

- 생식기 계속 발기증, 생식기 통증
- 기타: 입술이 붓어짐 부종, 전신열감, 안면부종, 가슴통증, 무력, 지각이상, 피로, 비단백질소 증가, 발한, 흉만, 가려움, 근육통
- ② 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 전신열감 3건, 말초질, 흉만 각 2건, 입술이 붓어짐 위궤양, 위식도관역류, 위장장애, 비단백질소증가가 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 총혈, 자속발기증, 시력저하, 안구내압의 증가, 혈뇨, 망막혈관질환 및 출혈, 불안, 일시적인 시각실상, 망막박리, 비출혈, 안종창, 연장된 발기나, 피로가 나타났다.
- ② 국내 이상반응 보고자료의 분석·평가에 따라 다음의 이상반응을 추가한다.
 - 전신: 인면홍조, 감염/결핵균, 말단통증
 - 간 및 담도계: 간염/비리시스
 - 비노생식기계: 음경장애, 통증배뇨, 다뇨증
 - 눈: 녹내장, 유루
 - 신장률: 위안증
 - 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 3명 (19.75 %) 에게서 임상 실험실 검사상 이상이 관찰되었다. 자주 보고된 이상반응은 두통(20명; 12.74%), 홍조(16명; 10.19%), 시각이상색시증 1명, 광선공포증 1명, 결막염 1명, 총 3명 (1.9%) 등이다. 자주 관찰된 임상실험실 검사상 이상은 크레아틴키나아제(CK) 증가이며 신티나필을 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 경우 ^{①)}	5% 이상	1% 이상, 5 % 미만	1% 미만
심혈관계	심근경색 ^{②)} , 저혈압, 심신 빈맥, 혈관확장	열성 홍조	고혈압, 홍조	심계항진, 부정맥, 불안정한 우각치단 (Bundle Branch Block Right)
정신신경계	긴장형진	두통	혼미	어지럼, 무력증, 졸음, 기억력 저하, 신경 과민, 불안
간			총 단백질 감소, 알부민 감소, 총 빌리루빈 상승, AST증가, ALT증가, 혈청DH증가, γ-GTP증가, 중성지방증가	LAP 증가, 혈청 아밀라아제 증가, 혈청 인지질 증가
위장관계	구역, 복통, 구토			설사, 소화불량, 복부불편감, 복부 팽만감, 변비, 구강건조, 하반색
남성 생식기계	연장된 발기, 자속발기증, 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			가려움(은꺼풀 가려움 포함), 피부건조
혈액계			적혈구용적률(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(photopsia), 안구충혈
기타	과민반응, 감염, 무력증, 통증, 인플루엔자 신드롬	크레아틴키나아제(CK)증가	BUN증가, 노중 적혈구 증가	피로, 요증 요산 증가, 나트륨 수치 감소, 혈청우기인(phosphorus)수치 증가, 요단백 증가, 요중 혈당 증가, 유로빌로겐(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

- 이 약의 투여 대상환자는 발기부전 및 기타질환을 진단하기 위해 병력을 조사하고 검사를 행하여 객관적인 진단을 근거로 임상치료가 필요한 환자로 제한하여야 한다.
- 성행위는 성자의 위험을 수반하기 때문에 치료를 시작하기 전에 성관계에 상태에 주의를 기울여야 한다. 이 약은 혈관확장작용에 의한 혈압강하작용을 갖고 있기 때문에 질환일 또는 NO공여체의 혈압강하작용을 증가시킬 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.
- 신티나필이 펠라니이 풍부한 막에 대해 높은 친화도를 보이는 것이 동물실험에서 보고되었기 때문에, 이 약물을 장기간 투여하는 동안 인과적 검사를 수행하는 등 주의를 기울여야 한다.
- 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.
- 알파치탄제를 투여 받고 있는 환자에게 이 약을 동시에 투여하는 경우 일부 환자에서 드물게 중추성 저혈압이 유도될 수 있다. 그러므로 25 mg을 초하하는 이 약과 알파치탄제를 병용하는 경우에는 이 약을 알파치탄제 투여 후 4시간 이내에 투여해서는 안된다. 이러한 체위성 저혈압의 발현을 최소화하기 위하여 이 약 을 처음 사용하기 전에 환자가 알파치탄제에 혈액동력학적으로 안정함을 확인하여야 하며, 최초 용량을 저용량으로 시작할 것을 고려하도록 한다. 또한, 의사는 체위성 저혈압의 증상이 나타나면 어떻게 대처할 것인지 환자에게 알려주도록 한다.
- 약물 상호작용 연구에서, 암로디핀 5 mg, 10 mg과 이 약 100 mg을 고혈압 고혈압 치료제 간의 약물상호작용에 대한 연구는 행해지지 않았다.
- 이 약을 단독으로 혹은 아스피린과 함께 복용한 경우 출혈시간에 아무 영향을 미치지 않았다. 사람 혈소판을 이용한 시험관내 연구는 신티나필이 니트로프루시 나이드들의 항응고 효과를 증강시키는 것을 보여 준다. 이 약과 헤파린의 병용이 마취된 토끼에서 출혈시간에 대해 상가적인 영향을 미치나, 이러한 상호작용은 사람에서는 연구되지 않았다.
- 환자의 눈 (한쪽 또는 양쪽 눈에 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 될)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고, 이 약을 포함한 모든 PDE5 억제제의 투여와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 갑작스런 시력 상실이 나타나면, 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 이 상반응 발생에 영향을 받을 수 있음을 이들 환자에게 알려야 한다. 이런 환자들에서 이 약을 포함한 PDE5 억제제를 사용할 때에는 주의를 기울여야 하며, 기대 되는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.
- 갑작스런 청력감퇴 또는 난청이염과 어지럼이 동반될 수 있음이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 한다.
- 이 약은 최음제나 정력증강제에 아니므로 발기부전 환자의 치료목적 이외에는 사용할 수 없다.
- 음식물과 함께 복용할 경우 공복 시에 투여하는 경우보다 고혈압현시간이 지연될 수 있다.
- 이 약의 사용은 성관계로 전염되는 질환을 예방할 수 없다.
- 이 약의 사용은 성관계로 전염되는 질환을 예방할 수 없다.
- 이 약과 다른 PDE5억제제, 신티나필을 포함한 폐동맥고혈압(PAH) 치료제, 또는 다른 발기부전 치료제와 병용투여시의 안전성 및 유효성에 대한 시험은 수행 되지 않았으며, 이런 병용투여는 권장되지 않는다.

6. 상호작용

- 이 약의 혈중농도를 증가시키는 약물
 - 시험관내 연구에서 신티나필의 대사는 주로 CYP3A4(주경로) 및 2C9(부경로)에 의해 매개된다. 그러므로 이러한 CYP-450 억제제는 신티나필의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
 - 체내연구에서 비특이적 CYP-450 억제제인 시메티딘(800 mg)은 건강한 지원자에게 이 약(50 mg)과 병용투여할 경우 신티나필의 혈장농도를 56 % 증가시켰다. (3) 이 약은 100 mg 단회용량을 증등도 CYP3A4 억제제인 에리트로마이신(500 mg, 1일 2회, 5일의 항정상태에서 투여한 경우 신티나필의 전신노출(AUC_{0-∞})을 182 % 증가 시켰다. 이외에도, 건강한 남성 지원자를 대상으로 이루어진 연구에서 CYP3A4 억제제인 HIV protease 억제제 사퀴나비르를 투여 후 항정상태에서 (1200 mg, 1일 3회) 이 약(100 mg, 단회 투여)을 병용할 때 신티나필의 Cmax와 AUC가 각각 140 %, 210 % 증가하였으며, 케토코나졸, 이트라코나졸과 같은 더 강력한 CYP3A4 억제제는 더 큰 영향을 미칠 수 있다.
 - 임상연구에서 환자별 모작단 자료는 케토코나졸, 에리트로마이신 또는 시메티딘 등과 같은 CYP3A4 억제제와 병용투여할 경우 신티나필 청소율의 감소를 보였다.
 - 신티나필에 대한 전신 노출도는 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 증가하므로, 내약성에 따라 이 약의 투여용량을 감량하여야 할 수 있다.
 - 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 신티나필의 Cmax와 AUC가 각각 300 % (4배), 1000 % (11배) 증가하였다. 신티나필의 단독투여 시 혈장농도가 약 5 ng/mL 인 것과 비교하여 24시간 후에도 혈장농도는 약 200 ng/mL을 유지하였다. 이것은 리토나비르가 광범위한 종류의 CYP-450 기질에 대해 뚜렷한 영향을 미치는 사실과 일치하는 것이다.
 - 다른 protease 억제제와 이 약 사이의 상호작용은 연구된 바 없지만 병용투여 시 신티나필의 혈중농도 증가가 예상된다.
 - 강력한 CYP3A4 억제제를 복용 중인 환자에게 권장 용량의 신티나필을 투여한 경우, 어떤 환자에서도 신티나필의 최고 유리 혈장 농도가 200 nM을 넘지 않았으며 항상 내약성이 양호하였다.
 - 건강한 남성 지원자를 대상으로한 시험에서, 엔도텔린 길항제인 보센탄(CYP3A4 [중등도], CYP2C9 유도제이며 아마도 CYP2C19 유도제의 항정상태(125 mg, 1일 2회) 투여에서 항정상태의 신티나필 (80 mg 1일 3회) 투여를 병용 시, 신티나필의 AUC 및 Cmax는 각각 62.6% 및55.4% 감소되었다. 신티나필은 보센탄의 AUC 및Cmax를 각각 49.8% 및 42%까지 증가시켰다.
 - 리페린과 같은 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여 할 경우 신티나필 혈장농도의 현저한 감소가 예상된다.
 - 제산제(수산화나트륨/수산화알루미늄)의 단회 용법은 이 약의 생체이용율을에 영향을 미치지 않았다.
 - 집단 약력학 자료 분석결과, 톨부타마이드, 와르파린과 같은 CYP2C9 억제제 및 SSR 억제제선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제와 같은 CYP2D6 억제제, 티아지드 및 이 개월의 이뇨제, ACE 억제제 및 칼슘 통로 차단제들은 신티나필의 약물동력학에 아무런 영향을 미치지 않았다. 활성대사물 인 N-데스메틸 신티나필의 AUC는 loop 이뇨제 및 칼륨저류 이뇨제에 의해 62 % 증가되었고 비특이적 베타차단제에 의해 102 % 증가되었다. 대사산물에 대한 이러한 영향은 임상적 유의성이 있는 것으로 보이지 않는다.
 - 건강한 남성 지원자에서, 아지트로마이신(일 500 mg)을 3일동안 투여이 신티나필 또는 신티나필의 주요 순환대사체의 AUC, Cmax,Tmax, 소실속도 상수 (elimination rate constant) 및 반감기에 영향을 미친다는 증거는 없다.
 - 신티나필과 시클로스포린간 상호작용에 대한 정보는 없다.
- 다른 약물에 대한 이 약의 영향
 - 시험관내 연구에서 신티나필은 CYP-450 isoform 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4(C50) 150 μM)을 약간 저해하는 억제제이다. 권장용량 투여 후 신티나필의 최고 혈장 농도가 약 1 μM임을 감안하면 이 약은 이러한 중중조수 기질의 청소율을 변화시킬 가능성은 없다.
 - 체내연구에서, 고혈압 환자에서 이 약 100 mg을 일로디핀 5 mg, 10 mg과 병용투여할 경우 누은 자세 혈압에 대해 수축기와 이완기 각각 평균 8 mmHg, 7 mmHg 감소하였다.
 - 이 약과 테오필린 또는 디페리다몰과 같은 비특이적 PDE 억제제와의 상호작용에 대한 정보는 없다.
 - 체내연구에서, CYP2C9에 의해 대사되는 톨부타마이드(250 mg)와 와르파린(40 mg)과 우의혈 말단 혈류상호작용을 보이지 않았다.
 - 이 약(50 mg)은 아스피린(150 mg)에 의해 유발된 출혈시간의 지연을 증가시키지 않았다.
 - 신티나필은 혈중 알코올 수준이 80 mg/dL인 건강한 피험자에서 누은 자세 및 기울인 자세의 이완기 혈압을 약간 감소시킨다(각각 3.5 및 6.1 mmHg).
 - 신티나필(100 mg)은 건강한 남성지원자에 대한 연구에서 CYP3A4에 대한 기질인 HIV protease 억제제 사퀴나비르와 리토나비르의 항정상태에서의 약물 동태에 영향을 미치지 않았다.
 - 신티나필은 항정상태에서(80 mg 1일 3회)투여 보센탄(125mg, 1일 2회) 투여의 AUC 및 Cmax를 49.8%, 42%까지시켰다. (1) 이 약의 혈중농도를 증가시키는 약을 참조.
- 독사조신을 투여하고 있는 양성 전립샘비대증 환자를 대상으로 알파치탄제인 독사조신(4 mg 및 8mg)과 신티나필(25 mg, 50 mg 또는 100 mg)을 동시에 투여한 경우, 누은 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 투여하고 있는 환자에게 25 mg보다 더 고용량의 신티나필을 동시에 투여한 경우, 약물투여 후 1시간 내 지 4시간 이내에 졸음, 어지럼을 포함한 중추성 체위성 저혈압을 경험한 환자들이 드물게 보고되었으며 실신은 보고되지 않았다.
- 카르페리디드와의 병용에 의해 혈압강하작용이 증강될 수 있다.
- 아미다르온염산염에 의한 QTc연장 작용이 증강될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 여성에게 사용할 수 없다.
- 임상시험 기간 중 200 mg/kg/day를 임신 랫드에 투여시에는 착상률과 수컷태자의 체중이 감소하였으며, 이 용량은 인체에 대한 최대 권장 용량인 100 mg을 넘었음에 투여하였을 때 관찰된 노출량의 60배에 해당하는 비결함 신티나필 및 그 주요 대사체에 대한 총 전신 약물 농출량을 나타내었다.
- 랫도를 이용한 주산수유기 시험에서 60 mg/kg 투여시 한배사태수가 감소하였으며, 랫도에 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.
- 임부 및 수유부에 대해 투여한 경험은 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 신생아, 만 18세 이하의 소아에게 사용할 수 없다(금지 항 참고).

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처리

- 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 중증의 정도는 증가하였다. 100 mg을 투여했을 때 이상반응의 빈도는 권장 용량인 25 ~ 50 mg 범위에서 보고된 것보다 높았다.
- 과량투여할 통상 대응요법을 시행하여야 한다. 신티나필은 혈장 단백질결합률이 높고 요로 배설되지 않으므로 신장투여으로 청소치를 증가시키지 못한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

12. 기타

- 신티나필 및 주 대사산물에 대한 총 전신약물노출(AUCs)에 있어 신티나필은 최고 권장량인 100 mg 투여 시 관찰된 노출보다 각각 23배 및 42배에 해당하는 용량으로 랫도의 수컷 및 암컷에게 24개월 동안 투여했을 때 발암성을 보이지 않았다.
- 신티나필은 체표면적(mg/m²) 기준 인체 최고 권장용량의 약 0.6배에 해당하는 1일 kg당 10 mg의 최고내약용량(MTD)까지 마우스에게 18 ~ 21개월 동안 투여했을 때 발암성을 보이지 않았다. 신티나필 및 주대사산물의 총 전신노출량이 최고 권장용량을 넘는양에 투여 시 관찰된 노출량보다 적게 나타났다.
- 랫도를 대상으로 한 1개월간의 경구 독성 시험에서, 45 mg/kg과 200 mg/kg 용량에서 창자 간막 동맥염(mesenteric arteritis)이 보고되었다. 그러나, 랫도를 대상으로 한 6개월 간 독성시험과 발암성 시험에서는 관찰되지 않았다. 비결핵을 대상으로 한 6개월과 12개월의 장기 경구 독성 시험에서 최고 용량인 50 mg/kg 을 투여했을 때 수컷에서 특발성 유막 다발성동맥염(diopathic juvenile polyarteritis)이 보고되었다. 이러한 변화가 사람에게도 적용될 가능성은 낮은 것으로 생각된다.
- 신티나필은 변이원성을 검증하기 위한 시험관내 세균시험 및 중국산 햄스터의 난소 세포 분석시험 및 염색체이상 유발성을 검증하기 위한 시험관내 사람 림프구 시험 및 체내 마우스 소핵 실험에서 음성이었다.
- 사람 AUC의 25배 이상의 AUC치에 해당하는 용량인 1일 kg당 60 mg까지의 용량을 일컷에게 36일, 수컷에게 102일 투여한 경우 생식능의 저하를 보이지 않았다.
- 신티나필(150 mg)을 24시간 용량 경구투여 후 정자의 운동성 또는 형태에 아무런 영향을 미치지 않았다.
- 발기부전 환자의 정액생성 및 정자운동성/형태에 대한 신티나필의 영향에 대한 정보는 없다.

저장방법 : 기밀용기, 실온(~30℃)보관

포장단위 : 8정

- ※ 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 의하여 엄격한 품질관리를 완료한 제품입니다. 사용기한이 지났거나 유통과정 중 변질, 변태 또는 오손된 제품이 나오면 사용하지 마시고, 구입한 약국이나 담당영업소에서 교환하시기 바랍니다.
- ※ 약품명을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하시기 바랍니다.
- ※ 첨부문서에 기재되지 않은 이상반응이 나타날 경우, 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(drugsafe.or.kr → 의약품유해사례보고)에 알리기 바랍니다.
- ※ 제품 개봉 시 또는 취급 시에 파자재용기, 케이스에 상처를 입을 수 있으니 주의하시기 바랍니다.
- ※ 이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 복용할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용법을 모르시거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사 · 약사와 상담하시기 바랍니다.

"이 첨부부서 개정일(15년 05월)이후 변경된 내용은 www.kdpharma.co.kr나 02-576-6121,3에서 확인할 수 있으며, 약품용 용어설명 및 기타 자세한 약품정보는 온라인의약품도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다."

- ※ 이 약을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 복용할 때 개봉하십시오.