매일 1회, BPH＋ED 복합제

오·남용우려의약품

구구탐스® 캡슐

(탐스로신염산염 0.4mg/타다라필 5mg)

전문의약품

의약품 분류번호	259 기타의 비뇨생식기관 및 항문용약

【원료약품의 분량】 이 약 1캡슐 중

탐스로신염산염(EP) ······ 0.4mg
타다라필(EP) ······ 5mg
첨가제(타르색소) : 황색5호, 적색3호

【성　상】 이 약은 노란색의 원형 필름코팅정과 연한 노란색의 장용서방과립이 든 상부 주황색, 하부 흰색의 경질 캡슐제이다.

【효능·효과】 양성 전립선 비대증과 발기부전 치료를 위해 탐스로신염산염과 타다라필의 병용투여를 대체하는 경우에 사용한다.

【용법·용량】 탐스로신염산염 0.4mg과 타다라필 5mg을 병용으로 복용하는 성인 남성 환자에서 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환하여, 식후에 1일 1회 투여 한다.
성행위 시간과 무관하게, 매일 거의 같은 시간에 경구 투여 한다.
이 약 투여의 적합성은 주기적으로 재평가되어야 한다. 이 약을 통째로 삼켜야 하며 부수거나 씹으면 안 된다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 이 약을 투여하고자 하는 경우, 발기부전 및 양성 전립선 비대증에 대한 적절한 의료 평가와 함께 잠재적이고 근원적인 원인 측정 및 적절한 치료법을 확인하고 경고, 금기 및 신중투여항 등을 고려하여야 한다.
2) 성 행위로 수반되는 심장에 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 의사에게 알려야 한다.
3) Phosphodiesterase type 5 (PDE5) 저해제 계열의 약물에서 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증(6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움(medical assistance)을 구하라고 환자에게 알려주어야 하며, 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경 조직의 손상 및 발기력의 영구상실을 초래할 수 있다.
4) 이 약을 투여하기 전이나 투여하는 동안 및 투여한 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아밀나이트레이트, 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 주의시킨다.
5) 심근경색, 급성 심정지, 불안정한 협심증(unstable angina pectoris), 심실 부정맥(ventricular arrhythmia), 뇌졸중, 및 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attacks), 흉통, 심계항진, 빈맥을 포함한 중대한 심혈관계 유해사례(cardiovascular events)가 타다라필의 임상연구 및/또는 시판 후 조사 중에 발생하였다. 또한 타다라필의 임상시험에서 고혈압과 저혈압(체위성 저혈압 포함)도 드물게 나타났다. 이러한 유해사례들이 나타난 환자들의 대부분은 이전부터 심혈관계 위험 인자들(pre-existing cardiovascular risk factors)을 가지고 있었다. 그러나, 이러한 유해사례들이 심혈관계 위험인자들 또는 타다라필 또는 성 행위 또는 이러한 인자들의 조합 또는 다른 인자 등과 직접적인 연관이 있는지는 분명히 밝혀지지 않았다.
6) 이 약은 알파차단제와 PDE5 저해제 병용시 증상성 저혈압 등 혈역학적 불안정을 나타낸 환자에서는 사용하지 않으며, 탐스로신 염산염과 타다라필을 안정적으로 함께 병용하던 환자에 투약한다. 이 약의 복용중 기립성 저혈압이 발생환 환자는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 혈압 관리를 하여야 한다. 양성전립선비대증과 발기부전의 치료는 저혈압의 우려가 없다는 의사의 진단하에 각 질환에 대한 재평가 및 상담을 통해서 적절한 치료제로 처방한다. 의사는 이후 이 환자에서 잠재적인 저혈압 위험을 고려하여야 한다.
7) 타다라필을 6~12개월간 매일 25mg/kg/일(20mg의 단회 용량을 투여한 인체에서 관찰된 노출보다 최소한 3배를 넘는 노출[범위 3.7~18.6] 결과 초래) 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 일부 개에서 정자형성(spermatogenesis)의 감소를 가져오는 정세관상피(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행(regression)이 있었다.
타다라필의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 본 약물 10mg을 6개월 간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월간 매일 복용한 남성들에서 3가지 임상연구들이 실시되었다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone) 의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았다[12. 1) 약력학적 특성항 참조].
8) 좌심실유출폐색(예 : 대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥판 하부 협착증)이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응(혈관부종 포함) 병력이 있는 환자
2) 중증 간장애 환자
3) 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자[1. 경고 및 6. 상호작용항 참조]
   · 임상시험에서 타다라필(tadalafil)은 질산염(nitrate)의 저혈압 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 타다라필은 혈관확장 성질을 가지므로, 일시적으로 혈압을 약간 감소시키며[12. 1) 약력학적 특성항 참조] 그 결과 질산염의 혈압저하 작용을 증가시킨다. 이것은 질소산화물(nitric oxide)/cGMP 경로에 대한 질산염과 타다라필의 복합 효과의 결과로 판단된다.
4) 성 행위가 권장되지 않는 심장 질환(cardiac disease)이 있는 남성
   · 이 약을 포함한 발기 부전(erectile dysfunction)을 치료하는 약물들은 성 행위가 권장되지 않는 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.
5) 심혈관계 질환이 있는 다음의 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 않는(uncontrolled) 부정맥(arrhythmias), 저혈압(<90/50mmHg), 또는 조절되지 않는 고혈압(>170/100mmHg) 환자
   - 기립저혈압 환자
   - 최근 6개월 이내에 뇌졸중(stroke)이 있었던 환자
6) 색소성 망막염을 포함하여 이미 알려진 유전적인 퇴행성 망막질환자
   · 임상 시험에 포함되지 않았으므로 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
7) 이 약과 다른 발기부전 치료 요법의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았으므로 다른 발기부전 치료제와의 병용 투여는 권장되지 않는다.
8) 이 약과 다른 알파1-차단제의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았으므로 병용 투여는 권장되지 않는다.
9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
10) 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자
11) 타다라필을 포함한 PDE5저해제와 GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)(예: 리오시구앗)를 병용 투여 하는 경우, GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)의 혈압강하효과를 증가 시킬 수 있으므로, 이 약과 GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)의 병용투여는 금기이다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 음경이 해부학적으로 기형인 환자(각형성(angulation), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 Peyronies disease) 또는 음경강직증의 소인이 될 조건을 가진 환자(겸상적혈구빈혈(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 이 약을 신중히 투여하여야 한다.
2) 증가된 타다라필 노출(AUC)과 제한적인 임상자료, 투석에 의한 클리어런스 능력부족으로 이 약은 심한 신장애를 지닌 환자에게는 권장되지 않는다.
3) 중등도의 신기능 장애가 있는 환자에서 타다라필의 임상자료는 제한적이므로 신중하게 투여하여야 한다.
4) 간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투여 용량에 대한 이용 가능한 자료가 없으므로 이 약을 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk) 을 평가하여야 한다.
5) PDE5 저해제와 알파아드레날린성 차단제는 모두 혈압강하 효과가 있는 혈관 확장제이다. 혈관 확장제가 병용되는 경우, 혈압에 대한 상가 효과가 예상된다. 일부 환자에서, 이들 두 약물 계열의 복합 사용은 혈압을 유의하게 강하시켜 증상성 저혈압(예를 들어 기절)으로 이어질 수 있으므로 이 약 투여 시 주의가 요구된다[6. 상호작용 항 참조].
6) CYP3A4 저해제를 투여 중인 환자[6. 상호작용 항 참조]
   · 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 할 경우에는 이 약 투여 후 72시간 내에 재투여하여서는 안 된다.
7) 고령자[8. 고령자에 대한 투여 항 참조]
8) 항고혈압제를 투여 받는 환자 : 의사는 이 약과 항고혈압 약물의 혈압강화 효과를 강화시킬 수 있는 가능성에 대해 환자와 논의해야 한다[6. 상호작용 항 참조].
9) 배뇨실신 병력이 있는 환자는 이 약을 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나, 특히 필요한 경우에 한하여 신중히 투여한다.
10) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

이 약에 대한 안전성은 양성 전립선 비대증과 발기부전을 동반한 환자 500명을 대상으로 한 타다라필 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 12주간의 치료기와 12주의 연장기로 구성되어 있으며, 12주의 공개 연장기 투여는 12주간의 치료기를 완료한 환자 중 440명을 대상으로 실시되었다.

1) 12주간의 치료기간 동안 수집된 이상반응
탐스로신염산염/타다라필 0.4/5mg 투여군 163명 중 흔하게 보고된 이상반응은 두통(5.52%), 안구충혈(3.07%), 비충혈(3.07%), 홍조(2.45%), 어지럼증(1.84%), 근육통(1.84%), 역사정(1.23%)이었다. 이 약의 이상약물반응은 두통 8건, 안구 충혈 5건, 비충혈 5건, 홍조 4건, 근육통 3건, 어지럼증 2건, 역사정 2건, 결막 충혈 1건, 가슴 불편감 1건, 후두염 1건, 비염 1건, 성대 부전마비 1건, 사정장애 1건, 호흡 곤란 1건, 비출혈 1건이다.
다음 표는 이 임상시험에서 전체 투여군 500명 (타다라필 5mg 투여군 171명, 탐스로신염산염/타다라필 0.2/5mg 투여군 166명, 탐스로신염산염/타다라필 0.4/5mg 투여군 163명)에서 발생한 이상반응 중 1% 이상에서 보고되고 타다라필 5mg 투여군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

기관	타다라필/탐스로신염산염 투여군		타다라필 5mg 투여군	전체 투여군
	5/0.4mg (N=163) N(%)	5/0.2mg (N=166) N(%)	(N=171) N(%)	(N=500) N(%)
신경계 이상				
두통	9 (5.52%)	3 (1.81%)	3 (1.75%)	15 (3.00%)
어지럼증	3 (1.84%)	1 (0.60%)	1 (0.58%)	5 (1.00%)
혈관계 이상				
홍조	4 (2.45%)	2 (1.20%)	1 (0.58%)	7 (1.40%)
안면홍조	0 (0%)	2 (1.20%)	0 (0%)	2 (0.40%)
안구 이상				
안구 충혈	5 (3.07%)	1 (0.60%)	0 (0%)	6 (1.20%)
결막 충혈	1 (0.61%)	2 (1.20%)	0 (0%)	3 (0.60%)
위장관계 이상				
소화불량	1 (0.61%)	3 (1.81%)	1 (0.58%)	5 (1.00%)
상복부 통증	1 (0.61%)	2 (1.20%)	1 (0.58%)	4 (0.80%)
호흡기, 흉부, 종격동 이상				
비충혈	5 (3.07%)	1 (0.60%)	0 (0%)	6 (1.20%)
근골격계 및 연결조직 이상				
근육통	3 (1.84%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0.60%)
생식기계 및 유방 이상				
역사정	2 (1.23%)	1 (0.60%)	0 (0%)	3 (0.60%)
심장 이상				
심계항진	0 (0%)	2 (1.20%)	0 (0%)	2 (0.40%)

2) 12주간의 연장기 동안 수집된 이상반응
이 약의 이상약물반응은 두통 2건, 정액량 감소 2건, 비충혈 2건, 비점막 건조 2건, 빈맥 1건, 안구 충혈 1건, 결막 충혈 1건, 상복부 통증 1건, 소화불량 1건, 기능성 위장 장애 1건, 말초부종 1건, 비인두염 1건, 사정 장애 1건이다.
다음 표는 12주의 공개 연장기 전체 투여군 440명 (타다라필 5mg → 탐스로신염산염/타다라필 0.4/5mg 투여군 150명, 탐스로신염산염/타다라필 0.2/5mg → 0.4/5mg 투여군 152명, 탐스로신염산염/타다라필 0.4/5mg 투여군 138명)에서 발생한 이상반응 중 1% 이상에서 보고된 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

기관	타다라필/탐스로신염산염 투여군		타다라필 5mg 투여군	전체 투여군
	5/0.4mg (N=138) N(%)	5/0.2mg → 5/0.4mg (N=152) N(%)	5mg → 5/0.4mg (N=150) N(%)	(N=440) N(%)
감염 및 기생충 침입				
비인두염	1 (0.72%)	2 (1.32%)	2 (1.33%)	5 (1.14%)
신경계 이상				
두통	0 (0%)	3 (1.97%)	0 (0%)	3 (0.68%)
호흡기, 흉부, 종격동 이상				
알레르기성 비염	2 (1.45%)	0 (0%)	1 (0.67%)	3 (0.68%)
비충혈	2 (1.45%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.45%)
비점막 건조	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.33%)	2 (0.45%)
위장관계 이상				
위염	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.33%)	2 (0.45%)
대장 용종	2 (1.45%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.45%)
검사수치 이상				
정액량 감소	0 (0%)	2 (1.32%)	0 (0%)	2 (0.45%)

3) 탐스로신염산염/타다라필 0.4/5mg 투여군 163명에서 보고된 저혈압과 관련가능성이 있는 이상반응의 발생빈도는 어지럼증 3건(1.84%), 두통 9건(5.52%)이었다.
한정된 인원의 건강한 자원자를 대상으로 한 상호작용연구에서 tamsulosin 0.4mg과 tadalafil 5mg 복합제 투여시 각 단일제 투여시보다 증상동반여부와 무관하게 기립성저혈압이 더 많이 보고되었다.

○ 타다라필에서 수집된 정보

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

표 1: 양성 전립선 비대증에서 1일 1회 용법의 타다라필의 12주 치료 기간의, 3건의 위약-대조 임상시험에서 1일 1회 용법의 5 mg 치료 환자의 ≥1%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 5mg (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%
어지어움	0.5%	1.0%

추가적으로, 양성 전립선 비대증과 발기부전 및 양성 전립선 비대증 대조 임상시험에서 덜 빈번한 이상반응(<1%)으로는 위식도 역류, 상복부 통증, 오심, 구토, 관절통, 근육연축(muscle spasm)이 있다.

양성 전립선 비대증, 양성 전립선 비대증/발기부전에 대한 타다라필의 1일 1회 용법에서 요통 또는 근육통의 발생률은 표 1에 서술하였다.
타다라필의 임상 약리 시험에서, 요통 또는 근육통은 일반적으로 투여 후 12-24시간 후에 발생하였고, 일반적으로 48시간 이내에 소실되었다. 타다라필 투여와 관련된 요통/근육통은 확산 양측 하부허리, 둔부, 대퇴 또는 등허리 근육 불편의 특징을 나타내며, 횡와위(옆으로 누움)에 의해 악화되었다. 일반적으로, 통증은 경증 또는 중등증으로 보고되었고, 의학적 치료 없이 소실되었으나, 중증의 요통은 낮은 빈도로 보고되었다(<5%). 의학적 치료가 필요할 때, 아세트아미노펜 또는 비스테로이드성 소염제가 일반적으로 효과적이지만, 치료를 요하는 피험자의 일부에서, 경도의 마약성(예. 코데인) 진통제가 사용되었다. 1년간 공개 연장 시험에서, 요통과 근육통은 환자의 각각 5.5%와 1.3%에서 보고 되었다. 염증, 근육 손상 또는 신손상에 대한 평가를 포함한 진단적 검사 결과, 의학적으로 유의한 기존 병인의 증거는 없었다. 요통과 근육통의 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등증 이었고, 중단율은 <1%였다.
타다라필을 투여한 모든 시험들에서 색각 변화의 빈도는 드물었다(환자의 <0.1%).
다음은 1일 1회 용법 또는 필요 시 용법으로 복용한 타다라필의 대조 임상 시험에서 보고된 추가적인, 덜 빈번한 이상반응(<2%)을 나타낸 것이다. 이러한 이상반응들과 타다라필의 인과적 관련성은 확실하지 않다. 이 목록에서 제외된 것은 경미하고, 약물 사용과 관련 가능성이 없으며 정확하지 않아서 의미가 없는 사례들이다.
- 전신 : 근무력, 안면부종, 피로, 통증
- 심혈관계 : 협심증, 흉통, 저혈압, 심근경색, 기립성 저혈압, 심계항진, 실신, 빈맥
- 소화기계 : 간기능 검사 수치 비정상, 구내건조, 연하곤란, 식도염, 위염, GGTP 증가, 묽은 변, 오심, 상복부 통증, 구토, 위식도 역류, 치질성 출혈, 직장출혈
- 근골격계 : 관절통, 목 통증
- 신경계 : 어지러움, 감각저하, 불면증, 이상감각, 졸음, 현기증
- 신장 및 비뇨기계 : 신장애
- 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 인두염
- 피부 : 가려움, 발진, 발한
- 안과 : 시야 흐림, 색각이상, 결막염(결막 충혈 포함), 눈 통증, 눈물 분비 증가, 눈꺼풀 부종
- 청각 : 갑작스러운 청력 감소 또는 상실, 이명
- 비뇨생식기계 : 발기 증가, 자발적 음경 발기

2) 해외 시판 후 사용 경험
다음 이상반응은 타다라필의 승인 후 사용 기간 중 확인되었다. 이러한 반응들은 불특정 크기의 모집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 항상 약물 노출과의 인과적 관련성을 확립하거나, 이들의 빈도를 신뢰적으로 평가할 수 있는 것은 아니다. 이러한 이상반응들은 중대성, 보고 빈도, 명백한 다른 원인이 없음 또는 이들 인자들의 복합적 요소로 인해 포함되었다.
심혈관계 및 뇌혈관계- 타다라필의 사용과 일시적으로 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 기존에 심혈관계 위험 인자가 있었다. 이러한 이상반응 중 대부분은 성행위 중 또는 직후에 발생한 것으로 보고되었고, 일부는 성 행위 없이, 타다라필 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었다. 다른 이상반응들은 타다라필 사용 및 성행위 후 수시간 내지 수일 후에 발생한 것으로 보고되었다. 이러한 이상반응들이 타다라필, 성행위, 환자의 기존 심혈관계 질환과 직접적으로 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소들과 관련이 있는지 또는 다른 인자들과 관련이 있는지 여부는 확인할 수 없다[1. 경고 항 참조].
전신- 두드러기, 스티븐-존슨 증후군, 표피 박리성 피부염을 포함한 과민 반응
신경계- 편두통, 발작 및 발작의 재발, 일과성전체기억상실증
안과- 시야 결손, 망막 정맥 폐쇄, 망막 동맥 폐쇄, 영구적 시력 상실을 포함한 시력 감소의 원인이 되는 비동맥전방허혈성시신경증 (Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [NAION])이 타다라필을 포함한 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 유두함몰 비율(low cup/disc ratio, crowded disc), 50세 이상, 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 고지혈증, 흡연. 이러한 이상 반응 발생이 PDE5 저해제 사용 또는 환자의 기존 혈관 위험 인자 또는 해부학적 결함 또는 이러한 인자들의 복합적 요소 또는 기타 인자와 직접적으로 관련이 있는지 여부를 확인하는 것은 불가능하다[5. 일반적 주의 항 참조].
청각- 시판 후 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용과 시기적으로 연관성이 있는 것으로 갑작스러운 청각 상실 또는 감소의 증례가 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 타다라필의 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 없다[5. 일반적 주의 항 참조].
비뇨생식기계- 지속발기증[1. 경고 항 참조]
면역계 – 혈관부종

3) 타다라필 1일 1회 투여 시 심전도 이상과 일차성 동서맥(Primarily sinus bradycardia)이 위약군 보다 약간 높게 발현되었다. 대부분의 심전도 이상은 이상반응과 무관하였다.
4) 국내 자발적 부작용 보고 결과, 부작용이 보고된 다른 의약품에서 발생한 부작용과 비교하여 통계적으로 유의하게 발생한 유해사례 중 예상하지 못한 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 타다라필과의 인과관계는 확인되지 않았다.
- 효과없음 (medicine ineffective)
- 전신 : 오한
- 근골격계 : 골격통증

○ 탐스로신염산염에서 수집된 정보
탐스로신염산염에 대한 안전성은 양성 전립샘 비대증 환자 482명을 대상으로 한 12주간의 위약 대조 임상시험에서 평가되었다.
0.4mg 투여군 155명 중 흔하게 보고된 이상반응은 복부불쾌감(1.94%), 상복부 통증(1.94%), 어지러움(1.94%), 설사(1.29%), 소화불량(1.29%), 대상포진(1.29%), 정액량 감소(1.29%), 두통(1.29%) 이었다. 탐스로신염산염과 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응은 정액량 감소 2건, 어지러움 2건, 현기증 1건, 안구통증 1건, 복부 불쾌감 1건, 상복부 통증 1건, 구갈 1건, 사정장애 1건, 역사정 1건, 비충혈 1건이며, 안구통증(중등증)을 제외한 모든 이상약물반응은 경증으로 나타났다.
다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군 482명 (위약 투여군 162명, 탐스로신염산염 0.2mg 투여군 165명, 탐스로신염산염 0.4mg 투여군 155명)에서 발생한 이상반응 중 1% 이상에서 보고되고 위약 투여군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

기관	탐스로신염산염 투여군(N=320)		위약 투여군	전체 투여군
	0.4mg (N=155) N(%)	0.2mg (N=165) N(%)	위약 (N=162) N(%)	(N=482) N(%)
소화기계				
복부 불편감	3 (1.94%)	0 (0%)	1 (0.62%)	4 (0.83%)
상복부 통증	3 (1.94%)	1 (0.61%)	0 (0%)	4 (0.83%)
설사	2 (1.29%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.41%)
소화불량	2 (1.29%)	0 (0%)	2 (1.23%)	4 (0.83%)
감염				
대상포진	2 (1.29%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.41%)
신경계				
어지러움	3 (1.94%)	1 (0.61%)	1 (0.62%)	5 (1.04%)
두통	2 (1.29%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.41%)
생식기계				
역사정	1 (0.65%)	2 (1.21%)	0 (0%)	3 (0.62%)
정액량 감소	2 (1.29%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.41%)
피부 및 피하조직계				
가려움증	0 (0%)	2 (1.21%)	0 (0%)	2 (0.41%)

아래에 명시된 정보는 탐스로신염산염 0.2mg 에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.
1) 실신, 의식상실(빈도 불명) : 혈압저하에 동반하는 일과성의 의식상실 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상반응이 나타나는 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
2) 정신신경계 : 때때로 어지럼, 균형감각의 이상, 기립성 어지럼, 두통, 졸음, 신경과민, 불면, 성욕저하, 초조감(빈도불명), 저림감(빈도불명)이 나타날 수 있다.
3) 순환기계 : 때때로 빈맥, 혈압저하, 기립 저혈압, 심계항진, 부정맥이 나타날 수 있다.
4) 과민반응 : 때때로 발진, 가려움, 두드러기 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지해야 한다.
5) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 위부불쾌감, 위중감, 위통, 식욕부진, 구갈, 변비, 설사, 치아장애, 연하장애가 나타날 수 있다.
6) 간장애, 황달(빈도 불명) : AST 상승, ALT 상승, 황달 등이 나타나는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 이 약의 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
7) 기타 : 때때로 인두부 작열감, 전신권태감, 코막힘, 코피, 부종, 요실금, 미각이상, 여성형유방, 지속 발기증, 감염, 무기력증, 등통증, 흉통, 비염, 인두염, 기침 증가, 부비동염, 비정상 사정, 약시, 수술 중 홍채긴장저하증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome), 시야흐림, 시각장애, 다형홍반, 박탈피부염이 나타날 수 있다.
8) 국내 시판 후 조사결과(조사증례수 : 3,720명) 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 탐스로신염산염과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 호흡곤란, 사정부전, 발적, 이명(캡슐제에 한함.).
9) 외국(미국)에서의 시판 후 조사결과 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 이는 자발적 보고에 의한 것으로 발현율의 신뢰성 있는 평가나 인과관계의 판단이 항상 이루어진 것은 아니다. 미국에서는 1) 이상반응의 중대성 2) 보고 횟수 3) 이 약과의 인과관계 정도를 근거로 하여 다음의 이상반응을 사용상의 주의사항에 포함하였다.
혀, 입술 및 얼굴부위의 피부질환, 가려움, 혈관부종 등의 알레르기 반응 및 두드러기, 심계항진, 저혈압, 피부박리, 변비, 구토, 드물게 지속발기증이 보고되었다. 또한 알파1-차단제를 복용하고 있거나 이전에 복용했던 일부 환자에서 백내장 또는 녹내장 수술을 하는 동안 수술 중 홍채긴장저하증후군(IFIS)으로 알려져 있는 작은 동공증후군의 변형이 보고되었다.

5. 일반적 주의

○ 타다라필
1) 환자의 눈(한쪽 또는 양쪽 눈)에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는, 드물게 나타나는 질병인 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제의 투여와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥전방허혈성시신경증의 연간 발생율은 50세 이상의 남성에서 100,000명당 2.5~11.8건이다. PDE5 저해제 계열 약물의 최근 사용과 비동맥전방허혈성시신경증 급성 발현과의 관련성 여부를 평가하는 관찰 연구 결과, PDE5 저해제 투여 후 반감기의 5배 이내에서 비동맥전방허혈성시신경의 위험이 약 2배 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 정보로부터 이러한 유해사례가 PDE5 저해제의 투여 또는 다른 인자들과 직접적인 연관이 있는지는 밝혀지지 않았다. 의사는 기존의 비동맥전방허혈성시신경증 위험 인자가 있는 환자들이 PDE5 저해제 투여에 의해 유해한 영향을 받을 수 있는지 여부를 고려해야 한다. 이미 비동맥전방허혈성시신경증을 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥전방허혈성시신경증 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) 타다라필은 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에게 투여한 경험이 없다. 비록 타다라필이 건강한 지원자에게서는 출혈시간을 연장시키지 않는 것으로 나타났지만, 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중히 투여한다.
3) 타다라필과 알코올은 모두 경미한 혈관 확장작용이 있으므로 병용투여 시 혈압 강하작용이 증강 될 수 있다. 의사는 많은 양의 알코올과 이 약의 병용투여 시 심박수 증가, 혈압 감소, 어지럼증, 두통 등 기립성 증후 및 증상이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다.
4) 갑작스런 청력감퇴 또는 난청(이명과 현기증이 동반될 수 있음)이 발생하는 경우, 의사는 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 한다[4. 이상반응 항 참조].
5) 타다라필 5mg 1일 1회 용법은 2년 6개월 이상의 임상사용경험은 없다(타다라필 5mg 단일제에 한함).
6) 양성 전립선 비대증 치료를 시작하기 전 고려해야 할 다른 비뇨기과적 상태: 양성 전립선 비대증에 대해 이 약으로 치료를 시작하기 전, 유사한 증상을 일으킬 수 있는 다른 비뇨기과적 상태에 대해 고려해야 한다. 추가적으로, 전립선암과 양성 전립선 비대증이 함께 동반될 수 있다.

○ 탐스로신염산염
1) 탐스로신염산염을 과량 투여할 경우 혈압 저하가 예상되므로 투여량에 주의해야 한다.
2) 기립(立位)시의 혈압이 저하할 수 있으므로 체위변환에 따른 혈압변화에 주의한다.
3) 탐스로신염산염에 의한 치료는 원인요법이 아니라 대증요법임에 유의하여 탐스로신염산염의 투여로 기대되는 효과를 얻지 못하는 경우에는 수술요법 등 다른 적절한 처치를 고려해야 한다.
4) 어지럼 등이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업이나 자동차 운전 등 위험이 따르는 작업에 종사하는 경우에는 주의를 환기시켜야 한다.
5) 동물실험에서 단백결합 투여 시 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.
6) 전립샘암과 전립샘비대증은 야기하는 증상이 비슷하고, 이 두 질환은 종종 공존하므로 탐스로신염산염 투여 전에 전립샘암이 있는지 평가하여야 한다.
7) 졸도의 위험성은 다른 알파-차단제와 같다.
8) 탐스로신염산염은 드물게 다른 알파1-차단제와 마찬가지로 지속발기증과 관련된다. 지속발기의 상태는 적절한 처치가 없을 경우 영구적 발기불능을 야기할 수 있으므로 의사는 이런 상태의 심각성을 환자에게 알려야 한다.
9) 알파1-차단제를 복용하고 있거나 이전에 복용했던 일부 환자에서 백내장 또는 녹내장 수술을 하는 동안 수술 중 홍채긴장저하증후군(IFIS)이 관찰되었다. 따라서 안과의는 수술시 홍채 훅(irish hook), 홍채확장고리(irish dilator ring) 또는 점탄성물질(viscoelastic substance)등 주로 사용하는 수술방법에 있어서 가능한 수술 방법의 변화를 준비해야 한다.
10) 설폰아마이드 알레르기 병력을 가진 환자(탐스로신염산염에 대한 알레르기 반응 사례가 보고되었다. 만약 환자가 과거에 설파제 알레르기를 겪었다면, 이 약 투여 시 주의가 필요하다.)

6. 상호작용

이 약의 주성분인 탐스로신염산염 0.4mg과 타다라필 5mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 해당 임상시험에서 건강한 성인 남성을 대상으로 기립성 저혈압이 발생할 가능성에 대하여 조사하였는데 46.67%(14명/30명, 16건(탐스로신염산염/타다라필 0.4/5mg 병용 투여군 7건, 타다라필 5mg 투여군 4건, 탐스로신염산염 0.4mg 투여군 5건)에서 보고되었다.
의사는 이 약의 복용으로 인한 잠재적인 기립성 저혈압 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 하여야 한다.
다른 약물들과 탐스로신염산염/타다라필 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 탐스로신염산염과 타다라필 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 타다라필
아래에서 보는 바와 같이, 타다라필 10mg 및/또는 20mg에 대하여 많은 상호작용 연구가 실시되었다. 타다라필 10mg 용량만을 사용한 상호작용 연구들에 관해서는 고용량 투여시 임상적으로 유의한 상호작용이 나타날 가능성을 완전히 배제할 수 없다.

1) 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용
- 타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사된다. CYP3A4의 선택적인 저해제인 케토코나졸(1일 200mg)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(1일 2회 200mg 투여)는 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 투여 되어야 한다. 그 결과로서 4항에 열거한 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있다.
- CYP3A4 유도물질인 리팜피신(rifampicin)은, 타다라필 단독투여시(10mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 AUC를 88% 감소시켰다. 이는 타다라필의 효능을 감소시 킬 수 있지만, 그 감소 정도는 알려지지 않았다. 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 들면p-glycoprotein)은 알려져 있지 않다. 따라서, 수송자(transporters)의 저해에 의한 약물상호 작용 가능성도 있다.
- 타다라필과 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(nitrates)의 혈압저하 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate)제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약의 투여가 금기이다[1. 경고 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조]. 임상시험 결과에 따르면, 150명의 환자가 타다라필을 매일 20mg씩 7일 동안 투여하고 0.4mg nitroglycerin 설하정을 다양한 시간대에 투여하였을 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 환자가 생명에 위협을 받는 상황에 처하여 질산염의 투여가 의학적으로 반드시 필요한 경우에는 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소한 48시간이 지난 후에야 질산염의 투여를 고려할 수 있다. 그러한 상황에서 질산염을 투여할 때는 적절한 혈액 역학적 모니터링(haemodynamic monitoring)과 함께 의사의 세심한 감독이 수반되어야 한다.
- 타다라필은 CYP450 isoforms에 의하여 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 임상적으로 유의하게 저해하거나 유도할 것으로 예상되지 않는다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 및 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isoforms을 저해하거나 유도하지 않는다는 것이 확인되었다.
- 타다라필(10mg, 20mg)은 S-와파린 또는 R-와파린(CYP2C9 기질)에 대한 노출(AUC)에 있어서 임상적으로 유의한 작용을 나타내지 않았으며, 타다라필은 와파린(warfarin)에 의해 유도된 프로트롬빈 시간(prothrombin time)의 변화에도 영향을 미치지 않았다.
- 타다라필(10mg, 20mg)은 아세틸살리실산(acetyl salicylic acid)에 의한 출혈 시간을 증가시키지 않았다.
- 임상 약리학 시험에서 타다라필이 항고혈압제의 혈압저하 작용을 증가시킬 가능성에 대하여 조사하였다.칼슘통로 차단제(amlodipine), 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제(enalapril), 베타-아드레날린성 수용체 차단제(metoprolol), 치아짓계 이뇨제(bendrofluazide), 안지오텐신 II 수용체 차단제(다양한 형태 및 용량, 단독 또는 치아짓계 이뇨제(thiazides), 칼슘통로차단제, 베타-차단제, 및/또는 알파-차단제와의 병용)를 포함하여, 주요 항고혈압제군이 연구되었다. 타다라필(20mg 용량이 적용된 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 amlodipine에 대한 연구들을 제외한 10mg)은 이 계열의 어떠한 약물과도 임상적으로 유의한 상호작용이 없었다.
- 다른 임상약리 시험에서 타다라필 20mg을 항고혈압 치료제 4종류까지와 함께 병용투여하여 연구하였다. 여러 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 관련하여, 혈압조절이 잘 되지 않는 환자에서는, 비록 이러한 혈압감소가 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련이 있지는 않았지만 그 감소가 더 컸다. 혈압조절이 잘 되고 있는 환자에서는 혈압감소가 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것과 비슷하였다.
- 항고혈압 약제(antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20mg이 혈압 감소를 일으킬 수 있으며, 이것은(알파차단제는 제외, 아래 참조) 일반적으로 중요치 않으며 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단된다. 제 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제를 이 약과 병용한 환자군과 항고혈압 약제 없이 이 약을 복용한 환자군 간에 이상반응에는 차이가 없었다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용하는 경우 혈압의 감소 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 하여야 한다.
- 알파(1)-adrenergic receptor blocker인 독사조신(1일 4mg 또는 8mg)과 타다라필(5mg 1일 1회용법 또는 20mg 단회투여)을 병용한 환자에서 독사조신의 혈압저하 효과가 유의한 정도로 증가하였다. 이 효과는 투여 후 12 시간까지 여전히 나타났으며 기절을 포함한 증상이 나타날 수 있다. 따라서, 타다라필과 독사조신과의 병용은 권장되지 않는다.
- 한정된 인원의 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 연구에서, 타다라필(10mg, 20mg)과 알푸조신(alfuzosin) 혹은 선택적인 알파(1A)-adrenergic receptor 차단제인 탐스로신(tamsulosin)의 병용투여시 임상적으로 유의한 혈압변화가 보고되지 않았다. 그러나, 알파 차단제로 치료 받고 있는 환자 및 특히 고령자의 경우는 타다라필 사용시 주의를 기울여야 한다. 치료는 최소용량으로 시작해서 점진적으로 조절되어야 한다.
- 알코올 농도(평균 최대 혈중 농도 0.08%)가 타다라필(10mg 또는 20mg)의 병용투여에 의해 영향 받지 않았다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 3시간째에 타다라필 농도의 변화가 나타나지 않았다. 알코올은 그 흡수효과를 최대화 하기위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올 투여 후 2시간까지 음식을 주지 않음)으로 투여되었다. 타다라필(20mg)과 알코올을 함께 투여하는 경우 타다라필은 고용량의 알코올(0.7g/kg 또는 80kg 남성에서 40% 알코올[보드카] 약 180ml)에 의하여 유도되는 평균 혈압감소를 증가시키지 않았지만, 일부 환자에서는 체위성 현기증과 기립성 저혈압이 관찰되었다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압은 관찰되지 않았고 현기증은 알코올 단독으로 투여하였을 때와 유사한 빈도로 나타났다. 인식기능에 대한 알코올의 작용은 타다라필 (10mg)에 의하여 증가되지 않았다.
- 타다라필은 ethinylestradiol의 경구 생체이용률(bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났다. 임상적인 중요성은 불확실하지만 terbutaline의 경구 투여시 유사한 증가가 예상될 수도 있다.
- 임상 약리학 연구에서 타다라필 10mg을 테오필린(theophylline(a non-selective phosphodiesterase inhibitor))과 함께 투여했을 때 약동학적 상호작용이 없었다. 유일한 약력학적 작용은 약간의 심박수(3.5 bpm) 증가였다. 동 연구에서 이 작용은 중요하지 않고 임상적인 유의성도 없었지만, 이러한 약물들을 병용 투여할 경우에는 이러한 작용을 고려하여야 한다.
- 항당뇨병 약제들과의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았다.

○ 탐스로신염산염
1) 혈압강하제를 복용중인 환자는 기립시의 혈압조절 능력이 저하되는 경우가 있으며, 혈압강하제와 병용시 기립저혈압이 나타날 수 있으므로 감량하는 등 주의한다.
2) 탐스로신염산염의 알파 차단 작용으로 인해 PDE5 억제제(실데나필시트르산염, 바데나필염산염 등)와 이 약의 병용 투여시 PDE5 억제제의 혈관 이완성 혈압강하작용이 증가할 수 있다. 탐스로신염산염과 PDE5 억제제의 병용 투여 시 저혈압 발생의 가능성이 보고된 바 있다.
3) 마취제와 다른 알파-차단제와의 상호작용은 결정된 바 없으나, 상호작용이 예상되며, 혈압강하작용의 이론적 위험이 있다.
4) 시메티딘과의 상호작용에 대한 연구결과 탐스로신염산염 청소율(25% 감소)과 AUC(44% 증가)에서 중요한 변화가 나타났으므로 시메티딘과의 병용시 주의한다(특히 0.4mg 이상의 용량 투여시).
5) 탐스로신염산염과 와르파린과의 상호작용은 제한된 in vitro, in vivo 시험에서 결정적인 결론에 이르지 못했으므로 병용시 주의한다.
6) 건강인을 대상으로 한 약동학 시험에서 강한 CYP3A4 또는 CYP2D6 억제제와 탐스로신염산염의 병용시 탐스로신염산염의 노출이 증가할 수 있음이 관찰되었다. 케토코나졸(CYP3A4 억제제)과 탐스로신염산염 0.4mg의 병용시 탐스로신의 Cmax 및 AUC는 각각 2.2배, 2.8배 증가하였다. CYP2D6 저대사군(poor metabolizer)에서 강한 CYP3A4 억제제와 탐스로신염산염의 병용시 탐스로신 노출이 증가될 가능성이 있다. CYP2D6에 대한 다형성(polymorphism)은 일반적으로 알려져 있지 않기 때문에 탐스로신염산염은 강한 CYP3A4 억제제(케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르)와 함께 투여해서는 안된다. 중등도의 CYP3A4 억제제(에리트로마이신, 플루코나졸, 딜티아젬, 베라파밀)와 탐스로신염산염의 병용시 주의한다. 파록세틴(CYP2D6 억제제)과 탐스로신염산염 0.4mg의 병용시 탐스로신의 Cmax 및 AUC는 각각 1.3배, 1.6배 증가하였다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 여성, 신생아 및 소아에게 사용할 수 없다.
2) 랫트를 대상으로 한 동물실험에서 타다라필 및/또는 그 대사체는 태반을 통과하였고 혈중검출농도에 비해 약 2.4배 높은 농도로 유즙으로 분비되었다. 임신 여성에서 타다라필의 사용에 대하여 연구된 바 없다.

8. 고령자에 대한 투여

건강한 고령 피험자들(65세 이상)은 19세~45세의 건강한 피험자에 비하여, 타다라필의 경구 청소율이 더 낮았으며 이는 25% 더 높은 노출(exposure ; AUC)을 가져 왔다. 이러한 연령의 효과는 임상적으로 유의하지 않으며 용량 조절(dose adjustment)을 정당화하지 않는다.

9. 과량 투여 시의 처치

1) 타다라필을 건강한 피험자들에게 최고 500mg까지의 용량을 1회 투여한 적이 있고, 환자들에게 최고 100mg까지의 1일 투여량을 여러 번 투여한 적이 있다. 이상반응은 저용량에서 발견된 것과 유사하였다.
2) 과량투여의 경우에는 필요시 표준 보조요법(standard supportive measures)을 실시한다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.

10. 적용상의 주의

캡슐내의 과립을 씹거나, 캡슐을 열어 복용하지 않도록 환자에게 주의시킨다(이 약은 탐스로신염산염 서방성 과립을 충진한 캡슐이기 때문에 약물동태가 변할 가능성이 있다.)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

12. 기타

○ 타다라필

1) 약력학적 특성
타다라필은 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)-특이적인 PDE5에 대하여 선택적, 가역적 저해제이다. 성적 자극(sexual stimulation)이 국소적으로 질소산화물(nitric oxide)의 방출을 일으킬 때, 타다라필에 의한 PDE5의 억제가 해면체(corpus cavernosum)에서 cGMP의 수치를 증가시킨다. 이것은 평활근 이완(smooth muscle relaxation)과 음경 조직으로의 혈액 유입을 가져옴으로써 발기(erection)를 일으킨다. 타다라필은 성적 자극이 없을 때에는 효력이 없다.
음경 해면체와 폐동맥에서의 cGMP농도에 대한 PDE5 저해효과가 전립선, 방광 및 이들에게 공급되는 혈관의 평활근에서도 관찰되었다. 양성 전립선 비대증의 증상을 완화하는 작용기전은 밝혀지지 않았다.
In vitro 시험 결과, 타다라필은 PDE5의 선택적인 저해제이다. PDE5는 해면체 평활근, 전립선 및 방광 및 맥관 및 내장 평활근(vascular and visceral smooth muscle), 골격근, 혈소판, 신장, 폐 및 소뇌(cerebellum) 에서 발견되는 효소이다. 타다라필의 효과는 다른 phosphodiesterases보다 PDE5에 대하여 더 큰 효능이 있다. 타다라필은 심장, 뇌, 혈관, 간과 다른 기관에서 발견되는 효소인 PDE1, PDE2, PDE4 보다는 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다. PDE3가 심수축성(cardiac contractility)에 관여하는 효소이므로, PDE3보다 PDE5에 대한 이러한 선택성은 중요하다. 또한 타다라필은, 망막(retina)에서 발견되는 효소이자 phototransduction을 담당하는 PDE6보다 PDE5에 대하여 약 700배 더 효능이 있다. 타다라필은 또한 PDE7~PDE10보다 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다.
타다라필(필요시 투여용량)의 반응기간을 명확히 하기 위하여 편안하게 갖춰진 시설(at-home setting)에서 1,054명의 환자를 대상으로 3개의 임상시험을 실시하였다. 이 약은 발기부전을 통계적으로 유의하게 개선시켰으며, 위약과 비교하여 투여 16분 후부터 성공적인 관계를 위한 발기상태가 유지될 뿐 아니라 투여한 후 환자들이 36시간까지 성공적인 성관계를 가질 수 있게 됨이 입증되었다.
건강한 피험자들에게 타다라필을 투여했을 때, 앙와위(supine) 심장수축기(systolic) 및 이완기(diastolic) 혈압(각각 1.6/0.8 mmHg의 평균 최대 감소), 서있을 때 심장수축기 및 이완기혈압(각각 0.2/4.6 mmHg의 평균 최대 감소)의 측면에서 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었으며 심박수에 있어서도 유의한 차이가 없었다.
시각에 대한 타다라필의 작용을 평가하기 위한 연구에서, Farnsworth-Munsell 100-hue test을 사용했을 때, 색 식별(청색/녹색)의 장애가 검출되지 않았다. 이러한 결과는 PDE5와 비교할 때 PDE6에 대한 타다라필의 낮은 친화력과 일치한다. 모든 임상 시험에 걸쳐, color vision의 변화에 대한 보고는 드물었다(<0.1%).
타다라필의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 본 약물 10mg을 6개월 간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월 간 매일 복용한 남성들에서 3가지 임상 연구들이 실시되었다. 이 중 2 개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone) 의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았다[1.경고 항 참조].
다양한 심각도(경증, 중등도, 중증)와 병인의 853명의 발기부전 환자(여러 인종, 연령범위 : 21-82세)를 대상으로 실시한 3개의 임상시험에서, 타다라필 2.5, 5, 10mg의 1일 1회 요법이 처음으로 평가되었다. 이들 중, 일반 집단을 대상으로 한 2개의 임상시험에서 1차적인 효능을 평가한 결과, 성교시도 성공률에서 위약의 31%, 37%와 비교했을 때, 이 약 5mg은 57%, 67%, 2.5mg은 50%로 나타난 것으로 보고되었다. 또한, 당뇨를 동반한 발기부전 환자를 대상으로 한 나머지 1개의 임상시험에서는 위약의 28%와 비교했을 때, 이 약 5mg은 41%, 2.5mg은 46%로 나타난 것으로 보고되었다. 이 3개의 임상 시험에 참여했던 환자 대부분은 과거에 필요에 따른 PDE5 저해제 투여 시 반응한 경험이 있었다.
이후, PDE5 저해제를 투여한 경험이 없는 환자 217명을 대상으로 하여 타다라필 5mg 1일 1회 투여군과 위약군에 무작위 배정하여 시험한 결과, 피험자 당 평균 성교시도 성공률은 타다라필군과 위약군에서 각각 69%와 52%로 나타났다.
척수 손상된 발기부전 환자 186명에게 12주간 실시한 시험에서(타다라필 투여 142명, 위약 투여 44명) 타다라필 10mg 또는 20mg로 치료된 환자에서(flexible dose, on demand), 위약으로 인한 17%와 비교했을 때 타다라필을 투여한 환자의 48%가 각 개인의 발기 기능이 평균으로 상당히 향상 되었다.

2) 약동학적 특성

① 흡수
타다라필은 경구 투여 후 신속히 흡수되며 관찰된 평균 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 중간값으로 2시간에 도달하였다. 경구 투여 후 타다라필의 절대 생체이용률은 결정되지 않았다.
타다라필의 흡수율과 흡수정도는 식사에 의하여 영향 받지 않으므로 이 약은 식사와 함께 또는 식사를 하지 않고 복용할 수 있다. 복용 시간(아침 대 저녁)은 흡수율과 흡수정도에 대하여 임상적으로 연관성 있는 작용이 없었다.

② 분포
평균 분포용적이 약 63 L이며, 이는 타다라필이 조직에 분포됨을 나타낸다. 치료 농도에서 혈장에 있는 타다라필의 94%가 단백질에 결합한다. 단백질 결합은 신 기능 장애에 의하여 영향 받지 않는다. 투여 용량의 0.0005% 미만이 건강한 피험자의 정액(semen)에서 발견되었다.

③ 생체전환(Biotransformation)
타다라필은 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 isoform에 의하여 주로 대사 된다. 주요 순환 대사산물은 메틸카테콜 글루쿠로나이드(methylcatechol glucuronide)이다. 이 대사산물은 PDE5에 대하여 타다라필보다 최소 13,000배 더 적은 효능이 있다. 따라서, 관찰한 대사산물 농도에서 임상적으로 활성이 있다고 예상되지 않는다.

④ 배설
건강한 피험자들에서 타다라필의 평균 경구 청소율(clearance)은 2.5L/시간이고 평균 반감기는 17.5 시간이다. 타다라필은 불활성화 대사산물로 유력하게 배설되며, 주로 대변(투여량의 약 61%)과 뇨에서는 더 소량(투여량의 약 36%)이 배설된다.

⑤ 선형성/비-선형성(linearity/non-linearity)
건강한 피험자들에서 타다라필의 약동학은 시간과 투여량에 대하여 선형적(linear)이다.
2.5-20mg의 투여량 범위에서, 노출(exposure ; AUC)이 투여량과 비례하여 증가한다. 1일 1회 투여한 경우 5일 이내에 steady-state plasma concentrations에 도달한다.
발기 부전 환자들에서 population approach로 결정된 약동학이 발기 부전이 없는 피험자들에서의 약동학과 유사하다.

〈특수 집단〉

① 신기능 부전증
경증(크레아티닌 청소율 51-80mL/분) 또는 중등도(크레아티닌 청소율 31-50mL/분)의 신장애를 가진 피험자 및 투석을 하는 말기 신부전 피험자들에게 타다라필 1회 용량(5-20mg)을 사용한 임상약리 연구에서 타다라필의 노출(AUC)은 약 두배였다. 혈액투석 환자들에서, Cmax는 건강한 피험자들보다 41% 높게 관찰되었다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.

② 간기능 부전증
10mg 복용량이 투여 되었을 때 경증 또는 중등도의 간 장애(Child-Pugh Class A 및 B)가 있는 피험자들에서 타다라필의 노출(exposure ; AUC)이 건강한 피험자들에서의 노출(exposure)과 필적하였다. 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk) 을 평가하여야 한다.
간 장애가 있는 환자들에서 타다라필 10mg보다 더 고용량의 투여에 대하여 이용 가능한 자료가 없다.
간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투여 용량에 대한 이용 가능한 자료가 없으므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk) 을 평가하여야 한다.

③ 당뇨병 환자
당뇨병 환자들에서의 타다라필의 노출(exposure ; AUC)이 건강한 피험자들에서의 AUC 값 보다 약 19% 낮았다. 노출(exposure)에서의 이러한 차이는 용량 조절을 정당화하지 않는다.

3) 전임상 안전성 자료
안전성 약리학, 유전 독성, 발암 가능성, 및 생식 독성에 대한 고식적인 연구들을 기초로 한 전임상자료는 인체에 특별한 위험을 나타내지 않았다.
1,000mg/kg/일까지 투여한 랫트나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배자독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(fetotoxicity)의 증거가 없었다. 랫트의 산전 및 생후 발육 연구(pre- and postnatal developmental study)에서, no observed effect dose가 30mg/kg/일이었다. 임신 랫트에서 이 용량에서의 calculated free drug에 대한 AUC가 20mg 용량에서 인체 AUC의 약 18배였다.
암수 랫트에서 수정능력(fertility)의 장애가 없었다. 타다라필을 6~12개월 간 매일 25mg/kg/일 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 몇몇 개에서 정자형성의 감소를 가져오는 정세관상피(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행이 있었다[1. 경고 및 12.1) 약력학적 특성 항 참조].

4) 양성 전립선 비대증 증상 치료를 위해 피나스테리드와 초기에 병용 시 피나스테리드 단독군 투여 대비 병용 투여로 증가된 치료적 이익이 복용 시작 후 4주 시점부터 감소하기 시작하였다. 26주를 초과하여 병용하였을 때의 이익은 알려져 있지 않다.

○ 탐스로신염산염

1) 생식독성
임신한 랫트에 이 약을 300mg/kg/day까지(사람 치료용량의 약 50배) 투여시 태자에 유해하다는 증거는 나타나지 않았다. 임신한 토끼에 이 약을 50mg/kg/day까지 투여 시 태자에 유해하다는 증거는 나타나지 않았다.

2) 약동학
건강성인 대상으로 탐스로신염산염 0.2mg 서방캡슐과 이 약(탐스로신 0.4mg 서방캡슐)을 고지방 식이와 함께 각각 투여하였을 때, AUC 및 Cmax는 용량 비례성이 관찰되었다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 30캡슐(10캡슐/PTP X 3)

【제품문의처】 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000 (수신자요금부담)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질•변패•오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의
1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2. 정해진 용법 · 용량을 준수하여 사용할 것.
3. 잘못사용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 말 것.
4. 충분한 양의 물과 함께 복용할 것.

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재(용기, 케이스)에
상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

설명서 개정연월일 : 2016. 11. 7

Hanmi 한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 위례성대로 14
(공장)경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를
주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.

2279
Ver.02092002

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER