

발기부전 치료제

이레나필®정 100mg

실데나필시트르산염(실데나필 100mg)

- **원약효능의 분량** : 정 중 실데나필시트르산염(USP) 140.45mg(실데나필로서 100mg)
 - 참지(타르코산) : 참지 2호(인디고카르민) 알라미닐라이크
- **성상** : 육각형의 푸른색 필름코팅정 ■ **효능·효과** : 발기부전의 치료
- **용법·용량**
실데나필로서, 1일 1회 성형 위 1시간 전에 경구용량 25~50mg을 경구투여하며, 경구에 따라서 성형 위 4시간 전에서 30분 전에 투여되어도 된다. 유소아와 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있다.
다음의 환자는 실데나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초하용량을 25mg으로 조절하여야 한다.
- 65세 이상 (AUC 40% 증가)
- 간부전 (간경화 : 80%)
- 중증의 신부전 (크레아티닌청소율이 30mL/min 이하 : 100%)
- CYP3A4 억제제(케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신(182%) 등, 시쿠나비르(210%))와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지며 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있다.
- 리토나비르를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25mg을 초과하여 투여를 한다.

■ **사용상의 주의사항**

1. **경고**
- 1) 이 약으로 치료하지 전이나 치료 중 및 치료 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여체(니트로글리세린, 아질산아민, 이소스르비트릴산염)를 복용하는 경우 혈압강하작용이 증가되어 과도하게 혈압이 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자 가 질산염 제제 및 NO 공여체를 투여하지 않았는지 충분히 확인하여야 하며 이 약 투여 중 및 투여 후 질산염 제제 및 NO 공여체를 투여하지 않도록 주의하십시오.
 - 2) 약물의 경우 시판 후 이상반응 모니터링 결과 실험결과 이상반응으로 인한 사망 등의 이상 반응이 보고되었으므로 실험관계 증례 경우 유증 증후군 확인하여야 합니다.
 - 3) 실험관계 질환을 가진 환자들만이 성형 위를 경구 투여에 대한 위험의 가능성이 증가하므로 이 약을 포함한 발기부전의 치료제에 실험관계 상태를 고려하여 성형 위가 경증 되었을 환자에게는 사용하지 않도록 한다.
 - 4) 이 약은 건강한 자에서부터 누운 자세 혈압의 일시적인 감소를 초래하는 전신 혈관확장제의 특성(평균 최대감소 : 84.55mmHg)으로, 이는 정상인 환자에서는 중요하지 않을 수 있지만 이 약을 투여하기 전에 의사·약사는 실험관계 기초질환을 가진 환자 가 특히 성형 위를 경구 투여한 실험관계에 의해 이상반응을 보일 가능성을 충분히 고려하여야 합니다.
 - 5) 다른 환자에 대한 이 약의 유소아이나 안전성에 대하여 확립된 임상자료는 없습니다. 이 약을 투여시 주의해야 합니다.
 - 지난 6개월 이내 성형을 위협하는 부전증이 있었던 환자
 - 심부전 환자 또는 불안정성 협심증을 유발하는 관상동맥질환자
 - 지혈불안자(90/30 미만) 또는 고혈압환자(170/100 초과)
 - 6) 색소성 망막염 환자
 - 7) 초상실유혈폐색(예, 대동맥 협착증 및 특발성후대동맥관 하부 협착증)이 있거나 혈압 조절이 불충분히 실험관계 손상된 환자는 PDE5 억제제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있습니다.
 - 8) 단백뇨증소와 억제제인 리토나비르의 병용은 실데나필의 혈장 농도를 약 11배 상승 시키므로 리토나비르를 복용하는 환자에서 이 약을 투여하는 경우 주의하여야 합니다. 고 농도의 실데나필에 노출된 환자로부터 얻은 자료는 현저하지 않습니다. 고농도의 실데나필에 노출된 경우 시가지상의 빈도가 증가, 골절 발생률 증가, 고응고성의 실데나필(200~800mg)에 노출된 건강한 자에서 골 일부에서 혈압 감소, 실신, 지속발작이 보고되었습니다. 리토나비르를 복용하는 환자에서의 이상반응 발현 가능성을 감소시키기 위하여는 실데나필의 용량을 줄여서 복용 하는 것이 권장됩니다.

2. **다음 환자에게 투여하지 마십시오.**

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응을 보이는 환자
- 2) 이러한 형태의 유기 질산염 제제(니트로글리세린, 이소스르비트릴산염, 아질산아민, 니트로글리세린)으로도 정맥적으로 혹은 구강적으로 복용하는 환자 : 이 약을 복용한 후에 사망으로 인해 질산염 제제를 복용하여 할 경우, 언제 복용하는 것이 안전하지 않은지는 알려져 있지 않습니다. 건강한 정상 자에서부터 최대 경구용 100mg 미만 투여한 경로의 약물들은 도파라메이트에 근거했을 때, 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 이 약의 혈장 농도는 약 2ng/mL이었다(최고 혈장 농도는 약 44ng/mL). 다음과 같은 환자들 - 즉, 65세 이하의 고령자, 간부전 환자(예, 간경변), 중증의 심부전 환자(예, 크레아티닌청소율이 30mL/min 이하) 그리고 CYP3A4에 대한 강력한 억제제(예, 에리트로마이신)를 병용하는 경우 - 에는 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 이 약의 혈장 농도는 건강한 자 환자에서 관찰된 것보다 3~8배 더 높은 것으로 관찰되었습니다. 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 실데나필의 혈장 농도가 최고 혈장 농도에 비해 훨씬 높았다. 이 시점에서 저 혈압의 위험을 증가하는 것이 안전하지 않다는 증거는 알려져 있지 않습니다.
- 3) 실험관계 질환 등을 병용하여 성형 위가 권장되지 않는 환자 : 불안정성 협심증 또는 중증 심부전과 같은 중증 심혈관 질환자
- 4) 중증 간부전 환자
- 5) 저혈압(혈압 90/50mm 미만) 또는 조절되지 않는 고혈압 환자(휴식시 수축기 혈압 170mmHg 초과, 휴식시 이완기 혈압 100mmHg 초과)
- 6) 최근 6개월 이내 성형을 위협하는 뇌경막, 뇌출혈, 뇌졸중 또는 심근경색이 있었던 환자
- 7) 색소성 망막염 환자(소수의 색소성 망막염 환자는 망막의 PDE의 유전적 질환을 가짐)
- 8) 다른 발기부전 치료제를 복용중인 환자가 이 약과 다른 발기부전 치료제와의 병용투여에 대한 안전성 유소아는 연구된 바 없음.
- 9) 이 약의 PDE5 억제제 복용 여부와 관계없이, 비동맥경화혈형심신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자
- 10) 18세 이하의 소아, 여성
- 11) 이미오다르부틴(정제)을 투여중인 환자

3. **다음 환자에게는 신중히 투여하십시오**

- 1) 해부학적 음경의 기형 (천장/간헐성, 음경해면체 섬유소조직증 또는 페이로니병 (Peyronie's disease))
- 2) 저혈압(혈압)을 감소시킬 수 있는 상태의 환자(경색성혈전증, 다발성 골수증, 백혈병)
- 3) 출혈이 있는 활동성 소화성궤양 환자(니트로글리세린/니트로염의 혈소판 응집억제 작용을 증가시키는 것으로 보인다). 출혈이 있는 활동성 소화성궤양 환자에 대한 안전성이 확립되어 있지 않습니다.
- 4) 고령자(고령에서 혈중농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초하 용량을 저용량(25mg)으로 시작해야 합니다.)
- 5) 중증 심부전 환자(크레아티닌청소율 30mL/min 이하) (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초하 용량을 저용량(25mg)으로 시작해야 합니다.)
- 6) 간부전 환자(혈중농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초하 용량을 저용량(25mg)으로 시작해야 합니다.)
- 7) CYP3A4 억제제(케토코나졸)를 투여중인 환자(혈중농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초하 용량을 저용량(25mg)으로 시작해야 합니다.)
- 8) 당뇨병(25mg)으로 시작해야 합니다.)
- 9) 당뇨병성 망막증 환자(이 약의 당뇨병성 망막증 환자에 대한 안전성이 연구되지 않았으므로 유소아 - 유소아 성기를 신중하게 실시한 후 투여해야 합니다.)
- 10) 최대 추천 용량으로 100mg이 필요한 환자의 경우 이상반응 발현율이 증가할 수 있습니다.
- 11) 수간지 성상을 투여할 경우 실험관계 질환 환자, 뇌경막, 뇌출혈, 심근경색의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 실험관계 질환 환자 유증 증후군 확인하여야 합니다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 그들의 실험관계 상태에 대해 신중하게 평가되어야 합니다. 실험관계 질환이 있는 환자를 가진 환자에 있어서 성형 위가 44mg/mL로 실험관계 다한 위험을 줄 수 있습니다. 성형 위를 시작할 때와 이 약과 관련된 증상에 대해 의사, 약국, 유증 증후군을 경험한 적이 있는 환자들 더 이상의 행위를 삼가고 그 증상에 대해 의사, 약사의 승인의 하야 합니다.

- 12) 다발성 전신 위축증(특발성 기립저혈압 상태(Shy-Drager syndrome) 등이 있는 환자 (이 약의 혈관확장 작용은 환자의 기립 저혈압에 의해 야기된 지혈압 상태를 악화시킬 수 있습니다.)

4. **이상반응**

이상반응은 일반적으로 일시적이고 그 정도는 경증에서 중등도였으며, 고응고량 연구에 있어 일부 이상반응은 용법에 따라 발현율이 증가되었습니다. 경증증상을 보고 직접하게 병변하고 있는 기범용량 연구의 이상반응은 특등도 고응고량 연구와 비슷하였습니다. 기, 개개의 비동맥경화 위약대조 2/3/4/5 임상시험

가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통 및 홍조였으며, 임상시험(740기)에 이중맹검, 위약 대조 2/3/4/5 시험) 및 시판후 유소아를 통해 보고된 이상반응은 아래 [표 1]과 같습니다.

[표 1]

기관계	매우 흔함 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/10, <1/100)	흔하지 않게 (≥ 1/100, <1/1000)	드물게 (≥ 1/1000, <1/10000)
감염/면역계		비염		
신경계	두통	어지럼	졸음	발작*, 발작 재발*, 실신
순환계		홍조/보임, 신장장애, 천색시	눈통증, 눈부심, 광시증, 눈꺼풀 처짐	는 부종, 눈 충창, 안구건조, 눈노리, 충혈, 시야 밝아짐

			(visual brightness)	시, 적색시, 눈 장애, 결막충혈, 눈 자극, 눈의 감각이상, 눈꺼풀 부종
신장/혈관	안면홍조, 홍조	지혈압	빈맥, 두근거림	
호흡기계, 흉부 및 종격	코막힘	코피, 부비강 울혈 (Sinus congestion)	인후 답답함(Throat tightness), 코 건조, 코 부종	
소화기계	구역, 소화불량	위도도 역류질환, 구역, 상부 복통, 구강 건조	경구 감각저하	
피부 및 피하조직	근골격계 및 결합조직	발진	지속발작증*, 발기 증가	자극과민성
생식기계 및 유방	전신 및 투여 부위	더운 느낌		
검사		심박수 증가		

* 지파충 조사에서만 보고된 이상반응
비동맥경화 병위 이상의 용량에서, 이상반응은 위와 유사하게 나타났으나, 일반적으로 더 빈번하게 보고되었습니다.

나. 비이교도의 허가용 임상시험

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

[표2] 혈장액, 경구 용량 조절 가능한 6개의 2상과 3상 시험에서, 위약군보다 약물투여군에서 더 많이 발현되고 또한 이 약 투여 환자 중 2%이상 발현된 것으로 보고된 이상반응

이상반응	실데나필 (N=734)	위약 (N=725)	이상반응	실데나필 (N=734)	위약 (N=725)
두통*	16%	4%	시각이상**	3%	0%
홍조*	10%	1%	실신*	3%	1%
소화불량*	7%	2%	어지럼*	2%	1%
코막힘*	4%	2%	발진*	2%	1%
오로감염	3%	2%			

시각이상* : 약한 일시적인 색각 장애(주요), 경각수상 증가, 시야 흐림, 이 연구에서 다른 명의 환자에게 시각이상으로 파악 중단되었고, 이러한 증상은 100mg 또는 그 이상의 용량으로 투여한 경우 더욱 흔하게 나타났습니다.

* 표에 기재된 이상반응

- 2) 2% 이상 발현된 다른 이상반응 중 위약군에서도 같은 비율로 나타난 이상반응은 다음과 같다. - 두근거림, 두통증, 인후부위자 증후군, 관통증
- 3) 고응고량 연구에서 소화불량(17%)과 시각이상(11%)이 100mg 용량에서 그 이하의 용량 보다 빈번하게 나타났습니다. 경증증상보다 높은 용량에서 생기와 같은 이상반응들이 나타났으나 그 빈도는 더 높았었습니다.
- 4) 다음과 같은 이상반응들이 6개의 가변용량, 대조 임상 시험에서 2% 미만의 환자에게 나타났으나, 이 약의 인과관계는 명확하지 않습니다. 보고된 이상반응은 약을 사용과 관련 가능성이 있는 것들이고, 관련이 있다고 보고 되에는 정확하지 않은 사소한 이상반응 들은 제외 하였습니다.
- 5) (전신) 기립, 안면 부종, 관민간염, 소근, 무력증, 통증, 오한, 우연한 낙상(accidental fall), 복통, 알레르기 반응, 가슴통증, 우연한 의식
- 6) 실험관계 : 협심증, 발작성, 환두염, 실신*, 빈맥*, 심계항진*, 지혈압*, 체위성 저혈압, 심근관색, 뇌혈전증, 심장지, 심부전, 심전도 이상, 심근경색증, 혈관확장
- 7) 소화기 : 구역*, 구토*, 설염, 대장염, 연하곤란, 위염, 위궤양, 심도염, 구내염, 구강 건조*, 2기 이 이상, 직장 충혈, 치질
- 8) 혈압과 림프계 : 빈혈과 백혈구 감소증
- 9) 대개시 및 양양계 : 갈증, 구역, 통증, 불안정성 당뇨병, 고혈당증, 말초부종, 고요산혈증, 지혈질환, 고트르혈증
- 6) 골격계 : 관절염, 관절증, 근육통*, 간파열, 건염, 뼈통증, 근육경직, 활막염
- 7) 신경계 : 운동장애, 간헐성, 신경통, 신경병증, 자각이상, 진전, 어지럼, 무릎통, 불면증, 졸음*, 포, 이상, 빈간지 감소, 자각이상
- 8) 호흡기 : 천식, 호흡곤란, 후두염, 인두염, 부비강염, 기관지염, 객담증, 기침증, 기침*, 비염*
- 9) 피부 및 부속기관 : 두드러기, 단순포진, 가려움, 발진, 피부염, 접촉피부염, 발발, 피부염
- 10) 특수기 : 관상동맥 협착기 또는 난창, 산통, 결막염, 눈부심*, 이명, 눈통증*, 이통, 안출혈, 백반증, 근육경직

- (11) 비동맥경화 위약대조 : 뇌경막, 당뇨병, 빈뇨, 가슴확장, 요실금, 시정장애, 생식기 부종 및 성 기능이상, 전립선 이상

* 표에 기재된 이상반응

실데나필 투여군에 대해 1,300년 (person-years)이상, 위약 투여군에 대해 700년 (person-years)이상의 관찰이 이루어진 이중맹검, 위약대조 임상시험의 분석에서, 실데나필을 투여한 환자군에서의 심근경색증의 발생률은 실험관계 질환에 의한 사망률이 위약을 투여한 환자군과 비교했을 때 차이가 없었습니다. 심근경색증의 발생률도 실데나필을 투여한 환자군과 위약을 투여한 환자군에서 모두 100년 (person-years)당 1.10이었으며, 실험관계 질환에 의한 사망률은 두 군에서 모두 100년 (person-years)당 0.30이었으며,

- (11) 비동맥경화 질환, 홍조, 두통, 시각이상 등의 이상반응 발생율이 위약 임상시험 결과 보다 높다는 보고가 있습니다.

다. 시판 후 조사

- 1) 심근경색, 심장돌연사, 심실 부정맥, 뇌혈관색 충혈, 일시적인 협심증 발작 및 고혈압 등의 심각한 실험관계 이상반응이 이 약 사용과 관련하여 시판 후 임상적으로 보고되었습니다. 이 환자 중 대부분은 실험관계 위험인자를 갖고 있던 환자였으며 이러한 이상반응 중 다수는 성형 위 증후군 또는 직후에 발생하였고 일부 환자 성형 위 없이 이 약 사용 직후에 발생하였으므로 보고되었습니다. 이외의 경우 이 약의 사용 및 성형 위 이후 수시간에 걸쳐서 시야 시야에 발생하였습니다. 이러한 이상반응들이 직접 이 약과 관련이 있는지, 성형 위와 관련이 있는지, 기지혈하였으므로 갖고 있는 실험관계 질환과 관련이 있는지, 이러한 요인들이 판별이 가능하지 않은 다른 원인 때문인지는 밝혀지지 않았습니다.
- 2) 다른 경우 간수상선 천장기 또는 난창이 드물게 보고되었으나 이 약을 포함한 PDE5 억제제와 정정적인 상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 일부 사례에서 질환상태와 다른 요인들이 천장기 관련 이상반응과 연관이 있을 것이라는 보고가 있었으며, 대부분의 사례에서 이러한 연관성을 볼 수 있는 위험한 증상이나 전조병이 확인되었습니다. 이 때문에 이상반응이 이 약의 투여와 직접적인 연관이 있는지, 환자의 내재적인 난창 위험인자와 관련 있는지, 이들의 조합에 의한 것인지 또는 그 밖의 다른 인자에 의한 것인지 밝혀지지 않았습니다.
- 3) 시판 후 빈맥*, 지혈압*, 실신* 이 보고되었습니다.
- 4) 일부는 실데나필을 6-24시간과 병용투여한 후 지혈압의 이상반응 보고가 있었습니다.
- 5) 이 약과 관련하여 시판 후 보고된 기타 이상반응으로 의과 정정적인 인과관계가 있으며, 시판된 임상에서 확인되지 않은 이상반응은 다음과 같습니다.

- (1) 신경계 : 불면증
- (2) 비소화성기 : 연전진 발기*, 혈뇨
- (3) 혈관계 이상 : 코피*
- (4) 전신 : 과민반응
- (5) -는 : 복시, 일직 시각상실(시력저하), 충혈, 안 저혈강, 인종창/인력, 안구내안의 증가, 망막혈관염 및 충혈, 초저색 백리수축 및 근막외행반, 비동맥경화혈형심신경증

* 표에 기재된 이상반응

* 비동맥경화혈형심신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION, 영국군인 시력 상실)을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될이 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고, 이는 이 약을 포함한 모든 PDE5 억제제와 정정적인 상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 본다는 아니지만, 대부분의 환자들은 비동맥경화혈형심신경증을 유발할 수 있는 위험부담 또는 혈관상의 위험인자를 갖고 있었으며, 낮은 위험도를 보여 (low cup/disc ratio), 50세 이상의 연령, 당뇨병, 고혈압, 관상동맥질환, 고지혈증, 흡연, PDE5 억제제 계열 약물의 최근 사용, 비동맥경화혈형심신경증 군에서 연관성 연구는 기지혈을 평가하는 관찰 연구 결과, PDE5 억제제 투여 후 반감기)의 왜 시, 이내에 비동맥경화혈형심신경증의 위험이 2배 증가하는 것으로 나타났습니다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥경화혈형심신경증의 연간 발생률은 50세 이상 일반인 인구 100,000명 당 1년 2.5-18.8건이었다.

- 6) 국내 시판 후 조사결과

(1) 발기부전 환자 87명을 대상으로 실시한 사후성조사 결과

1) 국내에서 제1차투여를 투여하여 87명들을 대상으로 실시한 시판 후 사후성조사 결과와 약과의 인과관계에 상관없이 이상반응 발현율률들은 6.6%(5/79), 70.7%(8/73)로 나타났으며, 이 중 이 약의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 6.2%(5/87.5%)였습니다. 홍조* 3.7%(3/87.5%)로 가장 많았으며, 두통* 1.88%(1/87.5%), 소화불량* 0.23%(0.2/87.5%), 어지럼, 심계항진* 각 0.22%(1/87.5%), 안구충혈 0.15%(1/87.5%), 시각이상 0.11%(0.1/87.5%)의 순으로 조사되었습니다. 그 밖에 0.1% 이하로 보고된 이상반응을 기관계별로 분류하면 다음과 같습니다.

- 중증 및 발작성 : 편두통, 혼인
- 소화기계 : 설사, 구역, 말초경, 구갈, 두드, 복통, 연하곤란, 위궤양, 위식도관역류, 위장장애, 복부발만

- 는 : 시야장애, 복시, 안구 건조증
- 실험관계 : 빈맥, 혈관확장, 지혈압
- 호흡기계 : 비염, 비출혈, 호흡곤란, 시기도 감염
- 한 및 당도계 : AST상승, ALT상승
- 전신신경계 : 불안, 불면증, 경련
- 소화기계 : 자살감각, 생식기 부종
- 기타 : 입술이 붉어짐, 부종, 전신발열, 안면부종, 가슴통증, 무력, 자각이상, 피로, 비

- 단백질소 증가, 발한, 흉만, 가려움, 근육통
- ② 이 경우 시판 된 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 전신발진 32%, 탈락질, 흉만 각 2건, 입술이 붓어짐, 위궤양, 위식도관류역, 위장장애, 비단백질소증(각 1건 12건 보고되었습니다.
- (2) 자발적 이상반응 보고 결과
- ① 국내에서 시판 후 자발적으로 보고된 이상반응 중 시판 전 임상에서 확인되지 않았으나 기존 시판 후 조사에서 이 약과의 정적인 인과관계가 있는 것으로 평가된 이상반응으로는 눈 충혈, 지속발진, 시력저하, 안구내안의 증상, 혈당, 말광학검사와 및 출혈, 불안, 일시적인 시각실상, 망막박리, 비출혈, 안장증, 연방된 발기가 나타났습니다.
- ② 국내 이상반응 보고자료의 분석 - 평가에따라 다음의 이상반응을 추가합니다.
- 전신: 인면충증, 간염/혈색, 말단통증
 - 간 및 담도계: 간염/비리러스
 - 비노출성기증: 음경장애, 통증배노, 다노증
 - 눈: 부비강, 유루
 - 신장: 위임증
 - 피부: 지루

라. 일보에서의 임상

허가 당시, 이 약연구에 사용된 용량 : 25mg~50mg)을 복용한 157명의 피험자 중 40명 (25.4%)에서 이상반응이 관찰되었으며 31명(19.7%)에서 임상 실험실 검사상 이상이 관찰되었습니다. 시판 후 보고된 이상반응은 다음과 같다. (2019년 12월 31일 기준) 시판 후 조사에서 이 약과의 정적인 인과관계가 있는 것으로 평가된 이상반응으로는 눈 충혈, 지속발진, 시력저하, 안구내안의 증상, 혈당, 말광학검사와 및 출혈, 불안, 일시적인 시각실상, 망막박리, 비출혈, 안장증, 연방된 발기가 나타났습니다.

	빈도를 알 수 없는 경우 ¹⁾	5% 이상, 1% 미만	1% 이상, 5% 미만	1% 미만
심혈관계	심근경색 ²⁾ , 저혈압, 실신, 빈맥, 혈관확장	염성충증	고혈압, 흉증	심근경색, 부정맥, 불안전한 우각 차단 (Bundle Branch Block, Right)
정신신경계	행진장애	두통	혼미	이질된 두각증, 졸음, 기억력 저하, 신경과민, 불면
간			총 단백질 감소, 알부민 감소, 총 빌리루빈 상승, AST 증가, ALT 증가, 혈청 LDH증가, γ-GTP증가, 조성지비증가	LAP 증가, 혈청 아밀라아제 증가, 혈청 α1지질 증가
위장관계	구역, 복통, 구토			설사, 소화불량, 복부불편감, 복부 팽만감, 변비, 구강건조, 허혈성
담낭생식기계	연장된 발기, 지속 발기증, 오로감염, 전립선 이상			음경 통증, 반발기(half-erection) 지속, 아침발기(morning erection) 지속, 사정장애
호흡기계	코막힘, 비출혈, 비염, 인두염, 호흡기 감염, 부비동염, 호흡장애			
근골격계	관절통, 뼈(배)통			근육통
피부	발진			가려움(눈꺼풀 가려움 포함), 피부과진
혈액계				적혈구 응집, 적혈구 (hematocrit) 감소, 백혈구수치 감소, 호산구 증가, 림프구증가
특수감각기계	안통, 충혈, 결막염, 시각이상			색시증, 광시증(photopsia), 안구충혈
기타	과민반응, 감염, 무력증, 통증, 인플루엔자 신드롬	크레아티닌 증가, ALT 증가 (CK) 증가	BUN 증가, 노증 적혈구	피로, 오증 요산 증가, 나트륨 수치 감소, 혈청우산인 (phosphorus) 수치 증가, 요도백 증가, 오증 혈당 증가, 유로빌리노제 (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 있었다

5. 일반적 주의

- 이 약의 투여 대상환자는 발기부전 및 기타저질환을 진단하기 위해 병력을 조사하고 검사를 통하여 객관적인 진단을 근거로 임상치료가 필요한 환자로 제한하여야 합니다.
- 성형여는 신장의 위원을 수반하기 때문에 치료를 시작하기 전에 실험관측 상태에 주의를 기울여야 합니다. 이 약은 혈관확장작용에 의한 혈압강하작용을 갖고 있기 때문에 일반적으로는 NO 공여체의 혈압강하작용을 증가시킬 수 있습니다.
- 최근 6개월 이내에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색을 경험한 환자는 투여하지 말아야 하며 그 이전에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 심혈관계 질환의 경우 무릎 증후군에 확인하여야 합니다.
- 실데나필이 알려진 이 풍부한 망막에 대해 높은 친화도를 보이는 것이 동물실험에서 보고되었기 때문에, 이 약물을 장기간 투여하는 동안 안과적 검사를 수행하는 등 주의를 기울여야 합니다.
- 온전 및 기타시용자에게 미치는 영향 : 임상시험에서 이 약을 복용한 몇몇 환자에서, 특히 100mg 투여시 이 약 투여로 인한 시각 이상, 어지럼이 보고되었으나 운전이나 기계 조작 시 주의하여야 합니다. 환자가 운전 또는 기계작업을 하기 전에는 본인의 자신이 이 약에 어떻게 반응하는지 잘 알아야 하며, 의사는 이에 따라 조언을 해야 합니다.
- 알라지르를 투여 받고 있는 환자에서 이 약을 동시에 투여하는 경우 일부 환자에서 드물게 중추성 저혈압이 유도될 수 있습니다. 25mg 또는 50mg을 투여하는 이 약과 알라지르를 병용하는 경우에는 이 약을 알라지르 투여 후 4시간 이내에 투여해서는 안 됩니다. 이러한 제위상 저혈압의 발현을 최소화하기 위하여 이 약을 처음 투여하기 전에 환자가 알라지르제에 혈액동력학적으로 안정함을 확인하여야 하며, 초회 용량을 저 용량으로 시작할 것을 고려하도록 합니다. 또한, 의사는 제위상 저혈압의 증상이 나타날 때 어떻게 대처할 것인지 환자에게 알라하도록 합니다.
- 약물 상호작용 연구에서, 일로디핀 5mg, 10mg과 이 약 100mg을 고혈압 환자에게 병용 투여한 결과, 약간의 혈압과 수축기 혈압이 각각 평균 7mmHg, 8mmHg 감소한 것이 관찰되었습니다. 이 약과 다른 고혈압 치료제 간의 약물상호작용에 대한 연구는 행해지지 않았습니다.
- 이 약을 단독으로 혹은 아스피린과 함께 복용한 경우 출혈시간이 약에 영향을 미치지 않았습니다. 사람 혈소판을 이용한 시험관내 연구는 실데나필이 니트로글리세리나트륨의 항응고 효과를 증가시킨다는 것을 보지 못함. 이 약과 해파리독을 혼합하여 마취에서 출혈시간에 대해 심각한 영향을 미치지 않음. 이 약의 상호작용은 사람에게는 연구되지 않았

- 환자의 눈(눈쪽 또는 양쪽 눈에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의화적인 주의를 기울여야 합니다. 이러한 증상은 비동맥전방혈행시신경증(Non-arterial anterior ischemic optic neuropathy, NAION), 급성구안 시력 상실을 포함한 기타 결막의 원인이 될)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었음. 이 약을 포함한 모든 PDE5 억제제의 투여와 정적인 작용이 있는 것으로 나타났습니다. 갑작스런 시력 상실이 나타나는 경우, 이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사와 상담하도록 환자에게 알려야 합니다. 비동맥전방혈행시신경증으로 이 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥전방혈행시신경증에 대한 치료의 위험이 더 높을 수 있습니다. 이러한 의사는 이 약을 위임성과 PDE5 억제제의 사용에 의해 이상증상 발생에 영향을 줄 수 있음을 알 환자에게 알려야 합니다. 이런 환자에서 이 약을 포함한 PDE5 억제제를 사용할 때의 주의를 기울여야 하며, 이 환자에서는 위임성이 위임성을 상하는 경여에만 사용해야 합니다.
- 갑작스런 청각감퇴 또는 난청(이명과 어지럼) 증상을 수 한것이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의화적인 주의를 기울여야 합니다.
- 이 약은 최저치나 정맥중환제가 아니므로 발기부전 환자의 치료목적 이외에는 사용하지 않습니다.
- 음식물과 함께 복용할 경우 공복 시에 투여하는 경우보다 효과발현시간이 지연될 수 있습니다.
- 이 약의 사용은 상관계로 전연되는 질환을 예방할 수 없습니다.
- 이 약과 다른 PDE5 억제제, 실데나필을 함유한 패배드고혈압(P4w) 치료제, 또는 다른 발기부전 치료제와 병용투여시의 안전성 및 유효성에 대한 연구는 수행되지 않았으며, 이런 병용투여는 권장되지 않습니다.

6. 상호작용

- 이 약의 혈중농도를 증가시키는 약물
- 시판된 연구에서 실데나필의 대사는 주로 CYP3A4(주경로) 및 2C9(부경로)에 의해 개된다. 그러므로 이러한 CYP-450 억제제는 실데나필의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다.
- 체내순환에서 비특이적 CYP-450 억제제인 시메티딘(1500mg)은 건강한 자환자에게 이 약(50mg)과 병용투여할 경우 실데나필의 혈중농도를 36% 증가시켰습니다.
- 이 약의 100mg 단회용량을 증등도 CYP3A4 억제제인 에리트라마이신(1500mg, 12회, 5 일)의 항정장성에서 투여한 경우 실데나필의 전신노출(AUC)을 182% 증가시켰습니다. 이외에도, 건강한 남성 자환자를 대상으로 이루어진 연구에서 CYP3A4 억제제인

HIV protease 억제제 시쿠나비르를 투여 후 항정장성에서 (1200mg, 1일 3회) 이 약 (100mg, 단회 투여)을 병용할 때 실데나필의 Cmax와 AUC가 각각 140%, 20% 증가하였으며, 케트코나졸, 에리트로나졸과 같은 더 강력한 CYP3A4 억제제에 더 큰 영향을 미칠 수 있습니다.

- HIV 억제연구에서 확인된 모진단 자료는 케트코나졸, 에리트라마이신 또는 시메티딘 등과 같은 CYP3A4 억제제와 병용투여할 경우 실데나필 혈중농도의 감소를 보였습니다. 그러나, CYP293 유도제에 대한 전신 노출도는 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 증가하므로, 내약성에 따라 이 약의 용여량을 감량하여야 할 수 있습니다.
- HIV protease 억제제인 리트노비르의 매우 강력한 CYP-450 억제제로서 건강한 남성 자환자를 대상으로 한 연구에서 항정장성에서 600mg, 1일 2회, 1일 약(100mg, 단회 투여)을 병용할 경우 실데나필의 Cmax와 AUC가 각각 300%(4배), 1,000%(11배) 증가하였습니다. 실데나필의 단독투여 시 혈중농도가 약 5ng/ml인 것과 비교하여 24시간 후에 도 혈중농도는 약 200mg/ml을 유지하였습니다. 이것은 리트노비르가 광범위한 종류의 CYP-450 기질에 대해 뚜렷한 영향을 미치는 사실과 일치하는 것입니다.
- 다른 protease 억제제와 이 약 사이의 상호작용은 연구된 바 없지만 병용투여 시 실데나필의 혈중농도 증가가 예상됩니다.
- 강력한 CYP3A4 억제제를 복용 중인 환자에게 권장 용량의 실데나필을 투여한 경우, 이 때 환자에게서도 실데나필의 최고 유리 혈장 농도가 200nm을 넘지 않았으며 항상 내약성이 양호하였습니다.
- 건강한 남성 자환자를 대상으로 한 시험에서, 엔도테린 길항제인 보센탄(CYP3A4 증등도), CYP293 유도제에 의해 아마도 CYP219 유도제의 항정장성(125mg, 1일 2회 투여)에서 항정장성의 실데나필 150mg, 1일 3회 투여를 병용 시, 실데나필의 AUC 및 Cmax는 각각 62% 및 54.4% 감소되었습니다. 실데나필은 보센탄의 AUC 및 Cmax를 각각 49.8% 및 42%까지 증가시켰습니다.
- 리페라민과 같은 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여 할 경우 실데나필 혈중농도의 현저한 감소가 예상됩니다.
- 제사(수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 단회 용법은 이 약의 생체이용률에 영향을 미치지 않았습니다.
- 집단 약력학 자료 분석결과, 볼루타이마드, 외르파린과 같은 CYP293 억제제 및 SSR 억제제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제), 삼환계 항우울제와 같은 CYP2D6 억제제, 티아지드 및 이 계열의 이노제, ACE 억제제 및 칼슘 통로 차단제들은 실데나필의 약물동역학에 어떤 영향을 미치지 않았습니다. 합성대사효인 N-디스메틸 실데나필의 AUC는 loop 이노제 및 칼슘채우제 이노제에 의해 62% 증가되었고 루미릭 베타차단제에 의해 102% 증가되었습니다. 대사산물에 대한 이러한 영향은 임상적 중요치 않은 것인 것으로 보지 않습니다.
- 건강한 남성 자환자에게, 아지트라마이신(1일 500mg을 3일동안 투여)이 실데나필 또는 실데나필의 주요 순환대사체의 AUC, Cmax, Tmax, 흡수속도 상수(elimination rate constant) 및 반감기에 영향을 미친다는 증거는 없습니다.
- 실데나필과 시클로스포린간 상호작용에 대한 정보는 없습니다.
- 다른 약물에 대한 이 약의 영향

- 시판된 연구에서 실데나필은 CYP-450 isoform 1A2, 2C3, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4(C50 : ~150nm)를 약간 저해하는 억제제입니다. 경정용량 투여 후 실데나필의 최고 혈중농도가 약 14nm을 감안하면 이 약은 이러한 증등도 기질의 청소율을 변화시킬 가능성은 없습니다.
- 체내순환에서, 고혈압 환자에게 이 약 100mg을 일로디핀 5mg, 10mg과 병용투여할 경우 누운 자세 일압에 대해 수축기와 이완기 각각 평균 8mmHg, 7mmHg 감소하였습니다.
- 이 약과 에도르핀 또는 디리다나올과 같은 비특이적 PDE 억제제와의 상호작용에 대한 정보는 없습니다.
- 체내순환에서, CYP2C9에 의해 대사되는 볼루타이마드(250mg)나 와르파린(40mg)과 유 의할 만한 약물상호작용을 보이지 않았습니다.
- 이 약(50mg)은 아스피린(150mg)에 의해 유발된 출혈시간의 지연을 증가시키지 않았습니다.
- 실데나필은 혈중 알코올 수준이 80mg/dL인 건강한 피험자에서 누운 자세 및 기립인 자세의 이완기 혈압을 약간 감소시켰다(각각 3.5 및 6.1mmHg).
- 실데나필(100mg)은 건강한 남성 자환자에 대한 연구에서 CYP3A4에 대한 기질인 HIV protease 억제제 시쿠나비르와 리트노비르의 항정장성에서의 약물동태에 영향을 미치지 않았습니다.
- 실데나필은 항정장성에서(80mg, 1일 3회 투여) 보센탄(125mg, 1일 2회 투여)의 AUC 및 Cmax를 48%, 42%증가시켰습니다 (1) 이 약의 혈중농도를 증가시키는 약물 참조.
- 4mg/30초를 실데나필에 있는 양성 전립선비대증 환자를 대상으로 알라지르제인 독사시딘(1일 2회 8mg)과 실데나필(25mg, 50mg 또는 100mg)을 동시에 투여한 경우, 누운 자세에 서의 혈압이 각각 평균 7.7mmHg, 9.5mmHg, 8.4mmHg씩 더 감소되었고 서 있는 자세에 서의 혈압이 각각 평균 6.6mmHg, 11.4mmHg, 4.5mmHg씩 더 감소된 것이 관찰되었습니다. 독사시딘을 투여하고 있는 환자에서 25mg보다 더 고용량의 실데나필을 동시에 투여한 경우, 약물투여 후 1시간 내지 4시간 이내에 졸음, 어지럼을 포함한 증후성 체위성 저혈압을 경험한 환자들이 드물게 보고되었으며 증상은 보고되지 않았습니다.
- 키르페리티드와의 병용에 의해 혈압강하작용이 증강될 수 있습니다.
- 이미오도프로실렌에 의해 QT-연장 작용이 증강될 수 있습니다.

7. 일부 및 수유부에 대한 영향

- 이 약은 여성에게 사용할 수 없습니다.
- 간경증 환자에서 중 200mg/kg/day를 임신 캣트에 투여시에는 착상률과 수컷태아의 체중이 감소되었고, 이 결과는 인체에 대한 것과 권장 용량인 100mg을 남성에게 투여하였을 때 관찰된 노출도의 6배 이상에 해당하는 비열할 실데나필 및 그 주요 대사체에 대한 증진된 노출을 나타내었습니다.
- 젖을 이용한 투여수컷이 시험에서 60mg/kg 투여시 한배새끼수가 감소하였으며, 태동에 대한 주기와 수컷이 발달 시험에서 이상반응이 관찰되지 않은 최대 용량은 30mg/kg/day로 36일간 투여한 것이었습니다. 임신하지 않은 캣트에서, 이 용량에서의 AUC는 사육에서 관찰된 AUC의 약 2배였습니다.
- 임부 및 수유부에 대해 투여한 경험은 없습니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 신장, 간장애 이하의 소아에게 사용할 수 없습니다('금지'항 참조).

9. 고령자에 대한 투여

고령의 건강한 자환자(65세 이상)에서 실데나필의 청소율이 감소하였습니다. 혈장 농도가 높은 경우 효과와 이상반응 발현율이 모두 증가될 수 있으므로 초회 용량으로 25mg 이 고려되어야 합니다.

10. 과량투여시의 처치

- 건강한 자환자에 대한 연구에서 최고 800mg까지 단회 투여한 경우 이상반응은 저용량 투여시의 이상반응과 비슷하였으나 이상반응이 발생하였을 때 증등도 증가되었습니다. 200mg을 투여하는 때 효과는 증가하였으나 이상반응(두통, 흉통, 어지럼, 소화불량, 코막힘, 시력상실) 발생빈도 및 증상의 정도는 증가하였습니다. 100mg을 투여했을 때 이상반응의 빈도는 경증 용량인 50~200mg 범위에서 보고된 것과 유사했습니다.
- 과량투여시 통상 다음요법을 시행하여야 합니다. 실데나필은 혈장 단백질결합률이 높고 오 배설되지 않으므로 신장투석으로 청소치를 증가시키지 못함.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 이 약의 용기의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 이 용기 용기에 바깥에 붙어 있는 사과고려인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

12. 기타

- 실데나필 및 주 대사산물에 대한 중 전신약물노출(AUCs)에 있어 실데나필은 최고 권장 용량인 100mg 투여 시 관찰된 노출보다 각각 2배 및 4배에 해당하는 용량으로 캣드의 수컷 및 암컷에게 2개월 동안 투여했을 때 발발성을 보이지 않았습니다.
- 실데나필은 체표면적(mg/m²) 기준 인체 최고 권장용량의 약 0.6배에 해당하는 1일 kg당 100mg의 최고일회용량(MTD)까지 마우스에게 18~21개월 동안 투여했을 때 발발성을 보이지 않았으나, 실데나필 및 주대사산물의 총 전신노출량이 최고 권장용량을 남성에게 투여 시 관찰된 노출량보다 적게 나타났습니다.
- 약물을 대상으로 한 17개월의 경우 투여 시험에서, 45mg/kg과 200mg/kg 용량에서 장치 간과 동맥염(mesenteric arteritis)이 보고되었습니다. 그러나, 캣드를 대상으로 한 6개월 간 독시테린과 발발성 시험에서는 관찰되지 않았습니다. 비결정성 증상으로 한 6개월과 12개월의 경우 투여 독성 시험에서 최고 용량인 50mg/kg을 투여했을 때 수컷에서 특별성 유양 다발성동맥염(idiopathic juvenile polyarteritis)이 보고되었습니다. 이러한 현상은 사람에게도 적용될 가능성은 낮을 것으로 생각됩니다.
- 실데나필은 변비현상을 증경하기 위한 장경제에서 시험할 때 중증성 혈소판의 난소 세로 분산시킬 및 액색이있는 수발성증상과 관련지어 위한 시험관내 시험 림프조직할 및 체내 마우스 소변 배설액에서 용성되었습니다.
- 사람 AUC의 2배 이상으로 해당하는 용량인 1일 kg당 10mg/kg에서의 용량을 약캣트에 개 36일~5주에게 102일 동안의 경우 생성능의 저하를 보이지 않았습니다.
- 건강한 남성 자환자에게 100mg 단회 용량 경우투여 후 정자의 운동성 또는 형태에 아무런 영향을 미치지 않았습니다.
- 발기부전 환자의 정액생성 및 정자운동성/형태에 대한 실데나필의 영향에 대한 정보는 없습니다.

- **저장법**: 3기밀봉, 실온(1~30℃) 보관
- **포장량**: 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950, 2000, 2050, 2100, 2150, 2200, 2250, 2300, 2350, 2400, 2450, 2500, 2550, 2600, 2650, 2700, 2750, 2800, 2850, 2900, 2950, 3000, 3050, 3100, 3150, 3200, 3250, 3300, 3350, 3400, 3450, 3500, 3550, 3600, 3650, 3700, 3750, 3800, 3850, 3900, 3950, 4000, 4050, 4100, 4150, 4200, 4250, 4300, 4350, 4400, 4450, 4500, 4550, 4600, 4650, 4700, 4750, 4800, 4850, 4900, 4950, 5000, 5050, 5100, 5150, 5200, 5250, 5300, 5350, 5400, 5450, 5500, 5550, 5600, 5650, 5700, 5750, 5800, 5850, 5900, 5950, 6000, 6050, 6100, 6150, 6200, 6250, 6300, 6350, 6400, 6450, 6500, 6550, 6600, 6650, 6700, 6750, 6800, 6850, 6900, 6950, 7000, 7050, 7100, 7150, 7200, 7250, 7300, 7350, 7400, 7450, 7500, 7550, 7600, 7650, 7700, 7750, 7800, 7850, 7900, 7950, 8000, 8050, 8100, 8150, 8200, 8250, 8300, 8350, 8400, 8450, 8500, 8550, 8600, 8650, 8700, 8750, 8800, 8850, 8900, 8950, 9000, 9050, 9100, 9150, 9200, 9250, 9300, 9350, 9400, 9450, 9500, 9550, 9600, 9650, 9700, 9750, 9800, 9850, 9900, 9950, 10000, 10050, 10100, 10150, 10200, 10250, 10300, 10350, 10400, 10450, 10500, 10550, 10600, 10650, 10700, 10750, 10800, 10850, 10900, 10950, 11000, 11050, 11100, 11150, 11200, 11250, 11300, 11350, 11400, 11450, 11500, 11550, 11600, 11650, 11700, 11750, 11800, 11850, 11900, 11950, 12000, 12050, 12100, 12150, 12200, 12250, 12300, 12350, 12400, 12450, 12500, 12550, 12600, 12650, 12700, 12750, 12800, 12850, 12900, 12950, 13000, 13050, 13100, 13150, 13200, 13250, 13300, 13350, 13400, 13450, 13500, 13550, 13600, 13650, 13700, 13750, 13800, 13850, 13900, 13950, 14000, 14050, 14100, 14150, 14200, 14250, 14300, 14350, 14400, 14450, 14500, 14550, 14600, 14650, 14700, 14750, 14800, 14850, 14900, 14950, 15000, 15050, 15100, 15150, 15200, 15250, 15300, 15350, 15400, 15450, 15500, 15550, 15600, 15650, 15700, 15750, 15800, 15850, 15900, 15950, 16000, 16050, 16100, 16150, 16200, 16250, 16300, 16350, 16400, 16450, 16500, 16550, 16600, 16650, 16700, 16750, 16800, 16850, 16900, 16950, 17000, 17050, 17100, 17150, 17200, 17250, 17300, 17350, 17400, 17450, 17500, 17550, 17600, 17650, 17700, 17750, 17800, 17850, 17900, 17950, 18000, 18050, 18100, 18150, 18200, 18250, 18300, 18350, 18400, 18450, 18500, 18550, 18600, 18650, 18700, 18750, 18800, 18850, 18900, 18950, 19000, 19050, 19100, 19150, 19200, 19250, 19300, 19350, 19400, 19450, 19500, 19550, 19600, 19650, 19700, 19750, 19800, 19850, 19900, 19950, 20000, 20050, 20100, 20150, 20200, 20250, 20300, 20350, 20400, 20450, 20500, 20550, 20600, 20650, 20700, 20750, 20800, 20850, 20900, 20950, 21000, 21050, 21100, 21150, 21200, 21250, 21300, 21350, 21400, 21450, 21500, 21550, 21600, 21650, 21700, 21750, 21800, 21850, 21900, 21950, 22000, 22050, 22100, 22150, 22200, 22250, 22300, 22350, 22400, 22450, 22500, 22550, 22600, 22650, 22700, 22750, 22800, 22850, 22900, 22950, 23000, 23050, 23100, 23150, 23200, 23250, 23300, 23350, 23400, 23450, 23500, 23550, 23600, 23650, 23700, 23750, 23800, 23850, 23900, 23950, 24000, 24050, 24100, 24150, 24200, 24250, 24300, 24350, 24400, 24450, 24500, 24550, 24600, 24650, 24700, 24750, 24800, 24850, 24900, 24950, 25000, 25050, 25100, 25150, 25200, 25250, 25300, 25350, 25400, 25450, 25500, 25550, 25600, 25650, 25700, 25750, 25800, 25850, 25900, 25950, 26000, 26050, 26100, 26150, 26200, 26250, 26300, 26350, 26400, 26450, 26500, 26550, 26600, 26650, 26700, 26750, 26800, 26850, 26900, 26950, 27000, 27050, 27100, 27150, 27200, 27250, 27300, 27350, 27400, 27450, 27500, 27550, 27600, 27650, 27700, 27750, 27800, 27850, 27900, 27950, 28000, 28050, 28100, 28150, 28200, 28250, 28300, 28350, 28400, 28450, 28500, 28550, 28600, 28650, 28700, 28750, 28800, 28850, 28900, 28950, 29000, 29050, 29100, 29150, 29200, 29250, 29300, 29350, 29400, 29450, 29500, 29550, 29600, 29650, 29700, 29750, 29800, 29850, 29900, 29950, 30000, 30050, 30100, 30150, 30200, 30250, 30300, 30350, 30400, 30450, 30500, 30550, 30600, 30650, 30700, 30750, 30800, 30850, 30900, 30950, 31000, 31050, 31100, 31150, 31200, 31250, 31300, 31350, 31400, 31450, 31500, 31550, 31600, 31650, 31700, 31750, 31800, 31850, 31900, 31950, 32000, 32050, 32100, 32150, 32200, 32250, 32300, 32350, 32400, 32450, 32500, 32550, 32600, 32650, 32700, 32750, 32800, 32850, 32900, 32950, 33000, 33050, 33100, 33150, 33200, 33250, 33300, 33350, 33400, 33450, 33500, 33550, 33600, 33650, 33700, 33750, 33800, 33850, 33900, 33950, 34000, 34050, 34100, 34150, 34200, 34250, 34300, 34350, 34400, 34450, 34500, 34550, 34600, 34650, 34700, 34750, 34800, 34850, 34900, 34950, 35000, 35050, 35100, 35150, 35200, 35250, 35300, 35350, 35400, 35450, 35500, 35550, 35600, 35650, 35700, 35750, 35800, 35850, 35900, 35950, 36000, 36050, 36100, 36150, 36200, 36250, 36300, 36350, 36400, 36450, 36500, 36550, 36600, 36650, 36700, 36750, 36800, 36850, 36900, 36950, 37000, 37050, 37100, 37150, 37200, 37250, 37300, 37350, 37400, 37450, 37500, 37550, 37600, 37650, 37700, 37750, 37800, 37850, 37900, 37950, 38000, 38050, 38100, 38150, 38200, 38250, 38300, 38350, 38400, 38450, 38500, 38550, 38600, 38650, 38700, 38750, 38800, 38850, 38900, 38950