

안전성 · 유효성 검토서

(안유단독, 보완)

2007. 3. .

담당자	연구관	팀 장

① 신청자	한국화이자제약(주)	② 문서번호	안전성·유효성 단독심사
③ 제품명	레바티오정 20밀리그램 (구연산실데나필)	④ 분류번호	214
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	이 약 1정(123.900mg) 중 구연산실데나필(별규) 28.090 mg (실데나필로서 20mg)		
⑥ 신청 효능·효과	이 약은 폐동맥 고혈압 환자(WHO Group I)의 치료에 사용되어 운동 능력을 개선시킨다. 보센탄을 투여중인 환자에 대한 이 약의 유효성은 평가되지 않았다.		
⑦ 신청 용법·용량	<p>1) 이 약의 권장용량은 20mg을 1일 3회 투여하는 것이다. 이 약은 대략 4~6시간의 간격을 두고 음식물과 상관없이 투여한다. 임상시험에서 고용량을 투여할수록 더 높은 유효성을 나타내는 것은 아니다. 따라서, 20mg의 1일 3회 투여보다 더 고용량을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 20mg의 1일 3회 투여보다 낮은 용량에 대한 효과는 연구되지 않았으므로, 20mg의 1일 3회 투여보다 낮은 용량에 대한 유효성은 알 수 없다.</p> <p>2) 신기능 부전 환자에 대한 투여 중증의 신부전(크레아티닌 청소율 < 30mL/min) 환자를 포함한, 신부전 환자에 이 약물을 투여시 용량조절은 필요치 않다.</p> <p>3) 간기능 부전 환자에 대한 투여 간기능 부전 환자(Child-Pugh class A and B)에 이 약물을 투여시 용량 조절은 필요치 않다.</p>		
⑧ 저장방법 및 사용(유효)기간	저장방법 : 기밀용기, 15~30℃ 실온보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 5년		
⑨ 기원 및 개발의 경위	국내에서는 1998.8.4.(조건부허가)일자로 허가된 “비아그라정 25mg, 50mg, 100mg(구연산실데나필)”와 효능·효과, 용법·용량이 다른 저함량제제를 허가받고자 함.		
⑩ 약리작용 기전	cGMP phosphodiesterase-5의 선택적 억제제		

⑪ 국내외사용현황	비아그라정 25mg, 50mg, 100mg (국내허가 : 1998.8.4.(임상시험용의 약품으로 조건부 허가, 1999.10.12. 조건삭제))
⑫ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> - 안유규정 제2조제1항제2호 [별표2] 가. 새로운 효능군 - 안유규정 제2조제1항제2호 [별표2] 라. (유효성분의 함량만의 증감, 단일제→단일제) - 안유규정 제7조제3항 : 비임상시험성적에 관한 자료 면제
⑬ 검토결과	<p>시정적합</p> <p><시정사항></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 효능·효과 : 용어수정 (근거: 미국 및 영국 허가사항, 임상시험자료) 2. 용법·용량 : 용어수정 3. 사용상의 주의사항 : 용어수정 (근거: 미국 및 영국 허가사항, 비아그라 허가사항) 4. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 용어수정 (15~30℃ 실온보관, 5년 → 실온보관 (1~30℃, 60개월))
※ 참고사항	제출자료목록 - 별첨

붙임. 검토의견서 (시정사항)

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용(유효)기간을 다음과 같이 시정하시기 바랍니다.

가. 효능·효과

WHO 기능분류 단계 II, III에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 환자의 운동능력 개선. (보세탄을 투여중인 환자에 대한 이 약의 유효성은 평가되지 않았다.)

나. 용법·용량

이 약은 폐동맥 고혈압 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 치료를 시작하고 모니터링을 해야 한다.

1) 18세 이상의 성인

이 약의 권장용량은 1일 3회, 1회 20 mg(실데나필로서)이다. 이 약은 대략 4 ~ 6 시간의 간격을 두고 음식물과 상관없이 투여한다. 임상시험에서 이 약의 권장용량보다 고용량 투여시 더 높은 유효성이 나타나지 않았다. 따라서 권장용량보다 고용량을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 또한 권장용량보다 저용량을 투여하는 것에 대해 연구되지 않아, 이에 대한 유효성은 알려져 있지 않다.

2) 65세 이상의 노인

노인환자의 간기능, 신기능, 심기능, 동반질환, 투여받고 있는 약물 등을 고려하여 투여용량을 결정한다.

3) 신부전환자

일반적으로 중증의 신부전(크레아티닌 청소율 < 30 ml/min) 환자를 포함한, 신부전환자에 이 약물을 투여시 용량 조절은 필요치 않으나, 내약성이 좋지 않은 경우 환자의 상태에 따라 용법을 조절한다(예 : 1일 2회, 1회 20mg 투여).

4) 간부전환자

간부전 환자(Child-Pugh class A and B)에 이 약물 투여시 용량 조절은 필요치 않으나, 내약성이 좋지 않은 경우, 환자의 상태에 따라 용법을 조절한다(예 : 1일 2회, 1회 20mg 투여). 중증의 간부전 환자에 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 2. 다음 환자에 투여하지 말 것. 참고)

5) 소아

만 18세 이하의 소아에 대한 안전성·유효성은 연구된 바 없으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

6) 치료의 중단

약물 중단에 따른 이상반응을 감소시키기 위해, 용량을 차츰 줄이면서 약물을 중단한다. 약물중단 시 주의 깊은 모니터링이 요구된다.

7) 다른 치료제를 사용하는 환자에서의 사용

이 약과 다른 폐동맥고혈압 치료제(예, 보센탄, 에포프로스테놀, 일로프로스트 등)간의 병용 투여에 대한 안전성·유효성은 연구된 바 없다. 또한 CYP450 3A4 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등, 사쿠나버)와 병용시 혈중농도가 높아져 약물 효과 및 이상반응 발현율을 증가될 수 있다. 리토나버를 병용투여하는 환자인 경우 48시간동안 최대 단일투여용량으로 25 mg을 초과하지 않도록 한다.

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 구연산실데니필 제제로 치료를 시작하기 전이나 치료 중 및 치료 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아밀나이트레이트, 질산이소소르비드)를 복용하는 경우 혈압강화작용이 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.
- 2) 외국의 경우 시판 후 이상반응 모니터링 결과 심혈관계 이상반응으로 인한 사망 등의 이상 반응이 보고되었으므로 심혈관계 장애 유무를 충분히 확인하여야 한다.
- 3) 구연산실데니필 제제는 건강한 자원자에서 누운 자세 혈압의 일시적인 감소를 초래하는 전신 혈관확장의 특성(평균 최대감소: 8.4/5.5mmHg)을 가진다. 이는 정상의 환자에서는 중요하지 않을 수 있지만 이 약을 투여하기 전에 의사·약사는 심혈관계 기초질환을 가진 환자가 이러한 혈관확장효과에 의해 이상반응을 보일 가능성을 세심히 고려하여야 합니다.
- 4) 다음 환자에 대한 구연산실데니필 제제의 유효성이나 안전성에 대하여 확립된 임상시험자료는 없다. 이 약 투여 시 주의해야 한다.
 - 지난 6개월 이내 생명을 위협하는 부정맥이 있었던 환자
 - 심부전 환자 또는 불안정성 협심증을 유발하는 관상동맥질환자
 - 저혈압환자(90/50 미만) 또는 고혈압 환자 (170/100 초과)

- 색소성 막망염환자

- 5) 좌심실유출폐색(예: 대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥판 하부 협착증)이 있거나 혈압 자동조절능력이 심각하게 손상된 환자는 PDE5 억제제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있다.
- 6) Protease 억제제인 리토나버의 병용은 실데나필의 혈중 농도를 약 11배 상승 시키므로 리토나버를 복용하는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의하여야 한다. 고농도의 실데나필에 노출된 환자로부터 얻은 자료는 한정되어 있다. 고농도의 실데나필에 노출된 경우 시각이상의 빈도가 좀더 높게 나타났다. 고용량의 실데나필 (200-800mg)에 노출된 건강한 자원자 중 일부에게서 혈압 감소, 실신, 지속발기가 보고되었다. 리토나버를 복용하는 환자에서의 이상반응 발현 가능성을 감소시키기 위해서는 실데나필의 용량을 줄여서 복용하는 것이 권장된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민반응을 보이는 환자
- 2) 어떠한 형태의 유기 질산염 제제 (니트로글리세린, 질산이소소르비드, 아밀나이트레이트, 니트로프루시나트륨)라도 정기적으로 혹은 간헐적으로 복용하는 환자
- 3) 중증 간부전환자
- 4) 저혈압 (혈압 90/50mmHg 미만) 또는 조절되지 않는 고혈압 환자 (휴식시 수축기 혈압 170mmHg 초과, 휴식기 이완기 혈압 100mmHg 초과)
- 5) 지난 6개월 이내 심근경색, 뇌졸중, 생명을 위협하는 부정맥 등이 있었던 환자
- 6) 망막색소 변성증(retinitis pigmentosa) 환자 (이들 환자 중 일부는 망막 포스포디에스테라제의 유전성질환을 가짐)
- 7) 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이, 비동맥전방허혈성시신경증 (Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 불안정성 협심증을 유발하는 관상동맥질환환자
- 2) 보센탄 치료를 받고 있는 환자
- 3) 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자 (니트로프루시나트륨의 혈소판 응집억제 작용을 증강시키는 것으로 보고되었다. 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.)
- 4) 65세 이상의 고령자 (고령자에서 혈중농도가 증가하는 것이 관찰되었다.)
- 5) 중증의 신부전환자 (크레아티닌 청소율 30mL/min 이하) (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었다.)
- 6) 간부전환자 (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었다.)

- 7) CYP450 3A4 저해제를 투여중인 환자 (혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었다.)
- 8) 카르페리티드(carpetide)를 투여중인 환자
- 9) 당뇨병 망막증 환자 (이 약의 당뇨병성 망막증 환자에 대한 안전성이 연구되지 않았으므로 유익성-유해성 평가를 신중하게 실시한 후 투여해야 한다.
- 10) 다발성 전신 위축증 (특발성 기립성 저혈압 상태 (Shy-Drager syndrome 등)이 있는 환자 (이 약의 혈관확장 작용은 환자의 기저 질환에 의해 야기된 저혈압 상태를 악화시킬 수 있다.)

4. 이상반응

폐동맥 고혈압 환자를 대상으로한 위약 대조군 임상시험에서 총 207명의 환자에 이 약 20 ~ 80 mg을 1일 3회 투여하였으며, 70명은 위약을 12주 동안 투약하였다. 또한 임상 시험을 종료한 259명의 환자를 대상으로 장기간의 연장시험에 실시하였으며, 1일 3회, 1회 80 mg을 까지 용량을 증가시켰다(적어도 1년간 149명이 투여받았으며, 101명이 80 mg을 1일 3회 투여받음).

이 약 투여시 위약 투여군과 비교하여 가장 흔하게 나타난 이상반응은(10%이상) 두통, 흉조, 소화불량, 요통, 설사 및 사지통이었다.

이 약 20mg을 1일 3회 투여한 군에서 3% 이상 보고된 이상반응과, 위약군에 비해 시험 약 투여군에서 더 빈번하게 나타난 이상 반응은 [표 1]과 같다.

[표 1.] 이 약 투여군에서 3% 이상 보고되었고, 위약군에 비해 시험군에서 더 빈번하게 나타난(> 1% 차이) 이상 반응

MedDRA 기관 분류 / 이상반응	위약 대조군(70명) %	레바티오 (207명) %
감염 인플루엔자	3	5
정신계 불면	1	6
신경계 두통	39	46
안과계 시야 장애 NOS	0	4
혈액계 흉조	4	12
호흡기계 기침 비출혈	6 1	7 7

위장관계		
소화불량	7	11
설사	6	10
근골격계		
사지통	6	10
근육통	4	9
일반 증상 및 투여부위		
발열	3	6

이 약의 권장투여 용량인 20 mg을 1일 3회 투여한 군에서 전체 투여 중단율은 2.9%로 낮게 나타났으며, 2.9%인 위약 대조군에서와 동일하였다.

5. 일반적 주의

- 1) 실데나필은 혈관을 확장하여 혈압을 경미하고 일시적으로 감소시킨다. 의사는 실데나필을 처방하기 전에 환자가 이 약의 혈관확장 효과로 인해 부적절한 영향을 받을 수 있는 기저 질환을 가지고 있는지 주의깊게 살펴보아야 한다(예, 휴식시 저혈압 환자(혈압 90/50 mmHg미만), 체액 상실, 중증의 좌심실 유출 폐색이거나 자율신경부전 환자). 심근경색, 심장돌연사, 심실 부정맥, 뇌혈관계 출혈, 일시적인 허혈성 발작 등의 심각한 심혈관계 유해사례가 발기부전환자에 대한 이 약 사용과 관련하여 시판 후 일시적으로 보고되었다. 이환자 중 대부분은 심혈관계 위험인자를 갖고 있던 환자였으며, 이러한 유해사례 중 다수는 성행위 도중 또는 직후에 발생하였고 일부의 경우 성행위 없이 이 약 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었다. 이외의 경우 이 약의 사용 및 성행위 이후 수시간에서 수일사이에 발생하였다. 이러한 유해사례들이 이 약과 직접 관련이 있는지, 성행위와 관련이 있는지, 기저질환으로 갖고 있는 심혈관 질환과 관련이 있는지, 이러한 요인들이 복합되어 있는지 또는 다른 요인 때문인지는 밝혀지지 않았다.
- 2) 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION))으로 인해 시력이 감퇴하거나 손실되는 경우가 실데나필을 포함한 모든 PDE5 저해제의 시판 후 조사에서 드물게 보고되었다. 이들 환자의 대부분은 낮은 안구의 디스크 비율(low cup to disc ratio, crowded disk), 연령이 50세 이상, 당뇨병, 고혈압, 관상동맥질환, 고지혈증, 흡연과 같은 위험 인자를 가지고 있었다. PDE 5 저해제와 비동맥전방허혈성시신경증(NAION) 간의 인과관계는 밝혀진 바 없다. 의사는 비동맥전방허혈성시신경증(NAION)을 이미 경험한 환자에 이 약을 투여시 그 위험성이 증가할 수 있다는 것을 환자에게 알려야 한다. 환자들은 갑작스런 시력상실이 발생하는 경우 즉시 의학적 치료를 받을 수 있도록 의료진에게 알려야 한다.
- 3) 알파 차단제를 투여하고 있는 환자에게 실데나필을 병용 투여하는 경우 일부 환자에서 증후성 저혈압이 일어날 수 있다. 이러한 기립성 저혈압의 발생 가능성을 최소화하기

위해 환자는 실데나필의 투여를 시작하기 전에, 혈력학적으로 안정화되어야 한다. 의사는 기립성 저혈압의 증상이 나타나는 경우 어떻게 대처해야 하는지를 환자에게 알려주어야 한다.

- 4) 폐동맥 혈관확장제는 폐정맥 폐색질환 환자의 심혈관 질환 상태를 유의하게 악화시킬 수 있다. 폐정맥 폐색질환 환자를 대상으로한 레바티오의 임상자료는 없으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 5) 색소성 망막염(이들 환자 중 일부는 망막 포스포디에스테라제의 유전성 질환을 가짐)과 같은 유전성 퇴행성 망막질환을 가진 환자들에 대한 안전성 시험은 이루어지지 않았다.
- 6) 사람 혈소판에 대한 연구는 실데나필이 *in vitro*에서 니트로프루시트 나트륨의 항응고 작용을 증강시킨다는 것을 보여준다. 출혈성 질환 혹은 활동성 위궤양 환자에 대한 실데나필의 안전성 자료는 없다.
- 7) 비출혈 발현율은 원발성 폐동맥 고혈압 환자(실데나필 투여군 3.0%, 위약 대조군 2.4%)보다 결합조직 질환과 관련된 이차성 폐동맥 고혈압 환자(실데나필 투여군 12.9%, 위약 대조군 0%)에서 더 높게 나타났으며, 경구용 비타민 K 길항제를 병용한 실데나필 투여에서 더 높게 나타났다(병용 투여군 8.8%, 병용 투여하지 않은 투여군 1.7%)

6. 약물 상호작용

- 다른 약물들이 실데나필에 미치는 영향

In vitro:

- 1) 실데나필은 주로 cytochrome P450 동종효소 3A4 (주요 경로) 및 2C9 (부수적 경로)을 매개로 하여 대사된다. 따라서, 이들 효소 저해제는 실데나필의 청소율을 감소시킬 수 있으며, 이들 효소 유도제는 청소율을 증가시킬 수 있다.

In vivo:

- 1) 임상시험 모집단의 약동학 분석 결과, cytochrome 3A4 기질과 cytochrome 3A4 기질/베타-차단제 복합제와 병용 투여시 실데나필 청소율의 감소 및/또는 생체이용률의 증가가 나타났다. 이는 폐동맥 고혈압 환자에서 실데나필의 약동학에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 유일한 요인이었다. Cytochrome 3A4 기질과 cytochrome 3A4 기질/베타차단제 병용 투여시 실데나필의 노출(exposure)은 이들 약물을 투여받지 않은 환자와 비교하여 각각 43% 및 66% 더 높게 나타났다. 실데나필의 노출(exposure)은 80 mg 용량을 1일 3회 투여한 군에서, 20 mg을 1일 3회 투여한 군과 비교 하여 5배 더 높게 나타났다. 사쿠나비어 및 에리스로마이신과 같은 cytochrome 3A4 저해제와의 약물 상호작용 시험에서 나타난 실데나필의 노출 증가도 실데나필의 이러한 범위안에 있었다(케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어와 같은 더 강력한 CYP3A4 저해제는 제외).
- 2) 건강한 남성 지원자에 대한 endothelin 길항제인 보센탄과의 병용 투여 시험에서, 중등

도의 cytochrome 3A4, cytochrome 2C9 및 cytochrome 2C19의 유도제인 보센탄(125 mg을 1일 2회 투여)의 항정상상태와 실데나필(80 mg을 1일 3회 투여)의 항정상상태에서 실데나필의 전신 약물노출(AUC)과 최고 혈중농도(Cmax)는 각각 62.6%, 55.4% 감소되었다. 두 약물의 병용 투여시 임상적으로 유의한 혈압변화(누운 자세 및 선 자세 모두에서)를 유발하지 않았으며, 내약성이 좋았다.

- 3) 매우 강력한 cytochrome 3A4 저해제인 HIV 단백질해효소 억제제 리토나비어 (500 mg을 1일 2회 투여)와의 병용 투여시, 항정상상태에서의 실데나필(100 mg을 단회 투여)의 최고 혈중농도는 300% (4배) 증가하였으며 실데나필의 혈중 전신약물 노출(AUC)은 1000%(11배) 증가하였다. 또한, 투여 24시간 후 실데나필의 혈중 농도는 여전히 200 ng/ml이었다(실데나필 단독 투여시 혈중 농도가 5 ng/ml). 이는 리토나비어의 cytochrome P450 기질에 대한 광범위하고 현저한 영향 때문이다. 이러한 약동학 결과를 토대로 실데나필과 리토나비어의 병용 투여는 권장되지 않는다.
- 4) Cytochrome 3A4 저해제인 HIV 단백질해효소 억제제인 사퀴나비어(1200 mg 1일 3회 투여)와의 병용 투여시 항정상상태에서의 실데나필(100 mg 단회 투여)의 최고 혈중농도는 140%, AUC는 210% 증가하였다. 실데나필은 사퀴나비어의 약동학에 영향을 미치지 않는다. 실데나필과 사퀴나비어의 병용 투여시 용량 조절은 필요치 않다. 강력한 cytochrome 3A4 저해제인 케토코나졸과 이트라코나졸은 더 큰 영향을 미칠 것으로 예상된다.
- 5) Cytochrome 3A4 의 특이적 저해제인 에리스로마이신(5일간 500 mg을 1일 2회 투여)과 실데나필 100 mg의 단회 투여시 실데나필의 전신 약물노출(AUC)이 182%증가하였다. 실데나필과 에리스로마이신을 병용 투여하는 경우 용량 조절은 필요치 않다.
- 6) 건강한 남성 지원자에서 아지스로마이신(3일간 500 mg을 1일1회 투여)과 병용 투여시 실데나필 의 전신약물노출(AUC), 최고 혈중농도, 최고 혈중농도 도달 시간, 소실 속도 상수, 다음(subsequent) 반감기, 주요 순환 대사물에 대한 영향을 나타내지 않았다.
- 7) 건강한 지원자에 cytochrome P450 저해제이며, 비특이적 cytochrome P3A4 저해제인 시메티딘(800 mg)과 실데나필(50 mg)을 병용 투여시 실데나필의 혈중농도가 56% 증가하였다.
- 8) 제산제의 단회 투여(수산화 마그네슘/수산화 알루미늄)는 실데나필의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다.
- 9) 경구용 피임제와 병용 투여시 (에칠 에스트라디올 30 µg 및 레보노게스트렐 150 µg) 실데나필의 약동학에 영향을 미치지 않는다.
- 10) 리팜핀과 같은 CYP3A4유도제와 병용투여할 경우 실데나필의 혈장농도의 감소를 예견할 수 있다.

- 실데나필이 다른 약물들에 미치는 영향

In vitro:

- 1) 실데나필은 cytochrome P450 동종효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4 (IC₅₀ >150 microM)의 약한 저해제이다.

In vivo:

- 1) NO /cGMP 경로에 대해 알려진 바와 같이 실데나필은 질산염의 혈압 강하 효과를 증가시키므로, 실데나필은 NO 공여제 또는 어떠한 형태의 질산염과의 병용 투여는 금기이다.
- 2) 세 가지 특이적 약물-약물 상호작용 시험에서, 알파차단제 독사조신(4 mg 및 8mg과 실데나필(25 mg, 50 mg, 100 mg)을 독사조신 투여에 안정화된 전립선 비대증 환자에 동시에 투여하였다. 이들 시험 모집단에서 누운 자세의 수축기 혈압과 이완기 혈압이 각각 평균적으로 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, 8/4 mmHg 추가적으로 감소하였으며, 선 자세에서의 혈압은 각각 평균적으로 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, 4/5 mmHg 더 감소하였다. 독사조신 투여에 안정화된 환자에게 실데나필과 독사조신을 동시에 투여하는 경우, 증후성 기립성 저혈압을 경험한 환자의 예가 드물게 보고되었다. 이 보고에서 어지러움, 두부경중감(light headedness)은 보고되었으나, 실신은 보고되지 않았다. 몇몇 예민한 환자에서 알파차단제와 실데나필을 병용 투여시 증후성 저혈압이 나타날 수 있다.
- 3) 고혈압 환자에 실데나필(100 mg)과 암로디핀을 병용 투여한 약물 상호작용 시험에서, 누운 자세의 수축기 혈압이 평균적으로 최대 8 mmHg 더 감소하였으며, 이완기 혈압은 7 mmHg까지 감소하였다. 이 추가적인 혈압감소는 건강한 지원자에 실데나필을 단독으로 투여한 경우와 유사하였다.
- 4) 실데나필(50 mg)과 cytochrome 2C9에 의해 대사되는 톨부터마이드(250 mg) 혹은 와파린(40 mg)과 병용 투여시 유의할 만한 약물 상호작용은 나타나지 않았다.
- 5) 실데나필(50 mg)은 아스피린(150 mg)에 의해 유발된 출혈 시간의 연장을 증가시키지 않았다.
- 6) 평균 80 mg/dl의 최고 혈중 알코올 농도를 가진 건강한 지원자에서 실데나필(50 mg)은 알코올의 혈압 강하 효과를 증가시키지 않았다.
- 7) 건강한 지원자에서 항정상태의 실데나필(80 mg 용량을 1일 3회 투여)은 보센탄의(125 mg 용량을 1일 2회 투여) 약물 전신노출(AUC) 및 최고 혈중농도를 각각 49.8%와 42% 증가시켰다.
- 8) 실데나필(100 mg 단회 투여)은 cytochrome P3A4의 기질인 HIV 단백질분해효소(프로테아제) 저해제인 사퀴나비어, 리토나비어의 항정상태 약동학에 영향을 주지 않는다.
- 9) 실데나필은 경구 피임제의 혈중 농도에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않는다(에칠 에스트라디올 30 µg 및 레보노게스트렐 150 µg).
- 10) 이 약과 테오필린 또는 디피리다몰과 같은 비특이적 phosphodiesterase 억제제와의

약물 상호작용에 대한 정보는 없다.

11) Carperitide와 병용투여 시, 혈압강하작용이 증대될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여: 임부를 대상으로 한 임상시험 결과는 없다. 동물 시험에서 임신, 배·태자 발달, 분만 혹은 생후 발달에 대한 직·간접적인유해 영향은 나타나지 않았다. 임부에 대한 자료가 없으므로, 반드시 필요한 경우가 아닌 경우에는 임부에 투여하지 않을 것을 권장한다.
- 2) 수유부에 대한 투여: 실데나필의 모유로의 이행 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 수유중인 여성에게 투여하지 않을 것을 권장한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아에 대한 안전성·유효성은 연구된 바 없으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 투여용량은 간기능, 신기능, 심장기능, 기저질환 및 병용약물 등을 고려하여 결정되어야 한다.

10. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

운전 및 기계 조작 시 실데나필의 영향에 대한 시험은 이루어지지 않았다.

11.과량 투여시의 처치

건강한 지원자에 실데나필을 800 mg까지 단회투여한 시험에서 나타난 이상반응은 낮은 용량에서 나타난 것과 유사하였으나, 발현율 및 그 정도는 증가하였다. 과량 투여한 경우 필요시 표준적인 대증 요법을시행하여야 한다. 실데나필은 혈장단백 결합률이 높고 뇨로 배설되지 않으므로, 신장투석으로 청소율을 증가시키지 못한다.

12. 전임상시험에서의 안전성

안전성-약리 시험, 반복 독성, 유전 독성, 발암성, 생식독성 시험의 전임상시험 결과 인체에 대해 특별한 위해 영향은 없는 것으로 보여진다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므

로 이를 주의한다.

라. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 60개월. 끝.