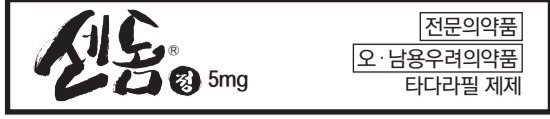


제형명	용량	코드	사이즈	유통
센돌정	5mg	K05	170X550	전문약품의 특성 2.5mm 7.9x10mm 2.5mm 8.9x10mm



전문약품
오·남용우려의약품
타다라필 제제

(복약작용에 읽어보세요)

- 식사에 상관없이 매일 같은 시간에 1회 1정 복용 하시면 하루 중 성적자극이 있을 때 발기가 가능합니다.
- 복용시간을 놓친 경우, 생각난 때에 복용하시되 하루에 1회 이상 복용하지 않도록 합니다.
- 매일 복용 시 양성 전립선비대증의 징후 및 증상을 치료합니다.

주의 사항

- 질산염(Nitrates)을 정기적 혹은 간헐적으로 복용중인 환자는 이 약 복용이 금기입니다.
- 협심증, 심부전, 불규칙한 심맥, 심근 경색 등 심장의 문제가 있는 환자는 반드시 의사와에게 이를 알려야 합니다.
- 성행위 시 어지러움, 오심, 기승 통증 등 심혈관계 관련 증상을 경험한 경우 성행위를 삼가고 의사에게 이를 알려야 합니다.
- 항생제(에리스로마이신, 클라리스로마이신), 항균제(케토코나졸, 이트라코나졸) 및 자궁주사과 병용 시 간의 대사기능에 영향을 줄 수 있습니다.
- 전립선비대증 치료제(탐소린, 실로도신등), 고혈압치료제 및 술과 함께 복용 시 급격한 혈압 강하가 발생하여 어지러움, 졸도를 경험 할 수 있습니다.

이 약을 복용하기 전에 첨부서류를 주의 깊게 읽으시고, 약과 함께 보관하십시오.

[원료약품의 분류]
 매 정당 유효성분 : 타다라필(EP) 5mg, 기타첨제 : 미절정셀룰로오스, 유당수화물, 오파드라이노란색(O3B20042), 크로스카르멜로오스나트륨, 푸마리산스테아릴나트륨, 플록사메, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상]
 연한 노란색의 약박이 불룩한 정방형 필름코팅정제

[효능·효과]

- 발기부전 (erectile dysfunction)의 치료
 이 약의 효과적이라면, 성적자극(sexual stimulation)을 필요로 합니다. 이 약은 여성에 의한 사용을 그 적응증으로 하지 않습니다.
- 양성 전립선 비대증
 양성 전립선 비대증의 징후 및 증상의 치료
- 발기부전 및 양성 전립선 비대증
 발기부전과 양성 전립선 비대증을 동반한 남성의 발기부전 및 양성 전립선 비대증 징후 및 증상 치료

[용법·용량]
 이 약을 부수지 마십시오. 한 정을 그대로 복용하십시오.
 경구 투여용

- 발기부전
 성인 남성예의 사용
 타다라필의 빈번한 사용(일주일에 적어도 2회)이 기대되는 환자들에게 권장되는 용량은 최대 1일 1회 5mg으로 하루의 같은 시간에 복용하는 것이 권장됩니다. 지속적으로 매일 투약하는 용법의 적합성은 주기적으로 재평가되어야 합니다.
- 양성 전립선 비대증에 대한 1일 1회 용법
 1일 1회 용법에 대한 이 약의 권장용량은 5mg으로, 매일 거의 같은 시간에 복용합니다.
- 발기부전 및 양성 전립선 비대증에 대한 1일 1회 용법
 1일 1회 용법에 대한 이 약의 권장용량은 5mg으로, 성행위 시간과 무관하게, 매일 거의 같은 시간에 복용합니다.
- 특수 집단
 - 고령 남성에서의 사용
 고령 환자에서 용량 조절 (dosage adjustments)을 필요로 하지 않습니다.
 - 신기능 장애가 있는 남성에서의 사용
 - 발기부전
 경증 내지 중증도의 신장애가 있는 환자에서 용량조절을 필요로 하지 않습니다. 심한 신장애 환자에게 타다라필 1일 1회 용량은 권장되지 않습니다.(사용상 주의사항 3.2) 및 11.2)약동학적 특성 항목 참조].
 - 양성 전립선 비대증
 경증의 신장애가 있는 환자에서 용량조절을 필요로 하지 않습니다. 심한 신장애 환자에게 타다라필 1일 1회 용량은 권장되지 않습니다.(사용상 주의사항 3.3) 및 11.2)약동학적 특성 항목 참조].
 - 간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용
 간 기능 장애가 있는 환자에 대한 1일 1회 용량은 평가되지 않았습니다. 그러므로, 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험(benefit/risk)을 평가하여야 합니다.(11.(특수집단)항 참조)
 - 당뇨병이 있는 남성에서의 사용
 당뇨병 환자에서 용량 조절을 필요로 하지 않습니다.
 - 소아 및 청소년에서의 사용
 이 약은 18세 미만의 사람에게 사용해서는 안됩니다.

[사용상의 주의사항]

- 경고
 - 이 약을 투여하고자 하는 경우, 발기부전 및 양성 전립선 비대증에 대한 적절한 의뢰 평가와 함께 잠재적이고 근원적인 원인 측정 및 적절한 치료법을 확인하고 경고, 금기 및 신중투여항 등을 고려하여야 합니다.
 - 성 행위로 수반되는 심장에 대한 위험성이 있기 때문에, 발기 부전에 대한 치료를 시작하기 전에, 의사는 환자의 심혈관 상태를 고려하여야 합니다. 성행위를 시작한 후 심혈관계 질환과 관련된 증상을 경험한 환자는 더 이상의 성행위를 삼가고, 이를 의사에게 알려야 합니다.
 - 이 계열의 약물에서 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 구하고 환자에게 알려주어야 하며, 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경 조직의 손상 및 발기력의 영구손실을 초래할 수 있습니다.
 - 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 주의시킵니다.
 - 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 유해사태(cardiovascular events)가 이 약의 임상연구 및/또는 시판 후 조사 중에 발생했습니다. 또한 임상시험에서 고혈압과 저혈압(체위성 저혈압 포함)도 드물게 나타났습니다. 이러한 유해사태들이 심혈관계 위험인자들 또는 이 약 또는 성 행위 또는 이러한 인자들의 조합 또는 다른 인자 등과 직접적인 관련이 있는지는 분명히 밝혀지지 않았습니다.
 - 타다라필을 6~12개월간 매일 25mg/kg/일(20mg)의 단위 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 있었습니다. 이 약의 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 실시되었습니다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었습니다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았습니다(11. 1) 약력학적 특성 항목 참조].
 - 좌심실유출폐색(예 : 대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥판 허부 협착증)이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있습니다.
- 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.
 - 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 감소시키며(11. 1) 약력학적 특성 항목 참조) 그리고 질산염의 혈압저하 작용을 증가시킵니다. 이것은 질소산화물(nitric oxide)/cGMP 경로에 대한 질산염과 타다라필의 복합 효과의 결과로 판단됩니다.
 - 이 약을 포함한 발기 부전(erecile 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.
 - 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
 - 색소성 망막염을 포함하여 이미 알려진 유전적인 퇴행성 망막질환자는 임상 시험에 포함되지 않았으므로 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
 - 이 약은 타다라필이나 이 약의 성분과 과민성(hypersensitivity)이 있는 환자에게 투여하면 안 됩니다.
 - 이 약과 다른 발기부전 치료 요법의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았으므로 다른 발기부전 치료제와의 병용 투여는 권장되지 않습니다.
 - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.
 - 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자에게는 이 약을 투여하면 안 됩니다.
 - 이 약을 포함한 PDE5저해제와 GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)에 : 리오시구아트를 병용 투여 하는 경우, GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)의 혈압강화효과를 증가시킬 수 있으므로, 두 약물의 병용투여는 금기입니다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.

- 경증의 해부학적으로 기형인 환자(각형성(angulation), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 Peyronies disease) 또는 음경직각증의 소인이 될 조건을 가진 환자(경상정혈구빈혈(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 이 약을 포함한 발기부전 치료제를 신중히 투여하여야 합니다.
- 증가된 타다라필 노출(AUC)과 제한적인 임상자료, 투석에 의한 클리어런스 능력부족으로 이 약 1회 용법을 심한 신장애를 지닌 환자에게는 권장되지 않습니다.
- 양성 전립선 비대증 환자에 한하여 중증도의 신기능 장애가 있는 환자에서 이 약의 임상자료는 제한적이므로 신중하게 투여하여야 합니다.
- 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 하며, 경증 내지 중증도의 간기능 장애 환자에서는 이 약의 용량은 10mg을 초과해서는 안 됩니다. 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 합니다.
- 알파 차단제 및 항고혈압제를 투여받는 환자: 의사는 이 약과 알파차단제 및 항고혈압 약물의 혈압강화 효과를 강화시킬 수 있는 가능성에 대해 환자와 의논하여야 합니다. PDE5 저해제와 알파차단제와 병용되는 경우 주의가 요구됩니다. 이 약을 포함한 PDE5 저해제, 그리고 알파차단제 레볼린성 차단제는 모두 혈압강화 효과가 있는 혈관 확장제입니다. 혈관 확장제가 병용되는 경우, 혈압에 대한 추가 효과가 예상됩니다. 일부 환자에서, 이들 두 약물 계열의 병용은 혈압을 유의하게 강하시켜 중성성 저혈압(예를들어 기립으로 이어질 수 있으므로 다음을 고려해야 합니다. (상호작용항 6.2) 참조)
 - 발기부전
 - 환자들은 PDE5 저해제를 시작하기 전에 안정한 알파차단제 요법을 받아야 합니다. 알파 차단제 단독요법 중 혈역학적 불안정을 나타낸 환자는 PDE5저해제 병용시 중성성 저혈압 위험이 증가됩니다.
 - 알파차단제 요법에 안정한 환자에 대해서는, PDE5 저해제는 최저 권장 용량으로 시작되어야 합니다.
 - 이미 최저 용량의 PDE5 저해제를 복용하는 환자에서, 알파차단제 요법은 최저용량으로 시작되어야 합니다. 알파차단제 용량의 단계적 증가는 PDE5 저해제를 병용할 때 추가적 혈압강화와 관련될 수 있습니다.

- PDE5 저해제와 알파차단제 복합 사용의 안전성은 혈관내 부피감소 및 다른 항고혈압 약물을 포함한 다른 변수에 의해 영향받을 수 있습니다.

• 양성 전립선 비대증

- 양성 전립선 비대증 치료에 대하여 알파차단제와 이 약의 병용투여에 관한 유효성은 적절히 연구되지 않았으며, 혈압강화를 유발하는 복합 사용의 잠재적 혈관확장 효과로 인해, 양성 전립선 비대증 치료에 있어 이 약과 알파 차단제의 병용은 권장되지 않습니다.
- 양성 전립선 비대증에 대한 알파차단제 요법을 받는 환자는 양성 전립선 비대증 치료를 위하여 1일 1회 용법의 이 약을 시작하기 전에 알파차단제 사용을 중단해야 합니다.

6) 강력한 CYP3A4 저해제(ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin)를 복용하는 환자에게 이 약을 병용투여 시 타다라필의 노출(AUC)의 증가가 관찰되었으므로 주의하여야 합니다(6. 상호작용 항목 참조). 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 할 경우에는 이 약의 투여용량을 최고 10mg을 초과하지 않도록 하며, 이 약 투여 후 72시간 내에 재투여해서는 안됩니다.

7) 이 약이 비신경보전 근치전립선적출술(radical non-nerve-sparing prostatectomy)를 받은 환자에서 효과적이지 않음이 알려져 있지 않습니다.

4. 이상반응

1) 임상 시험 경험
 임상 시험은 다양한 조건에서 실시되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 발생률은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 발생률과 직접 비교할 수 없고, 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수도 있습니다.
 타다라필은 전세계적으로 실시된 임상 시험에서 9,000명 이상의 남성에게 투여되었습니다. 1일 1회 용법에 대한 이 약의 임상시험에서, 총 1434, 905, 115명 이 각각 최소 6개월, 1년, 2년동안 투여를 받았습니다. 필요 시 복용하는 용법에 대해서는, 1300명 및 1000명 이상이 각각 적어도 6개월 및 1년 동안 투여를 받았습니다.

발기부전에 대한 필요시 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 중단율은 3.1% 인 반면, 위약군에서는 1.4%였습니다. 위약 대조 임상 시험에서 권장된 바에 따라 필요시 복용하는 용법으로 이 약을 투여하였을 때, 다음의 이상 반응이 보고되었습니다(표 1).

표 1: 발기부전에 대해 필요 시 복용요법에 대한 8건의 주요 위약 대조 임상시험에서(당뇨 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=394)	타다라필 20mg (N=635)	근육통	1%	1%	4%	3%
두통	5%	11%	11%	15%	비중혈	1%	2%	3%	3%
소화불량	1%	4%	8%	10%	홍조*	1%	2%	3%	3%
요통	3%	3%	5%	6%	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 중단율은 4.1%인 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 임상 시험에서(당뇨 환자에 대한 시험 포함) 이 약 1일 1회(2.5 또는 5mg) 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약에 비해 약물 투여군에서 더 빈번하게 보고된 약물치료 관련 이상반응

이상반응	위약 (N=246)	타다라필 2.5mg (N=196)	타다라필 5mg (N=304)	기침	0%	4%	2%
두통	5%	3%	6%	설사	0%	1%	2%
소화불량	2%	4%	5%	비중혈	0%	2%	2%
비인두염	4%	4%	3%	팔다리 통증	0%	1%	2%
요통	1%	3%	3%	요로 감염	0%	2%	0%
상기도 감염	1%	3%	3%	위식도 역류성 질환	0%	2%	1%
홍조	1%	1%	3%	복통	0%	2%	1%
근육통	1%	2%	2%				

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 2.5mg (N=96)	타다라필 5mg (N=97)	소화불량	1%	4%	1%
비인두염	5%	6%	6%	위식도역류성 질환	0%	3%	2%
위장염	2%	3%	5%	근육통	2%	4%	1%
요통	3%	5%	2%	고혈압	0%	1%	3%
상기도 감염	0%	3%	4%	비중혈	0%	0%	4%

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(44~83세)였고 이상반응으로 인한 중단율은 3.6%인 반면, 위약 투여 환자에서는 1.6%였습니다. 적어도 이 약을 투여받은 2명의 환자에 의해 보고된 치료중단을 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 ≥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)	설사	1.0%	1.4%
두통	2.3%	4.1%	팔다리 통증	0.0%	1.4%
소화불량	0.2%	2.4%	근육통	0.3%	1.2%
요통	1.4%	2.4%	어지러움	0.5%	1.0%
비인두염	1.6%	2.1%			

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 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 양쪽 허부 허리, 둔부, 대퇴 또는 등허리 근육 불균형의 특징을 나타내며, 활동(양으로 누움)에 의해 악화되었습니다. 일반적으로, 통증은 경증 또는 중증으로 보고되었고, 의학적 치료 없이 소실되었으나, 중증의 요통 또는 낮은 빈도로 보고되었습니다(모든 보고의) (5%). 의학적 치료가 필요할 때, 아세트아미노펜 또는 비스테로이드성 소염제가 일반적으로 효과적이지만, 치료를 요하는 환자의 일부에서, 경도의 마약성(예, 코데인) 진통제가 사용되었습니다. 전반적으로, 필요 시 용법으로 이 약을 투여하면 모든 피험자의 약 0.5%가 요통/근육통의 결과로 투여를 중단했습니다. 1년간 공개 임상 시험에서, 요통과 근육통은 환자의 각각 5.5%와 1.3%에서 보고되었습니다. 영중, 근육 손상 또는 신손상에 대한 평가를 포함한 진단적 검사 결과, 의학적 이유로 인한 기증 빈번의 증거는 없었습니다. 발기부전, 양성 전립선 비대증, 양성 전립선 비대증/발기부전에 대한 이 약의 1일 1회 용법에서 발생률은 표 2, 3, 4에 서술했습니다. 이 약 1일 1회 사용에 대한 시험에서, 타다라필과 근육통의 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중증도 있었고, 모든 적응증에서 중단율은 (1%였습니다.

이 약을 투여한 모든 시험들에서 색각 변화의 빈도는 드물었습니다(환자의 0(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%)을 나타낸 것입니다. 이러한 이상반응들과 이 약의 인과적 관련성은 확실하지 않습니다. 이 목록에서 제외된 것은 경미하고, 약물 사용과 관련 가능성이 없으며 정화하지 않아서 의미가 없는 사례들입니다.
 - 전신 : 근구역, 안면부종, 피로, 탈모부종
 - 심혈관계 : 협심증, 흉통, 저혈압, 심근경색, 기립성 저혈압, 심계항진, 실신, 빈맥
 - 소화계 : 간기능 검사 수치 비정상, 구내근직, 연하곤란, 식도염, 위염, GGTP 증가, 붉은 변, 오심, 상복부 통증, 구수, 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
 - 비뇨생식계 : 발기 증가, 자발적 음경 발기

2) 해외 시판 후 사용 경험
 다음 이상반응은 이 약의 승인 후 사용 기간 중 확인되었습니다. 이러한 환자들은 불특정 크기의 몸집으로부터 자발적으로 보고되었으며, 항상 약물 노출과 인과적 관련성을 확립하거나, 이들의 빈도를 신뢰적으로 평가할 수 있는 것은 아닙니다. 이러한 이상반응들은 중대성, 보고 빈도, 명백한 다른 원인이 없었음 또는 이들 인자들의 복합적 요소로 인해 포함되었습니다.

심혈관계 및 뇌혈관계- 이 약의 사용과 일시적으로 관련이 있는 것으로는 심근경색, 심장 돌연사, 뇌졸중, 흉통, 심계항진, 심실 부정맥 및 빈맥을 포함한 중대한 심혈관계 이상반응이 시판 후 보고되었습니다. 이들 환자들은 모두는 아니지만 대부분 기존에 심혈관계 위험 인자가 있었습니다. 이러한 이상반응 중 대부분은 성행위 중 또는 직후에 발생한 것으로 보고되었고, 일부는 성 행위가 없이, 이 약 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었습니다. 다른 이상반응들은 이 약 사용 및 성행위 후 수시간 내지 수일 후에 발생한 것으로 보고되었습니다. 이러한 이상반응들 이 이 약, 성행위, 환자의 기존 심혈관계 질환과 직접적으로 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소들과 관련이 있는지 또는 다른 인자들과 관련이 있는지 여부는 확인할 수 없습니다 (1. 경고항 참조)
 전신- 영도괴사, 스티븐슨-존슨후군, 표피 박리성 피부염을 포함한 과민 반응
 신경계- 편두통, 발작 및 발작의 재발, 일과성전두기억상실증
 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 이 약을 포함한 phosphodiesterase type 5 (PDE5) 저해제의 사용과 시기적으로 관련하여 시판 후 드물게 보고되었습니다. 이러한 환자들은 모두는 아니지만 대부분이 기존에 다음을 포함한다(표 5)에 한정되는 이러한 NAION의 원인에 대한 해부학적 세부사항 또는 혈관 위험 인자를 가지고 있었습니다: 낮은 유두혈을 비출(low cup/disc ratio, crowded disc), 50세 이상, 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 고지혈증, 흡연. 이러한 이상반응 발생 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 불가능합니다. (5. 일반적 주의항 참조)
 청각- 시판 후 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용과 시기적으로 연관성이 있는 것으로 갑작

스런 청각 상실 또는 감소의 증례가 보고되었습니다. 일부 증례에서, 청각 이상반응에 중요한 역할을 할 수 있는 의학적 상태 및 기타 인자들이 보고되었습니다. 많은 증례에서, 의학적 추적 관찰 정보는 제한적이었습니다. 이렇게 보고된 이상반응이 이 약의 사용과 직접적으로 관련이 있는지, 환자의 청각 상실에 대한 기존 위험 인자와 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적으로 의한 것인지, 다른 인자에 의한 것인지 여부는 확인할 수 없습니다 (5. 일반적 주의 항목 참조).

비노생식기계- 지속발기증(1. 경고 항 참조)
면역계 - 혈관부종

3) 이 약 1일 1회 투여시 심전도 이상과 일차성 동서맥(Primarily sinus bradycardia)이 위약군보다 약간 높게 발현되었습니다. 대부분의 심전도 이상은 이상반응과 무관했습니다.

4) 국내 시판 후 조사결과
● 타다라필 5mg 단일제의 시판 후 조사결과
○ 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 613명의 발기부전 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 4.73%(29명/613명, 37건)로 나타났으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.75%(23명/613명, 31건)이었습니다.

- 약물이상반응은 두통 1.14%(7명/613명)(7건), 근육통 0.82%(5명/613명)(5건), 흉조 0.65%(4명/613명)(4건), 안면홍조 0.49%(3명/613명)(3건), 가려움, 비충혈 각 0.33%(2명/613명)(2건), 이성근각, 시각장애, 심계항진, 소화불량, 안면부종 각 0.16%(1명/613명)(1건)으로 조사되었습니다.
- 중대한 약물이상반응은 없었습니다.
- 예상하지 못한 약물이상반응은 시각장애 0.16%(1명/613명)(1건)으로 보고되었습니다.

● 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 637명의 전립선비대증 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 2.04%(13명/637명, 15건)로 나타났으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.26%(8명/637명, 8건)이었습니다.
- 약물이상반응은 두통, 안면홍조 각 0.31%(2명/637명)(2건), 흉조, 사지불편, 안면부종, 정맥갑소 각 0.16%(1명/637명)(1건)으로 조사되었습니다.
- 중대한 약물이상반응은 없었습니다.
- 예상하지 못한 약물이상반응은 사지불편, 정맥갑소 각 0.16%(1명/637명)(1건)으로 보고되었습니다.

② 타다라필 10mg, 20mg 단일제의 시판 후 조사결과
● 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 10,500명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 3.94%(414명/10,500명, 517건)로 나타났으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.47%(364명/10,500명, 461건)이었습니다.

- 약물이상반응은 두통, 안면홍조가 각 1.30%(136명/10,500명, 136건)로 가장 많았으며, 소화불량 0.33%(35명/10,500명, 35건), 근육통 0.19%(20명/10,500명, 21건), 비충혈 0.12%(13명/10,500명, 13건), 어지럼증 0.11%(12명/10,500명, 12건), 배통 0.07%(7명/10,500명, 7건), 지속발기증 0.06%(6명/10,500명, 6건), 혈액요소질소 증가 0.06%(6명/10,500명, 6건), 빈맥 0.05%(5명/10,500명, 5건), 심계항진 0.04%(4명/10,500명, 5건), 눈충혈 및 예스피티(SGPT) 증가 각 0.04%(4명/10,500명, 4건), 가슴압박감, 구토, 구역, 알칼리안산분해효소 증가, 피로 각 0.03%(3명/10,500명, 3건), 목경직, 오도통증, 골관통증, 구내진조, 가슴쓰림, 위장관질환, 졸음, 백혈구수증, 혈소판감소증, 불안 수면장애, 혈액색소증 각 0.02%(2명/10,500명, 2건), 눈통증 0.01%(1명/10,500명, 2건), 흥분, 관절통, 과다호흡, 눈충혈, 눈꺼풀 붓기, 결막출혈, 눈마름증, 복부경련, 발리투린분해, 사정장애, 비발생식기관 통증, 흉만, 가려움, 음경장애, 흉조, 다음증, 심근경색증, 귀울림, 비충혈, 코피름, 크레아티닌 혈중 증가, 말국질, 무력증, 복부불쾌, 복통, 알레르기반응, 열골부종, 열, 예스피티(SCOT) 증가, 혈액요소질소 증가 각 0.01%(1명/10,500명, 1건)의 순으로 조사되었습니다.

- 중대한 약물이상반응은 안면홍조 0.02%(2명/10,500명, 2건)이었습니다.
- 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.31%(33명/10,500명, 37건)으로, 혈액요소질소 증가 0.06%(6명/10,500명, 6건), 알칼리안산 분해효소 증가 0.03%(3명/10,500명, 3건), 목경직, 백혈구수증, 불안, 오도통증, 골관통증, 혈액색소증, 혈소판감소증 각 0.02%(2명/10,500명, 2건), 과다호흡, 결막출혈, 눈마름증, 눈충혈, 다음증, 말국질, 비발생식기관통증, 사정장애, 열, 음경장애, 코피름, 크레아티닌 혈중 증가, 혈액색소증, 흉만 각 0.01%(1명/10,500명, 1건)으로 조사되었습니다.

5) 국내 자발적 부작용 보고 결과, 부작용이 보고된 다른 의약품에서 발생한 부작용과 비교하여 통계적으로 유의하게 발생한 이상사례 중 예상되지 못한 이상사례는 다음과 같이 나타났습니다. 다만, 이 약과의 인과관계는 확인되지 않았습니다.

- 효과없음 (medicine ineffective)
- 전신 : 오한
- 근골격계 : 골격통증

5. 일반적 주의

- 1) 환자의 눈(눈쪽 또는 양쪽 눈에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 phosphodiesterase type 5(PDE5) 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적 조언을 기울여야 합니다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는, 드물게 나타나는 절경인 비동맥전방허혈성사신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제의 투여와 정적인 상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥전방허혈성사신경증의 연간 발생율은 50세 이상의 남성에서 100,000명당 2.5-11.8건입니다. PDE5 저해제 계열 약물의 최근 사용과 비동맥전방허혈성사신경증 급성 발현과의 관련성 여부를 평가하는 추적 연구 결과, PDE5 저해제 투여 후 반감기의 5배 이내에서 비동맥전방허혈성사신경증의 위험이 약 2배 증가하는 것으로 나타났습니다. 이러한 정보로부터 이러한 유해사례가 PDE5 저해제의 투여 또는 다른 인자들과 직접적인 연관이 있는지는 밝혀지지 않았습니다. 의사는 기존의 비동맥전방허혈성사신경증 위험 인자가 있는 환자에서 PDE5 저해제 투여에 의해 유해한 영향을 받을 수 있는지 여부를 고려해야 합니다. 이미 비동맥전방허혈성사신경증을 경험한 적이 있는 사별의 경우, 비동맥전방허혈성사신경증 재발의 위험이 더 높습니다. 따라서, 이 경우 환자들은 이 약을 포함한 PDE5 저해제를 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며, 기대되는 유익성이 위험을 상회하는 경우에만 투여해야 합니다(4. 이상반응 항 참조).
- 2) 이 약은 출혈성 또는 활동성 소화성궤양 환자에서 투여한 경험이 없습니다. 비록 이 약이 건강한 지원자들에게서 출혈시간을 연장시키지 않는 것으로 나타났지만, 출혈성 또는 활동성 소화성궤양 환자에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중히 투여합니다.
- 3) 이 약과 알코올은 모두 경미한 혈관 확장작용이 있으므로 병용투여시 혈압 강하작용이 증강될 수 있습니다. 의사는 많은 양의 알코올과 이 약의 병용투여시 심박수 증가, 혈압 감소, 어지럼증, 두통 등 기립성 증후 및 증상이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 합니다.
- 4) 갑작스런 청력감퇴 또는 난청(이명과 현기증이 동반될 수 있음)이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적 조언을 기울여야 합니다(‘이상반응’ 및 ‘시판 후 조사’ 참조).
- 5) 타다라필 5mg 1일 1회 용법은 2년 6개월 이상의 임상사용경험은 없습니다(타다라필 5mg 단일제에 한함).
- 6) 양성 전립선 비대증 치료를 시작하기전 고려해야 할 다른 비뇨기과적 상태: 양성 전립선비대증에 대해 이 약으로 치료를 시작하기전, 유사한 증상을 일으킬 수 있는 다른 비뇨기과적 상태에 대해 고려해야 합니다. 추가적으로, 전립선염과 양성 전립선 비대증이 함께 동반될 수 있습니다.

6. 상호작용

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

- 1) 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용
 - 타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사됩니다. CYP3A4의 선택적인 저해제인 케토코날(1일 200mg)은 타다라필 단독 투여시의 AUC, C_{max} 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 2배, C_{max}를 15% 증가시켰고, 케토코날(1일 400mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 4배, C_{max}를 22% 증가시켰습니다.
 - CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6를 저해하는 protease inhibitor인 ritonavir(1일 2회 200mg 투여)는 C_{max}의 변화없이 타다라필(20mg)의 AUC를 2배 증가시켰습니다.
 - 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 합니다. 그 결과로서 4형에 도달하는 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있습니다.
 - CYP3A4 유도물질인 리팜피신(ramipicin)은, 타다라필 단독투여시(10mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 AUC를 88% 감소시켰습니다. 이는 타다라필의 효능을 감소시킬 수 있지만, 그 감소 정도는 알려지지 않았습니다. 페노바르비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin) 및 카르바마제핀(carbamazepine)과 같이 다른 CYP3A4 유도물질과의 병용 투여 역시 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음을 예상할 수 있습니다.
- 타다라필은 콩팥(신장)에서 수송체(transporters)의 역할에 들면 p-glycoprotein)은 알려져 있지 않습니다. 따라서, 수송체(transporters)의 저해에 의한 약물상호 작용 가능성도 없습니다.
- 이 약과 제산제(수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 병용투여시 이 약의 노출(AUC)에는 변화 없이 이 약의 흡수율이 명백히 감소되었습니다.

- 2) 다른 약물들에 대한 타다라필의 작용
 - 임상시험에서 타다라필(5mg, 10mg과 20mg)은 질산염(nitrates)의 혈압저하 작용을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약의 투여가 금기입니다(1. 경고 및 2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 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 지나갈 때 더 이상 나타났지 않았습니다. 따라서, 이 약을 투여(타다라필 2.5mg-20mg)한 환자가 생명을 위협을 받는 상황에 처하여 질산염의 투여가 의학적으로 반드시 필요한 경우에만 이 약을 마지막으로 투여 후 최소 48시간이 지난 후에야 질산염의 투여를 고려할 수 있습니다. 그러한 상황에서 질산염을 투여할 때는 적절한 혈액 역학적 모니터링(haemodynamic monitoring)과 함께 의사의 세심한 감독이 수반되어야 합니다.
 - 타다라필은 CYP450 isoforms에 의하여 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 임상적으로 유의하게 저해하거나 유도할 것으로 예상되지 않습니다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 및 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isoforms를 저해하거나 유도하지 않는 것이 확인되었습니다.
 - 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 않았습니다.
 - 타다라필(10mg, 20mg)은 아세틸살리실산(acetylsalicylic acid)에 의한 출혈 시간을 증가시키지 않았습니다.
 - 임상 약리학 시험에서 타다라필이 항고혈압제의 혈압저하 작용을 증가시킬 가능성에 대하여 조사했습니다. 칼슘통로차단제(amlodipine), 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제(enalapril), 베타-아드레날린성 수용체 차단제(metoprolol), 지만itz게 이노제(bendrofliazide), 안지오텐신 II 수용체 차단제(당량 형태 및 용량, 단독 또는 차이있게 이노제/thiazides), 칼슘통로차단제, 베타-차단제, 및/또는 알파-차단제의 병용)를 포함하여, 주요 항고혈압제군이 연구되었습니다. 타다라필(20mg 용량)이 적용된 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 amlodipine에 대한 연구들을 제외한(10mg)은 이 계열의 어떠한 약물과도 임상적으로 유의한 상호작용이 없었습니다.
 - 다른 임상약리 시험에서 타다라필 20mg을 항고혈압 치료제 4종류까지와 함께 병용투여하여 조사했습니다. 여러 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조정 정도와 관련이 있는 것으로 나타났습니다. 이와 관련하여, 혈압조정이 잘 되지 않는 환자에서는, 비록 이러한 혈압감소가 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련이 있지는 않았지만 그 감소가 더 컸습니다. 혈압조정이 잘 되고 있는 환자에서는 혈압감소가 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것과 비슷했습니다.
 - 항고혈압 약제(antihypertensive medications)를 복용하는 환자들에서, 타다라필 20mg이 혈압 감소를 일으킬 수 있으며, 이것은(알파차단제)는 제외, 아래 참조)도 중요치 않으며 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단됩니다. 제 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제를 이 약과 병용한 환자군과 항고혈압 약제 없이 이 약을 복용한 환자군 간에 이상 반응에는 차이가 없었습니다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용하는 경우 혈압의 감소 가능성이 상대적으로 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 하여야 합니다.
 - 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 증가했습니다. 이 효과는 투여 후 2 시간까지 여전히 나타났으며 기절을 포함한 증상이 나타날 수 있습니다. 따라서, 타다라필과 독사조신과의 병용은 권장되지 않습니다.
 - 한정된 인원의 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 연구에서, 타다라필(10mg, 20mg)과 알부조신(alfuzosin) 혹은 선택적인 알파(1A)-adrenergic receptor 차단제인 탐스로신(tamsulosin)의 병용투여시 임상적으로 유의한 혈압변화가 보고되지 않았습니다. 그러나, 알파 차단제로 치료 받고 있는 환자 및 특히 고령자의 경우는 타다라필 사용시 주의를 기울여야 합니다. 치료는 최소용량으로 시작해서 점진적으로 조절되어야 합니다.
 - 알코올 농도(평균 최대 혈중 농도 0.08%)가 타다라필(10mg 또는 20mg)의 병용 투여에 의해 영향을 받지 않았습니다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 3시간만에 타다라필 농도의 변화가 나타났지 않았습니다.
 - 알코올은 그 흡수효과를 최대화 하기위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올을 투여 후 2시간까지 음식을 주지 않음)으로 투여되었습니다. 타다라필(10mg 또는 20mg)을 함께 투여하는 경우 타다라필은 고용량의 알코올(0.7g/kg 또는 80g 남성에 40%, 알코올볼 1회) 약 180ml)에 의하여 유도되는 평균 혈압감소를 증가시키지 않았지만, 일부 환자에서는 체위성 현기증과 기립성 저혈압이 관찰되었습니다. 타다라필을 저용량(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압은 관찰되지 않았고 현기증은 알코올 단독으로 투여하였을 때와 유사한 빈도로 나타났습니다. 인식가능에 대한 알코올의 작용은 타다라필(10mg)에 의하여 증가되지 않았습니다.
 - 타다라필은 ethinylestradiol의 경우 생체이용률(bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 임상적인 중요성은 불확실하지만 terbutalin의 경우 투여시 유사한 증가가 예상될 수도 있습니다.

- 임상 약리학 연구에서 타다라필 10mg을 테오필린(theophylline(a non-selective phosphodiesterase inhibitor)과 함께 투여했을 때 약동학적 상호작용이 없었습니다. 유일한 약력학적 작용은 약간의 심박수(3.5 bpm) 증가였습니다. 동 연구에서 이 작용은 중요하지 않고 임상적인 유의성도 없었지만, 이러한 약물들을 병용 투여할 경우에는 이러한 작용을 고려하여야 합니다.
- 항당뇨병 약제들과의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았습니다.

7. 임부 - 수유 및 소아에 대한 투여

- 1) 이 약은 여성, 신생아 및 소아에게 사용할 수 없습니다.
- 2) 띠트를 대상으로 한 동물시험에서 타다라필 및/또는 그 대사체는 태반을 통과하였고 혈중농도 농도에 비해 약 2.4 배 높은 농도로 유즙으로 분비되었습니다. 임신 여성에서 타다라필의 사용에 대하여 연구된 바 없습니다.
- 3) 1,000mg/kg/일까지 투여한 띠트나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배자독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(fetotoxicity)의 증가가 없었습니다.

8. 운전 및 기계 사용능에 대한 영향

이 약이 운전 및 또는 기계 사용능에 미치는 영향은 전혀 없거나 무시해도 좋을 것으로 예상 됩니다. 이러한 잠재적인 영향을 평가하기 위한 특이적인 연구가 실시되지 않았습니다. 임상시험 결과 위약과 타다라필 시험군에서 어지럼증(dizziness)의 발현 빈도가 유사하지만, 환자는 운전이나 기계 조작 전에 본인이 이 약에 어떻게 반응하는지 인식하고 있어야 합니다.

9. 과량투여시의 처치

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

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 눈에 띄지 않고, 손이 닿지 않는 곳에 보관 하십시오.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래 포장 상태로 보관 하십시오.

11. 기타

1) 약력학적 특성
타다라필은 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)-특이적인 phosphodiesterase type 5(PDE5)에 대하여 선택적, 가역적 저해제입니다. 성적 자극(sexual stimulation)이 국소적으로 질소산화물(nitric oxide)의 방출을 일으킬 때, 타다라필에 의한 PDE5의 억제가 해면체(corpus cavernosum)에서 cGMP의 수치를 증가시킵니다. 이것은 평활근 이완(smooth muscle relaxation)과 음경 조직으로의 혈액 유입을 가져오므로 발기(erection)를 일으킵니다. 타다라필은 성적 자극이 없을 때에는 효력이 없습니다.

음경 해면체와 폐동맥에서의 cGMP농도에 대한 PDE5 저해효과가 전립선, 방광 및 이들에게 응급제는 혈관의 평활근에서도 관찰되었습니다. 양성 전립선 비대증의 증상을 완화하는 작용 기전은 밝혀지지 않았습니다.

In vitro 시험 결과, 타다라필은 PDE5의 선택적인 저해제입니다. 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 효소입니다. 타다라필의 효과는 다른 phosphodiesterases 보다 PDE5에 대하여 더 큰 효능이 있습니다. 타다라필은 심장, 뇌, 혈관, 간과 다른 기관에서 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 중요합니다. 또한 타다라필은, 망막(retina)에서 발견되는 효소이자 phototransduction을 담당하는 PDE6보다 PDE5에 대하여 약 700배 더 효능이 있습니다. 타다라필은 또한 PDE7~PDE10보다 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있습니다.

이 약(필요시 투여용량)의 반응기간을 명확히 하기 위하여 편안한 가정집 시설(at-home setting)에서 1,054명의 환자를 대상으로 3개의 임상시험을 실시했습니다. 이 약은 발기부전을 통계적으로 유의하게 개선시켰으며, 위약과 비교하여 투여 16후 부타당 성공적인 관행을 위한 발기상태가 유지될 뿐 아니라 투여한 후 환자들이 36시간까지 성공적인 성관계를 가질 수 있게 됨이 입증되었습니다.

건강한 피험자들에게 이 약을 투여했을 때, 양외위(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 없었습니다.

시간에 대한 타다라필의 작용을 평가하기 위한 연구에서, Farnsworth-Munsell 100-hue test를 사용했을 때, 색 식별(형색/노색)의 장애가 검출되지 않았습니다. 이러한 결과는 PDE5와 비교 할 때 PDE6에 대한 타다라필의 낮은 친화력과 일치합니다. 모든 임상 시험에 걸쳐, color vision의 변화에 대한 보고는 드물었습니다(0.1%).

이 약의 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 임상연구들이 실시되었습니다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었습니다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았습니다(1. 경고 항 참조).

다양한 성격도(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 용법이 처음으로 평가되었습니다. 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 나타남 것으로 보고되었습니다. 또한, 당도를 동반한 발기부전 환자를 대상으로 한 나머지 1개의 임상시험에서는 위약의 28%와 비교했을 때, 이 약 5mg은 41%, 2.5mg은 46%로 나타남 것으로 보고되었습니다. 이 3개의 임상 시험에 참여했던 환자 대부분은 과거에 필요에 따른 PDE5 저해제 투여시 반응한 경험이 있었습니다.

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 타다라필 군과 위약군에서 각각 68%와 52%로 나타났습니다.

최소 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 이 약을 투여한 환자의 48%가 각 개인의 발기 기능이 평균으로 상당히 향상되었습니다.

2) 약동학적 특성

- ① 흡수
타다라필은 경구 투여 후 신속히 흡수되며 관찰된 평균 최대 혈장 농도(C_{max})는 투여 후 중간값으로 2시간에 도달했습니다. 경구 투여 후 타다라필의 절대 생체이용률은 결정되지 않았습니다. 타다라필의 흡수율과 흡수정도는 식사에 의하여 영향 받지 않으므로 이 약은 식사와 함께 또는 식사를 하지 않고 복용할 수 있습니다. 복용 시간(약 대 저녁)은 흡수율과 흡수정도에 대하여 임상적으로 연관성 있는 작용이 없었습니다.
- ② 분포
평균 분포용적이 약 63 L이며, 이는 타다라필이 조직에 분포됨을 나타냅니다. 치료 농도에서 혈장에 있는 타다라필의 94%가 단백질에 결합합니다. 단백질 결합은 신 기능 장애에 의하여 영향 받지 않습니다.
투여 용량의 0.0005% 미만인 건강한 피험자의 정액(semen)에서 발견되었습니다.
- ③ 생체전환(Biotransformation)
타다라필은 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 isoform에 의하여 주로 대사 됩니다. 주요 순환 대사산물은 메틸카테콜 글루쿠로노이드(methylcatechol glucuronide)입니다. 이 대사산물은 PDE5에 대하여 타다라필보다 최소 13,000배 더 적은 효능이 있습니다. 따라서, 관찰된 대사산물 농도에서 임상적으로 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 유역하게 배설되며, 주로 대변(투여량의 약 61%)과 노폐물은 더 소량(투여량의 약 36%)이 배설됩니다.
- ⑤ 선형성/비-선형성(linearity/non-linearity)
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 concentrations에 도달합니다.
발기 부전 환자들에서 population approach로 결정된 약동학이 발기 부전이 없는 피험자들에서의 약동학과 유사합니다.

(특수 집단)

- ① 고령자
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 왔습니다. 이러한 연령의 효과는 임상적으로 유의하지 않으며 용량 조절(dose adjustment)을 정당화하지 않습니다.
- ② 신기능 부전증
경증(크레아티닌 청소율 51-80ml/분) 또는 중등도(크레아티닌 청소율 31-50ml/분)의 신장애가 가진 환자 및 투약을 하는 발기 부전 피험자들에게 타다라필 1회 용량(5-20mg)을 사용한 임상약리 연구에서 타다라필의 노출(AUC)은 약 두배였습니다. 혈액투석 환자들에서, C_{max}는 건강한 피험자들보다 41% 높게 관찰되었습니다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않습니다.
- ③ 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 필적했습니다. 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적입니다. 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 합니다.
- ④ 당뇨병 환자
간 장애가 있는 환자들에서 타다라필 10mg보다 더 고용량의 투여에 대하여 이용 가능한 자료 가 없습니다.
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 합니다.
- ⑤ 당뇨병 환자
당뇨병 환자에서 타다라필의 노출(exposure ; AUC)이 건강한 피험자들에서의 AUC 값 보다 약 19% 낮았습니다. 노출(exposure)에서의 이러한 차이는 용량 조절을 정당화하지 않습니다.

3) 전임성 안전성 자료

안전성 약리학, 유전 독성, 발암 가능성, 및 생식 독성에 대한 고식적인 연구들을 기초로 한 전임성 자료는 인체에 특별한 위험을 나타내지 않았습니다. 1,000mg/kg/일까지 투여한 띠트나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배자독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(fetotoxicity)의 증가가 없었습니다. 띠트의 산전 및 생후 발육 연구(pre- and postnatal developmental study)에서, no observed effect dose가 30mg/kg/일이었다. 임신 띠트에서 이 용량에서의 calculated free drug에 대한 AUC가 20mg 용량에서 인체 AUC의 약 18배였습니다.
임수 띠트에서 수정능력(fertility)의 장애가 없었습니다. 타다라필을 6-12개월 간 매일 25mg/kg/일 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 몇몇 개에서 전립선암을 가져오는 정세세포암(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행이 관찰되었습니다(1. 경고 및 11.1) 약력학적 특성 항 참조).

- 4) 양성 전립선 비대증 증상 치료를 위해 피나스테리드와 초기에 병용 시 피나스테리드 단독군 투여 대비 병용 투여군 중등도 치료된 피나스테리드 이외의 복용 시작 후 4주 시점부터 감소하기 시작하였습니다. 26 주에 초여과 병용하였을 때의 이익은 알려져 있지 않습니다.

[저장방법] 기밀용기에 넣어 실온(1~30°C)에 보관하십시오.

[포장단위] PTP : 30정, 병 : 60정

구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다

KGMP(우수의약품 제조 및 품질관리기준) 적격약품 제품 - 등록상표 105

중근당

본사 : 서울특별시 서대문구 홍릉동 8 (홍릉3동 3가)
공정 : 충청남도 천안시 서북구 서강성 광명로 797-48
소외 : 충청남도 서천군 서천읍 서천로 1000 (수서2동 1가)
☎ : 080-6776-0800 (내선 10부서)

이 첨부에서 작성일자(2017. 08. 10)이후 변경된 내용은 종근당 인터넷 홈페이지(www.ckdpharm.com)나 소비자 상담전화(080-6776-0800)를 통해 확인하실 수 있습니다.