



다. 일본에서의 임상: 허가 당시, 이 약(연구에 사용된 용량: 25 mg ~ 50 mg)을 복용한 157명의 피험자 중 40명(25.48 %)에서 이상반응이 관찰되었으며 31명(19.75 %)에서 임상 실험 검사상 이상이 관찰되었다. 자주 보고된 이상반응은 두통(20명; 12.74%), 홍조(16명; 10.19%), 시각이상(색시각 1명, 광선공포 1명, 결막염 1명 : 총 3명 1.91 %) 등이다. 자주 관찰된 임상 실험 검사상 이상은 크레아티닌아제(CK) 증가이며 실제나뭇잎을 투여 받은 132명 중 9명(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 경우 <sup>*)</sup>	5% 이상	1 이상, 5% 미만	1% 미만
심혈관계	심근경색 <sup>*)</sup> , 저혈압, 심신, 빈맥, 혈관확장	열성 홍조	고혈압, 홍조	심계항진 부정맥, 불안정한 우각저단(Bundle Branch Block Right)
정신신경계	긴장형진	두통	혼미	어지럼, 무력증, 졸음, 기억력 저하, 신경과민, 불면
간			총 단백질 감소, 알부민 감소, 빌리루빈 상승, AST 증가, ALT 증가, 혈청LDH 증가, $\gamma$ -GTP 증가, 총성지방 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, 전립샘염			음경 통증, 반발기(half-erection) 지속, 아침발기(morning erection) 지속, 사정장애
호흡기계	코막힘, 비출혈, 비염, 인두염, 호흡기감염, 부비동염, 호흡장애			
근골격계	관절통, 배(背)통			근육통
피부	발진			가려움(눈꺼풀 가려움 포함) 피부건조
혈액계			적혈구용적률(hematocrit) 감소, 백혈구수치 감소, 호산구 증가, 림프구 증가	적혈구 수치 감소, 적혈구 수치 증가, 헤모글로빈 감소, 적혈구 용적률 증가, 림프구 감소
특수 감각기계	안통, 충혈, 결막염, 시각이상			색시각, 광시증(photosia), 인구출혈
기타	과민반응, 감염, 무력증, 통증, 인플루엔자 신드롬	크레아티닌아제(CK) 증가	BUN 증가, 노중 적혈구 증가	피로, 요중 요산증가, 나트륨수치 감소, 혈청무기인(phosphorus) 수치 증가, 요단백 증가, 요중 혈당 증가, 유로빌리노겐(urobilinogen) 증가

\*): 자발적 보고 등으로 인해 빈도를 알 수 없는 경우      \*): 인과관계가 확립되지는 않았으나, 이 약을 복용한 후 심근경색이 발생했다는 시판 후 보고가 있었음.

## 5. 일반적 주의

- 이 약의 투여 대상환자는 발기부전 및 기초질환을 진단하기 위해 병력을 조사하고 검사를 행하여 객관적인 진단을 근거로 임상치료가 필요한 환자로 제한하여야 한다.
- 성행위는 신장의 위험을 수반하기 때문에 치료를 시작하기 전에 심혈관계 상태에 주의를 기울여야 한다. 이 약은 혈관확장작용에 의한 혈압강화작용을 갖고 있기 때문에 질산염 또는 NO 증가에 의한 혈압강화작용을 증진시킬 수 있다.
- 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.
- 실제나뭇잎이 풍부한 약에 대해 높은 친화도를 보이는 것이 동물실험에서 보고되었기 때문에, 이 약물을 장기간 투여하는 동안 안과적 검사를 수행하는 등 주의를 기울여야 한다.
- 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.
- 약과제제는 투여 후 4시간 이내에 투여해서는 안된다. 이러한 제위성 저혈압의 발현을 최소화하기 위하여 이 약을 처음 사용하거나 환자가 알파파라진에 혈액응고학적 으로 안정함을 확인하여야 하며, 최초 용량을 저용량으로 시작할 것을 고려하도록 한다. 또한, 의사는 제위성 저혈압의 증상이 나타나면 어떻게 대처할 것인지 환자에게 알려주도록 한다.
- 약물 상호작용 연구에서, 인포도민 5 mg, 10 mg과 이 약 100 mg을 고혈압 환자에게 병용 투여한 경우 인포도민 혈압이 각각 평균 7 mmHg, 6 mmHg씩 감소한 것이 관찰되었다. 이 약과 다른 고혈압 치료제 간의 약물상호작용에 대한 연구는 행해지지 않았다.
- 이 약을 단독으로 혹은 아스피린과 함께 복용한 경우 출혈시간에 아무 영향도 미치지 않았다. 사람 혈소판을 이용한 시험관내 연구는 실제나뭇잎 나이트로프루시드나트륨의 항응집 효과를 증가시키는 듯하다. 이 약과 헤파린의 병용이 마취된 토끼에서 출혈시간에 대해 상가적인 영향을 미치지, 이러한 상호작용은 사람에게서도 연구되지 않았다.
- 환자의 눈(헌혈 또는 양쪽 눈에 갑작스런 시력 상실)이 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, 연구중인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 됨) 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 이 약을 포함한 모든 PDE5 억제제의 투여와 장정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 갑작스런 시력 상실이 나타나는 경우, 이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사의 상담과 상의하도록 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.
- 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.
- 이 약은 최음제나 정력증강제가 아니므로 발기부전 환자의 치료목적 이외에는 사용할 수 없다.
- 음식물과 함께 복용할 경우 공복 시에 투여하는 것보다 효과발현시간이 지연될 수 있다.
- 이 약의 사용은 성관계로 전염되는 질환을 예방할 수 없다.

## 6. 상호작용

- 이 약의 혈중농도를 증가시키는 약물
  - 시험관내 연구에서 실제나뭇잎의 대사는 주로 CYP3A4(주경로) 및 2C9(부경로)에 의해 매개된다. 그러므로 이러한 CYP-450 억제제는 실제나뭇잎의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
  - 제내연에서 비특이적 CYP-450 억제제인 시메티딘(800 mg)은 건강한 자원자에게 이 약(50 mg)과 병용투여할 경우 실제나뭇잎의 혈중농도를 56% 증가시켰다.
  - 이 약은 100 mg 단위용량을 투여할 경우 CYP3A4 억제제인 에리트라마이신(500 mg, 1일 2회, 5일)의 정상상태에서 투여한 경우 실제나뭇잎의 전신노출률(AUC)을 182% 증가시켰다. 이외에도, 건강한 남성 자원자를 대상으로 이루어진 연구에서 CYP3A4 억제제인 HIV protease 억제제 사쿠나비르를 투여 후 정상상태에서 (1,200 mg, 1일 3회) 이 약(100 mg, 단위 용량을 병용할 때 실제나뭇잎의 Cmax와 AUC가 각각 140%, 210% 증가하였으며, 케토코나졸, 에트라코나졸과 같은 더 강력한 CYP3A4 억제제는 더 큰 영향도를 미칠 수 있다.
  - 임상시험에서 환자별 모집단 차이는 케토코나졸, 에트라코나졸 또는 시메티딘 등과 같은 CYP3A4 억제제와 병용투여할 경우 실제나뭇잎 혈중농도의 감소를 보였다.
  - 갑작스런 청력에 대한 전신 노출도는 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 증가하였으며, 내약성에 따라 이 약의 투여용량을 감량하여야 할 수도 있다.
  - HIV protease 억제제인 리토나비르를 매우 강력한 CYP-450 억제제인 건강한 남성 자원자를 대상으로 한 연구에서 정상상태일 때(500 mg, 1일 2회) 이 약(100 mg, 단위 투여)을 병용할 경우 실제나뭇잎의 Cmax와 AUC가 각각 300% (4배), 1000% (11배) 증가하였다. 실제나뭇잎의 단독투여 시 혈중농도가 약 5 mg/ml인 것과 비교하여 2시간 후에도 혈중농도는 약 200 mg/ml을 유지하였다. 이것은 리토나비르가 광범위한 종류의 CYP-450 기질에 대해 뚜렷한 영향을 미치는 사실과 일치한다.
  - 다른 protease 억제제와 이 약의 시너지 효과는 연구된 바 없지만 병용투여 시 실제나뭇잎의 혈중농도 증가가 예상된다.
  - 강력한 CYP3A4 억제제를 복용 중인 환자에게 권장 용량의 실제나뭇잎을 투여한 경우, 어떤 환자에서도 실제나뭇잎의 최고 유리 혈장 농도가 200 nM을 넘지 않았으며 항상 내약성이 양호하였다.
  - 리피판과 같은 CYP3A4 유도제와 병용투여 할 경우 실제나뭇잎 혈중농도의 감소를 예견할 수 있다.
  - 제제내(수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 단위 용량은 이 약의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.
  - 진단 약리학에서, 고혈압 환자에게 이 약 100 mg을 알로디민 5 mg, 10 mg과 병용투여할 경우 누운 자세 혈압에 대해 수축기와 이완기 각각 평균 8 mmHg, 7 mmHg 감소하였다.
  - 이 약과 테오필린 또는 디피리다몰과 같은 비특이적 PDE 억제제와의 상호작용에 대한 정보는 없다.
  - 제내연에서, CYP2C9에 의해 대사되는 톨부타미드(250 mg)나 와르파린(40 mg)과 유의할 만한 약물상호작용을 보이지 않았다.
  - 이 약(50 mg)은 아스피린(150 mg)에 의해 유발된 출혈시간의 지연을 증가시키지 않았다.
  - 실제나뭇잎은 혈중 알코올 수준이 80 mg/dl인 건강한 피험자에서 누운 자세 및 기울인 자세의 이완기 혈압을 약간 감소시킨다(각각 3.5 및 6.1 mmHg).
  - 실제나뭇잎(100 mg)은 건강한 남성자원자에 대한 연구에서 CYP3A4에 대한 기질인 HIV protease 억제제 사쿠나비르와 리토나비르의 정상상태에서의 약물동태에 영향을 미치지 않았다.
  - 독사조신 투여하고 있는 양성 전립샘비대증 환자를 대상으로 알파파라진(4 mg 또는 8 mg)과 실제나뭇잎(25 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. 독사조신은 투여받고 있는 환자에게 25 mg보다 더 고용량의 실제나뭇잎을 동시에 투여한 경우, 약물투여 후 1시간 내지 4시간 이내에 졸음, 어지럼을 포함한 중후성 제위성 저혈압을 경험한 환자들도 드물게 보고되었으며 심신은 보고되지 않았다.
  - 카르페라이드와의 병용에 의해 혈압강화작용이 증강될 수 있다.      5) 아마이드린염산염에 의한 QTc-전성 작용이 증강될 수 있다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 여성에게 사용할 수 없다.
- 기관경성기전 중 200 mg/kg/day를 임신 랫트에 투여시에는 착상률과 수컷태아의 체중이 감소하였으며, 이 용량의 인체에 대한 최대 권장 용량인 100 mg을 남성에게 투여하였을 때 관찰된 노출량의 60배 이상에 해당하는 비결함 실제나뭇잎 및 그 주요 대사체에 대한 총 전신 약물 노출량을 나타내었다. 임신에 이용한 주산수유기 시험에서 60 mg/kg 투여시 한배배기까지 감소하였으며, 랫드에 대한 주산기 및 수유기 발달 시험에서 이상반응이 관찰되지 않은 최대 용량은 30 mg/kg/day로 36일간 투여한 것이었다. 임신하지 않은 랫드에서, 이 용량에서의 AUC는 사람에서 관찰된 AUC의 약 2배였다.
- 임부 및 수유부에 대해 투여한 경험은 없다.
8. 소아에 대한 투여: 이 약은 신생아, 18세 이하의 소아에게 사용할 수 없다(참고 하 링크).
- 고령자에 대한 투여: 고령의 건강한 자원자(65세 이상)에서 실제나뭇잎의 혈중농도는 감소하였다. 혈장 농도가 높을 경우 효과와 이상반응 발현율이 모두 증가될 수 있으므로 최초 용량으로 25 mg이 고려되어야 한다.
- 과량투여시의 대처
  - 건강한 자원자에 대한 연구에서 최고 800 mg까지 단위 투여한 경우 이상반응은 저용량 투여시의 이상반응과 비슷하였으나 이상반응 발현율은 증가되었다. 200 mg을 투여했을 때 효과는 증가되지 않았으나 이상반응(두통, 홍조, 어지럼, 소화불량, 코막힘, 시각이상) 발생빈도 및 중상의 정도는 증가하였다. 100 mg을 투여했을 때 이상반응의 빈도는 권장 용량인 25 ~ 50 mg 범위에서 보고된 것보다 높았다.
  - 과량투여시 통상 대응요법을 시행하여야 한다. 실제나뭇잎은 혈청 단백질결합률이 높고 오히려 배설되지 않으므로 배설되지 않으므로 혈중 농도를 증가시키지 못한다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

## 12. 기타

- 실제나뭇잎 및 주 대사산물에 대한 총 전신약물노출(AUC)에 있어 실제나뭇잎은 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.
- 실제나뭇잎은 체표면적(mg/m<sup>2</sup>) 기준 인체 최고 권장용량의 약 0.6배에 해당하는 1일 kg당 10 mg의 총노출량(MTD)까지 마우스에게 18 ~ 24개월 동안 투여했을 때 발암성을 보이지 않았다. 실제나뭇잎 및 주대사산물의 총 전신노출량이 최고 권장용량을 남성에게 투여 시 관찰된 노출량보다 적게 나타났다.
- 랫드를 대상으로 한 1개월의 경우 독성 시험에서, 45 mg/kg과 200 mg/kg 용량에서 청자 간막 동맥염(mesenteric arteritis)이 보고되었다. 그러나, 랫드를 대상으로 한 6개월 간 독성시험과 발암성 시험에서는 관찰되지 않았다. 비용건을 대상으로 한 6개월과 12개월의 장기 경우 독성 시험에서 최고 용량인 50 mg/kg을 투여했을 때 수컷에서 특발성 유과 다발성동맥염(idiopathic juvenile polyarteritis)이 보고되었다. 이러한 변화가 사람에게도 적용될 가능성은 낮은 것으로 생각된다.
- 실제나뭇잎은 변이원성을 검증하기 위한 시험관내 세균시험 및 중국산 헴스틴의 난소 세포 분석시험 및 염색체이상 유발성을 검증하기 위한 시험관내 시험 림프구시험 및 체내 마우스 소핵 실험에서 음성이었다.
- 사람 AUC의 25배 이상의 AUC에 해당하는 용량인 1일 kg당 60 mg/kg의 용량을 암컷에게 36일, 수컷에게 102일 투여한 경우 생식능의 저하를 보이지 않았다.
- 건강한 남성 자원자에게 100 mg 단위 용량 경우투여 후 정자의 운동성 또는 형태에 아무런 영향을 미치지 않았다.
- 발기부전 환자의 정액생성 및 정자운동성/형태에 대한 실제나뭇잎의 영향에 대한 정보는 없다.

**[저장방법 및 사용기간]** 기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 36개월

**[포장단위]** 자사포장단위

**[제품문의처]** 한미약품(주) 소비자상담실: 080-916-9000 (수신요금부담)

\* 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질·변패·오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

\*\* 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

## \* 주의

- 치방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
- 쓰기 말고 충분히 씻어서 복용하시고, 이가 약하신 분은 씹지 말고 입안에서 녹여서 복용하십시오.
- 복용 시 보철 등 치과치료를 받은 부위에 손상이 일어날 가능성이 있으니 주의하십시오.
- 복용 후 추정 일부가 차이에 정지가 남아 있을 경우 총치발생 가능성이 있습니다.
- 포장을 개봉하여 복용 시 기밀 수중에 노출되어 갈기 따르지는 경우가 있으니 복용 시 추위에 포장물이 있는지 꼭 확인하고 복용하십시오.

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

설명서 개정연월일 : 2014. 01. 17

**Hanmi 한미약품(주)**  
(본사) 서울특별시 송파구 위례성대로 14  
(공장) 경기도 화성시 팔탄면 무로로 124

\* 이 약물을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의깊게 읽고시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

\* 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.