

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 성행위를 할 경우 심장에 대한 위험성이 있기 때문에 발기부전 치료를 시작하기 전에 환자의 심혈관상태를 충분히 확인해야 한다. 이 약을 포함한 발기부전 치료제는 심혈관계 기저질환 등으로 인하여 성행위가 권장되지 않는 환자에게는 일반적으로 사용하지 않는다.
- 2) 이 약의 혈관확장 경향으로 인한 경증 및 일과성 혈압저하가 나타날 수도 있다. 좌심실유출폐색(예: 대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥판 하부 협착증)이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있다.
- 3) 이 약을 포함한 이 계열의 약물에서 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증(6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움을 받아야하며, 지속발기증을 곧바로 치료하지 않으면 음경 조직손상 및 발기력의 영구상실이 야기될 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 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. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 질산염 제제 또는 산화질소(NO) 공여제(니트로글리세린, 아밀나이트레이트, 질산이소소르비드 등)를 정기적으로 또는 간헐적으로 복용하는 환자 (혈압강화작용이 과도하게 증강될 수 있음)
- 3) 중증 간부전 환자 (Child-Pugh C)
- 4) 투석이 필요한 말기 신장질환자
- 5) 저혈압 환자 (휴지기 혈압 90/50mmHg 미만)
- 6) 최근 6개월 내에 뇌졸중 또는 심근경색이 있었던 환자
- 7) 불안정형 협심증 환자

8) 성행위가 권장되지 않는 남성(예, 불안정형 협심증 또는 중증 심부전 [NYHA III 또는 IV] 같은 중증 심혈관 질환자)

9) 이미 알려진 유전적인 퇴행성 망막질환자 (예: 색소성 망막염)

10) 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자

11) 다른 발기부전 치료제를 복용 중인 환자 (다른 발기부전 치료제와 병용 투여한 연구가 없으므로 다른 발기부전 치료제와 함께 병용투여하지 말 것)

12) 강력한 CYP3A4 저해제로서 HIV 프로테아제 저해제인 인디나빌 또는 리토나비어를 투여 받는 환자 (6. 상호작용항 참조)

13) 75세 이상의 노인으로서 강력한 CYP3A4저해제인 이트라코나졸 및 케토코나졸을 투여 받는 환자

14) 18세 미만의 청소년

15) 수용성 구아닐산 고리화 효소(sGC) 자극제인 리오시구아트를 투여 받고 있는 환자 (6. 상호작용 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 해부학적으로 음경이 기형인 환자 (예: 각형성, 음경해면체 섬유증 또는 페로니병)

2) 지속발기증의 소인을 가질 수 있는 상태의 환자 (예: 겸상적혈구 빈혈, 다발성 골수종 또는 백혈병)

3) 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자 (출혈이상 또는 활동성 소화성궤양환자에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 이러한 환자들에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중히 투여한다.)

4) 중등도 또는 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신 및 클래리스로마이신 등) 또는 알파차단제를 투여 받는 환자 (5. 일반적주의항 및 6. 상호작용항 참조)

5) 선천적인 QT 연장 환자 및 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물을 투여 받는 환자 (5. 일반적주의항 참조)

6) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 레비트라정 또는 구강붕해정을 투여한 위약대조 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

표1. 레비트라정 또는 구강붕해정을 투여한 위약대조 임상시험에서의 보고된 이상반응

신체계	이상반응	바데나필 (N=9155)	위약 (N=5500)
신경계 이상	두통 어지러움	11.1% 1.4%	2.7% 0.8%
혈관 장애	혈관확장	9.6%	1.1%
호흡기계, 홍부 및 종격장애	비충혈 비강울혈	4.2% 1.1%	0.7% 0.6%
위장관 이상	소화불량 설사 위장 및 복부통증 오심	2.5% 1.1% 1.3% 1.1%	0.4% 1.0% 0.4% 0.5%
근골격계 및 결합조직 장애	등 통증 근육긴장 및 경련 포스포키나아제상승	1.3% 1.1% 1.2%	1.0% 0.6% 0.8%

2) 레비트라정 또는 구강붕해정을 투여한 모든 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

표2. 레비트라정 또는 구강붕해정을 투여한 임상시험에서의 보고된 이상반응

신체계	매우흔 한 ($\geq 1/10$)	흔한 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)	때때로 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)
감염				결막염
면역계 이상			알레르기성부종 및 혈관부 종	알레르기반응
정신 장애			수면장애	불안
신경계 이상	두통	어지러움 (Dizziness)	지각이상 및 감각이상 졸음	실신 기억상실 발작
눈 이상			시력장애 눈의 충혈 시각색왜곡 눈의 통증 및 불편감 눈부심	안압상승
귀 및 미로 이상			이명 어지러움(Vertigo)	
심장 장애			심계항진 빈맥	협심증 심근경색증 심실성부정맥
혈관 장애		혈관확장		저혈압
호흡기계, 홍부 및 종격 장애		비충혈	호흡곤란 비강울혈	
위장관 이상		소화불량	오심 위장 및 복부통증 구강건조 설사 위-식도역류질환 위염 구토	

간담도계 이상			트랜스아미나제 상승	
피부 및 피하조직계 이상			홍반 발진	광과민반응
근골격계 및 결합조직 장애			등통 크레아틴 포스포키나아제 상승 근육긴장 증가 및 경련 근육통	
생식계 및 유방장애			발기 증가	지속발기
전신적 이상 및 투여부위 반응			불편감	홍통

3) 이 약 40mg(최대권장용량의 2배)을 투여한 1상 임상시험에서 2건의 지속발기증이 나타났다.

4) 이 약의 최대권장용량의 2배를 투여하여 시각기능을 검사하였을 때, 수명의 환자에서 투여 1시간 후 청/녹 영역 및 자주영역에서 경증 및 일시적인 색각장애가 나타났다.

5) 뇌혈관계 출혈, 심근경색, 심장 돌연사, 일과성허혈발작 및 심실성 부정맥 같은 중대한 심혈관계 이상반응이 이 약물계통의 다른 약물과 시간적 연관성이 있는 것으로 시판후 조사에서 보고되었다.

6) 이 약의 투여 및 성행위와 관련되어 1사례의 심근경색이 보고되었다. 하지만 당시 발생한 심근경색이 이 약 또는 성행위와 직접적인 관련이 있는지, 환자의 심혈관계 질환과 연관 있는지, 또는 이러한 모든 요소가 복합적으로 작용하여 발생했는지 여부에 대한 판단은 불가능하였다.

7) 시판후 조사에서 시력상실(일시적 또는 영구적), 시야결손, 망막 정맥 폐쇄, 시력감소 등을 포함하는 시력 장애가 드물게 보고되었다. 이러한 유해사례들이 이 약과 직접적인 연관이 있는지는 밝혀지지 않았다.

8) 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)이 시판후 조사에서 드물게 보고되었고 이는 이 약을 포함한 PDE5 저해제와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 반드시 는 아니지만, 대부분의 환자들은 비동맥전방허혈성시신경증을 유발할 수 있는 해부학적 또는 혈관상의 위험인자를 가지고 있었다. : 낮은 유두함몰 비율(low cup/disc ratio, crowded disc), 50세 이상의 연령, 당뇨병, 고혈압, 관상동맥질환, 고지혈증, 흡연

이러한 유해사례가 PDE5 저해제의 투여와 직접적이 연관이 있는지 또는 환자의 내재적인 혈관계 위험인자 또는 해부학적 결함에 의한 것인지 또는 이들의 조합에 의한 것인지 또는 그 밖의 다른 인자에 의한 것인지는 밝혀지지 않았다.

9) 임상시험 및 시판후 조사에서 갑작스런 청력감퇴 또는 난청이 드물게 보고되었고 이는 이 약을 포함한 PDE5 저해제와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 일부 사례에서 질환상태와 다른 요인들이 청력과 관련된 이상반응과 연관이 있을 것이라는 보고가 있었으나, 대부분의 사례에서 이러한 연관성을 알 수 있는 의학적 추적조사 정보들이 확인되지 않았습니다. 이러한 이상반응이 이 약의 투여와 직접적인 연관이 있

는지, 환자의 내재적인 난청 위험인자에 의한 것인지, 이들의 조합에 의한 것인지 또는 그 밖의 다른 인자에 의한 것인지는 밝혀지지 않았다.

10) 고령자(65세이상)에 레비트라정 20mg을 투여할 경우 두통(16.2% vs 11.8%)과 어지럼증(3.7% vs 0.7%)이 성인(65세 미만)에 비해 높게 관찰되었다. 일반적으로 이상반응 발생은 고혈압이 있는 환자에서 조금 높게 관찰되었다.

11) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,156명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유해사례 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 2.97%(94명/3,156명, 109건)로 나타났으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.91% (92명/3,156명, 106건) 이었다. 약물유해반응으로는 안면홍조 1.65% (52명/3,156명, 52건), 두통 0.98% (31 명/3,156명, 32건), 어지러움 0.19% (6명/3,156명, 6건), 코염 0.16% (5명/3,156명, 5건), 결막염 0.09% (3명/3,156명, 3건), 소화불량 0.09% (3명/3,156명, 3건), 구강건조증, 근육통, 두근거림, 시각이상, 얼굴부종 각 0.03% (1명/3,156명, 1건)의 순으로 조사되었다.

12) 시판 후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

안질환: 중심 장액성 맥락 망막 병증(Central Serous Chorioretinopathy, CSCR)

피부 및 피하조직 질환: 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN)

5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하고자 하는 환자는 약리학적인 요법을 고려하기 전에 발기부전 및 잠재적 위험성을 진단하기 위해 병력을 조사하고 검사를 실시한다.

2) 이 약과 알파차단제는 동등한 혈관확장 효과를 나타내므로, 알파차단제와 이 약을 병용 투여 시 일부 환자에서 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 그러므로 더 많은 결과가 나올 때까지 알파차단제와 이 약을 병용 투여할 경우 이 약의 투여용량은 최고 5mg을 초과해서는 안 되며, 알파차단제 투여 후 6시간 이내에 이 약을 투여해서는 안 된다. 하지만, 알파차단제인 탐수로신이나 알푸조신을 투여 받는 환자들은 이 약과 별도로 투여할 필요는 없다. 테라조신 및 기타 알파차단제는 이 약과 적절한 간격을 두고 병용 투여해야 한다(6. 상호작용항 참조).

두 가지 약물의 병용투여는 알파차단제 치료를 받는 환자의 상태가 안정적인 경우에만 시작해야 하며, 이 약 및 알파차단제를 최소 권장용량으로 투여해야 한다. 혈액량 감소 및 다른 고혈압 치료제 등을 포함한 다른 인자에 의해 두 약물의 병용투여시의 안전성이 영향을 받을 수 있다. 이 약과 같은 PDE5 저해제를 복용하는 환자는 알파차단제를 단계적으로 증량함에 따라 혈압이 더 감소할 수 있다.

3) 중등도 또는 강력한 CYP3A4 저해제인 리토나비어, 인디나빌, 코비시스타트, 케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신 및 클래리스로마이신과 이 약을 병용 투여했을 때, 이 약의 혈중농도가 매우 증가하므로 병용 투여를 피하는 것이 바람직하다. 만약 부득이하게 케토코나졸이나 이트라코나졸을 이 약과 병용할 경우 이 약의 최고 투여용량은 5mg을 초과해서는 안 되며, 각각 1회 200mg, 1일 1회 이상의 케토코나졸이나 이트라코나졸을 이 약과 함께 투여해서는 안 된다.

4) CYP3A4저해제인 에리스로마이신이나 클래리스로마이신과 이 약을 병용 투여하는 경우, 이 약의 최고 투여용량은 5mg을 초과해서는 안 된다.

5) 자몽주스와 이 약을 함께 복용하는 경우, 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 함께 복용하지 말아야 한다.

6) 이 약이 QT 간격에 미치는 영향을 확인하기 위해 59명의 건강한 남성에서 임상연구를 실시한 결과, 이 약을 일반 치료용량(10mg) 및 과용량(80mg)으로 투여했을 때 QTc 간격이 증가했다. 시판 후 조사에서 이 약과 비슷한 QT효과가 있는 약을 병용 투여했을 때 상승작용을 나타내었다. 따라서 QT연장 병력이 있는 환자나 QT 간격을 연장시키는 약물을 복용하는 환자에 이 약을 처방할 때 이러한 임상결과를 고려해야 한다. 선천적인 QT 연장환자(장기 QT 증후군) 및 Class IA군(예: 퀴니딘, 프로카인아미드) 또는 III군(예: 아미오다론, 소탈롤), 부정맥약을 투여 받고 있는 환자는 이 약의 사용을 피해야 한다.

7) 중등도의 간기능 장애 환자(Child-Pugh B)에게 이 약 10mg 투여시 건강한 지원자에 비하여 Cmax와 AUC가 각각 130%와 160% 증가하였다. 따라서 중등도의 간기능 장애 환자에게 이 약을 투여하는 경우에는 초회용량을 5mg으로 하고, 최고용량은 10mg을 넘지 않도록 한다.

8) 척추손상 또는 다른 중추신경계 질환자, 성적욕망이 낮은 환자와 골반수술(신경보존적 전립선절제술제외), 골반장애 또는 방사선치료를 받는 환자를 대상으로 이 약을 투여한 연구는 없다.

9) 사람혈소판을 이용하여 실시한 시험관내 연구에서 이 약은 혈소판 응집억제작용을 나타내지 않았으나, 치료농도를 초과할 경우, 산화질소 공여제인 니트로프루시드나트륨의 응집억제작용을 강화시키는 것으로 나타났다. 사람에서 이 약은 단독으로 또는 아스피린과 병용 투여하여 출혈시간에 영향을 주지 않는다.

10) 이 약을 투여한 임상시험에서 어지러움과 시각이상 이 보고되었으므로 이 약을 복용한 후 어지러움이나 시각이상을 느끼는 경우 기계조작이나 운전을 하지 말아야 하며, 기계조작이나 운전을 하기 전에 환자는 이 약에 대한 본인의 반응을 인지하고 있어야 한다.

11) 환자의 눈(한쪽 또는 양쪽 눈)에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다.

이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는 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. 이러한 유해사례가 PDE5 저해제의 투여 또는 다른 인자들과 직접적인 연관이 있는지는 밝혀지지 않았다.

의사는 한쪽 눈에 비동맥 전방 허혈성 시신경증을 이미 경험한 환자에게 PDE5 저해제와 같은 혈관 확장제의 투여시 그 위험성이 증가할 수 있음을 환자에게 알려야 한다.

12) 갑작스런 청력감퇴 또는 난청(이명과 현기증이 동반될 수 있음)이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 한다.

13) 중증 피부 이상반응: 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성 표피 괴사 용해 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증 피부 이상반응이 바데나필 투여와 관련하여 보고되었다. 이러한 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 치료를 재개해서는 안된다.

6. 상호작용

1) 이 약의 혈중농도에 영향을 미치는 약물

시험관내 연구 :

- 이 약은 CYP3A4 및 부가적으로 적은 범위에서 CYP3A5 및 CYP2C를 통해 간 효소에 의해 대부분 대사된다. 그러므로 이들 효소의 저해제는 이 약의 청소율을 낮출 수 있다.

체내연구 :

① 강력한 CYP3A4저해제이며 HIV 프로테아제 저해제인 인디나빌(800mg, 1일3회)과 이 약 10mg을 병용투여했을 때, 이 약의 AUC가 16배(1500%), Cmax가 7배(600%) 증가하였다. 병용투여후 24시간에 측정된 이 약의 혈장 농도는 이 약의 최대 혈중농도(Cmax)의 약 4%로 감소하였다.

② 이 약(5mg)과 HIV 프로테아제 저해제인 리토나비어(600mg, 1일2회) 병용투여 시 이 약의 Cmax를 13배, AUC₀₋₂₄는 49배 증가하였다. 이 상호작용은 CYP2C9 저해제이자 강력한 CYP3A4 저해제인 리토나비어에 의해 이 약의 간대사가 억제되기 때문이며, 리토나비어는 이 약의 반감기를 25.7시간까지 유의하게 연장시켰다.

③ 건강한 지원자에게 강력한 CYP3A4저해제인 케토코나졸(200mg)을 이 약 5mg과 병용투여했을 때, 이 약의 AUC가 10배(900%), Cmax가 4배(300%) 증가하였다.

④ 비록 특이적인 상호작용연구를 실시하지 않았지만, 이 약을 이트라코나졸과 같은 다른 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여할 경우 이 약의 혈중농도가 케토코나졸을 병용했을 때와 동등하게 상승할 것으로 예측된다.

⑤ 중등도 또는 강력한 CYP3A4 저해제인 리토나비어, 인디나빌, 코비시스타트, 이트라코나졸, 케코나졸, 에리스로마이신 및 클래리스로마이신과 이 약을 병용 투여할 경우 이 약의 혈중 농도가 명확히 상승할 것으로 예상된다. 만약 이 약을 이트라코나졸이나 케토코나졸과 병용할 경우 이 약의 투여량은 5mg을 초과해서는 안 되며, 각각 1회 200mg, 1일 1회 이상의 케토코나졸이나 이트라코나졸을 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 리토나비어나 인디나빌, 코비시스타트와는 병용투여하지 않는다. CYP3A4저해제인 에리스로마이신이나 클래리스로마이신과 이 약을 병용 투여하는 경우, 이 약의 최고 투여용량은 5mg을 초과해서는 안 된다.

⑥ CYP3A4 저해제인 에리스로마이신(500mg, 1일3회)을 이 약 5mg과 병용 투여했을 때, 이 약의 AUC가 4배(300%), Cmax가 3배(200%) 증가하였다. 따라서 이 약과 에리스로마이신을 병용할 경우 이 약의 최고 투여용량은 5mg을 초과해서는 안 된다.

⑦ CYP3A4의 약한 저해제인 자몽주스는 이 약의 혈중농도를 약간 상승시킬 수 있다.

⑧ 건강한 자원자에게 비특이적 Cytochrome P 450 저해제인 시메티딘(400mg, 1일2회)을 이 약 20mg과 병용투여했을 때, 이 약의 AUC 및 Cmax에 영향을 주지 않았다.

⑨ 라니티딘(H2 길항제, 150mg, 1일2회), 디곡신, 와파린, 글리벤클라미드(혈당강하제), 알코올(0.5g/kg/bw) 또는 단회용량의 제산제(수산화마그네슘/수산화알루미늄)와 이 약(20mg)을 병용 투여했을 때, 이 약의 약물동태에 영향을 주지 않았다.

⑩ 모든 약물과의 상호작용연구를 실시하지는 않았지만 3상 임상자료에 대한 약물동태학적 검토결과 아스피린, ACE저해제, 베타차단제, 약한 CYP3A4저해제, 이뇨제, 당뇨병치료제(설폰요소제 및 메트포르민)는 이 약의 약물동태에 유의한 영향을 주지 않았다.

⑪ 동물 모델에서 실데나필 혹은 바데나필이 리오시구앗과 조합되었을시 상가적인 전신 혈압 강하 작용이 관찰되었다. 실데나필 혹은 바데나필 용량 증가 시 일부 사례에서 전신 혈압이 비례적 감소보다 더 크게 감소하는 결과를 나타냈다. 탐색적 연구에서 실데나필을 투여한 폐동맥 고혈압 환자에게 리오시구앗을 단회 투여했을 때 상가적인 혈역학적 작용이 나타났다.

12주 간 병용 투여 2상 임상시험의 비대조 장기 연장 시험에서 리오시구앗을 실데나필과 함께 복용했을 때에 높은 중단율을 나타냈으며, 이는 주로 저혈압에 의한 것이었다.

이 약과 수용성 구아닐산 고리화 효소(sGC) 자극제인 리오시구앗의 병용은 금기이다. (2. 다음환자에는 투여하지 말 것 참조)

2) 이 약이 다른 약물의 혈중농도에 미치는 영향

- 테오필린 또는 디피리다몰 같은 비특이적 PDE 저해제와 이 약과의 상호작용에 관한 연구자료는 없다.

체내연구

① 산화질소(NO)/cGMP 경로에서의 지속적인 PDE 억제 효과로 이 약과 같은 PDE5 저해제는 질산염 제제의 혈압강하효과를 증강시킬 수 있다. 18명의 건강한 남성 피험자를 대상으로 니트로글리세린(0.4mg)을 설하투여하기 1 내지 24시간 전에 이 약 10mg을 투여했을 때, 니트로글리세린의 혈압강하효과가 증강되지 않았다. 건강한 중년을 대상으로 이 약(20mg) 투여 후 1시간과 4시간째 질산염 제제(0.4mg)를 설하투여하였을 때 혈압강하효과가 증강되었다. 이러한 효과는 니트로글리세린투여 전 24시간에 이 약 20mg을 투여했을 때는 관찰되지 않았다. 그러나 환자를 대상으로 이 약을 질산염 제제와 병용 투여했을 때, 이 약이 혈압강하작용을 증강시키는 지에 대한 자료가 없으므로 병용투여는 금한다. 니코란딜은 칼륨채널오프너(potassium channel opener)이자 질산염제제이다. 때문에 이 약은 바데나필과 심각한 상호작용을 일으킬 가능성이 있다.

② 정상인에 알파차단제인 테라조신(10mg) 및 탐수로신(0.4mg)을 단기간 투여한 후 이 약과 알파차단제 모두의 Cmax를 동시에 달성하기 위해 이 약 10mg 및 20mg을 투여하였을 때 많은 경우에 기립성 수축기 혈압은 85mmHg 미만이었으며, 기립성 수축기 혈압이 30mmHg 이상 감소했으며 유증상 체위저혈압이 있었다. 두가지 약물이 Cmax 상으로 6시간 차이하도록 분리투여했을 때, 특히 탐수로신의 경우 기립성 수축기 혈압 감소가 나타난 환자 및 기립성 수축기 혈압이 85mmHg 미만인 환자의 수가 병용투여시에 비해 적었다. 투여간격과는 무관하게 탐수로신을 투여했을 때 기립성 수축기압은 평균적으로 최고 8mmHg까지, 기립성 이완기압은 최고 7mmHg까지 감소되는 것으로 나타났다. 두 약 모두의 Cmax를 달성하기 위해 알파차단제와 이 약 10mg 및 20mg을 함께 투여했을 때 기립성 저혈압 증상이 보고되었다.

③ 알파차단제를 장기간 안정적으로 치료(탐수로신 0.4mg 또는 테라조신 5mg 및 10mg) 받는 양성 전립선 비대증(BPH) 환자에 대한 이 약의 추가적인 임상연구가 실시되었다. 이 약(5mg) 및 알파차단제를 동시에 투여하거나 또는 6시간 간격으로 별도 투여하였다. 투여간격 및 알파차단제 투여와 무관하게 기립성 수축기 혈압은 평균 최대 6mmHg까지 감소했으며 기립성 이완기 혈압은 3mmHg까지 감소했다. 적어도 이 약을 한번 투여한 후 3명의 탐수로신 투여군에서 일시적으로 기립성 수축기혈압은 85mmHg이었다. 하지만 이 가운데에 저혈압 증상이 나타난 환자는 없었다. 테라조신과 이 약 5mg을 동시에 투여받은 환자 중 5명에서 기립성 수축기 혈압은 30mmHg 이상 감소했으며(위약 투여군에서는 2명) 1명은 어지러움과 함

게 기립성 수축기 혈압 8mmHg 미만을 나타냈다. 이 약과 테라조신을 6시간 간격으로 분리하여 투여했을 때에는 기립성 수축기 혈압이 30mmHg 이상 감소하거나, 기립성 수축기 혈압이 85mmHg 미만을 나타내거나 또는 저혈압 증상이 나타난 환자는 없었다.

④ 고혈압환자에 이 약 20mg을 서방형 니페디핀(30mg 또는 60mg)과 병용 투여하였을 때 심장박동수가 분당 4회 증가하며 평균 양와위 수축기 및 이완기혈압을 각각 5.9mmHg 및 5.2mmHg씩 더 낮추었다.

⑤ 이 약 10mg 및 20mg은 아스피린(2×81mg)과 병용투여했을 때, 출혈시간에 영향을 주지 않았다.

⑥ 이 약 20mg을 CYP 2C9에 의해 대사되는 와파린(25mg)과 병용투여했을 때, 약동학 및 약력학(프로트롬빈시간 및 응고 II, VII, X인자)적 상호작용은 없었다. 와파린과의 병용투여로 이 약의 약동학적 특성은 영향받지 않았다.

⑦ 이 약 20mg과 디곡신(0.375mg)을 정상상태에서 14일간 격일로 병용 투여한 경우 두 약물의 약동학적 상호작용은 없었다. 디곡신 병용투여로 인해 이 약의 약동학적 특성이 영향을 받는다는 근거는 없다.

⑧ 이 약 20mg을 혈당강하제인 글리벤클라미드(3.5mg)와 병용 투여하였을 때, 글리벤클라미드의 생물학적 이용률에 영향은 없었다.(글리벤클라미드의 AUC 및 Cmax에 미치는 영향은 없다.) 글리벤클라미드와 병용투여에 의해 이 약의 약물동태학적 특징이 변한다는 근거는 없다.

⑨ 이 약 20mg과 알코올 0.5g/kg/bw을 함께 복용했을 때, 이 약은 혈압 및 심장 박동수에 대한 알코올의 효과를 증강시키지 않았으며, 이 약의 약물동태 또한 변하지 않았다.

7. 임부·수유부 및 소아에 대한 투여

1) 이 약은 신생아, 소아 및 여성에게 사용할 수 없다.

2) 기관형성 기간 중 100mg/kg/day을 임신 랫드에게 투여시 구개안면골(craniofacial bones)의 기형과 흉골, 척추, 늑골의 변이가 나타났다. 랫드를 이용한 출산전후 발생 및 모체기능시험에서 8mg/kg/day 이상 투여시 차산자에서 신체발달의 지체가 관찰되었다.

3) 랫트를 대상으로 한 동물시험에서 이 약은 혈중 검출농도에 비해 약 10배 높은 농도로 유즙으로 분비되었다. 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

8. 과량투여시의 처치

1) 자원자를 대상으로 한 단회투여 시험에서 1일 80mg까지 투여하여 중대한 이상반응 없이 좋은 내약성을 보였다. 또한 4주간 40mg을 매일 반복투여한 시험에서도 좋은 내약성을 보였다. 바데나필 40mg을 1일 2회 투여했을 때 중증의 등통이 나타났으나 근육 또는 신경학적인 독성은 없었다.

2) 건강한 지원자 8명에게 이 약 120mg을 1일 1회 투여한 결과, 대다수에서 가역적인 등통·근육통 및/또는 시각장애가 나타났다. 이는 임상에서 사람에게 투여한 최고용량이다.

3) 과량 투여 시 필요한 경우 표준 보조 요법(standard supportive measure)을 시행해야 한다. 이 약은 혈장 단백질 결합률이 높고 요로 유의하게 배설되지 않으므로 신장투석으로 청소율을 증가시킬 수 없다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

10. 의약품동등성시험 정보

(전문가용 정보가 있는 경우 기재함)

11. 기타

1) 개와 랫드에 대한 4주 이상의 반복투여독성시험결과 무해용량(NOAE)이 약 3mg/kg/day로 나타났으므로 임상시험에서 투여용량 결정시에 무해용량을 고려하여 결정할 것으로 사료된다.

2) 랫드에 대한 4주간 반복투여독성시험에서 측정된 최고혈중농도(Cmax) 및 AUC는 암컷이 수컷보다 8-14배 높게 나타났으며, 개에 대한 4주간 반복투여독성시험에서도 암컷이 수컷보다 높은 최고혈중농도(Cmax) 및 AUC를 나타냈다.

3) 유전독성시험결과 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험, in vitro 염색체이상시험, in vivo 마우스 소핵시험에서 모두 음성이었다.

4) 비글개를 마취시킨 후 atropine으로 부교감신경을 이완시키고 alcuronium chloride로 골격근을 이완시킨 후 약물을 투여하고 혈액학적 변수를 관찰하였을 때 총말초저항(TPR)이 44%까지 감소하고 약 180분간 지속되었으며, 혈관확장효과의 정도 및 기간은 저용량에서 더 작았다(총말초저항이 60분 이내에 25%까지 감소). 또한 심박수, 수축력, 심박출량을 증가시켰고 수축기 혈압은 일시적으로 약간 감소하였다.

5) 랫드에 단회 투여한 후(1-10mg/kg) 혈액관련 약리학적 변수를 관찰하였을 때 적혈구의 수, 헤마토크리트 및 헤모글로빈의 수가 용량 의존적으로 약간 감소하였다.