

불티움 5mg

구강붕해필름

(타다라필)

【성분·형상】1매 중

타다라필(EP) ----- 5mg

【성 상】 직사각형의 노란색 구강붕해필름

【효능·효과】 발기부전 (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.

1. 성인 남성에서의 사용

타다라필의 일반한 사용(일일투여에 적어도 2회)이 기대되는 환자들에게 권장되는 용량은 최대 1일 1회 5mg으로 하루의 같은 시간에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 개별 몸에서 개별 직후에 바로 취하에 놓고, 녹여서 물 없이 복용한다. 지속적으로 메달 투약하는 용법의 적함성은 주기적으로 재평가되어야 한다.

2. 특수 집단

- 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 환자에게 타다라필 1일 1회 용량은 권장되지 않는다.[사용상 주의사항 3.2] 및 11.2(약물학적 특성 항 참조).
- 간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용
- 간 기능 장애가 있는 환자에 대한 1일 1회 용량은 평가되지 않았다. 그러므로, 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 한다.(11.1(특수집단)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

- 이 약을 투여하고자 하는 경우, 발기부전에 대한 적절한 의료 평가와 함께 잠재적이고 근원적인 원인 측정 및 적절한 치료법을 확인하고 경고, 금기 및 신중투여 항목을 고려하여야 한다.
- 성 행위로 수반되는 심장에 대한 위험성이 있기 때문에, 발기 부전에 대한 치료를 시작하기 전에, 의사는 환자의 심혈관 상태를 고려하여야 한다. 성행위를 시작 한 후 심혈관계 질환과 관련한 증상을 경험한 환자는 더 이상의 성행위를 삼가고, 이를 의사와에 알려야 한다.
- 이 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 구하고 환자에게 알려주어야 하며, 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경 조직의 손상 및 발기력의 영구손실을 초래할 수 있다.
- 이 약을 투여하기 전이나 투여하는 동안 및 투여한 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아밀나이트레이트, 질산이소소버트르)를 복용하는 경우 심혈관계 작용이 증강되어 과도하게 혈압이 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자가 질산염 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않았 는지 충분히 확인하여야 하며, 이 약 투여 중 및 투여 후 질산염 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않도록 주의시킨다.
- 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 유해사건(cardiovascular events)가 타다라필의 임상연구 및/또는 시 민 후 조사 중에 발생하였다. 또한 임상시험에서 고혈압과 저혈압(체위성 저혈압 포함)도 드물게 나타났다. 이러한 유해사건들이 나타난 환자들의 대부분은 이전 부터 심혈관계 위험인자들(pre-existing cardiovascular risk factors)을 가지고 있었다. 그러나, 이러한 유해사건들이 심혈관계 위험인자를 또는 타다라 필 발 또는 성 행위 또는 이러한 인자들의 조합 또는 다른 인자 등과 직접적인 연관이 있는지는 분명히 밝혀지지 않았다.
- 타다라필을 6~12개월간 매일 25mg/kg/120mg의 일회 용량을 투여한 인체에서 관찰된 노출보다 최소한 3배를 넘는 노출(평균 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 약을 10mg을 6개월 간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9 개월간 매일 복용한 남성들에게서 3가지 염색구슬이 실시되었다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 숫자와 높도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone) 및 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았다(11. 1) 약력학적 특성 항 참조.
- 가임성수컷에게(예 : 대동맥 협착증 및 폐활성 비후성 대동맥관 하부 협착증)이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 마약의 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약의 투여가 금기이다(1. 경고 및 6. 상호작용항 참조). 임상시험에서 타다라필(tadalafil)은 질산염(nitrate)의 저혈압 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 타다라필을 혈관확장 성질을 가진 질산염(예 : 11. 1) 약력학적 특성 항 참조)과 그 결과 질산염의 혈압하강 작용을 증가시킨다. 이것은 질산화물(nitric oxide)/cGMP 경로에 대한 질산염과 타다라 필의 복합 효과의 결과로 판단된다.
- 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.
- 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 anginal) 또는 심교(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) 부정맥(arrhythmias), 저혈압(90/50mmHg), 또는 조절되지 않은 고혈압(170/100mmHg) 환자
 - 최근 6개월 이내에 뇌졸중(stroke)이 있었던 환자
- 보상성 맥박증에 포함하여 이 약의 알려진 유전적인 회생성 맥박질환자는 임상 시험에 포함되지 않았으므로 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 이 약은 타다라필이 이 약의 민감도에 대한 민감성(sensitivity)이 있는 환자에게 투여하면 안 된다.
- 타다라필과 다른 발기부전 치료 요법의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았으므로 다른 발기부전 치료제와의 병용 투여는 권장되지 않는다.
- 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전방허혈성사신경증(Norm-arterial anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력 이 손상된 환자에게는 이 약을 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 중증의 해부학적 또는 기생인 환적각형성(angulination), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 Peyronie's disease) 또는 골경직증의 소인이 될 조건을 가진 환자(경직증후군/비탈(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 이 약을 포함한 발기부전치료제를 신중히 투여하여야 한다.
- 중증인 타다라필 노출(AUC)과 재현적인 임상자료, 투여에 의한 골리어리스 능력부족으로 이 약 1일 1회 용량은 심한 신장애를 지닌 환자에게는 권장되지 않는다.
- 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 이 약의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가 하여야 하며, 중증 내지 중증도의 간기능 장애 환자에서는 이 약의 용량은 10mg을 초과해서는 안 된다.
- 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.
- 알코올 치단에 및 항고혈압제를 투여하는 환자 : 의사는 이 약과 알파 차단제 및 항고혈압 약물의 혈압강화 효과를 강화시킬 수 있는 가능성에 대해 환자와 논의해야 한다. PDE5 저해제가 알파 차단제와 병용되는 경우 주의가 요구된다. 이 약을 포함한 PDE5 저해제, 그리고 알파아드레날린성 차단제는 모두 혈압강화 효과가 있는 혈관 확장제이다. 혈관 확장제가 병용되는 경우, 혈압에 대한 상가 효과가 예상된다. 일부 환자에서, 이들 두 약물 계열의 병용은 혈압을 유의하게 강하시켜 중 상성 저혈압(예를들어 기절)으로 이어질 수 있으므로 다음을 고려하여 한다. (상호작용 6.2) 참조)

4. 이상반응

- 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통과 소화불량이었다. 보고된 이상반응은 일시적이었고 대체로 경증 또는 중등도이었다. 단, 75세 이상 환자에서 나타난 이상반 응으로는 제한적이었다. 아래 표는 발기부전 임상시험의 타다라필 필요시 복용과 1일1회 용법으로 치료받은 환자들에서 보고된 이상반응으로 타다라필 투여 환자에서의 시간 후 조사에서 보고된 이상반응도 포함했다.
빈도 : 매우 흔함(≥10%), 흔함(≥1%, <10%), 흔하지 않음(≥0.01%, <0.1%), 드물게(≥0.01%, <0.1%), 매우 드물게(0.01%), 불명(등록 임상에서 보고되지지 않은 이상반응은 시간 후 조사보고서에서는 추정할 수 없음)
- 발기부전
- 환자들은 PDE5 저해제를 시작하기 전에 안정한 알파 차단제 요법을 받아야 한다. 알파 차단제 단독요법 중 혈역학적 불안정성을 나타낸 환자는 PDE5저해제 병용시 증상성 저혈압 위험이 증가한다.
- 알파 차단제 요법에 안정한 환자에 대해서는, PDE5 저해제는 최저 권장 용량으로 시작되어야 한다.
- 이미 서적 용량의 PDE5 저해제를 복용하는 환자에서, 알파 차단제 요법은 최저용량으로 시작되어야 한다. 알파 차단제 용량의 단계적 증가는 PDE5 저해제 복용할 때 추가적 혈압강화와 관련될 수 있다.
- PDE5 저해제의 알파 차단제 복합 사용의 안전성은 혈관내 부피감소 및 다른 혈압강화 약물을 포함한 다른 변수에 의해 영향을 받을 수 있다.

- 알려진 CYP3A4 저해제(ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin)를 복용하는 환자에서 이 약을 병용투여시 타다라필의 노출 (AUC)과 증가가 관찰되었으며 투여량이 한[6. 상호작용 항 참조]. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 할 경우에는 이 약의 투여용량을 최고 10mg을 초과하지 않도록 하며, 이 약 투여 후 72시간 내에 재투여해서는 안 된다.
- 이 약이 비신경보전 근치전립선적출술(radical non-nerve-sparing prostatectomy)를 받은 환자에서 효과적인 여부가 알려지지 있지 않다.

매우 흔함 (≥ 10%)	흔함 (≥ 1%, < 10%)	흔하지 않음 (≥ 0.01%, < 0.1%)	드물 (≥ 0.01%, < 0.1%)
연계적 이상		과민반응	
산경계 이상			
두통	미지러움		뇌졸중/심혈형 시간 포함, 심신, 일과성 허혈 발 작, 편두통, 발작, 일시적 기억상실
눈 장애			
상장 장애 ¹		시야 흐림, 눈의 통증으로 표현되는 감각이상	시야갈음, 눈꺼풀 부종, 결막염, 비동맥전방 허혈성 사신경증(NAION) ² , 망막 혈관 폐색 ³
같은 장애			동맹성 난청 ²
심장 장애 ¹		빈맥, 심계항진	심근 경색, 불안정 협심증, 심실 부정맥 ⁵
같은 장애			
호흡기, 흉부, 종격 장애		저혈압/이미 항고혈압 제제를 복용 하고 있는 환자에게 타다라필 투여 시 보다 빈번하게 보고됨, 고혈압	
가장 흔하게 보고된 부작용은 두통과 소화불량이었다. 보고된 이상반응은 일시적이었고 대체로 경증 또는 중등도이었다. 단, 75세 이상 환자에서 나타난 이상반 응으로는 제한적이었다.	비호흡		비호흡
위장관 장애	소화불량	복통, 위 식도 역류	
피부 및 피부하조직 장애			
근골격, 결합조직, 뼈 장애		발진, 다한증(발한)	무드러기, 스티븐-존슨 증후군 ³ , 박탈성 피부병
생식기 및 유방 장애	배통(back pain), 근육통		
전신 장애 및 투여부위 상태			지속된 발기(prolonged erections), 지갑발가증 (priapism) ³
		충혈	인면 부종 ³ , 돌연 심장사 ^{1,3}

¹ 이러한 반응이 보고된 환자의 대부분이 기존에 심혈관계 위험 인자를 가지고 있었다.

² 갑작스러운 청력 감소 또는 소음이 모든 PDE5 저해제를 사용한 소수의 시민 후 및 임상 시험 사례에서 보고되었고, 여기에는 타다라필도 포함된다.

³ 시민 후 조사에서 보고되었으나 위약 대조군 임상시험에서 관찰되지 않은 이상반응

타다라필 1일 1회 투여시 심전도 이상과 일차성 동시성(Primarily sinus bradycardia)이 위약군보다 약간 높게 발현되었다. 대부분의 심전도 이상은 이상반응과 무관하였다.

다음은 1일 1회 용법 또는 필요시 투여에 대한 통제된 임상시험에서 보고된 추가적인, 자주 발생하지 않는 이상반응을 나타낸 것(2% 미만)으로 타다라필과의 인과 관계는 확실하지 않다. 이 목록에 없는 것은 또한 경미하거나, 약물 사용과 관련성이 없거나, 보고가 부정확하여 의미가 없는 것이다.

- 전신 : 근육통, 안면부종, 피로, 통증
- 심혈관계 : 협심증, 흉통, 심근경색, 기침성 저혈압, 저혈압, 고혈압, 심계항진, 심신, 빈맥
- 소화기계 : 간기능 증가 수치 비정상, 설사, 구내건조, 연하곤란, 식도염, 위염, 위식도 역류, GGT 증가, 췌관, 큰, 오실, 상복부 통증, 구토
- 근골격계 : 관절통, 목 통증(neck pain)
- 신경계 : 어지러움, 감각저하, 불면증, 이상감각, 졸음, 헛기증
- 호흡기계 : 호흡곤란, 비호흡, 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
- 생식기계 : 발기 증가, 자발적 음경 발기

4) 임상 전립선 비대증에 대한 1일 1회 용법

12주 기간의, 3건의 위약-대조 3상 임상시험에서, 평균 연령은 63.2세(범위 44~83세)였고 이 약 치료를 받은 환자에서 이상반응으로 인한 중단율은 3.6%인 반면 위약 환자에서는 1.6%였다. 적어도 이 약을 투여받은 2명의 환자에 의해 보고된 치료중단을 유발한 이상반응으로는 두통, 상복부 통증, 근육통이다. 다음의 이상반응이 보고되었다.

임상 전립선 비대증에서 1일 1회 용법의 시알리스에 대한 12주 치료 기간의, 3건의 위약-대조 임상 시험에서 1일 1회 용법의 시알리스 (5 mg) 치료 환자의 ≥1% 에서 보고되고 위약 보다 높은 빈도로 나타난 치료 후 발생하는 이상반응 (2개의 임상 전립선 비대증 임상과 1개의 임상 전립선 비대증 및 발기부전에 대한 임상 포함)

이상반응	위약(N=576)	타다라필 5 mg(N=581)
두통	2.3%	4.1%
소화불량	0.2%	2.4%
눈 통증	1.4%	2.4%
비만두통	1.6%	2.1%
설사	1.0%	1.4%
pain in extremity	0.0%	1.4%
근육통	0.3%	1.2%
어지러움	0.5%	1.0%

추가적으로, 임상 전립선 비대증과 발기부전 및 임상 전립선 비대증 대조 임상시험에서 덜 빈번하게 이상반응(1%)으로는 위식도 역류, 상복부 통증, 오실, 구토, 근육통(근육 spasm)이 있다.

4) 국내 시민 후 조사결과

- 타다라필 5mg 단일투여의 시민 후 조사결과
- 국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 613명의 발기부전 환자를 대상으로 실시한 시민 후 조사 결과, 유해사건 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 4.73%(29 명/613명, 37건)로 나타났다. 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.47% (34명/10,500명, 46건) 이었다.
- 약물유해반응은 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), 비호흡 0.12% (13명/10,500명, 13건), 어지러움 0.11% (12명/10,500명, 12건), 배통 0.07% (7명/10,500명, 7건), 지갑발가증 0.06%(6명/10,500명, 6건), 혈액요소질소증 0.06%(6명/10,500명, 6건), 빈맥 0.05% (5명/10,500명, 5건), 심계항진 0.04%(4명/10,500명, 5건), 눈 통증 및 오도증, GGT 증가 각 0.04% (4명/10,500명, 4건), 가슴압박감, 구토, 구토, 일탈리안신부종소증, 피로 각 0.03% (3명/10,500명, 3건), 충혈, 목 염도증, 경골통증, 구내건조, 가슴쓰림, 위장관장애, 졸음, 역혈구수증, 혈소판감소증, 불면, 수면장애, 혈색소감소 각 0.02% (2명/10,500명, 2 건), 눈통증 0.01%(1명/10,500명, 2건), 충혈, 관절염, 과다호흡, 눈물샘, 눈꺼풀 부기, 결막염, 눈꺼풀염, 목부종, 목부경련, 밀려투변증, 사정장애, 비활성시기 관 통증, 혼반, 가려움, 음경염, 충수, 다음층, 심근경색, 위궤양, 비출혈, 코피, 프레이타나 혈종 등과 관련, 무력증, 피부발진, 복통, 알레르기반응,
- 대상하지 못한 약물유해반응은 시각장애 0.16%(16명/10,500명)1건으로 보고되었다.

- 타다라필 10mg, 20mg 단일투여의 시민 후 조사결과
- 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 10,500명의 환자를 대상으로 실시한 시민 후 조사 결과, 유해사건 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.

