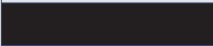


확 인	디자인	QC(문안)
	권 영 안 010-9982-5592	이 신 010-3038-2944
날짜	2024.11.11	2024.11.11

	
DW PKG 인쇄사양서	
product	
제품명	타오르구강봉해필름 설명서(전문의약품)
size(장X고)	
200×300mm	
종이재질	
모조지70g/㎡	
코팅(CR, 라미레이팅, UV 등)	
후가공	
접지 후 : 50x75	
특이사항	
PR119591, 전공정 위탁제조원 변경	
사용폰트(일러스트 pt표기)	
원료의약품	8Point
본문	6Point
줄간격	0.5Point
colors	
	BLACK
자재코드	
에디션넘버	
H02	
바코드(13자리)	
제조사	
(주)씨엠지제약 / 경기도 시흥시 공단1대로27번길 27	
제조의뢰자	
(주)대웅제약 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단 4길 35-14	
판매원	

타아르

10/20mg

국강

타아르

발기부전의 치료

타아르

대용제약

오남양여의약품

전문의약품

주소지 : (주)발기부전 / 경기도 시흥시 궁내로27번길 27

제외지점 : (주)대용제약 / 경기도 화성시 영남로 제1000번길 33-14

[원료약품 및 그 분량] - 1매 중 -

타아르구강붕해필름 10mg

- 유형성분: 타다라필(EP) 10mg
- 기타첨가제: 글리세린, 수크랄로스, 아세실팔라톤, 지일리톨, 폴리비닐알코올, 폴리크레아티드E20, 폴리크레아티드80, 히프르멜로로스, D-스orbitol, L-멘톨

타아르구강붕해필름 20mg

- 유형성분: 타다라필(EP) 20mg
- 기타첨가제: 글리세린, 수크랄로스, 아세실팔라톤, 지일리톨, 폴리비닐알코올, 폴리크레아티드E20, 폴리크레아티드80, 히프르멜로로스, D-스orbitol, L-멘톨

[성분]

현성의 시간형 구강붕해필름

[효과·효과]

발기부전 (erection dysfunction)의 치료
이 약이 효과적이려면, 성적자극(sexual stimulation)을 필요로 합니다. 이 약은 여성에 의한 사용을 그 적응증으로 하지 않습니다.
[용량·용량]
경구 투여용

- 성인 남성에서의 사용
이 약의 권장 용량은 10mg이며, 예상되는 성 행위 전에 식사에 상관없이 복용합니다. 타다라필 (tadalafil) 10mg이 충분한 효과를 나타내지 않는 환자들에게는 20 mg을 시도하여도 좋습니다. 이 약은 적어도 성 행위 30 분 전부터 투여할 수 있습니다.
최대 권장 복용 빈도는 1일 1회이며, 이 약은 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고, 녹여 서서 물 없이 복용합니다.
연성된 메달 및 후에 대한 장기간 안전성이 확립되지 않았고 또한 이 약의 효과도 보통 하루 이상 지속되기 때문에 이 약제를 지속적으로 매일 투여하는 것은 강하게 권장되지 않습니다. [1.경고 및 11.1) 약력학적 특성 항 참조]
- 고령 남성에서의 사용
고령 환자에서 용량 조절 (dosage adjustments)을 필요로 하지 않습니다.
신기능 장애가 있는 남성에서의 사용
중증 내지 중등도의 신장애가 있는 환자에서 용량조절을 필요로 하지 않습니다. 심한 신장애 환자에서 시 최대 권장용량은 10mg입니다. [11.2) 약동학적 특성 항 참조]
- 간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용
권장 용량은 10mg이며, 예상되는 성 행위 전에 식사에 상관없이 복용합니다. 중증 간기능부전 환자 (Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이며 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 이익/위험(benefit/risk)을 평가하여야 합니다. 간 장애 (hepatic impairment) 환자들에게 10mg 보다 고용량을 투여한 자료가 없습니다. [3.다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 및 11.2) 약동학적 특성 항 참조]
- 당뇨병에 있는 남성에서의 사용
당뇨병 환자에서 용량 조절을 필요로 하지 않습니다.
•소아 및 청소년에서의 사용
이 약은 18세 미만의 사용에게 사용해서는 안 됩니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
(1) 이 약을 투여하고자 하는 환자는 약리학적인 요법을 고려하기 전에, 발기 부전을 진단하고 잠재적으로 근원적인 원인을 측정하기 위하여 의학 병력(medical history)과 신체검사(physical examination)를 실시하여야 합니다.
(2) 성 행위로 수반되는 신장애에 대한 위험성이 있기 때문에, 발기 부전에 대한 치료를 시작하기 전에, 의사는 환자의 심혈관 상태를 고려하여야 합니다. 성행위를 시작한 후 심혈관에 질환과 관련된 증상을 경험한 환자는 더 이상의 성행위를 삼가고, 이를 의사와에 알려야 합니다.
(3) 이 약제의 약물에 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증(6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었습니다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움(medical assistance)을 구하고도 환자에게 알려주어야 하며, 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경 조직의 손상 및 발기력의 영구상실을 초래할 수 있습니다.

- 4) 이 약을 투여하기 전이나 투여하는 동안 및 투여한 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아밀나이트리이트, 질산이소소르비드)를 복용하는 경우 혈압강하 작용이 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 주의합니다.
(5) 심근경색, 급성 심장지, 불안정한 협심증(unstable angina pectoris), 심실 부정맥(ventricular arrhythmia), 뇌졸중, 및 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attacks), 흉통, 심계항진, 빈맥을 포함한 중대한 심혈관계 유해사태(cardiovascular events)가 이 약의 임상연구 및/또는 시판 후 조사 중에 발생하였습니다. 또한 임상시험에서 고혈압과 저혈압/저위성 저혈압 포함 도 드물게 나타났습니다. 이러한 유해사태들이 나타난 환자들의 대부분은 이전부터 심혈관계 위험인자들(pre-existing cardiovascular risk factors)을 가지고 있었습니다. 그러나, 이러한 유해사태들이 심혈관계 위험인자들 또는 이 약 또는 성 행위 또는 이러한 인자들의 조합 또는 다른 인자 등과 직접적인 연관이 있는지는 분명히 밝혀지지 않았습니다.
(6) 타다라필을 6~12개월간 매일 25mg/kg/일(20mg)의 단회 용량을 투여한 인체에서 관찰된 노출 보다 최소한 3배를 넘는 노출(평균 3.7~18.6) 결과 초과 및 그 이상의 용량으로 게에 투여했을 때, 일부 개에서 정자형성(spermatogenesis)의 감소를 가져오는 정세관상피(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행(regression)이 있었습니다.
이 약의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 본 약물 10mg 을 6개월 간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월간 매일 복용한 남성들에서 3 가지 임상연구들이 실시되었습니다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 이상성은 없어 보이는 정자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었습니다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone) 의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았습니다 [11. 1) 약력학적 특성 항 참조].
(7) 적산시약물배제(예: 대동맥 협착증 및 퇴행성 비후성 대동맥관 하부 협착증이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 적용에 민감할 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약의 투여가 금기입니다[1. 경고 및 6. 상호작용항 참조]. 임상시험에서 타다라필(tadalafil)은 질산염(nitrate)의 저혈압 작용을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 타다라필은 혈관확장 성질을 가지므로 일시적으로 혈압을 약간 감소시킵니다[11. 1) 약력학적 특성 항 참조] 그 결과 질산염의 혈압하하 작용을 증가시킵니다. 이것은 질산소화물(nitric oxide)/cGMP 경로에 대한 질산염과 타다라필의 복합 효과의 결과로 판단됩니다.
(2) 이 약을 포함한 발기 부전(erection dysfunction)을 치료하는 약물들은 성 행위가 권장되지 않는 심장 질환(cardiac disease)이 있는 남성에게 사용해서는 안 됩니다. 의사는 이전부터 심혈관계 질환이 있는 환자에서 성 행위로 인한 잠재적인 심장 위험(cardiac risk)을 고려하여야 합니다.
(3) 심혈관계 질환이 있는 다음의 환자군은 임상 시험에 포함되지 않았으므로 이 약의 사용이 금기입니다. :
- 최근 90일 이내에 심근경색(myocardial infarction)이 있었던 환자
- 불안정한 협심증(unstable angina) 또는 성교(sexual intercourse) 중에 발생한 협심증(angina)이 있었던 환자
- 최근 6개월 동안 New York Heart Association Class 2 또는 그 이상의 심부전(heart failure)이 있었던 환자
- 조절되지 않는(uncontrolled) 부정맥(arrhythmias), 저혈압(90/50mmHg) 또는 조절되지 않는 고혈압(170/100mmHg) 환자
- 최근 6개월 이내에 뇌졸중(stroke)이 있었던 환자
(4) 색소성 망막염을 포함하여 이미 알려진 유전적인 퇴행성 망막질환자는 임상 시험에 포함되지 않았으므로 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
(5) 이 약은 타다라필이나 이 약의 성분에 과민증(hypersensitivity)이 있는 환자에게 투여하면 안 됩니다.
(6) 이 약과 다른 발기부전 치료 요법의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았으므로 다른 발기부전 치료제와의 병용 투여는 권장되지 않습니다.
(7) 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전허혈성시신경증(Non-arterial anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 소실된 환자에게는 이 약을 투여하면 안 됩니다.
(8) 이 약을 포함한 PDE5저해제와 GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)(예: 리오시구이트)를 병용 투여하는 경우, GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)의 혈압강하효과를 증가시킬 수 있으므로, 두 약물의 병용투여는 금기입니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 음경이 해부학적으로 기형인 환자(강형성(angulation), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 Peyronies disease) 또는 음경강직증의 소인이 될 조건을 가진 환자(겸상혈구빈혈(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 이 약을 포함한 발기부전치료제를 신중히 투여하여야 합니다.
(2) 중기된 타다라필 노출(AUC)과 제한적인 임상자료, 투석에 의한 클리어런스 능력부족으로 이 약 1일 1회 용법은 심한 신장애를 지닌 환자에게는 권장되지 않습니다.
(3) 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이며 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 하며, 경증 내지 중등도의 간기능 장애 환자에서는 이 약의 용량은 10mg을 초과해서는 안 됩니다.
간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투여 용량에 대한 이익/능한 자료가 없으므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 합니다.
(4) 독소산(doxazosin)과 같은 알파1 차단제(alpha1) blockers를 복용하는 환자에게 이 약을 병용 투여하면 일부 환자에서는 저혈압 증상이 나타날 수 있습니다(6.상호작용 항 참조). 따라서 타다라필과 알파1 차단제(alpha blockers)와의 병용은 권장되지 않습니다.
(5) 강력한 CYP3A4 저해제(ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin)를 복용하는 환자에서 이 약을 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)이 증가기 관찰되므로 주의하여야 합니다(6. 상호작용 항 참조). 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 할 경우에는 이 약의 투여 용량을 최고 10mg을 초과하지 않도록 하며, 이 약 투여 후 72시간 내에 재투여해서는 안 됩니다.
(6) 발기부전 평가는 잠재적으로 내재한 원인(unlabeled underlying cause) 결과과 적절한 의료평가에 뒤따른 적절한 치료법의 확인을 포함하여야 합니다. 이 약이 비신경근비 근근전신적질환(radical non-nerve-sparing prosectomy)를 받은 환자에서 효과적이지 여부가 알려져 있지 않습니다.

4. 이상반응

- 1) 임상시험 경험
임상 시험은 다양한 조건에서 실시되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 발생률을 다른 약물에 대한 임상시험에서의 발생률과 직접 비교할 수 없고, 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수도 있습니다.
타다라필을 전제적으로 실시한 임상 시험에서 9,000명 이상의 남성에게 투여되었. 1일 1회 용법에 대한 이 약의 임상시험에서, 총 1434, 905, 115명(이 각각 최소 6개월, 1년, 2년동안 투여받은) 있었습니다. 필요 시 복용하는 용법에 대해서는, 3,000명 및 1000명 이상이 각각 적어도 6개월 및 1년 동안 투여를 받았습니.
• 발기부전에 대한 필요 시 복용요법
12주동안 실시된 8건의 주요 위약 대조 임상 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 평균 연령은 59세였고(22~88세). 이 약 10 또는 20mg을 투여한 환자에서 이상반응으로 인한 중단률은 3.1%의 반면 위약군에서는 1.4%였습니다.
위약 대조 임상 시험에서 권장된 배에 따라 필요 시 복용하는 용법으로 이 약을 투여하였 때, 다음 이상 반응이 보고되었습니다(표 1).

표 1: 발기부전에 대해 필요 시 복용요법에 대한 8건의 주요 위약 대조 임상시험에서보고된 환자에 대한 시험 포함 이 약(10 또는 20mg)을 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약에 비해 약물 투여군에서 더 빈번하게 보고된 약물치료 관련 이상반응

이상반응	위약 (N=476)	타다라필 5mg (N=151)	타다라필 10mg (N=304)	타다라필 20mg (N=635)
두통	5%	1%	1%	15%
소화불량	1%	4%	8%	10%
비인두염	1%	3%	5%	6%
근육통	3%	1%	4%	3%
비충혈	1%	2%	3%	3%
홍조*	1%	2%	3%	3%
팔다리 통증	1%	1%	3%	3%

*홍조의 용어는 안면홍조 및 홍조를 포함.

- 발기부전에 대한 1일 1회 용법
12 또는 24주 동안 실시된 3건의 위약 대조 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 평균 연령은 58세였고(21~82세). 이 약을 투여받은 환자에서 이상반응으로 인한 중단률은 4.1%의 반면, 위약을 투여받은 환자에서는 2.8%였습니다.
12주 동안 실시된 임상 시험들에서 다음의 이상반응들이 보고되었습니다(표 2 참조)
표 2: 발기부전에 대해 이 약을 1일 1회 용법으로 12주 동안 투여한 3건의 주요 위약 대조 제 3상 임

상 시험에서보고된 환자에 대한 시험 포함 이 약 1일 1회(2 또는 5mg) 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약에 비해 약물 투여군에서 더 빈번하게 보고된 약물치료 관련 이상반응

이상반응	위약 (N=248)	타다라필 25mg (N=196)	타다라필 5mg (N=304)
두통	5%	3%	6%
소화불량	2%	4%	5%
비인두염	4%	4%	3%
요통	1%	3%	3%
상기도 감염	1%	3%	3%
홍조	1%	1%	3%
근육통	1%	2%	2%
기침	0%	4%	2%
설사	0%	1%	2%
비충혈	0%	2%	2%
팔다리 통증	0%	1%	2%
요도 감염	0%	2%	0%
위식도 역류성 질환	0%	2%	1%
복통	0%	2%	1%

다음 이상반응은 1건의 위약 대조 임상 시험에서 24주에 걸쳐 보고된 것입니다(표 3 참조)

표 3: 발기부전에 대해 이 약을 1일 1회 용법으로 24주 동안 투여한 1개의 위약 대조 임상시험에서 이 약 1일 1회 사용(2.5 또는 5mg)을 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약에 비해 약물 투여군에서 더 빈번하게 보고된 약물치료 관련 이상반응

이상반응	위약 (N=94)	타다라필 25mg (N=36)	타다라필 5mg (N=57)
비인두염	5%	6%	6%
위양성	2%	3%	5%
요통	3%	5%	2%
상기도 감염	0%	3%	4%
소화불량	1%	4%	1%
위식도역류성 질환	0%	3%	2%
근육통	2%	4%	1%
고혈압	0%	1%	3%
비충혈	0%	0%	4%

- 양성 전립선 비대증과 양성전립선비대증 및 발기부전을 동반한 환자에 대한 1일 1회 용법
12주 기간의, 3건의 위약-대조 제 3상 임상시험이 중 2건은 양성전립선 비대증 환자, 나머지 1건은 양성전립선비대증 및 발기부전을 동반한 환자에서, 이 약을 투여받은 환자의 평균 연령은 63세 (44~93세)였고 임상증상으로 인한 중단률은 3.6%인 반면, 위약 투여 환자에서는 1.6%였습니다. 적어도 이 약을 투여받은 2명의 환자에 의해 보고된 지출증상을 유발한 이상반응으로는 두통, 상복부 통증, 근육통입니다. 다음의 이상반응이 보고되었습니다(표 4 참조).

표 4: 양성 전립선 비대증에서 1일 1회 용법의 이 약의 12주 치료 기간의, 3건의 위약-대조 임상 시험에서 1일 1회 용법의 5 mg 치료 환자의 2%에서 보고되고 위약 보다 높은 빈도로 나타난 약물치료 관련 이상반응 (2개의 양성 전립선 비대증 임상과 1개의 양성 전립선 비대증 및 발기부전에 대한 임상 포함)

이상반응	위약 (N=576)	타다라필 5 mg (N=581)
두통	2.3%	4.1%
소화불량	0.2%	2.4%
요통	1.4%	2.4%
비인두염	1.6%	2.1%
설사	1.0%	1.4%
팔다리 통증	0.0%	1.4%
근육통	0.3%	1.2%
어지러움	0.5%	1.0%

추가적으로, 양성 전립선 비대증과 발기부전 및 양성 전립선 비대증 대조 임상시험에서 덜 빈번한 이상반응(%)으로는 위식도 역류, 상복부 통증, 오심, 구토, 관절통, 근육연축(muscle spasms)이 있습니다.

요통 또는 근육통은 표 1부터 4까지 기재된 빈도로 보고되었습니다. 이 약의 임상 약리 시험에서, 요통 또는 근육통은 일반적으로 투여 후 12~24시간 후에 발생하였고, 일반적으로 48시간 이내에 소실되었습니다. 이 약 투여와 관련된 요통/근육통은 확산/근육통은 확산/허리, 둔부, 둔부 또는 등허리 근육 불편의 특징을 나타내며, 화와/염증으로 누움에 의해 악화되었다. 일반적으로, 통증은 경증 또는 중등증으로 보고되었고, 의학적 치료 없이 소실되었습니다. 중증의 요통은 낮은 빈도로 보고되었습니다 (모든 보고의 (5%), 의학적 치료가 필요할 때, 아세트아미노펜 또는 비스테로이드 소염제와 일반적으로 효과적이지만, 필요를 요하는 피험자의 일부에서, 경도의 마약에서, 코데인 진통제가 사용되었습니다. 전반적으로, 필요 시 용법으로 이 약을 투여한 모든 피험자의 약 0.5%가 요통/근육통의 결과로 투약을 중단하였습니다. 1년간 공개 임상 시험에서, 요통과 근육통은 환자의 각각 5.5%와 1.3%에서 보고되었습니다. 경증, 근육 손상 또는 신손상에 대한 평가를 포함한 진단적 검사 결과, 의학적 치료로 유지된 환자의 수는 없었습니다. 발기부전 양성 전립선 비대증, 양성 전립선 비대증/발기부전에 대한 이 약의 1일 1회 용법에서 발생률은 표 2, 3, 4에 기술되었습니다. 이 약 1일 1회 사용에 대한 시험에서, 이 약물과 근육통의 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등증 이었고, 모든 적응증에서 중단률은 (%였습니다.

이 약을 투여한 모든 시험들에서 색각 변화의 빈도는 드물었습니다(환자의 (0.1%). 발기부전에 필요 시 복용요법에 대한 위약-대조 임상시험들에서, 이 약을 투여 받은 65세 이상의 환자들에게서 설사가 더욱 빈번하게 보고되었습니다(2.5%). 다음은 1일 1회 용법 또는 필요 시 용법으로 복용한 이 약의 대조 임상 시험에서 보고된 추가적인, 덜 빈번한 이상반응(2%를 나타낸 것입니다. 이러한 이상반응들과 이 약의 인과적 관련성은 신 행이 없었 하지 않습니다. 이 목록에서 제외된 것은 경미하고, 약물 사용과 관련 가능성이 없으며 정확하지 않아서 의미가 없는 사례들입니다.

- 전신: 근육력, 안면부종, 피로, 통증, 말초 부종
- 심혈관계: 협심증, 흉통, 저혈압, 심근경색, 기립성 저혈압, 심계항진, 실신, 빈맥
- 소화기계: 24시간 검사 수지 비정상, 구내진균, 연하곤란, 식도염, 위염, GGT 상승, 붉은 변, 오심
- 상복부 통증, 구토, 위식도 역류, 지질상 축적, 지질상 축적
- 근골격계: 관절통, 목 통증
- 신장계: 어지러움, 감각저하, 불면증, 이상강직, 졸음, 헛기증
- 신장 및 비뇨기계: 신장애
- 호흡기계: 호흡곤란, 비충혈, 인두염
- 피부: 가려움, 발진, 발한
- 안과: 시야 흐림, 색각이상, 결막염/염증/충혈 포함), 눈 통증, 눈물 분비 증가, 눈꺼풀 부종
- 청각: 감각신경성 청각 감소 또는 상실, 이명
- 비호르몬성기계: 발기 증가, 저혈압/용량 발기

2) 해외 시판 후 사용 경험

다음 이상반응은 이 약의 승인 후 사용 기간 중 확인되었습니다. 이러한 반응들은 불특정 크기의 모집단으로부터 자발적으로 보고되었으며, 항상 약물 노출과의 인과적 관련성을 확립하거나, 이들의 빈도를 신약으로 평가할 수 있는 것은 아닙니다. 이러한 이상반응들은 중대성, 보고 빈도, 명백한 다른 원인이 없음 또는 이들 인자들의 복합적 요소로 인해 포함되었습니다. 심혈관계 및 뇌혈관계 이 약의 사용과 일시적으로 관련이 있는 것으로는 심근경색, 심장 정지, 뇌졸중, 흉통, 심계항진, 심실 부정맥 및 빈맥을 포함한 중대한 심혈관계 이상반응이 시판 후 보고되었습니다. 이들 환자들은 모두는 아니지만 대부분 기존에 심혈관계 위험 인자가 있었습니다. 이 또한 이상반응 중 대부분은 생행위 중 또는 직후에 발생한 것으로 보고되었고, 일부는 성 행위 없이, 이 약 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었습니다. 다른 이상반응들은 이 약 사용 및 생행위 후 수시간 내지 수일 후에 발생한 것으로 보고되었습니다. 이러한 이상반응들이 이 약, 생행위, 환자의 기존 심혈관계 질환과 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소들과 관련이 있는지 또는 다른 인자들과 관련이 있는지 여부는 확립할 수 없습니다 (1. 경고 항 참조)

전신- 두드러기, 소변이-흔들 흔들림, 표피 박리상 피부부종을 포함한 과민 반응
신장계- 결두통, 발작 및 발작의 재발, 일과성저혈압, 심계항진
안과- 시야 결손, 망막 정맥 폐쇄, 망막 동맥 폐쇄, 영구적 시력 상실을 포함한 시력 감소의 원인
이 되는 비동맥전허혈성시신경증 (Non-arterial anterior ischemic optic neuropathy (NAION)) 이 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용과 시가지적으로 관련하여 시판 후 드물게 보고되었습니다.

이러한 환자들은 모두는 아니지만 대부분이 기존에 다음을 포함한다든지 이에 한정되지는 않음)
NAION의 발현에 대한 해부학적 위험인자 또는 혈관 위험 인자를 가지고 있었습니다: 낮은 유두 혈류 비율(low cup/ disc ratio, crowded disc), 50세 이상, 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 고지 혈증, 흡연(5. 일반적 주의 항 참조)
정맥-시신 주위 막을 포함한 PDE5 저해제의 사용과 시기적으로 연관성이 있는 것으로 갑작스러운 청각 상실 또는 간조의 증세가 보고되었습니다. 일부 증례에서, 청각 이상반증에 중요한 역할을 할 수 있는 의학적 상태 및 기타 인자들이 보고되었습니다. 많은 증례에서, 의학적 추적관찰 정보는 제 1차원이었습니다. 이들에게 보고된 이상반응이 이 약의 사용과 직접적으로 관련이 있는지, 환자의 청각 상실에 대한 기존 위험 인자와 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소에 의한 것인지, 다른 인자에 의한 것인지 여부는 확인할 수 없습니다.
5. 일반적 주의 항 참조)
비노생식기개- 지속발기증(긴, 경고 항 참조)

면역계 - 혈관부종

3) 이 약 1회 1회 투여시 심전도 이상과 일차성 동맥부진(Primarily sinus bradycardia)이 위약군보다 약간 높게 발현되었습니다. 대부분의 심전도 이상은 이상반증과 무관하였습니다.

4) 국내 시판 후 조사결과

- ① 타다라필 5mg 단일제의 시판 후 조사결과
* 국내에서 재시신을 위하여 4년 동안 603명의 발기부전 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조 사결과, 유해사건 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 4.73%(49/1036명/603명, 37건)로 나타났 으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.75%(22명/603 명, 32건)이었습니다.

- 약물유해반응은 두통 1.14%(7명/603명[7건], 근육통 0.82%(5명/603명[5건], 혼조 0.65%(4 명/603명[4건], 안면홍조 0.49%(3명/603명[3건], 기러움, 비홍혈 각 0.33%(2명/603명[2건], 이 상감각, 사지감각, 심장계한, 안면부종 등 0.18%(1명/603명[1건]으로 조사되었습니다.

- 중대한 약물유해반응은 없었습니다.

- 예상하지 못한 약물유해반응은 시각장애에 0.16%(1명/603명[1건]으로 보고되었습니다.

② 타다라필 10mg, 20mg 단일제의 시판 후 조사결과

- * 국내에서 재시신을 위하여 6년 동안 10,500명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결 과, 유해사건 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 3.94%(414명/10,500명, 571건)로 나타났으 며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.47% (364명/10,500 명, 461건)이었습니다.

- 약물유해반응은 두통, 안면홍조가 각 1.30%(136명/10,500명, 136건)로 가장 많았으며, 소화불량 0.33%(36명/10,500명, 36건), 근육통 0.19%(20명/10,500명, 2건), 비홍혈 0.12%(13명/10,500명, 13건), 어지럼증 0.11%(12명/10,500명, 2건), 배통 0.07%(7명/10,500명, 7건), 지속발기증 0.06%(6 명/10,500명, 6건), 혈액요소질소증 각 0.06%(6명/10,500명, 6건), 빈맥 0.05%(5명/10,500명, 5건), 심혈관계 0.04%(4명/10,500명, 5건), 눈물샘 및 예스피퍼드(SGPT) 증가 각 0.04%(4명/10,500명, 4건), 가슴압박감, 구토, 구역, 알칼리성분해효소증각, 피로 각 0.03%(3명/10,500명, 3건), 목경 직, 요통증, 경골통증, 구내건조, 가슴쓰림, 위장관질환, 졸음, 배هل구수증각, 혈소판감소증, 불안, 수면장애, 혈색소감소 각 0.02%(2명/10,500명, 2건), 통통증 0.01%(1명/10,500명, 2건), 흥동, 관절 통, 과다호흡, 눈물샘 부기, 결막충혈, 눈물샘, 복부부전, 발작성 빈맥, 발작성 빈맥, 사정장애, 비발 생기전통, 흥동, 흥분, 기러움, 음경장애, 흥조, 다음증, 심근경색증, 구혈력, 비출혈, 코피름, 크레이 터인 혈종 증가, 팔작질, 유력증, 복부불쾌, 복통, 알레르기반응, 알콜부종, 열, 예스지오티(SGOT)증 가, 혈색소증가 각 0.01%(1명/10,500명, 1건)의 순으로 조사되었습니다.

- 중대한 약물유해반응은 안면홍조 0.02%(2명/10,500명, 2건)이었습니다.

- 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.35%(33명/10,500명, 37건)으로, 혈액요소질소증각 0.06%(6명/10,500명, 6건), 알칼리성신 분해효소증 각 0.03%(3명/10,500명, 3건), 목경직, 백혈구 수증각, 불안, 요통증, 경골통증, 혈색소감, 혈소판감소증 각 0.02%(2명/10,500명, 2건), 과다 호흡, 결막충혈, 눈물샘증, 눈물샘, 다음증, 팔작질, 발작성기러움증, 사지감각, 열, 음경장애, 코 마비, 크레이터인 혈종 증가, 혈색소증각, 흥분각 각 0.01%(1명/10,500명, 1건)으로 조사되었습니다.

5) 국내 1차적 부작용 보고 결과, 부작용이 보고된 0.1%의 약품에서 발생한 부작용과 비교하여 통계 적으로 유의하게 발생한 유해사건 중 예상하지 못한 유해사건에는 다음과 같이 나타났습니다. 다만, 이 약과의 인과관계는 확인되지 않았습니다.

- 효과없음 (Medicine ineffective)

- 전신: 오한

- 골관절계: 골격통증

5. 일반적 주의

1) 환자의 눈물샘 또는 약측 눈에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것들 환자에게 권고하고 의학적한 주의를 기울여야 합니다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시각 결막의 원인이 될 수 있는, 드물게 나타나는 절편인 비동맥 전정하혈형시신경증(Non-arterial anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있 으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제의 투여와 장기간인 상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 발표된 문헌에서 비동맥 전정하혈형시신경증의 연간 발생율은 50세 이상의 남성에서 100,000명당 2.5~11.82건입니다. 다른 고령자 관찰 연구에서 NAION 발현 전적에 (5 번까지) 이내) PDE5 저해제 개입을 사용한 경우의 NAION 위험이 0.2% 미만으로 PDE5 저해 제를 사용한 경우와 비교하여 평가되었습니다. 연구 결과 NAION 위험이 9 개월 증가하는 것으로 제보되었고, 위험 추정치는 2.15 (95% CI 1.00, 4.34)였습니다. 유사한 시험에서도 일관된 결과가 보고되었고, 위험 추정치가 2.27 (95% CI 0.98, 5.20)이었습니다. 일부 시험에서는 "일일적" 시신 경 유무의 존재와 같은 NAION의 기타 위험 요인이 NAION 발생에 기여할 수 있습니다. 시판 후 의 모든 보고 및 또는 관찰 연구에서 PDE5 저해제 사용과 NAION의 관련성을 PDE5 저해제 사용과 NAION 사이의 인과관계를 뒷받침하지는 않습니다(NAION 예방을 참조). 의사는 기존의 비동맥전방 하혈형시신경증 위험 인자가 있는 환자들에 PDE5 저해제 투여에 유의한 영향을 받을 수 있 는지 여부를 고려해야 합니다. 이미 비동맥전방하혈형시신경증을 경험한 적이 있는 사원의 경우, 비동맥전방하혈형시신경증 재발의 위험이 더 높습니다. 따라서, 이는 환자들에게 이 약을 포함한 PDE5 저해제를 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며, 기저질환에 투여상이 위험을 상회하는 경우에만 투여해야 합니다(4. 이상반응 항 참조).

2) 이 약을 흡혈이상은 또는 활동성 소화성궤양 환자에서 투여한 경험이 없습니다. 비록 이 약이 건강한 지원자에게는 출혈시간을 연장시키지 않는 것으로 나타났지만, 흡혈이상은 또는 활동성 소화성궤 양 환자에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중히 투여합니다. 이 약의 알코올은 모든 경한 혈관 확장작용이 있으며 병용투여시 혈압 강하작용이 증강될 수 있다. 의사는 많은 양의 알코올과 이 약의 병용투여시 심박수 증가, 혈압 감소, 어지럼증, 두통 등 기립성 증후 및 중상이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 합니다. 4) 갑작스런 청력감퇴 또는 난청(이명과 한 귀의 동방반 수 있음)이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것들 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 합 니다(이상반응 및 '시판 후 조사 참조 참조).

5) 타다라필 5mg 1일 1회 용법은 2년 6개월 이상의 임상사용경험은 없습니다타다라필 5mg 단 일제에 한함).

6. 상호작용

이 약에 보는 바와 같이, 타다라필 10mg 및/또는 20mg에 대하여 많은 상호작용 연구가 실시되었습 니다. 타다라필 10mg 용량범위를 사용한 상호작용 연구들에 관해서는 고용량 투여시 임상적으로 유 의 한 상호작용이 나타날 가능성을 완전히 배제할 수 없습니다.

1) 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용

- 타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사됩니다. CYP3A4의 선택적인 저해제인 케토코나졸(1 일 200mg)은 타다라필 단독 투여시의 AUC, C_{max} 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 2배, C_{max}를 15 % 증가시켰고, 케토코나졸(1일 400mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 4배, C_{max}를 22 % 증가시켰습니다.

- CYP3A4, CYP2C3, CYP2C9, CYP2D6를 저해하는 protease inhibitor인 ritonavir(1일 2회 200mg 투여)는 C_{max}의 변화없이 타다라필(20mg)의 AUC를 2배 증가시켰습니다.

- 특이적인 상호작용은 연구되지는 않았지만, saquinavir 등의 다른 protease inhibitors, 그리고 erythromycin, clarithromycin, itraconazole 및 grapefruit juice(9)는 다른 CYP3A4 inhibitors는 타다라필의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로 주의하여 병용 투여해야 합니다. 그 결 과로서 4형에 열거한 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있습니다.

- CYP3A4 유도물질인 리탐핀(nitroglycerin)은 타다라필 단독투여시(100mg 용량)의 AUC 값에 비 해, 타다라필의 AUC를 88% 감소시켰습니다. 이는 타다라필의 효능을 감소시킬 수 있지만, 그 감소 정도는 알려지지 않았습니다. 페노바르비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin) 및 카르 바마제(carbamazepine)과 같이 다른 CYP3A4 유도물질들의 병용 투여 역시 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음을 예상할 수 있습니다.

- 타다라필의 분포(disposition)에서 수송자(transporters)의 역할에를 띤면 p-glycoprotein은 알려져 있지 않습니다. 따라서, 수송제(transporters)의 저해에 의한 약동학적 작용 가능성도 있습니다.

- 이 약과 제산제(수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 병용투여이 이 약의 노출(AUC)에는 변화 없 이 이 약의 흡수율이 명백히 감소되었습니다.

2) 다른 약물들에 대한 타다라필의 작용

- 임상시험에서, 타다라필(5mg, 10mg, 20mg)은 질염염(nitrites)의 혈압저하 작용을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질염염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 이 약의 투여가 금기입니다. 경도 2도 다음 환자에게 투여하지 말 것 항 참조). 임상시험 결과에 따르면, 160명의 환자가 타다라필을 매일 20mg씩 7 일 동안 투여하고 0.4mg nitroglycerin 섭취정을 다양한 시간대에 투여하였을 때, 이러한 상호작

용은 24시간 이상 지속되었고 타다라필을 마지막으로 투여한 후 48시간이 지났을 때 더 이상 나타나지 않았습니다. 따라서, 이 약을 투여타다라필 25mg-20mg한 환자가 생애에 위험을 받 는 상황에 처하여 질염염의 투여가 의학적으로 반드시 필요한 경우에는 이 약을 마지막으로 투 여한 후 최소한 48시간이 지난 후에야 질염염의 투여를 고려할 수 있습니다. 그러한 상황에서 질염염을 투여할 때는 적절한 혈액 역학적 모니터링(haemodynamic monitoring)과 함께 의사의 세심한 감독이 수반되어야 합니다.

- 타다라필은 CYP450 isozymes에 의하여 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 임상적으로 유익하 게 저해하거나 유익할 것으로 예상되지 않습니다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 및 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isozymes를 저해하거나 유익하 지 않는다는 것이 확인되었습니다.

- 타다라필(10mg, 20mg)은 S-와파린 또는 R-와파린(CYP2C3 기질)에 대한 노출(AUC)에 있어서 임상적으로 유익한 작용을 나타내지 않았으며, 타다라필은 와파린(warfarin)에 의해 유도된 프로 트롬빈 시간(prothrombin time)의 변화에도 영향을 미치지 않았습니다.

- 타다라필(10mg, 20mg)은 아세틸살리실산(acety) salicylic acid)에 의한 출혈 시간을 증가시 키지 않았습니다.

- 임상 의학적인 시험에서 타다라필이 항고혈압제의 혈압저하 작용을 증가시킬 가능성에 대하여 조사 하였습니다. 칼슘통조판제(amlodipine), 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제(enalapril), 베타-아 드날올린성 수송제 차단제(metoprolol), 치아짓게 이노제(bendrofluzate), 안티콜린성 수용체 차단제(타이판형 및 용량, 단독 또는 치아짓게 이노제(mixtures), 칼슘통조판제, 베타-차 단제, 및/또는 알파 차단제)와의 병용을 포함하여, 주요 항고혈압제만이 연구되었습니다. 타다라필 (20mg 용량)이 저용량 안지오텐신 수용체 차단제 및 amlodipine에 대한 연구들을 제외한(10mg) 은 이 계열의 어떠한 약물과도 임상적으로 유익한 상호작용이 없었습니다.

- 다른 임상적인 시험에서 타다라필 20mg을 고용량 치료와 4중투여와 함께 병용투여하여 연 구하였습니다. 여러 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났습니다. 이와 관련하여, 혈압조절이 잘 되지 않는 환 자에서는, 특히 이러한 혈압감소가 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련이 있지는 않았지만 그 감소가 더 적었습니다. 혈압조절이 잘 되고 있는 환자에서는 혈압감소가 적었고 건강한 사람에 서 나타나는 것과 비슷하였습니다.

- 항고혈압 약제(antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20mg이 혈압 감소를 수 있으므로, 이것은알파파라진제, 제2, 아레 잔티 일반작용에 중요치 않으며 임상 적으로 유익하지 않을 것으로 판단됩니다. 차 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제를 이 약과 병용한 환자군과 항고혈압 약제 없이 이 약을 복용한 환자군 간에 이상반응에는 차이가 없었습니다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용하는 경우 혈압의 감소 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 해야 합니다.

- 베타(β)-adrenergic receptor blocker인 투사조신제 4mg 또는 8mg)과 타다라필5mg 1일 1회 용법 또는 20mg 단투여법을 병용한 환자에서 투사조신의 혈압저하 효과가 유의한 정도로 증 가하였습니다. 이 효과는 투여 후 2 시간까지 여전히 나타났으며 기침을 포함한 증상이 나타날 수 있습니다. 따라서, 타다라필과 투사조신제의 병용은 권장되지 않습니다.

- 건강한 인체의 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 연구에서, 타다라필(10mg, 20mg)과 알파 조신(aluzosin) 혹은 선택적인 알파(α)-adrenergic receptor 차단제인 탐소로신(tamsulosin)의 병용투여시 임상적으로 유익한 혈압변화가 보고되지 않았습니다. 그러나, 알파 차단제로 치료 받고 있는 환자 및 특히 고령자의 경우는 타다라필 사용시 주의를 기울여야 합니다. 치료는 최 소용량으로 시작해서 점진적으로 조정되어야 합니다.

- 알코올은 농도범용 최대 혈중 농도 0.08%(1명/타다라필10mg 또는 20mg)의 병용 투여에 의해 영향 받지 않았습니다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 34시간째에 타다라필 농도의 변화가 나 타나지 않았습니다.

알코올은 다 흡수효과를 최대화 하기위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올 투여 후 2시간까지 음식을 금지)임에도 투여되었습니다. 타다라필20mg)과 알코올을 함께 투여하는 경우 타다 라필을 고용량의 알코올(0.5g/kg 또는 80g 남자에게 40% 알코올보드)과 일 180ml)에 의하여 유도되는 평균 혈압감소를 증가시키지 않았던. 일부 환자에서는 체지방 한기증과 기립성 저혈압 이 관찰되었습니다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압은 관찰되 지 않았고 한기증은 알코올 단독으로 투여하였을 때와 유사한 빈도로 나타났습니다. 인식기능에 대한 알코올의 작용은 타다라필10mg)에 의하여 증가되지 않았습니다. 3) 타다라필은 ethinylsaclo(의 경구 생체이용률(bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났습 니다. 임상적인 중요성은 불확실하지만 terbutaline의 경구 투여시 유사한 증가가 예상될 수 도 있습니다.

- 임상 약리학 연구에서 타다라필 10mg을 테오필린(theophylline) non-selective phosphodes-terase inhibitor)과 함께 투여했을 때, 약동학적 상호작용이 없었습니다. 유일한 약력학적 작용 은 약간의 선택속(3.5 bpm) 증가였습니다. 동 연구에서 이 작용은 중요하지 않고 임상적인 유 의성과 없었지만, 이러한 약물들을 병용 투여할 경우에는 이러한 작용을 고려하여야 합니다.

- 당뇨병 약제들과의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았습니다.

7. 일반-수유 및 소아에 대한 투여

1) 이 약은 여성, 성인이 소아에게 사용할 수 없습니다.

2) 컷트는 대상으로 한 동물시험에서 타다라필 및/또는 그 대사체는 태반을 통과하였고, 혈중전환 농도에 비해 약 2.4 배 높은 농도로 유즙으로 분포되었다. 임신 여성에서 타다라필의 사용에 대하여 연구된 바 없습니다.

3) 1,000mg/kg/일까지 투여한 컷트나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배태독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(foetotoxicity)의 증가가 없었습니다.

8. 온전 및 기타 사용에 대한 영향

이 약이 온전 및 또는 기타 사용에 미치는 영향은 전혀 알려지지 무시해도 좋을 것으로 예상 됩니 다. 이러한 잠재적인 영향을 평가하기 위한 어떠한 연구가 실시되지 않았습니다. 임상시험 결과 위약 과 타다라필 시험군에야 어지럼증(dizziness)과 발한 빈도가 유사하지만, 환자는 온전이나 기제 조제 전에 온전이 이 약에 의하여 병용되는 것이 인식되었습니다.

9. 과다투여시 조치

1) 건강한 피험자들에게 최고 500mg까지의 용량을 1회 투여한 적이 있고, 환자들에게 최고 100mg 까지의 1일 투여량을 여러 번 투여한 적이 있습니다. 이상반응은 저용량에서 발견된 것과 유 사하였습니다.

2) 과다투여의 경우에는 필요시 표준 보조요법(standard supportive measures)을 실시한다. 혈액투 색은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않습니다.

10. 온전 및 취급상의 주의사항

1) 어린이에 대한 데이터 없이, 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사소한일이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래 포장 상태로 보관하십시오.

11. 기타

1) 약력학적 특성

타다라필은 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)-특이적인 phosphodiesterase type 5(PDE5)에 대하여 선택적, 가역적 저해제입니다. 성적 자극(자해제 stimulation)이 국소적으로 질산선허물 (nitric oxide)의 방출을 일으킬 때, 타다라필에 의한 PDE5의 억제가 해면체(corpus cavernosum)에서 cGMP의 수축을 증가시킵니다. 이것은 이완(smooth muscle relaxation)과 종종 조 절된 혈액 유입을 가져오므로 발기(erection)를 일으킵니다. 타다라필은 성적 자극이 없 을 때에는 효력이 없습니다.

In vitro 시험 결과, 타다라필은 PDE5의 선택적인 저해제입니다. PDE5는 해면체 평활근, 맥관 및 내장 평활근(vascular and visceral smooth muscle), 골격근, 혈소판, 신장, 폐 및 뇌소(cerebellum)에서 발견되는 효소입니다. 타다라필의 효과는 타다라필을 투여한 동물에서 발견되는 효소인 PDE1, PDE2, PDE4 보다는 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있습니다. PDE3가 심 수축성(cardiac contractility)에 관여하는 효소이므로, PDE3보다 PDE5에 대한 이러한 선택성은 중요합니 다. 또한 타다라필은 망막(retina)에서 발견되는 효소이자 phototransduction을 담당하는 PDE6보 다 PDE5에 대하여 약 100배 더 효능이 있습니다. 타다라필은 또한 PDE7 ~ PDE10보다 PDE5에 대 하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있습니다.

이 약필요시 투여용량의 반응기간을 정확히 하기 위하여 편한하게 갖춰진 사설(at-home set-ting)에서 1054명의 환자를 대상으로 9개의 임상시험을 실시하였습니다. 이 약의 발기부전을 통 계적으로 유익하게 개선시켰으며, 위약과 비교하여 투여 16분 후부터 성공적인 관계를 위한 발 기상태가 유지될 뿐 아니라 투여한 후 환자에서 36시간까지 성공적인 상관계를 가질 수 있게 됨 이 입증되었습니다.

건강한 피험자들에게 이 약을 투여했을 때, 양압(수압) 민감수축기(systolic) 및 이완기(diastolic) 혈압(각각 1.6(0.8 mmHg)의 평균 최대 감소), 사지말 대 상정수축기 0.2(4.6 mmHg)의 평균 최대 감소의 측면에서 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었으며 심박수에 있어서 도 유의한 차이가 없었습니다.

시간에 대한 타다라필의 작용을 평가하기 위한 연구에서, Farnsworth-Munsell 100-hue test를 사 용했을 때, 색 선택(장색/녹색)의 장애가 관찰되지 않았습니다. 이러한 결과는 PDE5와 비교할 때 PDE6에 대한 타다라필의 낮은 친화력과 일치합니다. 모든 임상 시험에 걸쳐, color vision의 변화 에 대한 보고는 드물었습니다(0.1 %). 이 약의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 남 약물 10mg을 6개 월 간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월 간 매일 복용한 남성들에서 3가지 임상연 구에서 실시되었습니다. 이 중 2 개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없

어 보이는 장자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었습니다. 장자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았습니다[1.경고 항 참조].

다양한 성격(경증 증등도 증중)에 병인의 863명의 발기부전 환자(여과 인출, 연령범위 : 21-82 세)를 대상으로 실시한 3개의 임상시험에서, 타다라필 2.5, 5, 10mg의 1일 1회 용법이 처음으로 평 가되었습니다. 이들 중, 일반 집단을 대상으로 한 2개의 임상시험에서 1차적인 효능을 평가한 결 과, 성교시도 성공률은 위약의 31%, 37%와 비교했을 때, 이 약 5mg은 57%, 67%, 25mg은 50%로 나타난 것으로 보고되었습니다. 또한, 남 약을 동반한 발기부전 환자들 대상으로 한 나머지 1개 의 임상시험에서는 위약의 28%와 비교했을 때, 이 약 5mg은 41%, 25mg은 46%로 나타난 것으로 보고되었습니다. 이 3개의 임상 시험에 참여했던 환자 대부분은 과거에 필요에 따른 PDE5 저해 제 투여 시 반응한 경험이 있었습니다.

이후, PDE5 저해제를 투여한 경험이 없는 환자 217명을 대상으로 하여 타다라필 5mg 1회 1회 투여 군과 위약군에 무작위 배정하여 시험한 결과, 피험자 당 평균 성교시도 성공률은 타다라필군과 위 약군에서 각각 69%와 52%로 나타났습니다.

척수 손상된 발기부전 환자 186명에게 12주간 실시한 시험에서타다라필 투여 142명, 위약 투 여 44명) 타다라필 10mg 또는 20mg로 치료된 환자에서(flexible dosse, on demand), 위약으로 인한 17%와 비교했을 때 이 약을 투여한 환자의 48%가 각 개인의 발기 기능이 평균으로 상당 히 향상되었습니다.

2) 약동학적 특성

① 흡수

타다라필은 경구 투여 후 신속히 흡수되며 관찰된 평균 최대 혈장 농도(C_{max})는 투여 후 중간값으로 2시간에 도달하였습니다. 경구 투여 후 타다라필의 절대 생체이용률은 결정되지 않았습니 다. 타다라필의 흡수율과 흡수정도는 식이에 의하여 영향 받지 않습니다. 이 약 식이와 함께 또는 식 사를 하지 않고 복용할 수 있습니다. (경제로 시험한 결과로 구강용해물제제로 시험되지 않았으나 식이에 의한 영향은 미미할 것으로 예상됩니다.) 복용 시간간격 대 지역은 흡수율과 흡수정도에 대하여 임상적으로 유의한 작용이 없었습니다.

② 분포

평균 분포용적이 약 63 L이며, 이는 타다라필이 조직에 분포됨을 나타낸다. 치료 농도에서 혈 정에는 타다라필의 94%가 단백질에 결합합니다. 단백질 결합은 신 기능 장애에 의하여 영 향 받지 않습니다.

투여 용량의 0.0005% 미만인 건강한 피험자의 정액(semen)에서 발견되었습니다.

③ 생체전환(biotransformation)

타다라필은 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 isozyme에 의하여 주로 대사 된다. 주요 순환 대사산물은 메틸카테콜 글루쿠로닉산(dimethylcatechol glucuronide)이다. 이 대사산물은 PDE5에 대하여 타 다라필보다 최소 13,000배 더 낮은 효능이 있습니다. 따라서, 관찰한 대사산물 농도에서 임상적으 로 활성이 있다고 예상되지 않습니다.

④ 배설

건강한 피험자들에서 타다라필의 평균 경구 청소율(clearance)은 2.5 L/시간이고 평균 반감기는 17.5 시간입니다. 타다라필은 불활성화 대사산물로 유력하게 배설되며, 주로 대변(투여약의 약 6 %와 뇨에서는 더 소량(투여약의 약 36 %) 배설됩니다.

⑤ 선형성/비-선형성(linear/non-linearly)
건강한 피험자들에서 타다라필의 약동학은 시간과 투여량에 대하여 선형성(linear)입니다. 2.5-20mg의 투여량 범위에서, 노출(exposure : AUC)이 투여량과 비례하여 증가합니다. 1일 1회 투여한 경우 5일 이내에 steady-state plasma concentrations로 도달합니다.

발기 부전 환자들에게 population approach로 결정된 약동학이 발기 부전이 없는 피험자들에서 의 약동학과 유사합니다.

(특수 집단)

① 고령자

건강한 고령 피험자들(65세 이상)은 19세~45세의 건강한 피험자에 비하여, 타다라필의 경구 청소 율이 더 낮았으며 이에는 25% 더 높은 노출(exposure : AUC)이 투여량에 비례하여 증가합니다. 이러한 연령의 효과는 임상적으로 유의하지 않으며 용량 조절(dose adjustment)을 정당화하지 않습니다.

② 산기능 부전증

경증크레아티닌 청소율 51-80mL/분) 또는 중등도크레아티닌 청소율 31-50mL/분의 신장애헌 가진 피험자 및 투약을 하는 말기 신부전 피험자들에게 타다라필 1회 용량(5-20mg)을 사용한 임 상적인 연구에서 타다라필은 노출(exposure : AUC)은 약 두배였다. 혈액투색 환자들에서, C_{max}는 건강한 피험자들보다 4% 높게 관찰되었다. 혈액투색은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않았다.

③ 간기능 부전증

10mg 복용량(이 투여 되었을 때 경증 또는 중등도의 간 장애Child-Pugh Class A 및 B가 있 는 피험자들에게 타다라필의 노출(exposure : AUC)이 건강한 피험자들에서의 노출(exposure)과 팔차하였습니다. 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임 상자료는 제한적으로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 합니다.

간 장애가 있는 환자들에서 타다라필 10mg보다 더 고용량의 투여에 대하여 이용 가능한 치료 가 없습니다.

간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투여 용량에 대한 이용 가능한 치료가 없으므로 처방하 는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 합니다.

④ 당뇨병 환자

당뇨병 환자들에서의 타다라필의 노출(exposure : AUC)이 건강한 피험자들에서의 AUC 값 보 다 약 19 % 낮았으며, 노출(exposure)에에서의 이러한 차이는 용량 조절을 정당화하지 않습니다.

3) 전임상 안전성 자료

안전성 약리학, 유전 독성, 발암 가능성, 및 생식 독성에 대한 고사적인 연구들을 기초로 한 전임상 자료는 인체에 특별한 위험을 나타내지 않았습니다. 1,000mg/kg/일까지 투여한 컷트나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배태독성(embryotoxic-ity) 또는 태아독성(foetotoxicity)의 증가가 없었습니다. 컷트의 산전 및 생후 발기부전(pre- and postnatal development study)에서, no observed effect dose가 30mg/kg/일이었습니다. 임신 컷트에서 이 용량에서의 calculated free drug에 대한 AUC가 20mg 용량에서 인체 AUC의 약 19%였습니다.

임수 컷트에서 수정능률(fertility)의 장애가 없었습니다. 타다라필을 6~12 개월 간 매일 25mg/kg/일 및 그 이상의 용량으로 개체 투여하였을 때, 몇몇 개에서 정자형성의 감소를 가져오는 정세관상피 (semiriferous tubular epithelium)의 퇴행이 있었습니다[1. 경고 및 11.) 약력학적 특성 항 참조].

[포장단위] 10매/게이스

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[사용기간] 타오로구강해열병 10mg : 제조일로부터 36개월

타오로구강해열병 20mg : 제조일로부터 36개월

제조자 : (주)베이지제약 / 경기도 시흥시 공단2로22번길 27

제조자대표 : (주)대웅약학 / 경기도 화성시 천안읍 제곡리44길 35-14

※ 본 약품들은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변색, 오염되었다나 손상된 약품들은 공정거래위원회나 소비자단체 분쟁해결기준에 의거, 구입 한 약국 및 약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※ 부작용보고 및 피해구제신청 : 한국약물관련안전관리(4-3330, 1644-6223)