



아그나필 정 50mg/100mg

(실데나필시트라이염)

Ⅰ 성분 · 함량 : 이 약 1정 중

(아그나필정50mg)

- 유효성분 : 실데나필시트라이염(USP) 70.23 mg (실데나필로서 50 mg)
- 첨가제(타르산염) : 황색2호 · 기타 첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파도라이판셀셀로스F20775, 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스(아그나필정100mg)

- 유효성분 : 실데나필시트라이염(USP) 140.45 mg (실데나필로서 100 mg)
 - 첨가제(타르산염) : 황색2호 · 기타 첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파도라이판셀셀로스F20775, 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스
- Ⅰ 성상 : · 50mg : 육각형의 푸른색 필름코팅정
· 100mg : 육각형의 푸른색 필름코팅정

Ⅱ 효능 · 효과 : 발기부전의 치료

Ⅲ 용법 · 용량 : 실데나필로서, 1일 1회 성행 약 1시간 전에 권장용량 25 ~ 50 mg을 경구투여하며, 경우에 따라서는 성행 약 4시간 전에서 30분 전에 투여하여도 된다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있으나, 다음의 환자는 실데나필의 혈당농도를 상승시킬 수 있으므로 최소용량을 25 mg으로 조절 하여야 한다. · 65세 이상(AUC 40 % 증가). · 간부전간경화 : 80 % · 중증의 심부전(크레아티닌청소율이 30 mL/min 이하 : 100 %). · CYP3A4 억제제(테코나솔, 에트라비라, 에트리도미아신(82 %) 등, 사퀴비라(200 %)와 병용하는 경우 혈당농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있다. · 리토나비린을 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대일투여용량으로 25 mg을 초과하지 않도록 한다.

Ⅳ 이상반응의 특성

1. 경도 1) 이 약으로 치료하지 전이나 치료 중 및 치료 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아질산아민, 이소스르비드질산염)를 복용하는 경우 혈압강하작용이 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 주의시킴니다. 2) 외국어의 경우 시판 후 이상반응을 모니터링 결과 심혈관계 이상반응으로 인한 사망 등의 이상반응이 보고되었으므로 심혈관계 장애 유무를 충분히 확인하여야 합니다. 3) 심혈관계 질환을 가진 환자에게 성행위를 할 경우 심장에 대한 위험이 증가할 수 있으므로 이를 포함한 발기부전의 치료는 심혈관계 상태를 고려하여 성행위가 권장되지 않는 환자에게는 사용하지 않도록 합니다. 4) 이 약은 건강한 지원자에서 낮은 주파로 혈압의 일시적인 감소를 초래하는 전신 혈관확장의 특성(평균 최대하강 : 8.4/5.5 mmHg)을 가집니다. 이는 정상인 환자에서는 중요하지 않을 수 있지만 이 약을 투여하기 전에, 약사는 심혈관계 기초질환을 가진 환자가 특히 성행위를 할 경우 이러한 혈관확장에 의해 이상반응을 보일 가능성을 보다 심각히 고려하여야 합니다. 5) 이는 환자에 대한 이 약의 유효성이나 안전성에 대하여 확립된 임상자료는 없습니다. 이 약을 투여하지 주의해야 합니다. · 지난 6개월 이내 생명을 위협하는 부정맥이 있었던 환자 · 심부전 환자 또는 불완전성 협심증을 유발하는 관상동맥질환자 · 저혈압환자(90/50 미만) 또는 고혈압환자(70/100 초과) · 색소성 망막염 환자 6) 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증(6 시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 시판 후에 드물게 보고되었습니다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움을 받고 진단을 받아야 합니다. 지속발기증이 곧바로 치료되지 않으면 음경 조직괴상 및 발기력 저하의 영구 상실을 야기할 수 있습니다. 7) 좌심실유출폐색제 : 대동맥 협착증 및 특발성 대동맥판막 하부 협착증이 있거나 혈압지동조절능력이 심각하게 손상된 환자는 PDE5 억제제제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있습니다. 8) 간맥분해효소 억제제인 리토나비르의 병용은 실데나필의 혈당 농도를 약 1배 상승 시키므로 리토나비르를 복용하는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의하여야 합니다. 9) 고노드의 세나베아에 노출된 환자로부터 얻은 자료는 한전지여 있습니다. 고노드의 실데나필에 노출된 경우 시각적인 빈도가 좀더 높게 나타났습니다. 고령자의 실데나필(200~800 mg)에 노출된 건강한 지원자 중 일부에서 혈당 감소, 실신, 지속발기 등이 보고되었습니다. 리토나비르를 복용하는 환자에서의 이상반응 발현 가능성을 감소시키기 위해서는 실데나필의 용량을 줄여서 복용 하는 것이 권장됩니다.

2. 다음 환자에서는 투여하지 않습니다. 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자 2) 어떤 형태의 유기 질산염 제제 (니트로글리세린, 이소스르비드질산염, 아질산아민, 니트로프루시드나트륨) 또는 2정제 또는 혹은 간헐적으로 복용하는 환자 : 이 약을 복용한 후에 필요에 의해 질산염 제제를 복용하여 할 경우, 언제 복용하는 것이 안전할지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 건강한 정상 지원자에 대해 경구로 100 mg 투여한 후의 약물동태 프로파일에 근거하여, 매 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 이 약의 혈당 농도는 약 2 ng/mL입니다(최고 혈당 농도는 약 440 ng/mL). 다음과 같은 환자들 - 즉, 65세 이상의 고령자, 간부전 환자(예, 간경변), 중증의 심부전 환자(예, 크레아티닌청소율이 30 mL/min 이하) 그리고 CYP3A4에 대한 강력한 억제제에, 예컨대 테트라미딘을 병용하는 경우 -에서 복용 후 24시간이 지난 시점에서의 이 약의 혈당 농도는 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 3 ~ 8배 더 높은 것으로 관찰되었습니다. 3) 고령자 24시간이 지난 시점에서의 실데나필의 혈당 농도가 최고 혈당 농도에 비해 훨씬 낮았습니다. 이 시점에서 질산염 약물을 병용하는 것이 안전한 지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 4) 심혈관계 질환 증상을 포함하여 성행할 이 환자들 : 같은 환자 : 불완전성 협심증 또는 중증 심부전과 같은 중증 심혈관 질환자 4) 중증 간부전 환자 5) 저혈압(혈압 90/50 mmHg 미만) 또는 조혈장애 6) 심혈관 환자(후속시) 수축기 혈압 170 mmHg 초과, 수축기 이완기 혈압 100 mmHg 이하 6) 최근 6개월 이내 생명을 위협하는 뇌경색, 뇌졸중, 뇌졸중으로 인한 기 있었던 환자 7) 색소성 망막염 환자(색소성 망막염 환자는 망막의 PDE5의 유전적 질환을 가짐) 8) 다른 발기부전 치료제를 복용중인 환자(이 약과 다른 발기부전 치료제의 병용 투여에 대한 임상상자료는 연구된 바 없습니다.) 9) 이전의 PDE5 억제제 복용 후 부작용과 관계없이, 비동맥전방허혈성신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 환자는 눈의 시력이나 중심부전 환자 10) 18세 이하의 소아, 여성 11) 아미오다론양성(경구제)을 투여중인 환자 12) 리모시약 등 guanlylate cycase 자극제 복용 환자(잠재적으로 혈압강하와 같은 증상성 저혈압을 일으킬 수 있습니다)

3. 다음 환자에서는 신중히 투여합니다. 1) 해부학적인 음경의 기형 환자(자극형성, 음경해면체 섬유조직증 또는 페로니병(Peyronie's disease)) 2) 지속발기증의 소인을 가질 수 있는 상태의 환자(성상제정, 다발성 골수종, 백혈병) 3) 출혈이 또는 혈당성 소화제(아그나필)로 프루시드나트륨의 혈소판 응집억제 작용을 증가시키는 것으로 보인다. 4) 출혈이 또는 할 동성 소화제(아그나필)에 대한 안전성이 확립되어 있지 않습니다.) 4) 고령자(고령자에서 혈당 농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 최소 용량을 저용량(25 mg)으로 시작하여 합니다.) 5) 초중심부전환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 이하)혈당농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 최소 용량을 저용량(25 mg)으로 시작하여 합니다.) 6) 간부전 환자(혈당농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 최소 용량을 저용량(25 mg)으로 시작하여 합니다.) 7) CYP3A4 억제제를 투여중인 환자 (혈당농도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 최소 용량을 저용량(25 mg)으로 시작하여 합니다.) 8) 카르페디이드를 투여중인 환자 9) 당뇨병성 망막증 환자(이 약의 당뇨병성 망막증 환자에 대한 안전성이 연구되지 않았으므로 사용 - 유효성 평가를 신중하게 실시한 후 투여하여 합니다.) 10) 최대 추천 용량으로 100 mg이 필요한 환자의 경우 이상반응을 발현률이 증가할 수 있습니다. 11) 수년간 성공을 거두지 않은 심혈관계 질환 환자, 뇌경색, 뇌졸중, 심근경색의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 심혈관계 질환의 위험을 충분히 확인하여야 합니다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 그들의 심혈관계 상태에 대해 신중하게 평가되어야 합니다. 4. 심혈관계 위험 인자를 가지고 있는 환자에게 성행위와 잠재적으로 심장에 대한 위험을 줄 수 있으므로, 성행위를 시작할 때 하와 관련된 증상(예, 흉통, 어지럼, 구역)을 경험한 적이 있는 환자는 더 이상의 행위를 삼가고 그 증상에 대해 의사 · 약사와 상의하여야 합니다. 12) 다 발성 전신 위축증(불완전 기립저압 증후군 (Shy-Drager syndrome) 등)이 있는 환자에 의학적 혈관확장 작용은 환자의 지기 질환에 의해 야기된 저혈압 상태를 악화시킬 수 있습니다.)

4. 이상반응 : 이상반응은 일반적으로 일시적이고 그 정도는 중증에서 중등도였습니다. 고령화 연구에서 일부 이상반응은 용량에 따라 발현율이 증가하였습니다. 권장용량을 보다 밀접하게 병용하는 이는 자연용량 연구의 이상반응을 특성도 고정용량 연구와 비슷하였습니다.

가. 74%의 이중맹검, 위약대조 2/3/4상 임상시험

가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통 및 홍조였습니다. 임상시험(74%의 이중맹검, 위약대조 2/3/4상 시험) 및 시판 후 조사에서 보고된 이상반응은 아래 [표 1]과 같이 각 기구별별 중증도가 낮아지는 순으로 기재되었습니다.

[표 1] 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100, <1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1000, <1/100)	드물게 (≥ 1/10000, <1/1000)
감염	-	-	비임	-
면역계	-	-	과민반응	-
신경계	두통	어지럼	출음	발작*, 발작 재발*, 실신
눈	-	홍라보임, 시각장애, 청색시,	눈통증, 눈부신, 광시증, 눈 충혈, 시야 밝아짐 (visual brightness)	눈 부름, 눈 충창, 안구건조, 눈 밑의 염류의 발, 흰색시, 전 색, 눈의 갈라짐, 눈꺼풀 부종

기관계	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100, <1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1000, <1/100)	드물게 (≥ 1/10000, <1/1000)
심장	-	-	빈맥, 두근거림	-
혈관	-	인면홍조, 홍조	저혈압	-
호흡기계, 흉부 및 종격	-	코막힘	코피, 부비강 울혈(Sinus congestion)	인후 답답함 (Throat tightness) 고 건조, 코 부종
소화기계	-	구역, 소화불량	위식도 역류질환, 구토 상부 복통, 구강 건조	경구 감각저하
피부 및 피부조직	-	-	발진	-
근골격계 및 결합조직	-	-	근통증, 사지부	-
생식기계 및 유방	-	-	-	지속발기증*, 발기 증가
전신 및 투여부위	-	-	더운 느낌	자극과민성
검사	-	-	심박수 증가	-

*시판 후 조사에서 보고된 이상반응

진정용량 범위 이상의 용량에서, 이상반응은 위와 유사하게 나타났으나, 일반적으로 더 빈번하게 보고되었습니다.

나. 비이그라의 하가용 임상시험

1) 6개의 1변용량, 위약군 대조 임상시험에서 이 약을 권장량으로 투여했을 때 다음과 같은 이상반응이 보고되었습니다.

[표 2] 필요한 경우 용량 조절 가능한 6개의 2상과 3상 시험에서, 위약군보다 약물투여군에서 더 많이 발현되고 또한 이 약 투여 환자 중 2%이상 발현된 것으로 보고된 이상반응

이상반응	이상반응 보고 환자 비율		이상반응	이상반응 보고 환자 비율	
	실데나필(N=734)	위약 (N=725)		실데나필(N=734)	위약 (N=725)
두통 [*]	16 %	4 %	사지이상 ^{**}	3 %	0 %
홍조 [*]	10 %	1 %	설사	3 %	1 %
소화불량 [†]	7 %	2 %	어지럼 [†]	2 %	1 %
코막힘 [†]	4 %	2 %	발진 [†]	2 %	1 %
오약감염	3 %	2 %			

시각이상* : 약하고 일시적인 색각 장애 (주로), 광각성증 증가, 시야 흐림, 이 연구에서 단 한 명의 환자만이 시각이상으로 투약 중단되었으며, 이러한 증상은 100 mg 또는 그 이상을 투여할 경우 더욱 흔하게 나타났습니다.

* 표에 기재된 이상반응

2) 2 이상 발생한 이상반응 중 위약군에서도 같은 비율로 나타난 이상반응은 다음과 같습니다 : 기도감염, 두통증, 인플루엔자 증후군, 관혈통.

3) 고정용량 연구에서 소화불량 (7 %)과 시각이상 (11 %)이 100 mg 용량에서 그 이하의 용량보다 빈번하게 나타났습니다. 권장용량보다 높은 용량에서 상기와 같은 이상반응들이 나타났으나 그 빈도는 더 낮았습니다.

4) 다음과 같은 이상반응들이 6개의 가변용량, 대조 임상 시험에서 2 % 미만의 환자에게 나타났으나, 이 약과의 인과관계는 명확하지 않습니다. 보고된 이상반응은 약물 사용과 관련 가능성이 있는 것들이고, 관련이 있다고 보기에에는 정확하지 않은 사소한 이상반응들은 제외 하였습니다.

(1) 전신: 감염, 인면 부종, 광민감반응, 쇼크, 무력증, 통증, 오한, 우연한 낙상(accidental fall), 복통, 열라르기 반응, 4상 증후군, 우연한 의식, 2) 심혈관계: 협심증, 가슴쓰림, 관혈통, 실신, 빈맥*, 심계항진*, 저혈압*, 체위성 저혈압, 심근허혈, 뇌혈전증, 심장지, 심부전, 심전도 이상, 심근병증, 혈관경화, 3) 소화기계: 구역, 구토*, 설염, 대장염, 연하곤란, 위염, 위염증, 식도염, 구내염, 구강건조*, 2가/노 이상, 직장 출혈, 치은염, 4) 혈액과 림프계: 빈혈과 백혈구 감소, 5) 내과계 및 영양계: 갈증, 부종, 통풍, 불완전성 당뇨병, 고혈당증, 말초부종, 고요산혈증, 저혈당증, 고나트륨혈증, 6) 골격계: 관절염, 관절증, 근육통*, 간발염, 간헐적, 배통증, 근육경직, 활막염, 7) 신경계: 운동실조, 긴장항진, 신경통, 신경병증, 지지이상, 진전, 어지럼, 우울증, 불면증, 졸음, 몸이 시는 감소, 지각감, 8) 호흡기계: 천식, 호흡곤란, 후두염, 인두염, 부비강염, 기관지염, 객담증가, 기침증가, 비염*, 9) 피부 및 부속기관: 두드러기, 단순포진, 가려움, 발한, 피부발진, 접촉피부염, 발발 피부염, 10) 특수기관: 갑상선관형성 갑상선염, 난청, 결막염, 눈부신*, 이명, 눈통증*, 이통, 안출혈, 배액성, 안구건조증*, 11) 비뇨생식기계: 방광염, 아노증, 빈뇨, 가습해, 요실금, 사정장애, 생식기 부종 및 생기기 상충, 전립선 이상.

* 표에 기재된 이상반응

실데나필 투여군에 대해 1300 년인 (person-years) 동안, 투여군에 대해 700 년인 (person-years)의 관찰이 이루어진 이중맹검, 위약대조 임상시험의 분석에서, 실데나필을 투여한 환자군에서의 심근색색의 발생률은 심혈관계 질환에 의한 사망률이 약을 투여받은 환자군과 비교했을 때 차이가 없었습니다. 심근색색의 빈도가 실데나필을 투여받은 환자군과 위약을 투여받은 환자군에서 모두 100 년인 (person-years) 상 1.10이었습니다. 심혈관계 질환에 의한 사망률은 두 군에서 모두 100 년인 (person-years) 상 0.30이었습니다. 5) 국내임상시험 결과, 홍조, 두통, 시각이상 등의 이상반응 발생률이 위약 임상시험 결과보다 높다는 보고가 있습니다.

다. 시판 후 조사

1) 심근경색, 심장정지, 심실 부정맥, 뇌혈관계 출혈, 일시적인 협심증 발작 및 고혈압 등의 심각한 심혈관계 이상반응들이 이 약 사용과 관련하여 시판 후 일시적으로 보고되었습니다. 이 환자 중 대부분은 심혈관계 위험인자를 가지고 있던 환자였으며 이러한 이상반응 중 증상은 성행위 보고 또는 직후에 발생하였고 일부의 경우 성행위 없이 이 약 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었습니다. 이러한 경우 이 약의 사용 및 성행위 이후 사건(중에서 수일 사이에 발생하였습니다). 이러한 이상반응들이 직접 이 약과 관련이 있는지, 성행위와 관련이 있는지, 기저 질환으로 갖고 있는 심혈관 질환과 관련이 있는지, 이러한 요인들이 복합되어 있는지 또는 다른 요인 때문인지는 밝혀지지 않았습니다.

2) 시판 후 갑작스런 청각력 또는 난청이 드물게 보고되었고, 이는 이 약을 포함한 PDE5 억제제와 청각적인 손상과 관련이 있는 것으로 나타났습니다. 일부 사례에서 질환상태와 다른 요인들이 청력과 관련된 이상반응과 관련이 있을 것이라는 보고가 있었으나, 대부분의 사례에서 이러한 연관성을 알 수 없는 의학적 추적조사 정보로부터 확인되지 않았습니다. 이러한 이상반응이 이 약의 투약과 직접적인 관련이 있는지, 환자의 잠재적인 난청 위험인자에 의한 것인지, 이들의 조합에 의한 것인지는 그 밖의 다른 인자에 의한 것인지는 밝혀지지 않았습니다. 3) 시판 후 빈맥*, 저혈압*, 실신*이 보고되었습니다. 4) 드물게 실신증후군 α-1항진제와 병용 투여한 후 저혈압의 이상반응 보고가 있었습니다. 5) 이 약과 관련하여 시판 후 보고된 기타 이상반응들이 이 약과 잠재적인 인과관계가 있으나, 시판된 임상에서 확인되지 않은 이상반응은 다음과 같습니다.

(1) 환자: 불완전 8) 비노성상1기: 연전된 발기*, 혈뇨 3) 혈관계 이상: 코피* 4) 전신: 과민 반응*(6) 눈 : 복시, 일시적 시각이상(시력저하, 충혈, 안 저절감, 안충창증, 안과내적인 증가, 망막혈관질환 및 출혈, 초저체 박리/수축 및 근막약한 부종, 비동맥전방허혈성신경증)

* 표에 기재된 이상반응

*비동맥전방허혈성신경증 (Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), 영구적인 시각 상실을 포함한 시각 결핍의 원인이 됩니다.) 이 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고, 이는 이 약을 포함한 모든 PDE5 억제제와 잠재적인 상관성이 있는 것으로 나타났습니다. 반신사는 아니지만, 대부분의 환자들은 비동맥전방허혈성신경증을 유발할 수 있는 해부학적 또는 혈관상의 위험인자를 가지고 있었습니다. 낮은 유두혈를 비율 (low cup/disc ratio), 50세 이상의 연령, 당뇨, 병용, 고혈압, 관상동맥질환, 고지혈증, 흡연. PDE5 억제제 계열 약물의 최근 사용과 비동맥전방허혈성신경증 급성 발현이 연관성을 가지는 지 여부를 평가하는 관찰 연구 결과, PDE5 억제제 투약 후 반강의 5월 이내에서 비동맥전방허혈성신경증의 위험이 약 2배 증가하는 것으로 나타났습니다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥전방허혈성신경증의 연간 발생률은 50세 이상 일반인 남성 100,000 명당 연간 2.5~11.8건입니다.

6) 국내 시판 후 조사결과

1) 발기부전 환자 8,75명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과

① 국내에서 재사용을 위하여 8,75명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적 조사결과 약과의 인과관계에 상관없이 이상반응 발생률증가는 6.62 % (579명, 701건/8,75명)로 나타났다. 이 중 이 약과의 인과관계에 배제할 수 없는 이상반응은 6.21 % (543/8,75명) 이었습니다. 총 조사 3.75 % (328/8,75명)로 가장 많았으며, 두통 1.83 % (160/8,75명), 소화불량 0.23 % (20/8,75명), 어지럼, 심계항진* 각 0.22 % (19/8,75명), 안구충혈 0.15 % (13/8,75명), 시각 이상 0.11 % (10/8,75명) 등의 순으로 조사되었습니다. 그 밖에 0.1 % 이하로 보고된 이상반응을 기구별별로 분류하여 다음과 같습니다.

- 홍조 및 말초신경계: 편두통, 홍기
- 소화기계: 설사, 구역, 딸꾹질, 구갈, 구토, 복통, 연하곤란, 위염, 위식도역류, 위장장애, 복부팽만
- 눈: 사시장애, 복시, 안구 건조증
- 심혈관계: 빈맥, 혈관확장, 저혈압
- 호흡기계: 비염, 비출혈, 호흡곤란, 상기도 감염
- 간 및 담도계: AST 상승, ALT 상승

