

오래가는 발가부진 치료제

시알정 20mg

(타다라필)

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중
주성분 : 타다라필 (P-).....20mg
동률유해반응 : 유당수화물 (S, 유류), 스테아르산마그네슘 (S, 우지)
【성 상】 노란색 리본모양의 필름코팅정제

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

【용법・용량】 경구 투여용 ○ 성인 남성에서의 사용 : 이 약의 권장 용량은 10mg이며, 예상되는 성 행위 전에 석사에 상관없이 복용한다. 타다라필 (tadalafil) 10mg이 충분한 효과를 나타내지 않는 환자들에게는 20mg을 시도하여도 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) 약역학적 특성 항 참조] ○ 고령 남성에서의 사용 : 고령 환자에서 용량 조절 (dosage adjustments)을 필요로 하지 않는다. ○ 신기능 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 석사에 상관없이 복용한다. 중증 간기능부전 환자(Child–Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적임으로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 이익/위험(benefit/risk)을 평가하여야 한다. 간 장애 (hepatic impairment) 환자들에게 10mg보다 고용량을 투여한 자료가 없다. [3. 다량 환자에는 신중하 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, 발가 부진을 진단하고 잠재적으로 근원적인 원인을 축적하기 위하여 의학 병력(medical history)과 신체검사(physical examination)를 실시하여야 한다. 2) 성 행위로 수반되는 신장애에 대한 위험성이 있기 때문에, 발가 부진에 대한 치료를 시작하기 전에, 의사는 환자의 심혈관 상태를 고려하여야 한다. 성행위를 시작한 후 심혈관계 질환과 관련된 증상을 경험한 환자는 더 이상의 성행위를 삼가고, 이를 의사와게 알려야 한다. 3) 이 계열의 약물에서 44인 이상의 지속된 발가 및 지속발기증(6시간 이상의 통증을 수반한 발가)이 드물게 보고되었다. 44인간 이상 발가/지속된 증상 즉시 의사의 도움(medical assistance)을 구하여 도움을 줄 것을 수반한 환자에게 알려주어야 하며, 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경의 손상 및 발기부전의 영구성상을 초래할 수 있다. 4) 이 약을 투여하기 전이나 투여하는 동안 및 투여한 후 모든 형태의 질서없는 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 이만나이트리트, 질산이소노트릭스)를 복용하는 경우 혈압강하 작용이 증가되어 과도하게 혈압이 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자가 질서없는 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않았는지 충분히 확인하여야 하며, 이 약 투여 중 및 투여 후 질서없는 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않도록 주의한다. 5) 심근경색, 급성 심근경색, 불안정한 협심증(unstable angina pectoris), 심실 부정맥(ventricular arrhythmia), 뇌졸중, 및 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attacks), 흉통, 심계항진, 빈맥을 포함한 중대한 심혈관계 및 심혈관계 유해사건(cardiovascular events)가 이 약의 임상연구 및/또는 시판 후 조사 중에 발생하였다. 또한 임상시험에서 고혈압과 저혈압(체위성 저혈압 포함)도 드물게 나타났다. 이러한 유해사건들이 나타난 환자들의 대부분은 이미전부 심혈관적 위험인자들을(pre-existing cardiovascular risk factors)을 가지고 있었다. 그러나, 이러한 유해사건들이 심혈관계 위험인자들 또는 이 약 또는 성 행위 또는 이러한 인자들의 조합 또는 다른 인자 등과 직접적인 연관이 있는지는 분명히 밝혀지지 않았다. 6) 타다라필은 6~12개월간 매일 25mg/kg/일 (20mg/일)다회 용법을 투여한 인체에서 관찰된 노출보다 최소한 3배를 넘는 노출(범위 3.7~18.6)을 가지고 이 고시상의 용량으로 개에 투여했을 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, 본 약품 10mg을 6개월 간 매일 복용하기 시작하여, 20mg을 3주와 6개월 또는 9개월간 매일 복용한 남성들에게서 37시간 임상연구들이 실시되었다. 이 중 2 개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 양성제 타당성은 없어 보이는 저지 소자와 농도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 특성들의 변화는 관찰되지 않았다(11. 1) 약역학적 특성 항 참조. 7) 적시성 발기부전(early ejaculation)에 : 대용량 협착증 및 특발성 비후성 대동맥관 하부 협착증이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 적용에 민감할 수 있다.

2. **다량 환자에는 투여하지 말 것 - 1)** 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약의 투여가 금기이다[1. 경고 항 및 6. 상호작용항 참조]. 임상시험에서 타다라필(tadalafil)은 질산염(nitrate)의 저혈압 효과를 증가시키는 것으로 나타났다. 타다라필은 혈관확장 성질을 가지므로, 일시적으로 혈압을 약간 감소시킨다[11. 1) 약역학적 특성 항 참조] 그 결과 질산염의 혈압강하 작용을 증가시킨다. 이것은 질산산화물(nitric oxide)/cGMP 경로를 통한 혈관확장과 타다라필의 복합 효과의 결과로 판단된다. 2) 이 약을 포함한 발가 부진 치료제는 약물을 투여하는 약물을 투여하는 동안 및 투여한 후 심장 질환(cardiac disease)이 있는 남성에게 사용해서는 안 된다. 의사는 이전부터 심혈관계 질환이 있는 환자에서 성 행위로 인한 잠재적인 심장 위험(cardiac risk)을 고려하여야 한다. 3) 심혈관계 질환이 있는 다량의 환자군은 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) 부맥(arrythmias), 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 망막질환을 있는 사람 시력에 포함되지 않았으므로 이 약의 사용이 권장되지 않는다. 5) 이 약은 타다라필에 이미 이 약의 성분에 과민증(hypersensitivity)이 있는 환자에게 투여하면 안 된다. 6) 이 약과 다른 발가부진 치료 요법의 병용에 대한 안전성과 효용성이 연구되지 않았으므로 다른 발가부진 치료와의 병용 사용은 권장되지 않는다. 7) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose–galactose malabsorption) 등의 유전적인 결핍이 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 8) 이 약의 PDE5 저해제 특성 여부와 관계없이 비특이적항혈소상신경증(Non-artenitic antier ischemic opioid neuropath, NAION)으로 인해 환자는 눈의 시력이 손실된 환자에게는 이 약을 투여하면 안 된다.

3. **다량 환자에는 신중하 투여할 것 - 1)** 음경이 해부학적으로 기형인 환자(강성항진(angulation), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 Peyronies disease) 또는 음경강직증의 소인이 될 조짐을 가진 환자(경성항진혈관발(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 이 약을 포함한 발가부진치료제를 신중하 투여하여야 한다. 2) 증가된 타다라필 노출(AUC)과 증진된 임상자료, 특히에 의한 클로미펜S 능력부족으로 이 약 1일 1회 용법은 심한 신장애를 지닌 환자에게는 권장되지 않는다. 3) 중증 간기능부전 환자(Child–Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적임으로 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 하며, 경증 내지 중증증의 간기능 장애 환자에서는 이 약의 용량을 10mg을 초과해서는 안 된다. 간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투약 용량에 대한 이용 가능한 자료 없으므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 한다. 4) 독사조신(doxazosin)과 같은 알파(1) 차단제(alpha(1) blockers)를 복용하는 환자(hepa blockers)의 병용은 권장되지 않는다. 5) 강력한 CYP3A4 저해제(ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin)를 복용하는 환자에게 이 약을 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)의 증가가 관찰되었으므로 주의하여야 한다(6. 상호작용 항 참조). 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제(ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin)를 병용하는 환자에서 이 약을 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)의 증가가 관찰되었으므로 주의하여야 한다(6. 상호작용 항 참조). 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 할 경우에는 이 약의 투여용량을 낮고 10mg을 초과하지 않도록 하며, 이 약 투여 후 72시간 내에 재투여해서는 안 된다. 6) 발가부진의 평가는 잠재적으로 내재한 원인(potential underlying cause) 결과과 적절한 치료받기에 뒤이은 적절한 치료받은 확신을 포함하여야 한다. 이 약이 비전경보전 근전전선적절출(radical non-nerve-sparing prostatectomy)을 받은 환자에서 효과적이지 않아가 알려져 있지 않다.

4. **이상반응 - 1)**임상 시험 경험 : 임상 시험은 다양한 조건에서 실시되었다. 이 효과의 PDE5 저해제 특성 여부와 관계없이 비특이적 항혈소상신경증(Non-artenitic antier ischemic opioid neuropath, NAION)으로 인해 환자는 눈의 시력이 손실된 환자에게는 이 약을 투여하면 안 된다. 임상시험에서 발발률과 직접 비교할 수 없고, 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수 있다. 타다라필은 전제적으로 실시한 임상 시험에서 9,000명 이상의 남성에게 투여되었다. 1일 1회 용법에 대한 이 약의 임상시험에서, 총 1434, 905, 1159명이 각각 최소 6개월, 1년, 2년동안 투여를 받았다. 필요 시 복용하는 용법에 대해서는, 1300명 및 1000명의 대상이 각각 6개월 및 1년 동안 투여를 받았다. ○ 발가부진에 대한 필요 시 복용법 - 12주동안 실시된 8건의 주요 위약 대조 임상 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 평균 연령은 59살이었다(22~88), 이 약 10 또는 20mg을 투여한 환자에서 이상반응으로 인한 중단율은 3.1% 인 반면, 위약군에서는 1.4%였다. 위약 대조 임상 시험에서 경증인 배에 따라 필요 시 복용하는 용법으로 이 약을 투여하였을 때, 다음의 이상 반응이 보고되었다(표 1).

이상반응	위약(N=476)	타다라필 5mg (N=151)	타다라필 10mg (N=1394)	타다라필 20mg (N=635)
두통	5%	11%	11%	15%
소화불량	1%	4%	8%	10%
요통	3%	3%	5%	6%
근육통	1%	1%	4%	3%
홍조	1%	2%	3%	3%
후속*	1%	2%	3%	3%
팔다리 통증	1%	1%	3%	3%

*홍조의 용어는 인면홍조 및 홍조를 포함.

○ 발가부진에 대한 1일 1회 용법 - 12 또는 24주 동안 실시된 3건의 위약 대조 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 평균 연령은 58살이었다(21–82세). 이 약을 투여받은 환자에서 이상반응으로 인한 중단율은 4.1%인 반면, 위약을 투여받은 환자에서는 2.8%이었다. 12주 동안 실시된 임상 시험들에서 다음의 이상반응들이 보고되었다(표 2 참고).

표 2: 발가부진에 대해 이 약을 1일 1회 용법으로 12주 동안 투여한 3건의 주요 위약 대조 제 3상 임상 시험에서(당뇨 환자에 대한 시험 포함) 이 약 1일 1회 (2.5 또는 5mg) 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약에 비해 약을 투여군에서 더 빈번하게 보고된 약물치료 관련 이상반응

이상반응	위약 (N=248)	타다라필 2.5mg (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%

다음 이상반응은 1건의 위약 대조 임상 시험에서 24주에 걸쳐 보고된 것이다(표 3 참고).

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

이상반응	위약 (N=94)	타다라필 2.5mg (N=96)	타다라필 5mg (N=97)
비인두염	5%	6%	6%
위염증	2%	3%	5%
요통	3%	5%	2%
상기도 감염	0%	3%	4%
소화불량	1%	4%	1%

○ 양성 전립선 비대증과 양성전립선비대증 및 발가부진을 동반한 환자에 대한 1일 1회 용법 - 12주 기간의, 32건의 위약-대조 제 3상 임상시험(이 중 22건은 양성전립선 비대증 환자, 나머지 1건은 양성전립선비대증 및 발가부진을 동반한 환자)에서, 이 약을 투여받은 환자의 평균 연령은 63세(44–93세)였고 이상반응으로 인한 중단율은 3.6%인 반면, 위약 투여 환자에서는 1.6%였다. 적어도 이 약을 투여받은 2명의 환자에 의해 보고된 치료중단을 유발한 이상반응으로는 두통, 상복부 통증, 근육통이다. 다음의 이상반응이 보고되었다(표 4 참고).

표4: 양성 전립선 비대증에서 1일 1회 용법의 이 약의 12주 치료 기간의, 32건의 위약-대조 임상 시험에서 1일 1회 용법의 5mg 치료 환자의 >1%에서 보고되고 위약 보다 높은 빈도로 나타난 약물치료 관련 이상반응 (2개의 양성 전립선 비대증 임상상과 1개의 양성 전립선 비대증 및 발가부진에 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 발가부진 및 양성 전립선 비대증 대조 임상시험에서 덜 빈번한 이상반응(1%)으로는 위속도 역류, 상복부 통증, 오심, 구토, 관통통, 근육안직(muscle spasm)이 있다. 요통 또는 근육통은 0 1부터 4까지 기재된 빈도로 보고되었다. 이 약의 임상학적 시험에서, 요통 또는 근육통은 일반적으로 투여 후 12–24시간 후에 발생하였고, 일반적으로 48시간 이내로 소실되었다. 이 약 투약과 관련된 오심/근육통은 확산 야무 하부 위, 둔부, 대퇴 또는 등허리 근육 불완전 특증을 나타내며, 흉부위(옆으로 누움)에 의해 악화되었다. 일반적으로, 증상은 경증 또는 중증증으로 보고되었고, 의학적 치료 없이도 소실되었다. 증상은 요통은 낮은 빈도로 보고되었다(오도 보고의 (5%), 의학적 치료 없이도 자발할 때, 이세트아미노네론 또는 비스테로이드 소염제에 일반적으로 효과적이지만, 치료를 요하는 환자에서 일부에서, 경도의 야무형(예, 코대인) 진통제까지 사용되었다. 전반적으로, 필요 시 용법으로 이 약을 투여한 오도 폐파하지 약 0.5%가 오음/근육통의 결과로 투약을 중단하였다. 1년간 공개 연장 시험에서, 오요과 근육통은 환자의 각각 5.5%와 1.3%에서 보고되었다. 염증, 근육 손상 또는 신손상에 대한 평가를 포함한 전진적 검사 결과, 의학적 평가와 의적 기증 평인의 증가는 없었다. 발가부진, 양성 전립선 비대증, 양성 전립선 비대증/발가부진에 대한 이 약의 1일 1회 용법에 발발률은 표 3, 4에 기술하였다. 이 약 1일 1회 사용에 대한 사용에, 요통과 근육통의 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중증증 이었고, 모든 증속증에서 중단율은 1%였다. 이 약을 투여한 모든 시험들에서 색각 이상에 대한 빈도는 0.1%였다(환자의 0.1%). 다음은 1일 1회 용법 또는 필요 시 용법으로 복용한 이 약의 임상 시험에서 보고된 추가적인, 덜 빈번한 이상반응(2%)을 나타낸 것이다. 이러한 이상반응들이 이 약의 인과적 관련성은 확실하지 않다. 이 목록에서 제외된 것은 경미하고, 임상시험 관련 가능성이 없으며 정적하지 않아서 의미가 없는 사례들이다. ○ 전신 : 근육, 연부조직, 통증 ○ 심혈관계 : 심실성 흉통, 저혈압, 심근경색, 기립성 저혈압, 심계항진, 심신, 빈맥 ○ 소화기 : 간기능 검사 수치 비정상, 구강건조, 연하곤란, 식도역, 위염, GGTTP 증가, 복운 변, 위산, 상복부 통증, 구토, 위속도 역류, 소화성 출혈, 적장출혈 ○ 근골격계 : 관절통, 근육통 ○ 신경계 : 어지러움, 감각저하, 불면증, 이상간각, 졸음, 현기증 ○ 신장 및 비뇨기 : 신장애 ○ 호흡기 : 호흡곤란, 비충혈, 인두염 ○ 피부 : 가려움, 발진, 발한 ○ 안 : 시야 흐림, 색각이상, 결막염(염막 출혈 포함), 눈 통증, 눈물 증가, 눈꺼풀 통증 ○ 청각 : 갑작스러운 청력 감소 또는 상실, 이명 ○ 비뇨생식기계 : 발기 증가, 자발적 음경 발기 2) 해사 시판 사용 경험 - 다음 이상반응들은 이 약의 승인 후 사용 기간 중 확인되었다. 이러한 반응들은 목록적 크기의 모의분포로부터 일반적으로 보고되었으며, 항상 사용 노출률의 상대적 관련성을 확립하였다. 이들의 빈도를 신중히도 평가할 수 있는 것은 아니다. 이러한 이상반응들은 경증, 고 빈도, 명백한 다른 원인이 없음 또는 이들 인자들의 복합적 요소로 인해 발생되었다 심혈관계 및 비혈관계 - 이 약의 사용과 임상적으로 관련이 있는 것으로는 심근경색, 심장 돌연사, 뇌졸중, 흉통, 심계항진, 심실 부정맥 및 빈맥을 포함한 중대한 심혈관계 이상반응이 시판 후 보고되었다. 이들 환자들은 모두는 아니지만 대부분 기저에 심혈관계 위험 인자가 있었다. 이러한 이상반응 중 대부분은 성행위 중 또는 직후에 발생한 것으로 보고되었고, 일부는 성 행위이며, 이 약 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었다. 다른 이상반응들은 이 약 사용 및 성행위 후 수시간 내지 수일 후에 발생한 것으로 보고되었다. 이러한 이상반응들이 이 약, 성행위, 환자지 기저에 심혈관계 질환과 직접적으로 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소들과 관련이 있는지 또는 다른 인자들과 관련이 있는지 여부는 확립할 수 없다(1. 경고 항 참조). ○ 전신 : 두드러기, 스티븐스-존슨 증후군, 표피 박리상 피부부전을 포함한 광범 피부 반응 ○ 신경계 : 편두통, 발작 및 발작의 재발, 일과성전제기(악성실성) ○ 안 : 시야 결손, 망막 정맥 폐색, 망막 동맥 폐색, 영구적 시력 상실을 포함한 시력 감소의 원인이 되는 비특이적항혈소상신경증 (Non-artenitic antier ischemic opioid neuropathy [NAION])이 이 약을 포함한 phosphodiesterase type 5 (PDE5) 저해제의 사용과 시각적으로 연관되어 시판 후 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 모두는 아니지만 대부분이 기존에 PDE5를 포함했던 시야에 한정되지는 않음) NAION의 발현된 다른 해부학적 위험인자 또는 혈관 위험 인자를 가지고 있었다: 낮은 유당혈을 비음(low cup/ disc ratio, crowded disc),

50세 이상, 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 고지혈증, 흡연. 이러한 이상반응 발생에 PDE5 저해제 사용 또는 환자의 기저 질환 관련 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 시각적으로 연관성이 있는 것으로 갑작스러운 청각 상실 또는 갑소의 증세가 보고되었다. 일부 증례에서, 청각 이상반응에 중요한 역할을 할 수 있는 의학적 상태 및 기타 인자들이 보고되었다. 많은 증례에서, 의학적 추적관찰 정보는 제한적이었다. 이렇게 보고된 이상반응이 이 약의 사용과 직접적으로 관련이 있는지, 환자의 청각장애에 대한 기존 위험 인자와 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소에 의한 것인지, 다른 인자에 의한 것인지 여부는 확립할 수 없다 (5. 일반적 주의 항 참조) ○ 비노생식기계 - 지속발기증(1. 경고 항 참조) ○ 연경계 - 혈관부전증 3) 이 약 1일 1회 투여한 성전도 이상과 일과성 심박역(Primarily sinus bradycardia)이 위약군보다 약간 높게 발현되었다. 대부분의 성전도 이상은 이상반응과 무관하였다. 4) 국내 시판 후 조사결과 ○ 타다라필 5mg 단일제의 시판 후 조사결과 ○ 국내에서 제1상사를 위하여 4년 동안 613건의 발가부진 환자들을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 4.73% (29명/613명, 37건)로 나타났다. 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 있는 약물유해반응 발현율은 3.75% (23명/613명, 31건) 이었다. ○ 약물유해반응은 두통 1.14% (7명/613명) [72], 근육통 0.82% (5명/613명) [52], 홍조 0.65% (4명/613명) [42], 인면홍조 0.49% (3명/613명) [32], 관통통 0.23% (2명/613명) [22], 이상간각, 시각장애, 심계항진, 소화불량, 연면부종 각 0.16% (1명/613명) [1건]으로 조사되었다. ○ 중대한 약물유해반응은 없었다. ○ 예상치 못한 약물유해반응은 0.16% (1명/613명) [1건]으로 보고되었다. ○ 타다라필 10mg, 20mg 단일제의 시판 후 조사결과 ○ 국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 10,500명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 3.94%(414명/10,500명, 517건)로 나타났다. 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.47% (364명/10,500명, 461건) 이었다. ○ 약물유해반응은 두통, 인면홍조 각각 1.30% (136명/10,500명, 1362건)로 가장 많았으며, 소화불량 0.33% (35명/10,500명, 352건), 근육통 0.19% (20명/10,500명, 21건), 비충혈 0.12% (13명/10,500명, 132건), 어지러움 0.11% (12명/10,500명, 122), 배통 0.07% (7명/10,500명, 72), 지속발기증 0.06%(6명/10,500명, 62), 혈액요소질소증 각 0.06%(6명/10,500명, 62), 빈맥 0.05% (5명/10,500명, 52), 심계항진 0.04%(4명/10,500명, 42), 관통통 및 에스지피티 (SGPT) 증가 각 0.04% (4명/10,500명, 42), 가슴압박, 구토, 구각, 알라리산신초혈액 이상증, 피로 각 0.03% (3명/10,500명, 32), 목경직, 오도통증, 공방통증, 구강건조, 가슴쓰림, 위장관불량, 졸음, 복혈구수증가, 혈소판기능이상, 불만, 수면장애, 혈색소 감소 각 0.02% (2명/10,500명, 22), 눈증상 0.01%(1명/10,500명, 22), 흉통, 관통통, 협착증, 다뇨증, 관통통, 기침, 결막염증, 눈물라증, 복부부종, 발기부전증가, 사정장애, 비발생사건과 통증, 흉한, 가려움, 음경장애, 홍조, 다뇨증, 심근경색증, 가열혈, 비출혈, 코피름, 크레티니즘 혈중 증가, 팔작열, 무력증, 복부발열, 복통, 임페트기감염, 열당뇨병, 열, 에스지피티(SGOT)증가, 혈색소증가 각각 0.01% (1명/10,500명, 1건)의 순으로 조사되었다. ○ 중대한 약물유해반응은 인면홍조 0.02%(2명/10,500명, 22) 이었다. ○ 예상치 못한 약물유해반응 발현율은 0.31% (33명/10,500명, 37건)으로, 혈액요소질소증 0.06%(6명/10,500명, 62), 알칼리리산 분해효소증 각 0.03% (3명/10,500명, 32), 목경직, 복혈구수증가, 불만, 오도통증, 공방통증, 혈색소 감소, 혈소판기능이상, 가슴가 0.02%(2명/10,500명, 22), 과다호흡, 결막염증, 눈물라증, 다뇨증, 팔작열, 비발생사건과 통증, 사정장애, 열, 음경장애, 코피름, 크레티니즘 혈중 증가, 혈색소증가, 흉한이 각 0.01%(1명/10,500명, 12건)으로 조사되었다. 5) 국내 자발적 부작용 보고 결과, 부작용이 보고된 다른 의약품에서 발생한 부작용과 비교하여 통계적으로 유의하게 발생한 유해사 5개 예시에서 못한 유해사에는 다량과 같이 나타났다. 이 약의 인과적인 인과관계는 확인되지 않았다. ○ 효과없음 (medicine ineffective) ○ 전신 : 오한 ○ 근골격계 : 골격근통

5. **일반적 주의 - 1)** 환자의 눈(한쪽 또는 양쪽 눈)에 갑작스런 시력 상실이 발생한 경우, 의사는 이 약을 포함한 phosphodiesterase type 5(PDE5) 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적의 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시각 결핍의 원인이 될 수 있는, 드물게 나타나는 절립된 비특정적항혈소상신경증(Non-artenitic antier ischemic opioid neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제의 투여와 잠재적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 발보된 증례에 따르면, 비특정적항혈소상신경증의 연간 발생율은 50세 이상환자에서 100,000명당 2.5–11.8 건이다. PDE5 저해제 계열 약물에서 최근 사용과 비특정적항혈소상신경증 급성 발현과의 관련 여부를 평가하는 관련 연구 결과, PDE5 저해제 투여 후 반갑기의 5배 이내에서 비특정적항혈소상신경증의 위험이 약 2배 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 정보로부터 이러한 유해사에게 PDE5 저해제의 투여 또는 다른 인자들과 직접적인 연관성이 있는지는 밝혀지지 않았다. 의사는 기존의 비특정적항혈소상신경증 위험 인자가 있는 환자에서 PDE5 저해제 투여에 의해 유해한 영향을 받을 수 있는지 여부를 고려해야 한다. 이미 비특정적항혈소상신경증을 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비특정적항혈소상신경증 재발의 위험이 더 높다. 따라서, 이런 환자들에서 이 약을 포함한 PDE5 저해제를 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며, 기대되는 유익성이 위험을 상회하는 경우에만 투여해야 한다(4. 이상반응 항 참조). 2) 다른 약물, 특히 항응고제 또는 항응고제 사용과 관련된 유익성 위험을 상회하는 경우에는 투여하지 않는다(4. 이상반응 항 참조). 3) 이 약은 출혈이 있는 또는 활동성 소화성궤관 환자에게 투여하면 안 된다. 심하게 이 약이 강한지 지혈작용에게는 출혈시간을 연장시키지 않는 것으로 나타났다지만, 출혈이상은 또는 활동성 소화성궤관 환자에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중하 투여한다. 3) 이 약과 알코올은 모두 경미한 혈관 확장작용이 있으므로 병용투여시 혈압 강하작용이 증폭될 수 있다. 의사는 알코올 및 알코올과 이 약의 병용투여 시 삼박수 증가, 혈압 감소, 어지러움, 두통 등 기립성 증후 및 증상이 나타나 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다. 4) 갑작스런 청력감퇴 또는 난청(이명과 현기증)이 동반될 수 있음이 발생한 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적 도움을 받을 것을 권고해야 한다(이상반응 항 참조) ○ 전신 : 오한 ○ 근골격계 : 골격근통 2년 6개월 이상의 임상시험경험을 얻은타다라필 5mg 단일제에 한함).

6. **상호작용** - 아래에서 보는 바와 같이, 타다라필 10mg 및/또는 20mg에 대하여 많은 상호작용 연구가 실시되었다. 타다라필 10mg 용량만을 사용한 상호작용 연구들은 고요압 투여시 임상적으로 유의한 상호작용이 나타날 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용 ○ 타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사된다. CYP3A4의 선택적인 저해제인 케토코나졸(19 및 200mg)은 타다라필 단독 투여시의 AUC, Cmax 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 2배, Cmax를 15% 증가시켰고, 케토코나졸(1 및 400mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 2배, Cmax를 22% 증가시켰다. ○ CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6을 저해하는 protease inhibitor ritonavir(1 및 240mg 투여)에서는 Cmax의 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 병용 투여되어야 한다. 그 결과로서 4형에 걸맞은 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있다. ○ CYP3A4 유도물질인 리람파진(rifampicin)은, 타다라필 단독투여시(10mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 것으로 예상될 수 있다. 타다라필의 분포 및/또는 타다라필 10mg 및/또는 20mg에 대하여 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)에서 수송자(transporters)의 역할(예를 들면 p-glycoprotein)은 알려져 있지 않다. 따라서, 수송자(transporters)의 저해제 의한 약물상호 작용 가능성도 있다. ○ 이 약과 제제(수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 병용투여시 이 약의 노출(AUC)에 대한 영향이 이 약의 흡수율에 명백하 감소되었다. 2) 다른 약제들과의 작용 ○ 임상시험에서, 타다라필(5mg, 10mg과 20mg)은 질산염(nitratcs)의 혈압강하 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제에서도 질산염 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약의 투여가 금기이다[11. 경고 항 및 6. 상호작용 항 참조]. 임상시험 결과에 따르면, 150명의 환자가 타다라필을 매일 20mg씩 7일 동안 투여하고 0.4mg nitroglycerin 성형약을 다양한 시간간격에 투여했을 때, 이러한 상호작용은 24시간 이상 지속되었고 타다라필을 마지막으로 투여한 후 48시간이 지났을 때 더 이상 나타나지 않았다. 따라서, 이 약을 투여(타다라필 2.5mg-20mg)한 환자자 생리적 위험을 받는 상황에 처하여 질산염의 투여가 의학적요로 반드시 필요한 경우에는 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소한 48시간이 지난 후에야 질산염의 투여를 고려할 수 있다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용할 때는 적절한 혈액 역학적 모니터링(haemodynamic monitoring)과 함께 의사의 세심한 감시가 수반되어야 한다. ○ 타다라필은 CYP450 isoforms에 의하여 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 임상적으로 유의하게 저해하거나 유도하도록 예상되지 않는다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 또는 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isoforms를 저해하거나 유도하지 않는다는 것이 확인되었다. ○ 타다라필(10mg, 20mg)은 S-와파린 또는 R-와파린(CYP2C9 기질)에 대한 노출(AUC)에 있어서 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 타다라필은 와파린(warfarin)에 의해 유도된 프로트롬빈 시간(prothrombin time)의 변화도 영향을 미치지 않았다. ○ 타다라필(10mg, 20mg)은 아세틸살리실산(acetyl salicylic acid)에 의한 혈소판 시간을 증가시키지 않았다. ○ 임상 약리학 시험에서 타다라필이 항고혈압제의 혈압강하 작용을 증가시킬 가능성에 대하여 조사하였다. 칼슘통로차단제(amlodipine), 빈탄오트산 전환효소(ACE) 저해제(enalapril), 베타-아드레날린 수용체 차단제(metoprolol), 치아전제 이노제(grapefruitluazide), 안지오텐신 II 수용체 차단제(리타린 형태 및 용량, 20mg)는 시판 후 조사에서 치료효과에 영향을 미치지 않았다. 칼슘통로차단제, 베타- 차단제 및/또는 알파-차단제(와의 병용)를 포함하여, 주요 항고혈압제에 이 포함되었다. 타다라필(20mg 용량)이 적용된 안지오텐신 II 수용제 차단제 및 amlodipine에 대한 연구결과를 제외한 10mg)은 이 계열의 어떠한 약물과도 임상적으로 유의한 상호작용이 없었다. ○ 다른 혈압강하 시험에서 타다라필 20mg을 항고혈압제와 함께 병용투여하여 연구하였다. 다른 항고혈압제 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 관련하여, 혈압조절이 잘 되지 않는 환자에서는, 비록 약간의 혈압상승과 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 그 감소가 컸다. 혈압조절을 잘 되고 있는 환자에서는 혈압상승이 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것과 비슷하였다. ○ 항고혈압 약제(antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20mg이 혈압 감소를 나타낼 수 있으며, 이것은(일부러진다는 제외, 아래 참조) 일반적으로 중요치 않으며 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다. 제 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제를 여러 가지 병용한 환자군과 항고혈압 약제 없이 이 약을 복용한 환자군에 이 이상반응에는 차이가 없었다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용하는 경우 혈압의 감소 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 해야 한다. ○ 알파(1)-adrenergic receptor blocker인 독사조신(1일 4mg 또는 8mg)과 타다라필(5mg 1일 1회용량 또는 20mg 2번투여)을 병용한 환자에서 독사조신의 혈압강하 효과가 유익한 정도로 손상/저하되었다. 이 효과의 투여 후 12 시간까지 여전히 나타났으며 기절을 포함한 증상이 나타났다. 따라서, 타다라필과 독사조신과의 병용은 권장되지 않는다. ○ 항응고 인원의 건강한 저혈자제를 대상으로 한 상호작용 연구에서, 타다라필(10mg, 20mg)과 알파조신(salfuzosin) 혹은 선택적인 알파(1A)-adrenergic receptor 차단제인 탐스솔린(tamsulosin)의 병용투여시 임상적으로 유의한 혈압변화가 보고되지 않았다. 그러나, 알파 차단제로 치료 받고 있는 환자에서 투여 고형성의 경우를 타다라필 사용 시 주의를 기울여야 한다. 치료는 최소용량으로 시작해서 점진적으로 조절되어야 한다. ○ 알코올을 농도(최대 혈중 농도 0.08%)가 타다라필(10mg 또는 20mg)의 병용 투여에 의해 영향 받지 않았다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 3시간경에 타다라필 농도의 변화가 나타나지 않았다. 알코올은 그 흡수속도를 최대화 하기위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올 투여 후 2시간경에 음식물 섭취 없음)으로 투여되었다. 타다라필(10mg)과 알코올을 함께 투여하는 경우 타다라필은 고요압의 알코올(0.7g/kg 또는 80kg나 40% 알코올을 보드기) 약 180ml)에 의하여 유도되는 평균 혈압감소를 증가시키지 않았지만, 일부 환자에서는 저혈성 현기증과 기립성 저혈압이 관찰되었다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압이 관찰되지 않았고 알코올을 단독으로 투여하였을 때와 유사한 빈도로 나타났다. 안식능에 대한 알코올의 작용은 타다라필(10mg)에 의하여 증가되지 않았다. ○ 타다라필은 ethinylestradiol의 경우 생체이용률(bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났다. 임상적인 중요성은 불확실하다. ○ 타다라필은 terbutaline의 경우 주로 유사한 증가가 예상될 수 있다. ○ 임상 약리학 연구에서 타다라필 1