

사이즈 : 140X410(mm) 접지50X70

전문의약품 오·남용우려의약품	
 (클로미프란염산염/실데나필시트르산염) 원투정15/50밀리그램 One-two tab.	

※ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 의약품은 사용하는 동안에는 첨부문서를 함께 보관하시기 바랍니다.

【원료약품 및 그 분량】
· 유효성분: 클로미프란염산염(별규)15.0mg
실데나필시트르산염(별규)70.23mg(실데나필로서 50.00mg)
· 기타첨가제: 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드라이KB발간색(310A150004), 오파드라이KB환색(310A180023)
전분글리콜산나트륨, 전호화탄산, 크로스카멜로오스나트륨, 히프르멜로오스, D-만니톨

【성상】 분홍색의 방형형 펠름코팅정
【효능효과】 클로미프란 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 조루증의 치료
【용법용량】 성인남성
성행위 약 2시간에서 4시간 전에 이 약 1정을 1회 투여한다. 최대 투여횟수는 24시간 이내에 1회를 초과하지 않는다.
조루증 치료를 위해 이 약을 처방한 의사는 최초 4주 또는 5회 투여 후 약의 위험성과 환자가 보고하는 유익성의 균형을 평가하며, 이 약의 투여를 지속하는 것이 적절한지를 결정하여야 한다.

【사용상주의사항】

- 경고**
 - 이 약은 환자분인 클로미프란인은 기존에 항우울제로 사용되고 있다. 그러나, 이 약은 조루증 남성 환자 중 약 4%정도만, 우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이 약은 소아, 여성에서 사용되어서는 안 된다.
진단되지 않은 우울증을 제외하기 위하여 이 약의 투여 전에 우울증의 증상 및 징후가 평가되어야 한다. SSRI, SNRI를 포함한 항우울제와 이 약의 병용은 금기이다. 이 약의 투여를 위해 우울증 또는 불안 치료를 중단하는 것은 권장되지 않는다.
이 약은 정신질환에 사용되지 않으며, 우울증으로 인한 증상 악화를 배제할 수 없으므로, 정신 질환증의 정신질환이 있거나 우울증이 공존하는 환자에서 이 약을 투여해서는 안된다.
가치 평가치한 또는 약물 치료의 결과로 손상 악화가 발생할 수 있기 때문이다. 그리고 환자에서 우울한 생각이나 노인이 들린 즉시 의사에게 알리도록 권고해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 우울증이 나타날 경우 이 약을 중단하여야 한다.
대용의 이상반응이 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 젊은 성인(18-24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제와 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제와 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다.
 - 이 약으로 치료시작 전이나 치료 중 및 치료 후 모든 형태의 자살언제 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아질산아민, 이소코르티드질산염)를 복용하는 경우 혈압강하작용이 증강되어 과도하게 혈압이 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자가 자살언제 제제 및 NO 공여제를 복용하는 동안 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제와 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다.
 - 실데나필의 구의 시판 후 이상반응 모니터링 결과 심혈관계 이상반응으로 인한 사망 등의 이상 반응이 보고되었으며 심혈관계 장애 여부를 충분히 확인하여야 한다.
심혈관계 질환을 가진 환자들이 성행위를 할 경우 신장에 대한 위험의 가능성이 증가하므로 이 약은 심혈관계 상태를 고려하여 성행위가 권장되는 이상 환자에게는 사용하지 않도록 한다.
이 약은 건강한 자치에서 누운 자세 혈압의 일차적인 강도를 조해하는 전신 혈관확장의 특성(최대 최강값: 11, 14/11, 05 mmHg)을 가진다. 이는 정상인 환자에서는 중요하지 않을 수 있지만 이 약을 투여하기 전에 의사-약사는 심혈관계 기저질환을 가진 환자가 특히 성행위를 할 경우 이러한 혈관확장효과에 의해 이상반응을 보일 가능성을 세심히 고려하여야 한다.
다음 하에 대한 대용 이 약의 유효성이나 안전성에 대하여 확립된 임상자료는 없다. 이 약을 투여 시 주의해야 한다
- 지난 6개월 이내 생명을 위협하는 부정맥이 있었던 환자
- 심부전 환자 또는 불안전성 협심증을 유발하는 관상동맥질환자
- 저혈압환자 (90/50 미만) 또는 고혈압환자 (170/100 초과)
- 색소성 망막염환자
 - 실데나필의 시판 후 이상반응 모니터링 결과 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증 (6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었다. 4시간 발기 가 지속될 경우 즉시 의사 의 도움 및 진단을 받아야 한다. 지속발기증이 관련로 치료되지 않으면 영구 조직손상 및 발기 력의 영구 손실을 야기할 수 있다.
 - 좌심실출혈제(예: 대동맥 협착증 및 특발성부대동맥관 허부 협착증)이 있거나 혈장지질조절 능력이 심각하게 손상된 환자는 PDE5 억제제를 포함한 혈관확장제의 적용에 민감할 수 있다.
 - 리베르테르스 억제제인 리토나비르의 병용은 실데나필의 혈중 농도를 약 11배 상승 시키므로 신중하게 복용하는 환자는 이 약의 투여를 중단한다. 고농도의 실데나필에 노출된 환자로 부터 얻은 자료는 한천되지만, 이 고농도의 실데나필에 노출된 경우 시각이상의 빈도가 좀 더 높은 것으로 나타났다. 고용량의 실데나필 (200-800 mg)에 노출된 건강한 자치자 중 일부에게서 혈압 감소, 실신, 지속발기가 보고되었다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것.

- 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 뇌의 기질적 장애, 우울증, 불안장애, 자살상향성, 정신분열증, 조울증 등의 주요 정신과적 질환을 가진 환자로 또는 병력이 있는 환자
- 다른 조루증 치료제, 발기부전 치료제를 복용 중인 환자 (다른 조루증 치료제, 발기부전 치료제와 병용 투여한 연구가 없으므로 다른 조루증 치료제, 발기부전 치료제와 병용투여하지 말 것)
- 심혈관계 항우울약(디엔자제만제일예 고지과단증)이 있는 환자
- 이 약의 투여전후 14일 이내에 MAO자해제(모클로베미드와 같은 선택적, 가역적인 MAO-A 자해제도 포함), 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 선택적인 세로토닌 호환제(트립탄류)를 투여하고 있는 환자
- 마약물의 남용의 후기 질환인 제제 (니트로글리세린, 이소코르티드질산염, 아질산아민, 니트로프 루시드나일 등)과 장기적으로 혹은 간헐적으로 복용하는 환자
- 최근 6개월 이내 생명을 위협하는 뇌졸중, 뇌출혈, 뇌졸중 또는 심근경색이 있었던 환자
- 심혈관계 질환 등을 포함하여 심장학이 권장되지 않는 환자: 불안정성 협심증 또는 중증 심부전 과 같은 중증 심혈관 질환자
- 저혈압(혈압 90/50 mmHg 미만)이나 기립성 반응의 기형력이 있거나 의심되는 환자
- 조절되지 않는 고혈압 환자(휴식시 수축기 혈압 170 mmHg 초과, 휴식시 이완기 혈압 100 mmHg 초과)
- 중증 간부전 환자
- 뇌파상 변화(혈관질환증에 의해 증상이 악화될 수 있다.)
- 색소성 망막염 환자(소수의 색소성 망막염 환자는 망막의 PDE5 유전자적 질환을 가짐)
- 이전의 PDE5 억제제 복용 여부와 관계없이, 비동맥경화성혈관질환(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) 으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손상된 환자
- 성상, 19세 미만의 소아
- 65세 이상의 고령자
- 아이미다론염산염(경구제)을 투여중인 환자
- 아미노구아트 등 guanylate cyclase 자체를 복용 환자 (잠재적으로 혈압강하와 같은 중상성 지혈 압을 일으킬 수 있음)
- 중증의 피부근 크레이비탄성효율(30 mL/min 이하)
- CYP3A4 억제제(케토코솔, 이트라코나졸, 에트리모라민, 사쿠나비르)를 투여하는 환자
- 리토나비르를 투여하는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

- 알파 아드레날린성 수용체 길항제를 투여 중인 전립선 비대증 환자
- 순환기에 불안전성 환자(혈압이 자하될 수 있으므로 투여에 반드시 신중을 해야함)
- 혈관질환, 특히 심혈관부전, 부정맥 환자(발작성 빈맥, 고혈압 등 심장기능 및 EEG를 계속 모니터링한다.)
- 부신전, 심근경색, 혈중중독 등의 심혈관 환자(순환기계에 영향을 미칠 수 있다.)
- 수년간 심근을 하지 않은 심혈관계 질환 환자, 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 병력이 있는 환자에서 조루증 치료 후 심혈관계 질환의 유무 등을 충분히 확인하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 그들의 심혈관계 상태에 대한 신중하게 평가하여야 한다.
심혈관계 상태를 가지고 있는 환자에게 있어서 성행위가 잠재적으로 심장에 대한 위험을 줄 수 있다. 성행위를 시작할 때 이와 관련된 증상(예, 협심증, 어지럼, 구역을 경험한 적이)이 있는 환자는 더 이상의 행위를 삼가고 그 증상에 대하여 의사-약사와 상담하여야 한다.
- 간상시기능질환증 또는 간상성제제를 투여중인 환자(성독성이 없음)나 있다.)
- 가사신장질환(크론진화성세포증, 신장아미노트증)에 의해 조절압기를 유발할 수 있다.)
- 인내감형성 환자가 이 약은 항콜린작용이 있다.)
- 폐고압증 또는 그 병력이 있는 환자(혈관질환증에 의해 증상이 악화될 수 있다.)
- 중증의 간 - 신장 장애(대사배설장애에 의해 이상반응이 나타나기 쉬우며 관찰한 환자는 정기적으로 간효소치검사를 실시한다.)
- 신장기능요법을 받는 환자
- 만성 변비 환자(특히 고령자, 거동이 불편한 환자에서 마비성 장폐색을 유발할 수 있다.)
- 간질 등의 경련성 질환 또는 그 병력이 있는 환자(경련을 일으킬 수 있다.)
- 이 약과 병용투여시 신중히 투여해야 하는 약물을 복용하는 경우 [6. 상호작용 항 참조]
- 콜혈성 또는 혈동성 소화제강장 환자 (니트로프루시드나트륨의 혈소판 응집억제 작용을 증강 시키는 것으로 보인다. 출혈이 발생할 수 있음)

- 카르페리디드를 투여중인 환자
- 당뇨병성 망막증 환자 (이 약의 당뇨병성 망막증 환자에 대한 안전성이 연구되지 않았으므로 유익성-위험성 평가를 신중하게 실시한 후 투여하여야 한다.)
- 기립성 전진 위축증 (특발성 기립자혈압 장애 (Shy-Drager syndrome) 등) 이 있는 환자 (이 약의 혈관확장 작용은 환자의 기저 질환에 의해 야기된 저혈압 상태를 악화시킬 수 있다.

4. 이상반응

○ 이 약의 이상반응
대용의 이상반응이 조루증을 대상으로 이 약을 8주 투여한 2상 및 12주 투여한 3상 임상 시험 결과 관찰되었다. 투여된 약물의용의 인과관계에 상관없이 발생한 이상반응 중 흔하게 (1% 이상) 관찰된 이상반응을 기관제에 따라 분류하여 제시한다(표 1). 임상시험 이중 가중 흔하게 발현 되는 이상 반응은 두통, 구역, 흉조, 어지러움, 두근거림 증상이다.

[표 1] 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

기관제 및 이상반응	N (%)	실데나필 50mg (N=266)	클로미프란 15mg /실데나필 50mg (N=373)
신장계			
두통	102(7.)	145(5.)	36(9.7)
어지러움	13(5.)	9(3.4)	14(3.8)
졸림	6(1.6)	2(0.8)	4(1.1)
저혈압	11(3.)	4(1.5)	11(3.)

소화기계			
구역	29(7.2)	9(3.4)	31(8.3)
소화불량	102(7.)	3(1.1)	5(1.3)
설사	20(5.)	10(4.)	4(1.1)
혈관 장애			
홍조	6(1.6)	11(4.1)	28(7.5)
안면홍조	20(5.)	3(1.1)	6(1.6)
심혈관계			
두근거림	6(1.6)	7(2.6)	12(3.2)
전신계			
열감	110(3.)	4(1.5)	20(5.)
호흡기계			
코 막힘	0	3(1.1)	5(1.3)
눈 장애			
안 출혈	0	5(1.8)	10(3.)
살함살상적 검사			
AST 상승	0	10(4.)	4(1.1)

그 밖에 1% 이하로 보고된 이상반응을 기관제 별로 분류하면 다음과 같다.
- 신장계: 긴장성두통, 두근거림, 기억장애, 적열감, 혼미, 열감
- 소화기계: 복통, 위장장애, 입안건조, 구토, 복부 불편감, 지통
- 전신계: 무력증, 다한증, 홍통, 열감, 홍부 불편감, 안면 통증, 비정상적 느낌
- 호흡기계: 기침, 폐고조, 비출혈, 호흡근로, 하혈, 가래
- 눈 장애: 눈물길 기능장애, 각막염, 시야 밝음
- 감염: 비인두염, 후두염, 치주염, 편도선염, 농양 연조직, 장결핵, 상기도감염
- 생식계: 전립선 비대증, 발기 증가
- 근골격계: 관절염, 사지불편, 근육근단염, 회전근개증후군, 관절통, 근육통, 요통, 윤활액염, 입발림장애
- 살함살상적 검사: 안압상승, 혈압상승, ALT 상승
- 전신계: 불면증, 편두통
- 대사 및 영양: 고지혈증, 다출증, 당뇨병
- 신장 및 비뇨기계: 결석, 뇨조증
- 피부 및 부속기계: 과다모화증, 가려움
- 귀: 어지러움, 이명
○ 클로미프란 단일제의 이상반응
대용의 이상반응이 조루증을 대상으로 클로미프란 단일제를 4주 이상 투여한 2상 및 3상 임상 시험 결과 관찰되었다. 투여된 약물의용의 인과관계에 상관없이 발생한 이상반응 중 흔하게 (1% 이상) 관찰된 이상반응을 기관제에 따라 분류하여 제시한다(표 2). 임상시험 이중 가중 흔하게 발현되는 이상 반응은 구역, 어지러움증, 두통, 졸림 증상이다.

[표 2] 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

기관제 및 이상반응	클로미프란 15mg N=136명 N(%)	위약 N=64명 N(%)
신장계		
어지러움	6(4.4)	1(1.2)
두통	6(4.4)	1(1.2)
졸림	6(4.4)	0
소화기계		
구역	19(14.0)	2(2.4)
구갈증	4(2.9)	0
설사	2(1.5)	0
변비	0	1(1.2)
소화불량	2(1.5)	0
전신계		
무력증	3(2.2)	0
화끈감	10(7.)	1(1.2)
가슴통증	0	1(1.2)
피로	2(1.5)	0
피부 및 부속기계		
홍조증	10(7.)	1(1.2)
간염		
헤르페스감염증	0	1(1.2)
비노상시각계		
발기부전	2(1.5)	3(3.6)
심혈관계		
두근거림	2(1.5)	0
중양		
지각증	0	1(1.2)
살함살상적 검사		
ALT 상승	10(7.)	1(1.2)
AST 상승	10(7.)	1(1.2)

추가로 다음과 같은 이상반응이 클로미프란 단일제 투여군에서 각 1명(0.7%)에서 보고되었다.

- 신장계: 편두통, 구개염, 두통, 두막결막염/과잉행동
- 소화기계: 구토, 복통, 현훈상승, 위궤양
- 근골격계: 근육경직증, 근골격통증
- 전신계: 열감증, 편두통
- 피부 및 부속기계: 피부발진, 자상
- 감염: 인두염/염자
- 호흡기계: 만성비염증, 후두염, 여류염/인두염
- 눈: 진동현상
- 비뇨생식기계: 단백뇨, 혈뇨
- 외과 및 비뇨적 지기: 대장염/중독질환
- 살함살상적 검사: Nitrate 양성소변

5. 일반적 주의

- 이 약은 오직 조루증에 있는 남성만 사용해야 한다. 임상시험에서는 발기부전을 동반하지 않은 조루증 환자에게 임상시험이 참여하였으므로, 발기부전 병증 또는 고농도에 있는 남성에 대한 용량 및 안전성 데이터는 확보되지 않았다.
- 이 약의 작용효과 및 임상시험 기간은 총 12주로, 필요시 성행위 2-4시간 전엔 1회 1회 투여하였다. 12주 투여의 이 약의 평균 복용횟수는 16.71회(표준편차 7.03)회였다. 4주간의 평균복용횟수는 5.57 회였으며, 최대 복용횟수는 10회를 초과하지 않았다.
- 기립성 저혈압
자료를 분석하기 전에 기립성 시험을 시행하여야 한다. 기립성 반응의 기형력이 있거나 의심되는 환자의 경우 이 약의 투여를 피해야 한다.
의사는 환자에게 만약 기립 작용 어지럼증등의 증의 증후를 경험하게 되면 증상이 소실될 때까지 즉시 머리가 다른 신체부위보다 낮게 있도록 누워있어야 양 무릎 사이에 머리를 대고 있어야 하며, 이를 이 다음 체위가 전에 일어 주어야 한다. 또한 의사는 오랫동안 누워있고 일어 오다가 빠르게 일어선 시 약과 일어 주어야 한다. 또한, 이 약은 혈관확장성 약물(예: 알파 아드레날린성 수용체 길항제 등을)를 복용하고 있는 환자에 처방할 경우 저혈압장애에 따른 조절능력을 감소시킬 가능성이 있으므로 투여하여야 한다. 또한 이 약과 알파 아드레날린성 수용체 길항제를 병용하는 경우에는 이 약을 알파아드레날린 투여 후 4시간 이내에 투여해서는 안된다. [6. 상호작용 항 참조]
- 이 약을 투여하는 환자에서 자러러움, 졸음, 지각장애, 기립 작용현상등 증상이 나타날 수 있으므로 자동차 운전 등을 수행하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다. 또한 알코올이나 벤조디아제핀 과 같은 다른 약물에 의해 이러한 효과가 증강될 수 있으므로, 이 약을 복용하는 동안 알코올 섭취나 벤조디아제핀과 약물의 병용투여는 피하도록 주의를 주어야 한다.
- 심혈계 항우울제는 경련약제를 낮추는 것으로 알려져 있으므로 뇌진동 환자에게 투여할 때에나 다양한 환자에 의한 뇌진동, 항간성병 병용, 알코올이나 항경련성 약물의 투여중지 후 특적 병용 요인이 있는 환자에게 투여할 경우에는 특히 주의한다. 뇌진동 발현은 용량관련성이 있으므로 이 약의 1일 투여용량을 초과하지 않는다.
- 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예후인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자에도 이 서는 우울증상 심화 및 자살상향의 위험을 유도할 수 있다는 우려가 일각각 지적되어 왔다. 항 우울제(SSRI 및 기타)의 위약 조제, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 위험들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 젊은 성인(18-24세)에서 자살 생각 및 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교 하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에 이러한 위험이 감소하였다.
- 주요 우울증, 강박장애, 다른 정신과적 질환을 가진 소아를 대상으로 한 위약 대용 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서 9개 강박장애에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함 하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인용 대상으로 한 위약 대용 임상시험 통합 분석은 77,000명 이상 환자에서 11개 항우울제에 관한 총 256건의 단기간(중요값: 27개월의 치료 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물간에 자살상향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었 으나, 연구의 대부분은 두드 약물에 있어 젊은 성인에서의 자살상향 증거가 경미하였다. 다른 작용증 들(예: 자살상향의 절대적 위험도에 있어서 차이)가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발현도가 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울증 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 인정 하였다. 이러한 위험도의 차이(비교받은 환자 1,000명 당 자살상향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이를 나타내 표)에 근거를 내다내었다.

연령대	치환받은 환자 1000명 당 자살상향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
항우울제 관련 증가	
(18-24세)	14%에 달함
18-24	5%에 달함
항우울제 관련 감소	
25-64	1%에 달함
≥ 65	6%에 달함

8) 발효, 건조, 공황장애, 흥분, 불면, 적대감, 공격성, 충동성, 정적불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 현상은 대부분은 확실하지 않으나 자살상향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의 한다. 이러한 현상이 나타나면 즉시 의사와 상담하고, 즉시 의사에게 알리자 한다.

- 심혈계 항우울약을 정기투여하는 환자에서 충치가 증가되었다는 보고가 있으므로 정기투여중에는 정기적으로 치과검진을 받는다.
- 심혈계 항우울약의 항콜린작용에 의한 눈물분비감소 및 유점소(mucoid)분비의 축적으로 인해 콘택트렌즈를 착용하는 환자의 각막상피가 손상될 수 있다.
- 우울증 등 정신과적 질환에서 갑작스러운 투여중단으로 자러러움, 수면장애, 불안 등과 같은 급단 증상을 경험할 위험이 있다. 조루증 치료에서 환자가 과거에 약물남용의 경향이 있는지를 확인 하고 약물의 남용 및 오용의 징후(나사발현, 용량증가, 약물주사행동)가 있는지를 세심하게 관찰, 추적하는 것이 권장된다.
- 수술시 마취의사에게 이 약의 투여 사실을 알린다.
- 이 약의 투여 대상환자는 기저질환을 진단하기 위해 병력을 조사하고 검사를 행하여 객관적인 진단을 근거로 임상치료가 필요한 환자로 제한하여야 한다.
- 성행위와 심장의 위험을 수반하기 때문에 치료를 시작하기 전에 심혈관계 상태에 주의를 기울여야 한다. 이 약은 혈관확장작용에 의한 혈압강하작용을 갖고 있기 때문에 혈장성 또는 NO 공여제의 혈압강하작용을 증강시킬 수 있다.
- 최근 6개월 이내에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색을 경험한 환자는 투여하지 말아야 하며 그 이전에 뇌경색 혈관확장, 심근경색의 병력이 있는 환자에서 투여할 경우 심혈관계 질환의 유무 등을 충분히 확인하여야 한다.
- 실데나필이 플라나미에 풍부한 약액에 대해 높은 친화도를 보이는 것이 동물실험에서 보고되었기 때문에, 이 약물을 장기간 투여하는 동안 인과적 감사를 수행하는 등 주의를 기울여야 한다.
- 실데나필의 약물 상호작용 연구에서, 알코올 5 mg, 10 mg과 실데나필 100 mg을 고혈압 환자에서 병용 투여한 경우 이완기 혈압과 수축기 혈압이 각각 평균 7 mmHg, 8 mmHg씩 감소한 것을 관찰하였다. 실데나필과 다른 혈압을 치료제 간의 약물상호작용에 대한 경우는 형하지지 않았다.
- 실데나필을 단독으로 혹은 아스피린과 함께 복용한 경우 출혈시간에 아무 영향도 미치지 않았다. 사람 혈소판용이 작용하는 시험관내 연구는 실데나필이 니트로프루시드나트륨의 항응집 효과를 증강 시키는 보여 주었다. 실데나필과 헤파린의 병용이 마취된 돼지에서 출혈시간에 대해 상가적인 영향을 미치지나, 이러한 상호작용은 사람에게서는 연구되지 않았다.
- 환자의 노 (혈청 또는 양초) 는 해 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중단할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 비동맥경화성혈관질환성(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION, 양극적인 시력 상실이 동반된 시력 감퇴의 원인이 됨)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시력 후 조사에서 드물게 치료되며, 이 약을 포함한 모든 PDE5 억제제의 투여와 잠재적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 갑작스런 시력 상실이 나타나는 경우, 이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사와 상담하도록 환자에게 알린다.
- 비동맥경화성혈관질환성(신경증)에 이 경향한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥경화성혈관질환성증에 대한 대용의 위험이 더 높다. 따라서 의사는 이러한 위험성과 PDE5 억제제의 사용에 의해 이상 반응 발생에 영향을 받을 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 이런 환자들에서 이 약을 포함한 PDE5 억제제를 사용할 때에는 주의를 기울여야 하며, 기저되는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용을 한다.
- 갑작스런 청각감퇴 또는 난청 (이명과 어지럼이 동반될 수 있음) 이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중단할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다.
- 이 약의 사용시 PDE5 억제제, 실데나필을 함유한 폐동맥고혈압(PAH) 치료제와 병용투여시의 안전성 및 유효성에 대한 시험은 수행되지 않았으며, 이런 병용투여는 권장되지 않는다.

6. 상호작용

- 클로미프란과 실데나필 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
클로미프란 및 실데나필 각각의 성분예에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.
(클로미프란)
1) MAO자해제: MAO자해제 투여를 시작하기 최소한 2주 전에는 클로미프란을 투여하지 않는다. (고혈압약기, 이상근열증, 근간대경련, 경련성 발작, 정신장애, 혼수 등의 심한 증상이 일어날 수 있다.) 이러한 사항은 클로미프란 투여후 MAO자해제를 투여하는 환자에도 적용되며 클로미프란 또는 MAO자해제를 소량씩 투여하기 시작하여 점차적으로 증량하고, 고약을 중단 한다. 클로미프란을 모클로베미드와 같은 가역성 MAO-A자해제를 투여하지 24시간후에 투여할 때는 이중가치가 있으므로 클로미프란을 사용한 후 MAO-A자해제를 투여할 때에는 2주간 의 주의 기간 동안 관찰한 후 투여하여야 한다.
2) 아드레날린성 신장 차단제: 클로미프란에는 구아테리딘, 베타나딘, 레세르핀, 클로나딘, α-메틸 도파 등의 항고혈압 효과를 지화 또는 상쇄시킬 수 있다. 혈압강하제의 병용투여가 필요한 환자는 다른 계열의 약물(이노제, 혈관확장제, α-차단제 등을)를 투여한다.
3) 고혈압약제: 클로미프란은 에페드라민, 노에페드라민, 이소프로테레놀, 에페드린, 페넨 레프린(코사퀴제) 등의 심혈관 효과를 증강시킬 수 있다.
4) 중추신경작용약: 심혈계 항우울약은 알코올이나 다른 중추신경억제제(베르비탈제 약물, 벤조 디아제핀제 약물, 선택신차제 등)의 효과를 증강시킬 수 있다.
5) 항콜린성 약제: 심혈계 항우울약은 항콜린성 약물(메나지나제 약물, 항파킨손제, 항스타트린제, 아트로핀 등), 비파킨손 등의 병, 중추신경제, 위장관, 방광에 대한 효과를 증강시킬 수 있다.
6) 퀴나딘: 심혈계 항우울제는 퀴나딘계제의 부종부종제와 병용투여하지 않는다.
7) 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 선택적인 세로토닌 제흡수 저해제(SNRI), 선택적인 세로토닌 호환제(트립탄류)와 병용투여시 세로토닌에 관련된 증상을 일으켜 생명을 위협하는 세로토닌 증후군을 일으킬 수 있다. 블루록세틴, 플루복시딘은 클로미프란의 혈장농도를 상승시켜 이상반응을 유발할 수 있다.
8) 간효소유도제: 간의 약물대사효소를 활성화시키는 약물은 클로미프란의 대사를 촉진시킨으로써 혈장농도를 저하시켜 효과를 감소시킬 수 있다. 또한 메티도닌과 카르바마제핀이 혈장농도를 증가 시키는 데 따른 이상반응을 유발할 수 있으므로 이들 약물의 용량을 조절한다.
9) 항간성병약: 항간성병약과 병용하면 심혈계 항우울약의 혈장농도를 증가시켜 경련약제를 낮추고 간성병을 유발할 수 있다. 오로라지딘과 병용투여시 심한 신부전증을 유발할 수 있다.
10) 항응고제: 심혈계 항우울약은 간대사를 억제하여 퀴나딘의 항고혈고제를 증강시킬 수 있으므로 클로미프란 투여 후 중에는 혈청 중 퀴나딘을 투여한 후 주의있게 관찰한다.
11) 시메티딘, 메페탐, 나이트록, 에스트로겐 등은 심혈계 항우울제의 혈장농도를 상승시키므로 클로미프란의 용량을 감소시켜서 투여한다.
- 알파 아드레날린성 수용체 길항제: 클로미프란과 알파 아드레날린성 수용체 길항제 (예: 탐스 로신, 독소타신, 판타올 등)의 상호작용을 연구해 볼 여 있다. 클로미프란과의 병용 투여 시 알파 아드레날린성 혈관인 관상 혈관확장 작용이 심하고 혈관확장에 따른 조절능력을 감소시킬 수 있는 가능성이 있으므로 주의하여야 한다.
- 클로미프란은 CYP2D6의 저해제로 알려져 있으므로, 탐스로신과 같이 동일한 경로로 대사되는 약물들과 병용 투여 시 동일 경로 대사의 약물의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로 주의하여야 한다. (실데나필)
1) 실데나필의 혈장농도를 증가시키는 약물
① 시험관내 연구에서 실데나필의 대사는 주로 CYP3A4 (중요도) 및 2C9 (부경로에 의해 매개 된다). 그러므로 이러한 CYP-450 억제제는 실데나필의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
2) 체내연구에서 비특이적 CYP-450 억제제인 시메티딘(800 mg)은 건강한 자환자에게 실데나필(50 mg)과 병용투여할 경우 실데나필의 혈장농도를 56% 증가시켰다.
3) 실데나필 100 mg 단독용량을 중등도 CYP3A4억제제인 에리트로마이신 (500 mg, 1일 2회, 5일)의 병용상태에서 투여한 경우 실데나필의 혈장농도를 182 % 증가 시켰다. 이외에, 건강한 성인 자환자를 대상으로 이루어진 연구에서 CYP3A4 억제제인 HIV protease 억제제 사쿠비비르를 투여 후 혈장농도를 연구한지 (1,200 mg, 1일 3회) 실데나필 (100 mg, 1회 투여)을 병용할 때 실데나필의 혈장농도 Cmax와 AUC1/2 각각 140 %, 210 % 증가하였으며, 케토코솔, 이트라코나졸과 같은 더 강력한 CYP3A4 억제제는 더 큰 영향을 미칠 수 있다.
4) 임상연구에서 한자별 모집단 자료는 케토코나졸, 에리트로마이신 또는 시메티딘 등과 같은 CYP3A4 억제제와 병용투여할 경우 실데나필 혈중농도의 상승을 보였다.
5) 실데나필의 혈청에 대한 전신 노출도는 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 증가하므로, 내약성에 따라 실데나필의 투여용량을 감량하여야 할 수 있다.
6) HIV protease 억제제인 리토나비르는 매우 강력한 CYP-450 억제제로서 건강한 남성 자환 자환 실험으로 한 환자에서 혈청상태일 때(600 mg, 1일 2회) 실데나필 (100 mg, 1회 투여)을 병용할 경우 실데나필의 Cmax와 AUC1/2가 각각 300 % (4배), 1000 % (11배) 증가하였다.
7) 실데나필의 단독투여 시 혈장농도가 약 5 ng/mL의 수준에 비교하여 24시간 투여할 경우 혈중농도는 약 200 ng/mL을 유지하였다. 이것은 리토나비르와 병용하면 중증의 CYP-450 기전에 대해 투여된 영향을 미치는 사실과 일치하는 것이다.
8) 다른 protease 억제제와 실데나필 사이의 상호작용은 연구된 바 없지만 병용투여시 실데나필의 혈장농도는 증가기 예상된다.
9) 강력한 CYP3A4 억제제를 복용 중인 환자에게 전신 용량의 실데나필을 투여한 경우, 어떤 환자에서는 실데나필의 최고 유효 혈청 농도가 200 nM을 넘지 않았으며 해당 농도가 임상적으로 의의는 없었다.
- 건강한 남성 자환자를 대상으로 실시한 시험에서, 연도발열 길항제인 CYP3A4 (중등도), CYP2C9 유전형 및 약제도 CYP2C19 유전형에 병행상태(125 mg 1일 2회 투여)에서 62% 정도는 실데나필 (80 mg 1일 3회 투여)을 병용 시, 실데나필의 혈청 AUC 및 Cmax는 각각 62% 및 55.4% 감소되었다. 실데나필을 보편적인 AUC 및 Cmax를 각각 49.8% 및 42%가 감소되었다.
- 리펜과 같은 강력한CYP3A4 유도제와 병용투여 할 경우 실데나필 혈장농도의 현저한 감소가 예상되었다.
- 잔인 약학적 자료 분석결과, 톨루타마이드, 와르파린과 같은 CYP2C9 억제제 및 SSRI 제제 (선택적 세로토닌 재흡수 억제제), 심혈계 항우울제와 같은 CYP2D6 억제제, 타이마진 및 이계질 이노제, ACE 억제제 및 갈삼 톨루 차탄제들은 실데나필의 약물동태학에 아무런 영향도 미치지 않았다. 혈청상태에서 N-대세화된 실데나필의 AUC는 loop 이노제 및 칼륨제류 이노제와 약해 62 % 감소되었으며 비특이적 배위자제제에 의해 100 % 증가하였다. 대사산물에 대해 이러한 영향은 임상적 중요성이 있는 것으로 보이지 않는다.
- 건강한 남성 자환자에서, 아드레토리나신(1mg 500 mg을 3일동안 투여) 실데나필 또는 실데나필과 주요 소변대사체(AUC, Cmax, Tmax, 소실속도 상수(elimination rate constant) 및 반감기에 영향을 미친다는 증거는 없다.
- 실데나필과 시로스로프린간 상호작용에 대한 정보는 없다.
- 다른 약물에서 얻은 실데나필의 영향
① 시험관내 연구에서 실데나필은 CYP-450 isoform 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4 (IC50: 150 μM)을 약인 저해하는 억제제이다. 권장용량 투여 후 실데나필의 최고 혈장 농도가 약 1 μM을 초과하면 실데나필은 이러한 동등성소 기질의 효소속도를 현저히길 가능성이 없다.
2) 체내연구에서, 고혈압 환자에서 실데나필 100 mg을 병용한 경우, 5 mg, 10 mg과 병용투여할 때와 같은 자체 혈압에 대해 수축기/이완기 각각 평균 8 mmHg, 7 mmHg 감소되었다.
3) 실데나필과 테오필린 또는 디피리다몰과 같은 비특이적 PDE 억제제와의 상호작용에 대한 정보는 없다.
4) 체내연구에서, CYP2C9에 의해 대사되는 톨루타마이드(250 mg)나 와르파린(40 mg)과 유사할 만한 약물상호작용을 보이지 않았다.
5) 실데나필(50 mg)은 아스피린(150 mg)에 의해 유발된 출혈시간의 자연을 증가시키지 않았다.
6) 실데나필