

오래가는 발기부전 치료제

시알정 20mg

(타다라필)

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중

주성분：타다라필(H.E).....20mg
동등물량변환：유당수화물(소,유유), 스테아르산마그네슘(소,무지)

【성 상】 노란색 리본모양의 원통모양정제

【효능・효과】 발기부전 (erectile dysfunction)의 치료 - 이 약이 효과적이려면, 성적자극(sexual stimulation)을 필요로 한다. 이 약은 여성에 의한 사용을 그 적응증으로 하지 않는다.

【용법・용량】 경구 투여용
○ 성년 남성에서의 사용：이 약의 권장 용량은 10mg이며, 예상되는 성 행위 전에 식사에 상관이 없음하다. 타다라필 (tadalafil) 10mg이 충분한 효과를 나타내지 않는 환자들에게는 20mg을 시도하여야 좋다. 이 약은 적어도 성 행위 30분 전부터 투여할 수 있다. 최대 권장 복용 빈도는 1일 1회이다. 연장된 매일 투약 후에 대한 장기간 안전성이 확립되지 않았고, 또한 이 약의 효과가 보통 하루 이상 지속되기 때문에 이 약제를 지속적으로 매일 투여하는 것은 강하게 권장되지 않는다. [1.경고 항 및 11.1) 약력학적 특성 항 참조]
○ 고령 남성에서의 사용：고령 환자에서 용량 조절 (dosage adjustments)을 필요로 하지 않는다.
○ 성기능 장애가 있는 남성에서의 사용：경증 내지 중증도의 신장애가 있는 환자에서 용량조절을 필요로 하지 않는다. 심한 신장애 환자에서 최대 권장용량은 10mg 이다. [11. 2) 약동학적 특성 항 참조]
○ 간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용：이 약의 권장 용량은 10mg이며, 예상되는 성 행위 전에 식사에 상관이 없음하다. 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 처방하는 경우, 의사는 신장애가 개개의 이익/위험(benefit/risk)을 평가하여야 한다. 간 장애 (hepatic impairment) 환자들에게 10mg보다 고용량을 투여한 치료자료가 없다. [3.다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 및 11.2) 약동학적 특성 항 참조]
○ 당뇨병이 있는 남성에서의 사용：당뇨병 환자에서 용량 조절을 필요로 하지 않는다.
○ 소아 및 청소년에서의 사용：이 약은 18세 미만의 사람에게 사용해서는 안 된다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고 - 1) 이 약을 투여하고자 하는 환자는 약리학적인 요법을 고려하기 전에, 발기 부전을 진단하고 잠재적으로 근원적인 원인을 규명하기 위하여 의학적 병력(medical history)과 신체검사(physical examination)를 실시하여야 한다. 2) 성 행위로 수반되는 신장애에 대한 위험성이 있기 때문에, 발기 부전에 대한 치료를 시작하기 전에, 의사는 환자의 심혈관 상태를 고려하여야 한다. 성행위를 시작한 후 심혈관계 질환과 관련된 증상을 경험한 환자는 더 이상의 성행위를 삼가고, 이를 의자에게 알려야 한다. 3) 이 계열의 약물에서 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증(6시간 이상의 증증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었다. 4시간 이상 발기 지속될 경우 즉각 의사의 도움(medical assistance)을 구하여야 환자에게 알려주어야 하며, 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 심장 조作的 손상 및 발기력의 영구성손실을 초래할 수 있다. 4) 이 약을 투여하기 전이나 투여하는 동안 및 투여한 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 이미미트라이드, 질산이소소르비드)를 복용하는 경우 혈압강하 작용이 중증되어 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 주의한다. 5) 심근경색, 급성 심정지, 불안정한 협심증(unstable angina pectoris), 심실 부정맥(ventricular arrhythmia), 뇌졸중, 및 일과성 허혈성 사고(transient ischemic attacks), 중풍, 심정맥형진, 빈맥을 포함한 중대한 심혈관적 유해사건(cardiovascular events)가 이 약의 임상연구 및/또는 시판 후에 발생하였다. 또한 임상시험에서 고혈압과 저혈압(체류시간 저혈압 포함)도 드물게 나타났다. 이러한 유해사례들이 나타난 환자들의 대부분은 이존부터 심혈관계 위험인자들(pre-existing cardiovascular risk factors)을 가지고 있었다. 그러나, 이러한 유해사례들이 심혈관계 위험인자들도 또는 이 약 또는 성 행위에 의한 인자들의 조합 또는 다른 인자 등과 직접적인 연관이 있는지는 분명히 밝혀지지 않았다. 6) 타다라필을 6~12개월을 매일 25mg/kg/일 (20mg)의 일용 용량을 투여한 인체에서 관찰된 최소한 3배를 넘는 혈소판혈 3.7~18.6 결과(초대) 및 그 이상의 용량으로 6개월 간 매일 투여하였을 때, 일부 개에서 정자형성(spermatogenesis)의 감소를 가져오는 정세관상피(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행(regression)이 있었다. 이 약의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 한 약을 10mg을 6개월 간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월간 매일 복용한 환자들에서 37가지 임상연구들이 실시되었다. 이 중 2 개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 있어 보이는 정자 소자외와 농도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았다[11. 1) 약력학적 특성 항 참조 17]. 7) 질산염유해증에 대하여：대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥관 하부 협착증이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관질환의 작용에 민감할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 - 1) 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약 투여가 금기이다[1. 경고 항 및 6. 상호작용 항 참조]. 임상시험에서 타다라필(tadalafil)은 질산염(nitrate)의 저혈압 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 타다라필은 혈관확장 성질을 가지므로, 일시적으로 혈압을 약간 감소시키며[11. 1) 약력학적 특성 항 참조] 그 결과 질산염의 혈압강하 작용을 증가시킨다. 이것은 질산소화물(nitric oxide)/cGMP 경로에 대한 질산염과 타다라필의 복합 효과의 결과로 판단된다. 2) 이 약을 포함한 발기 부전(erectile dysfunction)을 치료하는 약물에 성 행위가 관조되지 않은 심장 질환(heart disease)이 있는 남성에게 사용해서는 안 된다. 의사는 이존부터 심혈관계 질환이 있는 환자에서 성 행위로 인한 잠재적인 심장 위험(cardiac risk)을 고려하여야 한다. 3) 심혈관계 질환이 있는 환자의 하자군에 임상 시험에 포함되지 않았으므로 이 약의 사용이 금기이다.：○ 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 않은(uncontrolled) 부정맥(arrhythmias), 저혈압(90/50mmHg), 또는 조절되지 않은 고혈압(170/100mmHg) 환자
○ 최근 6개월 이내에 뇌졸중(stroke)이 있었던 환자
4) 색소상 망막염을 포함하여 이미 알려진 유전적인 퇴행성 망막질환자는 임상 시험에 포함되지 않았으므로 이 약의 사용이 권장되지 않는다. 5) 이 약은 타다라필이나 이 약의 성분은 과민증(hypersensitivity)이 있는 환자에서 투여하면 안 된다. 6) 이 약과 다른 발기부전 치료제의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았으므로 다른 발기부전 치료와의 병용 투여는 신중하게 고려되어야 한다. 7) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(phenylketonuria-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 8) 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전방혈형성사신증증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자에서 이 약을 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 - 1) 음증이 해부학적으로 알려진 한자(관상염(angiungia)), 해면 혈관증(cavernosal fibrosis) 또는 Peyronies disease) 또는 음경장악증의 소인이 될 조전을 가진 환자(장상혈구빈혈(sickle cell anemia), 다발성 골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 이 약을 포함한 발기부전치제를 신중히 투여하여야 한다. 2) 중대한 타다라필 노출(AUC)과 제제적인 임상자료, 투석에 의한 리파라민스스 능력부족으로 이 약 1일 1회 용량은 심한 신장애를 지닌 환자에게는 권장되지 않는다. 3) 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 의사는 신장애가 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 하며, 경증 내지 중증도의 간기능 장애 환자에서는 이 약의 용량은 10mg을 초과해서는 안 된다. 정제에 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투여 용량에 대한 다음 가능한 자료기 없으므로 처방하는 경우, 의사는 신장애가 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 한다. 4) 독사조신(doxazosin)을 받은 알파(1) 차단제(alpha(1) blockers)를 복용하는 환자에게 이 약을 병용투여하면 일부 환자에서는 저혈압 증상이 나타날 수 있다[6. 상호작용 항 참조]. 따라서 타다라필과 알파차단제(alpha blockers)와의 병용은 권장되지 않는다. 5) 강력한 CYP3A4 저해제(ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin)를 복용하는 환자에게 이 약을 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)의 증가가 관찰되었으며로 주의하여야 한다[6. 상호작용 항 참조]. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제는 병용투여 할 경우에도 이 약의 투여용량을 최고 10mg을 초과하지 않도록 하며, 이 약 투여 후 72시간 이내에 투여하여야하는 안 된다. 6) 발기부전의 평가는 잠재적으로 내재한 potential underlying cause) 결정과 적절한 의료평가에 뒤이어 적절한 치료법의 확인을 포함하여야 한다. 이 약이 비수경전적 근근리장전성질환(radical non-nerve-sparing prostatectomy)를 받은 환자에서 효과적이지 여부가 알려져 있지 않다.

4. 이상반응 - 1)임상 시험 경험：임상 시험은 다양한 조건에서 실시되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 발생율을 다른 약물에 대한 임상시험에서의 발생율과 직접 비교할 수 없고, 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수 있다. 타다라필은 전체적으로 모든 임상시험에서 0.0009% 이상의 남성에게 나타났다. 191 일 용법에 대한 이 약의 임상시험에서, 총 1434, 905, 115명이 각각 최소 6개월, 1년, 2년동안 투약을 받았다. 필요 시 복용하는 용법에 대해서는, 1300명 및 1000명 이상이 각각 적어도 6개월 및 1년 동안 투약을 받았다.
○ 발기부전에 대한 필요시 복용요법 - 12주동안 실시된 82주 소 위약 대조 임상 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 평균 연령은 59세였고(22-88세), 이 약 10 또는 20mg을 투여한 연령에서 이상반응으로 인한 중단율은 3.1% 인 반면, 위약군에서는 1.4%였다. 위약 대조 임상 시험에서 권장된 비에 따라 필요시 복용하는 용법으로 이 약을 투여하였을 때, 다음의 이상반응이 보고되었다(표 1).

표 1: 발기부전에 대해 필요시 복용요법에 대한 82주의 주요 위약 대조 임상시험에서 (당뇨 환자에 대한 시험 포함) 이 약(10 또는 20mg)을 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약에 비해 약을 투여에서 더 빈번하게 보고된 약물학적 관련 이상반응

표 2: 발기부전에 대해 이 약을 1일 1회 용법으로 12주 동안 투여한 3건의 주요 위약 대조 제 3상 임상 시험에서 (당뇨 환자에 대한 시험 포함) 이 약(1.5 또는 5mg) 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약에 비해 약을 투여군에서 더 빈번하게 보고된 약물학적 관련 이상반응

이상반응	위약(N=248)	타다라필 2.5mg(N=196)	타다라필 5mg(N=194)
두통	5%	3%	6%
소화불량	2%	4%	5%
요통	1%	3%	3%
근육통	1%	1%	3%
비총열	1%	2%	3%
홍조*	1%	2%	3%
팔다리 통증	1%	1%	3%

*홍조의 용어는 안면홍조 및 홍조를 포함.

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 약을 투여군에서 더 빈번하게 보고된 약물학적 관련 이상반응

이상반응	위약(N=94)	타다라필 2.5mg(N=96)	타다라필 5mg(N=97)
비인두염	5%	6%	6%
위장염	2%	3%	5%
요통	3%	5%	2%
상기도 감염	1%	3%	4%
근육통	1%	2%	2%

○ 양성 전립선 비대증과 양성전립선비대증 및 발기부전을 동반한 환자에 대한 1일 1회 용법 - 12주 기간의, 3건의 위약-대조 제 3상 임상시험(이 중 2건은 양성전립선 비대증 환자, 나머지 1건은 양성전립선비대증 및 발기부전을 동반한 환자)에서, 이 약을 투여받은 환자의 평균 연령은 63세 (44-93세)였고 이상반응은 3.6%인 반면, 위약 투여 환자에서는 1.6%였다. 적어도 이 약을 투여받은 2명의 환자에 의해 보고된 치료중단을 유발한 이상반응으로는 두통, 삼복부 통증, 근육통이다. 다음의 이상반응이 보고되었다(표 4 참조).

표 4: 양성 전립선 비대증에서 1일 1회 용법의 이 약의 12주 치료 기간의, 3건의 위약-대조 임상 시험에서 1일 1회 용법의 5mg 치료 환자의 >1%에서 보고되고 위약 보다 높은 빈도로 나타난 약물학적 관련 이상반응 (2개의 양성 전립선 비대증 임상과 17개의 양성 전립선 비대증 및 발기부전에 대한 임상 포함)

이상반응	위약(N=576)	타다라필 5mg(N=581)
두통	2.3%	4.1%
소화불량	0.2%	2.4%
요통	1.4%	2.4%
비인두염	1.6%	2.1%

추가적으로, 양성 전립선 비대증과 발기부전 및 양성 전립선 비대증 대조 임상시험에서 덜 빈번한 이상반응(1%)으로는 위식도 역류, 삼복부 통증, 오심, 구토, 관절통, 근육연축(muscle spasm)이 있다. 요통 또는 근육통은 1부부터 4까지 기재된 빈도로 보고되었다. 이 약의 임상시험의 시험에서, 요통 또는 근육통은 일반적으로 투여 후 12-24시간 후에 발생하였고, 일반적으로 48시간 이내에 소실되었다. 이 약의 위약과 관련된 요통/근육통은 학산 안약 하부 하려, 둔부, 대퇴 또는 등허리 근육 불완전 특증을 나타내며, 환위약(영으로 누움)에 의해 악화되었다. 일반적으로, 통증은 경증 또는 중증으로 보고되었고, 의학적 치료 없이 소실되었다. 통증은 요통은 낮은 빈도로 보고되었다(모든 보고의 (6%). 의학적 치료가 필요할 때, 아세트아미노펜 또는 비스테로이드성 소염제가 일반적으로 효과적이다. 치료를 요하는 피험자의 일부에서, 경도의 마약성(예, 코다인) 진통제가 사용되었다. 전반적으로, 필요시 용법으로 이 약을 투여한 모든 피험자의 약 0.5%가 요통/근육통을 경험하고 투약을 중단하였다. 1년간 기간의 연장 시험에서, 요통과 근육통은 환자의 각각 5.5%와 1.3%에서 보고되었다. 영증, 근육 손상 또는 신손상에 대한 평가를 포함한 진단 검사 결과, 의학적용으로 유익한 기간 병인의 증가는 없었다. 발기부전, 양성 전립선 비대증, 양성 전립선 비대증/발기부전 환자에서 각각 이 약의 1일 1회 용법에 발생하는 모든 2, 3, 4급 서술서하였다. 이 약 1일 1회 사용에 대한 시험에서, 모든 시험과 근육통의 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중증증 이었고, 모든 적응증에서 중단율은 (1%)였다. 이 약을 투여하는 모든 시험과 시험에서 색각 변이의 빈도는 드물었다(환자의 0.1%). 다음을 1일 1회 용법 또는 필요시 용법으로 투여하는 대조 임상 시험에서 모든 추가적인, 덜 빈번한 이상반응 (<2%)는 나타났다 것이다. 이러한 이상반응들보다 이 약의 인과적 관련성은 확립되지 않았다. 이 목록에서 제외된 것은 경증이다. 약물의 사용과 관련 가능성이 없는 정확하지 않은 정보에 의거한다.
○ 전신：근부력, 연부부종, 피로, 통증
○ 심혈관계：협심증, 흉통, 저혈압, 급성심장, 기립성 저혈압, 심정맥형진, 실신, 빈맥
○ 소변기계：근부력 검사 수지 비정상, 구내지주, 연하근관, 식도염, 위염, GALT 증, 구내염, 오심, 삼복부 통증, 구토, 위식도 역류, 지질성 출혈, 직장출혈
○ 근골격계：관절통, 근육 통증
○ 신경계：어지러움, 감각이상, 편두통, 이성상각, 졸음, 현기증
○ 신장 및 비뇨기계：신장애
○ 호흡기계：호흡곤란, 비출혈, 폐렴
○ 피부：가려움, 발진, 발한
○ 안과：시야 흐릿, 색각이상, 결막염(결막 충혈 포함), 눈 통증, 눈물 분비 증가, 눈꺼풀 부종
○ 청각：갑작스러운 청력 감소는 실음, 이명
○ 비노성상기계：발기 증후, 자발적 발경증 12) 하위 시판 후 환자에서 - 다발성 이상반응 이 약의 임상 후 사용 기간 중 확인되었다. 이러한 반응들은 불특정 37)의 모성단위부터 자발적으로 보고되었으며, 항상 약물의 인과적 관련성을 확립하거나, 이들 빈도를 신뢰적으로 평가할 수 있는 것은 아니다. 이러한 이상반응들은 종종, 보고 빈도, 명확한 다른 원인이 없음 또는 이들 빈도의 비특정 요소로 인해 표현되었다.심혈관계 및 뇌혈관계：이 약의 사용과 임상시험도 관련이 있는 것으로는 심근경색, 심장 돌연사, 뇌졸중, 심정맥형진, 심실 부정맥 및 빈맥을 포함한 중대한 심혈관계 이상반응이 시판 후 보고되었다. 이들 환자들은 모두는 아니지만 대부분 기존에 심혈관계 위험 인자가 있었다. 이러한 이상반응 중 대부분은 성행위 중 또는 직후에 발생한 것으로 보고되었고, 일부는 성 행위 없이, 이 약 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었다. 다른 이상반응들로는 이 약 사용 후 성행위 후 수시간지 수일 후에 발생한 것으로 보고되었다. 이러한 이상반응들중 이 약, 성행위, 환자의 기존 심혈관계 질환과 직접적으로 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소들과 관련이 있는지 또는 다른 원인에서 발생하였는지 여부는 확립할 수 없었다(1. 경고 항 참조).
○ 전신－두드러기, 스비트－근손－수종, 피부 발진, 피부염을 포함한 피부 이상반응－편두통, 편두통 및 발작의 증상, 일과성전제기약성실증
○ 안과－시야 증진, 망막 혈관질환, 망막 박리, 망막색시력 상실을 포함한 시각 감소의 원인이 되는 비동맥전방혈형성사신증증 (Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [NAION])이 이 약을 포함한 phosphodiesterase type 5 (PDE5) 저해제의 사용과 시기적으로 관련하여 시판 후 드물게 보고되었다. 이러한 환자들은 모두는 아니지만 대부분이 기존에 다음을 포함한(반드시 이에 한정되지는 않음) NAION의 발현에 대한 해부학적 위험인자 또는 혈관 위험 인자를 가지고 있었다：낮은 유두혈를 비율(low cup/ disc ratio, crowded disc),

50세 이상, 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 고지혈증, 흡연. 이러한 이상반응 발생이 PDE5 저해제 사용 또는 환자의 기존 혈관 위험 인자 또는 해부학적 결함 또는 이러한 인자들의 복합적 요소 또는 기저 인자와 직접적으로 관련이 있는지 여부를 확인하는 것은 불가능하다. (5. 일반적 주의 항 참조)
○ 청각－시판 후 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용과 시기적으로 연관성이 있는 것으로 갑작스러운 청각 상실 또는 감소의 증상을 보고되었다. 일부 사례에서, 청각 이상반응이 중요한 역할을 할 수 있는 의학적 원인이 될 기타 인자들이 보고되었다. 많은 사례에서, 의학적 추적관찰 결과는 제한적이어서, 어떻게 보았든 임상반응이 이 약의 사용과 직접적으로 관련이 있는지, 환자의 청각 상성에 대한 기저 위험 인자와의 관련이 있는지, 이러한 인자들과 복합적 요소에 의한 것인지, 다른 인자에 의한 것인지 여부는 확립할 수 없다. (5. 일반적 주의 항 참조)
○ 비노성상기계－지속발기증(11. 경고 항 참조)
○ 면역계－혈관부종 - 일부 환자는 이 약 1일 1회 용법도 이상과 일차성 동서맥(Primarily sinus bradycardia)이 위약군보다 약간 늦게 발전되었다. 대부분의 심박도 이상은 이상반응과 무관하였다. 4) 국내 시판 후 조사결과
○ 타다라필 5mg 단일제의 시판 후 조사결과
○ 국내에서 제3상에서 4년 동안 613명의 발기부전 환자들 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사건 발생률은 약과의 인과관계에 상관이없이 4.73%(29명/613명), 372건이 나타났으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.75%(23명/613명, 31건)이었다.
○ 약물유해반응은 두통：1.4%(7명/613명)[72], 근육통 0.82%(5명/613명)[52], 홍조 0.65%(4명/613명)[32], 안면홍조 0.49%(3명/613명)[3], 가려움, 비총열 각 0.33%(2명/613명)[22], 이 상감각, 시각장애, 심계항진, 소화장애, 연부부종 각 0.16%(1명/613명)[11]건으로 조사되었다.
○ 중대한 약물유해반응은 없었다.
○ 예상하지 못한 약물유해반응은 시각장애 0.16%(1명/613명)[12]건으로 보고되었다.
○ 타다라필 10mg, 20mg 단일제의 시판 후 조사결과
○ 국내에서 제3상에서 6년 동안 10,500명의 환자들 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사건 발생율은 약과의 인과관계에 상관이없이 3.94%(414명/10,500명, 517건)로 나타났으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.47% (364명/10,500명, 461건)이었다.
○ 약물유해반응은 두통, 안면홍조가 각 1.30%(136명/10,500명, 1362건) 가장 많았으며, 소화장애 0.33% (35명/10,500명, 352건), 근육통 0.19% (20명/10,500명, 21건), 비총열 0.12%(13명/10,500명, 132건), 어지럼증 0.11% (12명/10,500명, 122건), 배통 0.07% (7명/10,500명, 72건), 지각장애 0.06%(6명/10,500명, 62건), 알레르기소설소증 각 0.06%(명/10,500명, 62건), 빈맥 0.05% (5명/10,500명, 52건), 심계항진 0.04%(4명/10,500명, 42건), 눈총열 및 엑스퍼테트 (SGPT) 증가 각 0.04% (4명/10,500명, 42건), 가슴압박감, 구토, 구역, 알칼리인산배설(요소증), 피로 각 0.03%(3명/10,500명, 32건), 두각적, 오도통증, 콧물증증, 구내지주, 가슴쓰림, 위장관질환, 졸음, 폐혈구색소침착, 혈소판감소증, 발한, 수면장애, 혈색소감소 각 0.02% (2명/10,500명, 22건), 눈통증 0.01%(1명/10,500명, 22건), 흉통, 관절통, 괴사괴상, 눈출혈, 눈꺼풀 부기, 결막출혈, 눈꺼풀염, 복부경련, 발리부전증, 심장장애, 배탈상각과/또는 통증, 혼란, 가려움, 음양장애, 홍조, 다염증, 심근경색증, 구립염, 비출혈, 고혈압, 크라이비나 혈증 증가, 팔팔증, 구역증, 무력증, 알레르기반응, 알부민부, 폐, 엑스제무트(SGOT) 증가, 알칼리소증 각 0.01% (1명/10,500명, 12건)의 순으로 조사되었다.
○ 중대한 약물유해반응은 안면홍조 0.02%(2명/10,500명, 22건)이었다.
○ 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.31%(33명/10,500명, 372건)으로, 혈액요소질소증 각 0.06%(6명/10,500명, 62건), 알칼리인산 분해요소증 각 0.03% (3명/10,500명, 32건), 두각적, 복통부수증가, 불만, 오도통증, 콧물증, 혈색소침착, 혈소판감소증 각 0.02%(2명/10,500명, 22건), 괴사괴상, 결막출혈, 눈꺼풀염, 눈꺼풀염, 다염증, 팔팔상, 배탈상각기각관통증, 심장장애, 위, 음양장애, 괴사괴상, 크라이비나 혈증 증가, 혈색소증, 혼란이 각 0.01%(1명/10,500명, 12건)으로 조사되었다. 5) 국내 제3상적 부작용 보고 결과, 부작용이 보고된 다른 약물들에서 발생한 부작용과 비교하여 통계적으로 유의하게 발생한 유해사건 중 예상하지 못한 유해사건은 다음과 같이 나타났다. 다만, 이 약과의 인과관계는 확인되지 않았다.
○ 효모감염 (medicine ineffective)
○ 전신：오히려 근골격계：골통증증

5. 일반적 주의 - 1) 환자의 또(한쪽 또는 양쪽 눈)에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 phosphodiesterase type 5(PDE5) 저해제의 사용을 중단할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시각 결막의 원인이 될 수 있는, 드물게 나타나는 질병인 비동맥전방혈형성사신증증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제 투여 후와 잠재적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥전방혈형성사신증증의 연간 발생율은 504 이상의 남성에서 100,000명당 2.5~11.8 건이다. PDE5 저해제 계열 약물의 최근 사용과 비동맥전방혈형성사신증증 급성 발현과의 연관성을 평가하는 관찰연구가 있고, PDE5 저해제 투여 후 반감기의 5배 이내에서 비동맥전방혈형성사신증의 위험이 약 2배 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 정보로부터 이러한 유해사건과 PDE5 저해제의 투여 또는 다른 인자들과 직접적인 연관이 있는지 여부는 밝혀지지 않았다. 의사는 이 약의 비동맥전방혈형성사신증증 위험 인자에는 환자들에서 PDE5 저해제 투여에 의해 유해한 영향을 받을 수 있는지 여부를 고려해야 한다. 이미 비동맥전방혈형성사신증증을 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥전방혈형성사신증증 재발의 위험이 더 높다. 따라서, 다른 환자들에서 이 약을 포함한 PDE5 저해제를 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며, 기타되는 유해성이 위험을 상회하는 경우에만 투여해야 한다(4. 이상반응 항 참조). 2) 이 약은 출혈성 또는 활동성 소화성궤양 환자에서 투여한 경험이 없다. 비록 이 약이 건강한 자원자에서는 출혈성증을 증가시키지 않는 것으로 나타났지만, 출혈성 또는 활동성 소화성궤양 환자에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중히 투여한다. 3) 이 약과 알코올은 모두 경증의 혈관 확장작용이 있으므로 병용투여시 혈압 강하작용이 중증될 수 있다. 의사는 많은 양의 알코올과 이 약의 병용투여에 신박수 주의, 혈압 감소, 어지럼증, 두통 등 기혈압 증후 및 증상(이 나날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다.)4 갑작스런 청각장애 또는 나쁜(이명과 현기증)이 동반될 수 있다)이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지하 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적의 주의를 기울여야 한다(이상반응 항 참조)
○이상반응 및 ‘시판 후 조사’ 참조]
○ 타다라필 5mg 1일 1회 용법은 2년 6개월 이상의 임상사용경험을 얻었다(타다라필 5mg 단일제 포함).

6. 상호작용 - 아래에서 보는 바와 같이, 타다라필 10mg 및/또는 20mg에 대하여 많은 상호작용 연구가 실시되었다. 타다라필 10mg 용법만을 사용한 상호작용 연구들에서는 고용량 투여시 임상적으로 유의한 상호작용이 나타나지 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 1) 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용
○ 타다라필은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. CYP3A4A의 선택적인 저해제인 케토코나졸 (1mg 20mg)은 타다라필 단독 투여시의 AUC, Cmax 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 2배, Cmax를 15% 증가시켰고, 케토코나졸 (1일 400mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 4배, Cmax를 22% 증가시켰다.
○ CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6을 저해하는 protease inhibitor인 ritonavir(1 일 2회 200mg)에서는 Cmax와 변화없이 타다라필(20mg)의 AUC를 2배 증가시켰다.
○ 특이적인 상호작용이 연구되지는 않았지만, saquinavir 등의 다른 protease inhibitors, 그리고 erythromycin, clarithromycin, itraconazole 및 grapefruit juice와 같은 다른 CYP3A4 inhibitors는 타다라필의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로 주의하여 병용여 되어야 한다. 그 결과로서 4배에 달하는 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있다.
○ CYP3A4 유도물질인 리파라민(rilpamycin)은, 타다라필 단독투여시(10mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 AUC를 88% 감소시켰다. 이는 타다라필의 효능을 감소시킬 수 있지만, 그 감소 정도는 알려져 있지 않다. 페노바르비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin) 및 카르바마제핀(carbamazepine)과 같이 다른 CYP3A4 유도물질과의 병용 투여 역시 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음을 예상할 수 있다.
○ 타다라필의 분포 (disposition)에 대한 수송자(transporters)의 역할(예를 들면 p-glycoprotein)은 알려져 있지 않다. 따라서, 수송자(transporters)의 저해에 의한 약동학적 작용 가능성도 있다.
○ 이 약과 제산제(수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 병용투여시 이 약의 노출(AUC)에는 변화 없이 이 약의 흡수율이 명백히 감소되었다.
2) 다른 약물들에 대한 타다라필의 작용
○ 임상시험에서, 타다라필(5mg, 10mg과 20mg)은 질산염(nitrate)의 혈압강하 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 결과, 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약의 투여가 금기이다[1. 경고 항 및 6. 상호작용 항 참조].
○ 타다라필은 발기부전 치료제인 질산염 제제에 비해, 150명의 환자가 타다라필을 매일 20mg씩 7일 동안 투여하고 0.4mg nitroglycerin 용액을 다양한 시간대에 투여하였을 때, 이러한 상호작용은 24시간 이상 지속되었고 타다라필을 마지막으로 투여한 후 48시간지 지났을 때 이 이상 나타내지 않았다. 따라서, 이 약을 투여(타다라필 2.5mg-20mg)한 환자가 타다라필을 투여할 때는 상성에 대하여 질산염의 투여가 의학적적으로 반드시 필요한 경우에는 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소한 48시간지 지난 후에야 질산염의 투여를 재차려야 할 수 있다. 그러한 상호작용이 질산염을 투여할 때는 적절한 혈액 역학적 모니터링(haemodynamic monitoring)과 함께 의사의 심박한 감독이 수반되어야 한다.
○ 타다라필은 CYP450 isoforms에 의하여 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 임상적으로 유의하게 저해하거나 증가시키지 않는 것으로 예상되지 않는다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 및 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isoforms를 저해하지도 유도하지 않는다는 것이 확인되었다.
○ 타다라필(10mg, 20mg)은 S-와피린 또는 R-와피린(CYP3A9 기질)에 대한 노출(AUC)에 있어서 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 타다라필은 와피린(warfarin)에 의해 유도된 프로트롬빈 시간(prothrombin time)의 변화에도 유의성을 미치지 않았다.
○ 타다라필(10mg, 20mg)은 아세틸살리실산(acetyl salicylic acid)에 의한 출혈 시간을 증가시키지 않았다.
○ 임상 약리학 시험에서 타다라필이 항고혈압제와 혈압을 증가시킬 가능성이 있다고 조사되었다. 칼슘통로차단제(amlodipine), 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제(enalapril), 베타-아드레날린성 수용체 차단제(metoprolol)과 같이 다른 약제(bendrofluzazide), 안지오텐신 II 수용체 차단제(다양한 형태 및 용량, 단독 또는 복합하여 이소제(thiazides), 칼슘통로차단제, 베타-차단제, 및/또는 알파-1차단제(여기서 병용)를 포함하여, 주요 항고혈압제라고 언급되었다. 타다라필(20mg 용량)이 칼슘통로 차단제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 amlodipine에 대한 환기투를 제외한 10mg)은 이 계열의 이러한 약물들도 임상적으로 유의한 상호작용을 일으키지 않았다.
○ 다른 임상시험 시험에서 타다라필 20mg을 항고혈압 치료제 4종류까지와 함께 병용투여하여 나타났다. 여러 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 관련하여, 혈압조절이 잘 되지 않는 환자에서는, 비록 이러한 혈압감소시 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련이 있지는 않았지만 그 감소가 더 컸다. 혈압조절이 잘 되고 있는 환자에서는 혈압감소가 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것이 비슷하였다.
○ 항고혈압제와 약제(antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20mg은 건강한 사람에서 나타나는 것과 유사하게, 이것은(일반화되지는 않)에 비해, 상대적으로 중요하지 않으며 오도 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다. 제 3상 임상시험 자료만 검토하고, 항고혈압 약제와 이 약과 병용한 환자에서 항고혈압 약제 없이 이 약을 복용한 환자군 간에 이상반응에는 차이가 없었다. 그러나, 혈압 강하제와 함께 병용하는 경우 혈압의 감소 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 해야 한다.
○ 알파(1)-아드레날린 수용체 receptor blocker인 독사조신(1일 4mg 또는 8mg)과 타다라필(5mg 1일 1회용법 또는 20mg 1회용법)을 병용한 환자에서 독사조신의 혈압강하 효과가 유의한 정도로 증가되었다. 이 효과는 투여 후 12 시간까지 여전히 나타나므로 기절을 포함한 증상이 나타날 수 있다. 따라서, 타다라필과 독사조신과의 병용은 권장되지 않는다.
○ 현성된 인원의 건강한 자원자 대조으로 한 상호작용 연구에서, 타다라필(10mg, 20mg)과 알리조신(alizosin)은 선택적인 알파(1A)-adrenergic receptor 차단제인 탈토신(tamsulosin)의 병용투여시 임상적으로 유의한 혈압감소가 보고되지 않았다. 그러나, 알파 차단제로 치료 받고 있는 환자 및 특히 고혈압의 경우는 타다라필 사용시 주의 기울여야 한다. 치료는 최소용량으로 시작해서 점진적으로 조절되어야 한다.
○ 알코올 농도(평균 최대 혈중 농도 0.08%)가 타다라필(10mg 또는 20mg)의 병용 투여에 의해 영향 받지 않았다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 2시간째에 알코올 농도의 변화가 나타나지 않았다. 알코올은 그 흡수과를 최대화 하기위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올을 투여 후 2시간째에 음식을 주지 않도록(보크지 약 180mg)에 의하여 유도되는 평균 혈알코올 농도를 증가시키지 않았지만, 일부 환자에서는 서취성 현기증과 기립성 불안정성이 관찰되었다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압(10mmHg)이 현기증은 알코올 단독으로 투여하였을 때와 유사한 빈도로 나타났다. 안기반응을 더한 알코올의 작용은 타다라필(10mg)에 의해서 증가되었다.
○ 타다라필은 ethinylestradiol의 경구 생체이용률(bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났다. 임상적인 중요성은 불확실하지만 terbutaline의 경구 투여시 유사한 증가가 예상될 수 있다.
○ 임상 약리학 연구에서 타다라필 10mg을 테오필린(theophylline)a non-selective phosphodiesterase inhibitor)과 함께 투여했을 때 약동학적 상호작용이 없었다. 유일한 약력학적 작용은 약간의 삼복부(3.5 bpm) 증가였다. 동 연구에서 이 작용은 중요하지 않고 임상적인 유익성도 없었지만, 이러한 약물들을 병용 투여할 경우에는 이러한 작용을 고려하여야 한다.
○ 항당뇨병 약제들의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았다.

7. 임부・수유부 및 소아에 대한 주의 - 1) 이 약은 임신, 산생아 및 소아에게 사용할 수 없다. 2) 랫츠를 대상으로 한 동물시험에서 타다라필 및/또는 그 대사체는 태반을 통과하였고 혈청중증증증에 비해 약 2.4 배 높은 농도로 모유로 분비되었다. 임신 여성에서 타다라필의 사용에 대하여 태국적 배독성 3) 1,000mg/kg/일까지 투여한 랫트나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배자독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(fetotoxicity)의 증가가 없었다.

8. 운전 및 기계 사용중에 대한 영향 - 이 약이 운전 및/또는 기계 사용중에 미치는 영향은 전혀 없거나 무시해도 좋을 것으로 예상 된다. 이러한 잠재적인 영향을 평가하기 위한 특이적인 연구가 실시되었다. 임상시험 결과 위약과 타다라필 시험군에서 어지럼증(dizziness)의 발현 빈도가 유사하지만, 환자는 운전이나 기계 조작 전에 본인이 약에 어떻게 반응하게 될지 인식하고 있어야 한다.

9. 피험투여시의 처치 - 1) 건강한 피험자들에게 최고 500mg까지의 용량을 1회 투여한 적이 없고, 환자들에게 최고 100mg까지의 1회용 투여를 여러 번 투여한 적이 없다. 이상반응은 저용량에서 발견된 것과 유사하다. 2) 과량투여의 경우에는 필요시 표준 보충요법 (standard supportive measures)을 실시한다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항 - 1) 아이들의 눈에 띄지 않고, 손이 닿지 않는 곳에 보관할 수 있다. 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되므로 품질 유지면에서 비합법적이 으므로 원래 포장 상태로 보관할 것.

11. 기타 - 1) 약력학적 특성：타다라필은 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)-특이적인 phosphodiesterase type 5(PDE5)에 대하여 선택적, 가역적 저해제이다. 성적 자극(sexual stimulation)이 cGMP으로 질산소화물(nitric oxide