음의 이상반응을 추가한다.
      - 전신: 안면홍조, 감염/결핵균, 말단통증
      - 간 및 담도계: 간염/바이러스
      - 비뇨생식기계: 음경장애, 통증배뇨, 다뇨증
      - 눈: 녹내장, 유루
      - 신생물: 위암종
      - 피부: 지루

라. 일본에서의 임상

허가 당시, 이 약 (연구에 사용된 용량: 25mg ~ 50mg) 을 복용한 157명의 피험자 중 40명 (25.48 %) 에게서 이상반응이 관찰되었으며 31명 (19.75 %) 에게서 임상 실험실 검사상 이상이 관찰되었다.

자주 보고된 이상반응은 두통(20명; 12.74%), 홍조(16명; 10.19%), 시각이상(색시증 1명, 광선공포증 1명, 결막염 1명: 총 3명 1.91%) 등이다. 자주 관찰된 임상 실험실 검사상 이상은 크레아티닌키나아제(CK) 증가이며 실데나필을 투여 받은 132례 중 9례 (6.82%) 에서 관찰되었다.

다음의 이상반응을 경험한 환자는 필요한 경우 약물투여 용량을 줄이거나 투여를 중단해야하며 이상반응을 치료하기 위해 적절한 조치를 취해야 한다.

	빈도를 알 수 없는 경우1)	5% 이상	1% 이상, 5% 미만	1% 미만
심혈관계	심근경색2), 저혈압, 실신, 빈맥, 혈관확장	열성홍조	고혈압, 홍조	심계항진, 부정맥, 불완전한 우각차단 (Bundle Branch Block Right)
정신신경계	긴장항진	두통	혼미	어지럼, 무력증, 졸음, 기억력 저하, 신경과민, 불면
간			총 단백질 감소, 알부민 감소, 총 빌리루빈 상승, AST 증가, ALT 증가, 혈청 LDH 증가, γ –GTP 증가, 중성지방 증가	LAP 증가, 혈청 아밀라아제 증가, 혈청 인지질 증가
위장관계	구역, 복통, 구토			설사, 소화불량, 복부불편감, 복부 팽만감, 변비, 구강건조, 혀변색
남성 생식기계	연장된 발기, 지속발기증, 요로감염, 전립샘 이상			음경 통증, 반발기 (half–erection) 지속, 아침발기 (morning erection) 지속, 사정장애
호흡기계	코막힘, 비출혈, 비염, 인두염, 호흡기 감염, 부비동염, 호흡장애			
근골격계	관절통, 배(背)통			근육통
피부	발진			가려움(눈꺼풀 가려움 포함), 피부건조
혈액계			적혈구용적률 (hematocrit) 감소, 백혈구 수치 감소, 호산구증가, 림프구증가	적혈구 수치 감소, 적혈구 수치 증가, 헤모글로빈 감소, 적혈구용적률 증가, 림프구 감소
특수 감각기계	안통, 충혈, 결막염, 시각이상			색시증, 광시증 (photopsia), 안구충혈
기타	과민반응, 감염, 무력증, 통증, 인플루엔자 신드롬	크레아티키나아제(CK) 증가	BUN 증가, 뇨중 적혈구 증가	피로, 요중 요산 증가, 나트륨 수치 감소, 혈청무기인 (phosphorus) 수치 증가, 요단백 증가, 요중 혈당 증가, 유로빌리노겐 (urobilinogen) 증가

1) : 자발적 보고 등으로 인해 빈도를 알 수 없는 경우

2) : 인과관계가 확립되지는 않았으나, 이 약을 복용한 후 심근경색이 발생했다는 시판 후 보고가 있었음

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여 대상환자는 발기부전 및 기저질환을 진단하기 위해 병력을 조사하고 검사를 행하여 객관적인 진단을 근거로 임상치료가 필요한 환자로 제한하여야 한다.

2) 성행위는 심장의 위험을 수반하기 때문에 치료를 시작하기 전에 심혈관계 상태에 주의를 기울여야 한다. 이 약은 혈관확장작용에 의한 혈압강하작용을 갖고 있기 때문에 질산염 또는 NO 공여제의 혈압강하작용을 증강시킬 수 있다.

3) 최근 6개월 이내에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색을 경험한 환자는 투여하지 말아야 하며 그 이전에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 심혈관계 질환의 유무 등을 충분히 확인하여야 한다.

4) 실데나필이 멜라닌이 풍부한 망막에 대해 높은 친화도를 보이는 것이 동물실험에서 보고되었기 때문에, 이 약물을 장기간 투여하는 동안 안과적 검사를 수행하는 등 주의를 기울여야 한다.

5) 운전 및 기계사용능력에 미치는 영향: 임상시험에서 이 약을 복용한 몇몇 환자에서, 특히 100 mg 투여시 이 약 투여로 인한 시각 이상, 어지럼이 보고되었으므로 운전이나 기계 조작 시 주의하여야 한다. 환자가 운전 또는 기계조작을 하기 전에 환자들은 자신이 이 약에 어떻게 반응하는지 잘 알아야 하며, 의사는 이에 따라 조언을 해야 한다.

6) 알파차단제를 투여 받고 있는 환자에게 이 약을 동시에 투여하는 경우 일부 환자에서 드물게 증후성 저혈압이 유도될 수 있다. 그러므로 25 mg을 초과하는 이 약과 알파차단제를 병용하는 경우에는 이 약을 알파차단제 투여 후 4시간 이내에 투여해서는 안된다. 이러한 체위성 저혈압의 발현을 최소화하기 위하여 이 약을 처음 사용하기 전에 환자가 알파차단제에 혈액동력학적으로 안정함을 확인하여야 하며, 초회 용량을 저용량으로 시작할 것을 고려하도록 한다. 또한, 의사는 체위성 저혈압의 증상이 나타나면 어떻게 대처할 것인지 환자에게 알려주도록 한다.

7) 약물 상호작용 연구에서, 암로디핀 5 mg, 10 mg과 이 약 100 mg을 고혈압 환자에게 병용 투여한 경우 이완기 혈압과 수축기 혈압이 각각 평균 7 mmHg, 8 mmHg씩 감소한 것이 관찰되었다. 이 약과 다른 고혈압 치료제 간의 약물상호작용에 대한 연구는 행해지지 않았다.

8) 이 약을 단독으로 혹은 아스피린과 함께 복용한 경우 출혈시간에 아무 영향을 미치지 않았다. 사람 혈소판을 이용한 시험관내 연구는 실데나필이 니트로프루시드나트륨의 항응집 효과를 증강시킴을 보여 준다. 이 약과 헤파린의 병용이 마취된 토끼에서 출혈시간에 대해 상가적인 영향을 미치나, 이러한 상호작용은 사람에서는 연구되지 않았다.

9) 환자의 눈 (한쪽 또는 양쪽 눈) 에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 비동맥전방허혈성시신경증 (Non–arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION, 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 됨)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고, 이 약을 포함한 모든PDE5 억제제의 투여와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 갑작스런 시력 상실이 나타나는 경우, 이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사와 상담하도록 환자에게 알려야 한다.
비동맥전방허혈성시신경증을 이미 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥전방허혈성시신경증에 대한 재발의 위험이 더 높다. 따라서 의사는 이러한 위험성과 PDE5 억제제의 사용에 의해 이상반응 발생에 영향을 받을 수 있음을 이들 환자에게 알려야 한다. 이런 환자들에서 이 약을 포함한 PDE5 억제제를 사용할 때에는 주의를 기울여야 하며, 기대되는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

10) 갑작스런 청력감퇴 또는 난청 (이명과 어지럼이 동반될 수 있음) 이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 한다.

11) 이 약은 최음제나 정력증강제가 아니므로 발기부전 환자의 치료 목적 이외에는 사용할 수 없다.

12) 음식물과 함께 복용할 경우 공복 시에 투여하는 경우보다 효과발현시간이 지연될 수 있다.

13) 이 약의 사용은 성관계로 전염되는 질환을 예방할 수 없다.

14) 이 약과 다른 PDE5저해제, 실데나필을 함유한 폐동맥고혈압(PAH) 치료제, 또는 다른 발기부전 치료제와 병용투여시의 안전성 및 유효성에 대한 시험은 수행되지 않았으며, 이런 병용투여는 권장되지 않는다.

6. 상호작용

1) 이 약의 혈중농도를 증가시키는 약물
   (1) 시험관내 연구에서 실데나필의 대사는 주로 CYP3A4 (주경로) 및 2C9 (부경로)에 의해 매개된다. 그러므로 이러한 CYP–450 억제제는 실데나필의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
   (2) 체내연구에서 비특이적 CYP–450 억제제인 시메티딘(800 mg)은 건강한 자원자에게 이 약 (50 mg) 과 병용투여할 경우 실데나필의 혈장농도를 56% 증가시켰다.
   (3) 이 약은 100 mg 단회용량을 중등도 CYP3A4억제제인 에리트로마이신 (500 mg, 1일 2회, 5일)의 항정상태에서 투여한 경우 실데나필의 전신노출(AUC치)을 182 % 증가 시켰다. 이외에도, 건강한 남성 지원자를 대상으로 이루어진 연구에서 CYP3A4 억제제인 HIV protease 억제제 사퀴나비르를 투여 후 항정상태에서 (1,200 mg, 1일 3회) 이 약(100 mg, 단회 투여)을 병용할 때 실데나필의 Cmax와 AUC가 각각 140 %, 210 % 증가하였으며, 케토코나졸, 이트라코나졸과 같은 더 강력한 CYP3A4 억제제는 더 큰 영향을 미칠 수 있다.
   (4) 임상연구에서 환자별 모집단 자료는 케토코나졸, 에리트로마이신 또는 시메티딘 등과 같은 CYP3A4 억제제와 병용투여할 경우 실데나필 청소율의 감소를 보였다.
   (5) 실데나필에 대한 전신 노출도는 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 증가하므로, 내약성에 따라 이 약의 투여용량을 감량하여야 할 수도 있다.
   (6) HIV protease 억제제인 리토나비르는 매우 강력한 CYP–450 억제제로서 건강한 남성 지원자를 대상으로 한 연구에서 항정상태일 때(500 mg, 1일 2회) 이 약(100 mg, 단회 투여)을 병용할 경우 실데나필의 Cmax와 AUC가 각각 300 %(4배), 1000 %(11배) 증가하였다. 실데나필의 단독투여 시 혈장농도가 약 5 ng/mL인 것과 비교하여 24시간 후에도 혈장농도는 약 200 ng/mL를 유지하였다. 이것은 리토나비르가 광범위한 종류의 CYP–450 기질에 대해 뚜렷한 영향을 미치는 사실과 일치하는 것이다.
   (7) 다른 protease 억제제와 이 약 사이의 상호작용은 연구된 바 없지만 병용투여 시 실데나필의 혈중농도 증가가 예상된다.
   (8) 강력한 CYP3A4 억제제를 복용 중인 환자에게 권장 용량의 실데나필을 투여한 경우, 어떤 환자에서도 실데나필의 최고 유리 혈장 농도가 200 nM을 넘지 않았으며 항상 내약성이 양호하였다.
   (9) 건강한 남성 지원자를 대상으로한 시험에서, 엔도텔린 길항제인 보센탄(CYP3A4 [중등도], CYP2C9 유도제이며 및 아마도 CYP2C19 유도제)의 항정상태(125 mg 1일 2회 투여)에서 항정상태의 실데나필 (80 mg 1일 3회 투여)을 병용 시, 실데나필의 AUC 및 Cmax는 각각 62.6% 및55.4% 감소되었다. 실데나필은 보센탄의AUC 및Cmax 를 각각 49.8% 및42%까지 증가시켰다.
   (10) 리팜핀과 같은 강력한CYP3A4 유도제와 병용투여 할 경우 실데나필 혈장농도의 현저한 감소가 예상된다.
   (11) 제산제(수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 단회 용법은 이 약의 생체이용율에 영향을 미치지 않았다.
   (12) 집단 약력학 자료 분석결과, 톨부타마이드, 와르파린과 같은 CYP2C9 억제제 및 SSRI 제제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제), 삼환계 항우울제와 같은 CYP2D6 억제제, 티아지드 및 이 계열의 이뇨제, ACE 억제제 및 칼슘 통로 차단제들은 실데나필의 약물동력학에 아무런 영향을 미치지 않았다. 활성대사물인 N–데스메틸 실데나필의 AUC는 loop 이뇨제 및 칼륨저류 이뇨제에 의해 62 % 증가되었고 비특이적 베타차단제에 의해 102 % 증가하였다. 대사산물에 대한 이러한 영향은 임상적 유의성이 있는 것으로 보이지 않는다.
   (13) 건강한 남성 지원자에서, 아지트로마이신(1일 500 mg을 3일동안 투여)이 실데나필 또는 실데나필의 주요 순환대사체의 AUC, Cmax,Tmax,소실속도 상수(elimination rate constant) 및 반감기에 영향을 미친다는 증거는 없다.
   (14) 실데나필과 시클로스포린간 상호작용에 대한 정보는 없다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
   (1) 시험관내 연구에서 실데나필은 CYP–450 isoform 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4(IC50: 〉 150 μ M)를 약간 저해하는 억제제이다. 권장용량 투여 후 실데나필의 최고 혈장 농도가 약 1 μ M임을 감안하면 이 약은 이러한 동종효소 기질의 청소율을 변화시킬 가능성은 없다.
   (2) 체내연구에서, 고혈압 환자에게 이 약 100 mg을 암로디핀 5 mg, 10 mg과 병용투여할 경우 누운 자세 혈압에 대해 수축기와 이완기 각각 평균 8 mmHg, 7 mmHg 감소하였다.
   (3) 이 약과 테오필린 또는 디피리다몰과 같은 비특이적 PDE 억제제와의 상호작용에 대한 정보는 없다.
   (4) 체내연구에서, CYP2C9에 의해 대사되는 톨부타마이드(250 mg)나 와르파린(40 mg)과 유의할 만한 약물상호작용을 보이지 않았다.
   (5) 이 약(50 mg)은 아스피린(150 mg)에 의해 유발된 출혈시간의 지연을 증가시키지 않았다.
   (6) 실데나필은 혈중 알코올 수준이 80 mg/dL인 건강한 피험자에서 누운 자세 및 기울인 자세의 이완기 혈압을 약간 감소시킨다 (각각 3.5 및 6.1 mmHg).
   (7) 실데나필(100 mg) 은 건강한 남성지원자에 대한 연구에서 CYP3A4에 대한 기질인 HIV protease 억제제 사퀴나비르와 리토나비르의 항정상태에서의 약물동태에 영향을 미치지 않았다.
   (8) 실데나필은 항정상태에서(80 mg,1일 3회 투여) 보센탄(125 mg, 1일 2회 투여)의 AUC 및 Cmax를 49.8%, 42%증가시켰다 (1) 이 약의 혈중농도를 증가시키는 약물 참조).

3) 독사조신을 투여받고 있는 양성 전립샘비대증 환자를 대상으로 알파차단제인 독사조신 (4 mg 및 8 mg) 과 실데나필 (25 mg, 50 mg 또는 100 mg) 을 동시에 투여한 경우, 누운 자세에서의 혈압이 각각 평균 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, 8/4 mmHg씩 더 감소되었고 서 있는 자세에서의 혈압이 각각 평균 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, 4/5 mmHg씩 더 감소된 것이 관찰되었다. 독사조신을 투여받고 있는 환자에게 25 mg보다 더 고용량의 실데나필을 동시에 투여한 경우, 약물투여 후 1시간 내지 4시간 이내에 졸음, 어지럼을 포함한 증후성 체위성 저혈압을 경험한 환자들이 드물게 보고되었으며 실신은 보고되지 않았다.

4) 카르페리티드와의 병용에 의해 혈압강하작용이 증강될 수 있다.

5) 아미오다론염산염에 의한 QTc연장 작용이 증강될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 여성에게 사용할 수 없다.

2) 기관형성기간 중 200 mg/kg/day을 임신 랫드에 투여시에는 착상률과 수컷태자의 체중이 감소하였으며, 이 용량은 인체에 대한 최대 권장 용량인 100 mg을 남성에게 투여하였을 때 관찰된 노출량의 60배 이상에 해당하는 비결합 실데나필 및 그 주요 대사체에 대한 총 전신 약물 노출량을 나타내었다.

3) 랫드를 이용한 주산수유기 시험에서 60 mg/kg 투여시 한배새끼 수가 감소하였으며, 랫드에 대한 주산기 및 수유기 발달 시험에서 이상반응이 관찰되지 않는 최대 용량은 30 mg/kg/day로 36일간 투여한 것이었다. 임신하지 않은 랫드에서, 이 용량에서의 AUC는 사람에서 관찰된 AUC의 약 20배였다.

4) 임부 및 수유부에 대해 투여한 경험은 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 신생아, 만18세 이하의 소아에게 사용할 수 없다.
('2. 다음환자에는 투여하지 말 것' 참고)

9. 고령자에 대한 투여

고령의 건강한 지원자(65세 이상)에서 실데나필의 청소율이 감소하였다. 혈장 농도가 높을 경우 효과와 이상반응 발현율이 모두 증가될 수 있으므로 초회 용량으로 25 mg이 고려되어야 한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 건강한 지원자에 대한 연구에서 최고 800 mg까지 단회 투여한 경우 이상반응은 저용량 투여시의 이상반응과 비슷하였으나 이상반응 발생률 및 중증도는 증가되었다. 200 mg을 투여했을 때 효과는 증가하지 않았으나 이상반응 (두통, 홍조, 어지럼, 소화불량, 코막힘, 시각이상) 발생빈도 및 증상의 정도는 증가하였다. 100 mg을 투여했을 때 이상반응의 빈도는 권장 용량인 25~50 mg 범위에서 보고된 것보다 높았다.

2) 과량투여시 통상 대증요법을 시행하여야 한다. 실데나필은 혈장 단백결합율이 높고 요로 배설되지 않으므로 신장투석으로 청소치를 증가시키지 못한다.

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.

12. 기타

1) 실데나필 및 주 대사산물에 대한 총 전신약물노출 (AUCs) 에 있어 실데나필은 최고 권장량인 100 mg 투여 시 관찰된 노출보다 각각 29배 및 42배에 해당하는 용량으로 랫드의 수컷 및 암컷에게 24개월 동안 투여했을 때 발암성을 보이지 않았다.

2) 실데나필은 체표면적(mg/m²)기준 인체 최고 권장용량의 약 0.6배에 해당하는 1일 kg 당 10 mg의 최고내약용량(MTD)까지 마우스에게 18–21개월 동안 투여했을 때 발암성을 보이지 않았으나, 실데나필 및 주대사산물의 총 전신노출량이 최고 권장용량을 남성에게 투여 시 관찰된 노출량보다 적게 나타났다.

3) 랫드를 대상으로 한 1개월간의 경구 독성 시험에서, 45 mg/kg과 200 mg/kg 용량에서 창자 간막 동맥염 (mesenteric arteritis) 이 보고되었다. 그러나, 랫드를 대상으로 한 6개월 간 독성시험과 발암성 시험에서는 관찰되지 않았다. 비글견을 대상으로 한 6개월과 12개월의 장기 경구 독성 시험에서 최고 용량인 50 mg/kg을 투여했을 때 수컷에서 특발성 유약 다발성동맥염 (idiopathic juvenile polyarteritis) 이 보고되었다. 이러한 변화가 사람에게도 적용될 가능성은 낮은 것으로 생각된다.

4) 실데나필은 변이원성을 검증하기 위한 시험관내 세균시험 및 중국산 햄스터의 난소 세포 분석시험 및 염색체이상 유발성을 검증하기 위한 시험관내 사람 림프구시험 및 체내 마우스 소핵 실험에서 음성이었다.

5) 사람 AUC의 25배 이상의 AUC치에 해당하는 용량인 1일 kg당 60 mg까지의 용량을 암컷에게 36일, 수컷에게 102일 투여한 경우 생식능의 저하를 보이지 않았다.

6) 건강한 남성 지원자에게 100 mg 단회 용량 경구투여 후 정자의 운동성 또는 형태에 아무런 영향을 미치지 않았다.

7) 발기부전 환자의 정액생성 및 정자운동성/형태에 대한 실데나필의 영향에 대한 정보는 없다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【포장단위】 4정(2정/PTP×2)

※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사 • 약사와 상담 후 사용하십시오.
※ 본 제품에 관련된 문의는 소비자상담전화 : 02)2182-0400으로 연락하시기 바랍니다.
※ 만약 구입시 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 제품인 경우 복용(사용)하지 마시고 구입처에서 교환하시기 바랍니다.
※ 본 첨부문서의 변경된 최신내용은 당사 소비자상담실 또는 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

의약품은 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

171018-I-R(4)

설명서 최종 개정년월일 2017년 10월 18일

제조 • 판매원 : bcwp 주|비씨월드제약
서울시 강남구 개포로22길 78 경빌딩
공장:경기도 여주시 가남읍 여주남로 872-23
소비자상담실 : 02)2182-0400
www.bcwp.co.kr