전문의약품

# 에이치-유정 100mg

(실데나필시트르산염)

**분류번호 : 259(기타의 비뇨생식기관 및 항문용약)**

■ **원료약품 및 분량** : 1정 중

실데나필시트르산염(별규) ........................................................................ 140.45㎎

(실데나필로서 100mg)

첨가제(타르색소) : 식약청인정타르색소(청색2호 알미늄레이크)

■ **성상** : 육각형의 푸른색 필름코팅정

■ **효능 · 효과** : 발기부전의 치료

■ **용법 · 용량**

성행위 약 1시간전에 권장용량 25~50밀리그람을 1일 1회 투여하며, 경우에 따라서는 성행위 4시간전에서 30분전에 투여하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.

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

- 65세 이상 (AUC 40% 증가)
- 간부전 (간경화 : 80%)
- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하 : 100%)
- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.
- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25mg을 초과하지 마십시오.

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고

1) 이 약으로 치료시작 전이나 치료 중 및 치료 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아밀나이트레이트, 질산이소소르비드)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 주의시키십시오.

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

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 합니다.

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

5) 다음 환자에 대한 이 약의 유효성이나 안전성에 대하여 확립된 임상자료는 없습니다. 이 약을 투여 시 주의를 하십시오.

- 지난 6개월 이내 생명을 위협하는 부정맥이 있었던 환자
- 저혈압환자(90/50 미만) 또는 고혈압환자(170/100 초과)
- 심부전 환자 또는 불안정성 협심증을 유발하는 관상동맥질환자
- 색소성 망막염 환자

6) 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증(6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 이 약의 외국 시판 허가 이후 드물게 보고되었습니다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움 및 진단을 받아야 합니다. 지속발기증이 곧바로 치료되지 않으면 음경 조직손상 및 발기력의 영구 상실을 야기할 수 있습니다.

7) 좌심실유출폐색(예: 대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥판 하부 협착증)이 있거나 혈압 자동조절능력이 심각하게 손상된 환자는 PDE5 억제제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있습니다.

8) Protease 억제제인 리토나버의 병용은 실데나필의 혈중 농도를 약 11배 상승 시키므로 리토나버를 복용하는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의하여야 합니다. 고농도의 실데나필에 노출된 환자로부터 얻은 자료는 한정되어 있습니다. 고농도의 실데나필에 노출된 경우 시각이상의 빈도가 좀더 높게 나타났습니다. 고용량의 실데나필 (200~800mg)에 노출된 건강한 자원자 중 일부에게서 혈압 감소, 실신, 지속발기가 보고되었습니다. 리토나버를 복용하는 환자에서의 이상반응 발현 가능성을 감소시키기 위해서는 실데나필의 용량을 줄여서 복용 하는 것이 권장됩니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약의 성분에 과민반응을 보이는 환자

2) 어떠한 형태의 유기 질산염 제제 (니트로글리세린, 질산이소소르비드, 아밀나이트레이트, 니트로프루싯나트륨) 라도 정기적으로 혹은 간헐적으로 복용하는 환자(이 약을 복용한 후 에 필요에 의해 질산염 제제를 복용해야 할 경우, 언제 복용하는 것이 안전한지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 건강한 정상 지원자에 대해 경구로 100mg 단일 투여한 경우의 약물동태 프로파일에 근거했을 때, 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 실데나필의 혈장 농도는 약 2 ng/mL입니다 (최고 혈장 농도는 약 440 ng/mL). 다음과 같은 환자들 –즉, 65세 이상의 고령자, 간기능 부전 환자 (예, 간경변), 중증의 신기능 부전 환자 (예, 크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하) 그리고 CYP450 3A4에 대한 강력한 저해제 (예, 에리스로마이신)를 병용하는 경우– 에서 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 실데나필의 혈장 농도는 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 3~8배 더 높은 것으로 관찰되었습니다. 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 실데나필의 혈장 농도가 최고 혈장 농도에 비해 훨씬 낮으나, 이 시점에서 질산염 제제를 병용하는 것이 안전한 지에 대해서는 알려져 있지 않습니다.)

3) 심혈관계 질환등을 포함하여 성생활이 권장되지 않는 환자

4) 중증 간부전환자

5) 저혈압 (혈압 90/50mmHg 미만) 또는 조절되지 않는 고혈압 환자 (휴식시 수축기 혈압170mmHg 초과, 휴식기 이완기 혈압 100mmHg 초과)

6) 지난 6개월 이내 뇌졸중 또는 심근경색이 있었던 환자

7) 색소성 망막염 환자 (소수의 색소성 망막염 환자는 망막의 포스포디에스테라제의 유전적 질환을 가집니다.)

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

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

10) 18세 이하의 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

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

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

3) 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자 (니트로프루싯나트륨의 혈소판 응집억제 작용을 증강시키는 것으로 보입니다. 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에 대한 안전성이 확립되어 있지 않습니다.)

4) 65세 이상의 고령자 (고령자에서 혈중농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초회용량을 저용량(25mg)으로 시작해야 합니다.)

5) 중증신부전환자 (크레아티닌 청소율 30mL/min 이하) (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초회용량을 저용량(25mg)으로 시작해야 합니다.)

6) 간부전환자 (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초회 용량을 저용량(25mg)으로 시작해야 합니다.)

7) CYP450 3A4 저해제를 투여중인 환자 (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 초회용량을 저용량(25mg)으로 시작해야 합니다.)

8) 카르페리티드를 투여중인 환자

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

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

11) 수년간 성교를 하지 않은 심혈관계 질환자의 경우 이 약의 투여를 시작하기 전에 그들의 심혈관계 상태에 대해 신중하게 평가되어야 합니다.

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

4. 이상반응

〈시판전 임상〉

이 약은 19~87세의 3,700명 이상 환자에게 투여되었습니다. 이 중 550명 이상이 1년 이상 장기 투여를 받았습니다. 위약 대조 임상시험에서 이상반응으로 인한 투여중단율(2.5%)은 위약군 (2.3%)과 비교하였을 때 유의성 있는 차이를 보이지 않았습니다. 이상반응은 일반적으로 일시적이고 그 정도는 경미하거나 보통의 이상반응이었습니다. 이 약을 투여받은 환자들이 보고한 이상반응은 시행된 모든 종류의 임상시험에서 유사하였습니다. 고정용량 연구에서 이상반응 발현율은 용량에 따라 증가하였습니다. 권장용법을 보다 밀접하게 반영하고 있는 가변용량 연구의 이상반응 특성도 고정용량 연구와 비슷하였습니다.

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

표 1. 필요한 경우 용량 조절 가능한 2상과 3상 시험에서, 위약군보다 약물투여군에서 더 많이 발현되고 또한 이 약 투여 환자 중 2%이상 발현된 것으로 보고된 이상반응

| 이상반응 | 이상반응 보고 환자 비율 | |
|---|---|---|
| | 실데나필 (N = 734) | 위약 (N = 725) |
| 두통 | 16% | 4% |
| 홍조 | 10% | 1% |
| 소화불량 | 7% | 2% |
| 비충혈 | 4% | 2% |
| 요로감염 | 3% | 2% |
| 시각이상+ | 3% | 0% |
| 설사 | 3% | 1% |
| 현기증 | 2% | 1% |
| 발진 | 2% | 1% |

(+시각이상 : 약하고 일시적인 색각 장애(주로), 광감수성 증가, 시야 흐립니다. 이 연구에서 단 한 명의 환자만이 시각이상으로 투약 중단되었으며, 이러한 증상은 100mg 또는 그 이상을 투여 할 경우 더욱 흔하게 나타났습니다.)

2) 2% 이상 발생한 다른 이상반응 중 위약군에서도 같은 비율로 나타난 이상반응은 다음과 같습니다. : 기도감염, 배(背)통, 인플루엔자 증후군, 관절통.

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

4) 다음과 같은 이상반응들이 통제된 임상 시험에서 2% 미만의 환자에게 나타났으나, 이 약과의 인과관계는 명확하지 않습니다. 보고된 이상반응은 약물 사용과 관련 가능성이 있는 것 들이고, 관련이 있다고 보기에는 정확하지 않은 사소한 이상반응들은 제외 하였습니다.

- **전신 이상** : 감염, 안면 부종, 감광성 반응, 쇽, 무력증, 동통, 오한, 우연한 전락, 복통, 알러지 반응, 흉통, 우연한 외상
- **소화기계** : 구역, 구토, 설염, 대장염, 연하곤란, 위염, 위장염, 식도염, 구내염, 구갈, 간기능 이상, 직장 출혈, 치은염
- **대사계 및 영양계** : 갈증, 부종, 통풍, 불안정성 당뇨병, 과혈당증, 말초부종, 과뇨산증, 저혈당증, 과나트륨혈증
- **신경계** : 운동실조, 긴장항진, 신경통, 신경병증, 지각이상, 진전, 현운, 우울증, 불면증, 경면, 꿈 이상, 반사기능 감소, 지각감퇴
- **피부 및 부속기관 이상** : 두드러기, 단순포진, 가려움증, 발한, 피부궤양, 접촉성 피부염, 박탈성 피부염.
- **비뇨생식기** : 방광염, 야뇨증, 빈뇨, 가슴확대, 요실금, 사정장애, 생식기 부종 및 성감이상증, 전립선 이상
- **심혈관계** : 협심증, 방실차단, 편두통, 실신, 빈맥, 심계항진, 저혈압, 체위성 저혈압, 심근허혈, 뇌혈전증, 심정지, 심부전, 심전도 이상, 심근병증, 혈관확장
- **혈액과 림프계** : 빈혈과 백혈구 감소증
- **골격근계** : 관절염, 관절증, 근육통, 건파열, 건활막염, 골(骨)통증, 근무력증, 활막염
- **호흡기계** : 천식, 호흡곤란, 후두염, 인두염, 부비강염, 기관지염, 객담증가, 기침증가, 비염
- **특수기관 이상** : 갑작스런 청력감퇴 또는 난청, 산동, 결막염, 광선공포증, 이명, 안통, 이통, 안출혈, 백내장, 안구건조증

실데나필 투여군에 대해 1,300인–년(person–years), 위약 투여군에 대해 700인–년(person–years)의 관찰이 이루어진 이중맹검, 위약대조 임상시험의 분석에서, 실데나필을 투여한 환자군에서의 심근경색증의 빈도나 심혈관계 질환에 의한 사망률이 위약을 투여받은 환자군과 비교했을 때 차이가 없었습니다. 심근경색증의 빈도가 실데나필을 투여받은 환자군과 위약을 투여받은 환자군에서 모두 100인–년 (person–years)당 1.1이었습니다. 심혈관계 질환에 의한 사망률은 두 군에서 모두 100인–년 (person–years)당 0.3이었습니다.

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

〈시판 후 조사〉

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

2) 시판후 갑작스런 청력감퇴 또는 난청이 드물게 보고되었고 이는 이 약을 포함한 PDE5 저해제와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 일부 사례에서 질환상태와 다른 요인들이 청력과 관련된 이상반응과 연관이 있을 것이라는 보고가 있었으나, 대부분의 사례에서 이러한 연관성을 알 수 있는 의학적 추적조사 정보들이 확인되지 않았습니다. 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 않았습니다.

3) 시판 후 빈맥, 저혈압, 실신이 보고되었습니다.

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

5) 이 약과 관련하여 시판 후 보고된 기타 이상반응으로 이 약과 잠정적인 인과관계가 있으나, 시판전 임상에서 확인되지 않은 이상반응은 다음과 같습니다.

- **신경계** : 발작의 발현 및 재발, 불안증
- **혈관계 이상** : 코피
- **비뇨생식기계** : 연장된 발기, 지속 발기증 및 혈뇨
- **전신** : 과민반응
- **눈** : 복시, 일시적 시각상실/시력저하, 충혈, 안 작열감, 안종창/압력, 안구내압의 증가, 망막혈관질환 및 출혈, 초자체 박리/수축 및 근망막황반 부종, 비동맥전방허혈성시신경증*

(*영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)이 시판후 조사에서 드물게 보고되었고 이는 이 약을 포함한 PDE5 저해제와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 반드시는 아니지만, 대부분의 환자들은 비동맥전방허혈성시신경증을 유발할 수 있는 해부학적 또는 혈관상의 위험인자를 가지고 있었습니다. : 낮은 유두함몰 비율(low cup/disc ratio), 50세 이상의 연령, 당뇨병, 고혈압, 관상동맥질환, 고지혈증, 흡연 이러한 유해사례가 PDE5 저해제의 투여와 직접적인 연관이 있는지 또는 환자의 내재적인 혈관계 위험인자 또는 해부학적 결함에 의한 것인지 또는 이들의 조합에 의한 것인지 또 그 밖의 다른 인자에 의한 것인지는 밝혀지지 않았습니다.)

6) 국내 시판후 조사결과

(1) 발기부전 환자 8,751명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 8,751명을 대상으로 실시한 시판후 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)이었습니다. '홍조'가 3.75%(328/8,751명)로 가장 많았으며, '두통' 1.83%(160/8,751명), '소화불량증' 0.23%(20/8,751명), '현기증', '심계항진'이 각 0.22%(19/8,751명), '안구충혈' 0.15%(13/8,751명), '시각이상' 0.11%(10/8,751명) 등의 순으로 조사되었습니다. 그 밖에 0.1% 이하로 보고된 이상반응을 기관계별로 분류하면 다음과 같습니다.

- **중추 및 말초신경계** : 편두통, 혼미
- **시각이상** : 시야장해, 복시, 안구 건조증
- **호흡기계** : 비염, 비충혈, 호흡곤란, 상기도 감염
- **정신신경계** : 불안, 불면증, 경면
- **기타** : 입술이 붉어짐, 부종, 전신열감, 안면부종, 흉통, 무력, 지각이상, 피로, 비단백질소 증가, 발한, 홍반, 소양감, 근육통
- **소화기계** : 설사, 구역, 딸꾹질, 구갈, 구토, 복통, 연하곤란, 위궤양, 위식도관역류, 위장장애, 고창
- **심혈관계** : 빈맥, 혈관확장, 저혈압
- **간 및 담도계** : SGOT 상승, SGPT 상승
- **생식기능 이상** : 지속 발기증, 생식기 통증

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', '비단백질소증가'가 각 1건씩 보고되었습니다.

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER

(2) 자발적 이상반응 보고 결과

① 국내에서 시판 후 자발적으로 보고된 이상반응 중 시판전 임상에서 확인되지 않았으나 기존 시판후 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 나타났습니다.

② 국내 자발적 부작용 보고 결과, 부작용이 신고된 다른 의약품에서 발생한 부작용과 비교하여 통계적으로 유의하게 발생한 유해사례 중 예상하지 못한 유해사례는 다음과 같이 나타났습니다. 다만, 이 약과의 인과관계는 확인되지 않았습니다.

- **전신 이상** : 안면홍조, 감염/결핵균, 말단통증
- **간 및 담도계** : 간염/바이러스
- **비뇨생식기계** : 음경장애, 통증배뇨, 다뇨증
- **눈** : 녹내장
- **신생물** : 위암종
- **피부** : 지루

〈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 관찰되었습니다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통 (20명 ; 12.74%), 홍조 (16명 ; 10.19%), 시각이상 (색시증 1명, 광선공포증 1명, 결막염 1명 : 총 3명 1.91%) 등입니다. 가장 흔하게 관찰된 임상 실험실 검사상 이상은 CPK 증가이며 실데나필을 투여받은 132례 중 9례 (6.82%)에서 관찰되었습니다. 다음의 이상반응을 경험한 환자는 필요한 경우 약물투여 용량을 줄이거나 투여를 중단해야하며 이상반응을 치료하기 위해 적절한 조치를 취해야 합니다.

| | 빈도를 알 수 없는 경우1) | 5% 이상 | 1~5% | 1% 미만 |
|---|---|---|---|---|
| 심혈관계 | 심근경색2), 저혈압, 실신, 빈맥, 혈관확장 | 열성 홍조 | 고혈압, 홍조 | 심계항진, 부정맥, 불완전한 우각차단(Bundle Branch Block Right) |
| 정신신경계 | 긴장항진 | 두통 | 혼미 | 어지러움증, 무력증, 경면, 기억력 저하, 신경과민, 불면 |
| 간 | | | 총 단백질 감소, 알부민 감소, 총 빌리루빈 상승, AST(sGOT) 증가, ALT(sGPT) 증가, 혈청LDH증가, γ-GTP증가, 중성지방증가 | LAP 증가, 혈청 아밀라아제 증가, 혈청 인지질 증가 |
| 위장관계 | 오심, 복통, 구토 | | | 설사, 소화불량, 복부불편감, 복부 팽만감, 변비, 구강건조, 혀변색 |
| 남성 생식기계 | 연장된 발기, 지속발기증, 요로감염, 전립선이상 | | | 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 | | | 소양증, 눈꺼풀 가려움증, 피부건조 |
| 혈액 | | | 적혈구용적율(hematocrit) 감소, 백혈구수치 감소, 호산구 증가, 림프구증가 | 적혈구 수치 감소, 적혈구 수치 증가, 헤모글로빈 감소, 적혈구용적률 증가, 림프구 감소 |
| 특수 감각기계 | 안통, 충혈, 결막염, 시각이상 | | | 색시증, 광시증(photosia), 안구충혈 |
| 기타 | 과민반응, 감염, 무력증, 통증, 인플루엔자 신드롬 | CK(CPK)증가 | BUN증가, 뇨중 적혈구 증가 | 피로, 뇨중 요산증가, 나트륨수치 감소, 혈청무기인(phosphorus)수치 증가, 요단백 증가, 뇨중 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 있었습니다.

**5. 일반적 주의**

1) 이 약의 투여 대상환자는 발기부전 및 기초질환을 진단하기 위해 기왕력을 조사하고 검사를 행하여 객관적인 진단을 근거로 임상치료가 필요한 환자로 제한하여야 합니다.

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

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

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

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

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

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

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

9) 환자의 눈(한쪽 또는 양쪽 눈)에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 합니다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제의 투여와 잠정적인상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 이러한 유해사례가 PDE5 저해제의 투여 또는 다른 인자들과 직접적인 연관이 있는지는 밝혀지지 않았습니다. 의사는 한쪽 눈에 비동맥 전방 허혈성 시신경증을 이미 경험한 환자에게 PDE5 저해제와같은 혈관 확장제의 투여시 그 위험성이 증가할 수 있음을 환자에게 알려야합니다.

10) 갑작스런 청력감퇴 또는 난청(이명과 현기증이 동반될 수 있습니다.)이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 합니다.

11) 이 약은 최음제나 정력증강제가 아니므로 발기부전 환자의 치료목적 이외에는 사용할 수 없습니다.

12) 음식물과 함께 복용할 경우 공복시에 투여하는 경우보다 효과발현시간이 지연될 수 있습니다.

**6. 의사 · 약사가 환자에게 이 약을 투여할 경우 다음 사항을 환자에게 충분히 설명해야 합니다.**

1) 정기적으로 혹은 간헐적으로 질산염 제제를 사용하는 경우 이 약을 복용해서는 안됩니다.

2) 심혈관계 위험 인자를 가지고 있는 환자에 있어서 성행위가 잠재적으로 심장에 대한 위험을 줄 수 있습니다. 성행위를 시작할 때 이와 관련된 증상(예, 협심증, 어지러움증, 오심)을 경험한 적이 있는 환자는 더 이상의 행위를 삼가고 그 증상에 대해 의사 · 약사와 상의하여야 합니다.

3) 이 약 사용으로 4시간 이상 발기가 계속된 경우나 지속발기증 (발기가 6시간 이상 지속되며 통증을 수반하는 경우)이 드물게 보고되었으며 발기가 4시간 이상 지속되는 경우, 환자는 즉시 의학적 조치를 취해야 합니다. 만약 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우, 음경 조직 손상이나 영구적인 성기능 장애가 초래될 수도 있습니다.

4) 이 약의 사용은 성관계로 전염되는 질환을 예방할 수 없습니다.

**7. 상호작용**

1) 이 약의 혈중농도를 증가시키는 약물

- 시험관내 연구에서 실데나필의 대사는 주로 cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4 (주경로) 및 2C9 (부 경로)에 의해 매개됩니다. 그러므로 이러한 isoform의 저해제는 실데나필의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다.
- 체내연구에서 비특이적 CYP 저해제인 시메티딘 (800mg)은 건강한 자원자에게 이 약(50mg) 와 병용투여할 경우 실데나필의 혈장농도를 56% 증가시켰습니다.
- 이 약은 100mg 단회용량을 특이적 CYP 3A4 저해제인 에리스로마이신 (500mg, 1일 2회, 5일)의 정상상태에서 투여한 경우 실데나필의 전신노출(AUC치)을 182% 증가 시켰습니다. 이외에도, 건강한 남성 자원자를 대상으로 이루어진 연구에서 CYP 3A4 억제제인 HIV protease 억제제 사퀴나비를 투여 후 정상상태에서 (1,200mg, 1일 3회) 이 약(100mg, 단회 투여)을 병용할 때 실데나필의 Cmax와 AUC가 각각 140%, 210% 증가하였으며, 케토코나졸, 이트라코나졸과 같은 더 강력한 CYP 3A4 저해제는 더 큰 영향을 미칠 수 있습니다.
- 임상연구에서 환자별 모집단 자료는 케토코나졸, 에리스로마이신 또는 시메티딘 등과 같은 CYP 3A4 저해제와 병용투여할 경우 실데나필 청소율의 감소를 보였습니다.
- 실데나필에 대한 전신 노출도는 CYP3A4 저해제와 병용 투여 시 증가하므로, 내약성에 따라 이 약의 투여용량을 감량하여야 할 수도 있습니다.
- HIV protease 억제제인 리토나비는 매우 강력한 cytochrome P450 억제제로서 건강한 남성 지원자를 대상으로 한 연구에서 정상상태일 때(500mg, 1일 2회) 이 약(100mg, 단회 투여)를 병용할 경우 실데나필의 Cmax와 AUC가 각각 300%(4배), 1,000%(11배) 증가하였습니다. 실데나필의 단독투여 시 혈장농도가 약 5ng/mL인 것과 비교하여 24시간 후에도 혈장농도는 약 200ng/mL를 유지하였습니다. 이것은 리토나비가 광범위한 종류의 cytochrome P450 기질에 대해 뚜렷한 영향을 미치는 사실과 일치하는 것입니다.
- 다른 protease 억제제와 이 약 사이의 상호작용은 연구된 바 없지만 병용투여시 실데나필의 혈중농도 증가가 예상됩니다.
- 강력한 CYP3A4 저해제를 복용 중인 환자에게 권장 용량의 실데나필을 투여한 경우, 어떤 환자에서도 실데나필의 최고 유리 혈장 농도가 200nM을 넘지 않았으며 항상 내약성이 양호하였습니다.
- 리팜핀과 같은 CYP 3A4 유도제와 병용투여할 경우 실데나필 혈장농도의 감소를 예견할 수 있습니다.
- 제산제 (수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 단회 용법은 이 약의 생체이용율에 영향을 미치지 않았습니다.
- 집단 약력학 자료 분석결과, 톨부타마이드, 와파린과 같은 CYP 2C9 저해제 및 SSRI 제제 (선택적 세로토닌 재흡수 억제제), 삼환계 항우울제와 같은 CYP 2D6 저해제, 치아자이드 및 이 계열의 이뇨제, ACE 저해제 및 칼슘 통로 차단제들은 실데나필의 약물동력학에 아무런 영향을 미치지 않았습니다. 활성대사물인 N-데스메틸 실데나필의 AUC는 loop 이뇨제 및 칼륨저류 이뇨제에 의해 62% 증가되었고 비특이적 베타차단제에 의해 102% 증가하였습니다. 대사산물에 대한 이러한 영향은 임상적 유의성이 있는 것으로 보이지 않습니다.
- 실데나필과 사이클로스포린간 상호작용에 대한 정보는 없습니다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

- 시험관내 연구에서 실데나필은 CYP450 이소포름 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4(IC50 : > 150m)를 약간 저해하는 저해제입니다. 권장용량 투여 후 실데나필의 최고 혈장 농도가 약 1 M임을 감안하면 이 약은 이러한 isoform 기질의 청소율을 변화시킬 가능성은 없습니다.
- 체내연구에서, 고혈압 환자에게 이 약 100mg을 암로디핀 5mg, 10mg과 병용투여할 경우 누운 자세 혈압에 대해 수축기와 이완기 각각 평균 8mmHg, 7mmHg 감소하였습니다.
- 이 약과 테오필린 또는 디피리다몰과 같은 비특이적 phophodiesterase 억제제와의 상호작용에 대한 정보는 없습니다.
- 체내연구에서, CYP 2C9에 의해 대사되는 톨부타마이드 (250mg)나 와파린 (40mg)과 유의할 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 기울인 자세의 이완기 혈압을 약간 감소시킵니다 (각각 3.5 및 6.1mmHg).
- 실데나필 (100mg)은 건강한 남성지원자에 대한 연구에서 CYP 3A4에 대한 기질인 HIVprotease 억제제 사퀴나비와 리토나비의 정상상태에서의 약물동태에 영향을 미치지 않았습니다.

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

4) 카르페리티드와의 병용에 의해 강압작용이 증강될 수 있습니다.

**8. 임부, 수유부 및 소아에 대한 투여**

1) 이 약은 신생아, 소아 또는 여성에게 사용할 수 없습니다.

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

3) 랫트를 이용한 주산수유기 시험에서 60mg/kg 투여시 한배새끼수가 감소하였으며, 랫트에 대한 주산기 및 수유기 발달 시험에서 이상반응이 관찰되지 않는 최대 용량은 30mg/kg/day로 36일간 투여한 것이었습니다. 임신하지 않은 랫트에서, 이 용량에서의 AUC는 사람에서 관찰된 AUC의 약 20배였습니다.

4) 임산부에 대해 투여한 경험은 없습니다.

**9. 고령자에 대한 투여**

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

**10. 과량투여시의 처치**

1) 건강한 자원자에 대한 연구에서 최고 800mg까지 단회 투여한 경우 이상반응은 저용량 투여시의 이상반응과 비슷하였으나 이상반응 발현율은 증가되었습니다. 200mg을 투여했을 때 효과는 증가하지 않았으나 이상반응(두통, 홍조, 어지러움증, 소화불량, 비충혈, 시각이상) 발생빈도 및 증상의 정도는 증가하였습니다. 100mg을 투여했을 때 이상반응의 빈도는 권장 용량인 25~50mg 범위에서 보고된 것보다 높았습니다.

2) 과량투여시 통상 대증요법을 시행하여야 합니다. 실데나필은 혈장 단백결합율이 높고 뇨로 배설되지 않으므로 신장투석으로 청소치를 증가시키지 못합니다.

**11. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

**12. 기타**

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

2) 실데나필은 체표면적 (mg/m2) 기준 인체 최고 권장용량의 약 0.6배에 해당하는 1일 킬로그램당 10mg의 최고내약용량 (MTD)까지 마우스에게 18~21개월동안 투여했을 때 발암성을 보이지 않았으나, 실데나필 및 주대사산물의 총전신노출량이 최고 권장용량을 남성에게 투여시 관찰된 노출량보다 적게 나타났습니다.

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

4) 실데나필은 변이원성을 검증하기 위한 시험관내 세균시험 및 중국산 햄스터의 난소 세포 분석시험 및 염색체이상 유발성을 검증하기 위한 시험관내 인간 림프구시험 및 체내 마우스 소핵 시험에서 음성이었습니다.

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

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

7) 발기부전 환자에 대하여 정액생성 및 정자운동성/형태에 대한 실데나필의 영향에 대한 정보는 없습니다.

- ■ 저장방법 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃)
- ■ 포장단위 : 자사포장단위
- ■ 사용기한 : 외부포장참조
- ■ 제조자 : 대원제약㈜ 경기도 화성시 향남읍 제약공단 1길 24
- ■ 제조의뢰자 : 안국약품㈜ 경기도 화성시 향남읍 제약공단 1길 40

AG120613

■본 제품은 공정거래위원회가 고시한 소비자피해보상규정에 의거, 정당한 소비자피해에 대해 보상해 드립니다. 유통도중 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 교환하여 드리오니 담당 사원을 통하여 폐사로 송부하여 주시기 바랍니다. 안국약품(주) • 소비자 상담실 : (02)3289-4361~2 • 수신자부담 : 080-001-4125

※ 이 첨부문서 작성일자(2012년 6월 13일)이후 변경된 내용은 안국약품 홈페이지 (www.ahn-gook.com)에서 확인할 수 있습니다.

건강의 동반
안국약품(주)

• 본사 : 서울특별시 영등포구 대림동 993-75 • 공장 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER