사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간기능 장애가 있는 환자 (정상인에 비교하여, 최고 혈장 중 농도가 약 2배, 혈장 중 농도곡선 하 면적이 약 4배 증가했다는 보고가 있다.)

2) 중증인 심질환이 있는 환자 (사용 경험이 없다.)

3) 중증인 뇌혈관 장애가 있는 환자(사용 경험이 없다.)

4) 고령자 (이 약은 주로 간장으로부터 배설되며, 고령자는 간기능이 저하되어 있는 경우가 많기 때문에, 배설이 지연될 수 있으므로 높은 혈중농도가 지속될 우려가 있다.)

5) PDE5(phosphodiesterase-5)억제제를 복용하고 있는 환자 (5.상호작용 항 참조)

6) 기립성 저혈압 환자

3. 이상반응

이상반응을 조사한 총 증례 22,013례 중, 721례(3.28%)에서 이상반응이 나타났다. 주로 보고된 이상반응으로 현기증 · 비틀거림이 209건(0.95%), 어지러움 93건(0.42%), 저혈압(기립성저혈압 포함)이 44건(0.20%), 위부불쾌감 43건(0.20%)이었다.

1) 중대한 이상반응

(1) 간기능 장애, 황달(빈도 불명)

AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP 등의 상승을 동반한 간기능 장애, 황달이 나타나는 경우가 있으므로, 관찰을 충분히 실시하여 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 실신, 의식상실(빈도불명)

혈압저하에 따른 일과성의 의식상실 등이 나타나는 경우가 있으므로, 관찰을 충분히 실시하여 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 그 외의 이상반응

분류/빈도	0.1~1% 미만	0.1% 미만	빈도 불명
과민증[주])	발진	가려움증, 두드러기	다형홍반
정신 신경계	현기증, 비틀거림, 두통, 머리 무거움	권태감, 졸음, 이명, 저림감, 떨림, 미각이상	머리가 멍해짐
순환기	어지러움, 저혈압	동계, 달아오름, 부정맥(기외수축, 심방세동 등)	빈맥
소화기	위부불쾌감, 설사	변비, 구갈, 구역질, 구토, 팽만감, 복통	
간장	AST(GOT), ALT(GPT)의 상승	LDH, ALP의 상승	
혈액			혈소판수 감소
눈		시야흐림	수술 중 홍채긴장저하증후군 (IFIS), 색시증
그 외		부종, 요실금, 오한, 안검 부종, 어깨 결림, 코막힘, 발기장애	여성화 유방, 흉통

주) 발현했을 경우에는, 투여를 중지할 것.

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 약 6년 동안 3271명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.83%(158/3271명, 총 162건)로 보고되었다.

이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.09%(3/3271명, 3건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0%(0/3271명, 0건)
드물게 (0.1% 미만)	신생물 질환	방광암종	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증	
	혈관 질환	뇌경색	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 1.07%(35/3271명, 35건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.52%(17/3271명, 17건)
	중추 및 말초신경계 장애	언어장애	

드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	치질	
	비뇨기계 질환	배뇨장애악화, 혈뇨, 농뇨, 방광염, 소변흐름감소, 요로감염, 요도통증	배뇨장애악화, 혈뇨, 방광염, 빈뇨악화
	정신질환	불면증	불면증
	전신적 질환	등통증, 무력증, 열, 피로	무력증
	생식기능 장애(남성)	사정장애	
	피부와 부속기관 장애	땀증가	땀증가
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증	
	근육-골격계 장애	골격통	
	방어기전 장애	대상포진	대상포진
	신생물	방광암종	
	혈관 질환	뇌경색	
	호흡기계 질환	기관지확장증	
때때로 (0.1 ~5%미만)	비뇨기계 질환	빈뇨악화	
	생식기능 장애(남성)	역행성사정	역행성사정

4. 일반적 주의

1) 이 약을 과량투여할 경우 혈압 저하가 예상되므로 투여량에 주의해야 한다.

2) 선자세 (기립성) 저혈압이 나타나는 경우가 있으므로, 체위 변환에 의한 혈압 변화에 주의한다.

3) 이 약의 투여 초기 또는 용량의 급증 시에, 기립성 저혈압에 근거하는 현기증, 어지러움 등이 나타나는 경우가 있으므로, 높은 곳에서의 작업, 자동차의 운전 등 위험이 따르는 작업에 종사하는 경우 주의한다.

3) 이 약 투여전 혈압강하제 복용 유무를 확인하여야 하며, 강혈압강하제를 복용한 경우에는 혈압 변화에 주의하여, 혈압 저하가 나타날 경우에는 감량하거나 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다.

4) 이 약에 의한 치료는 원인요법이 아니라 대증요법임에 유의하여 이 약의 투여로 기대되는 효과를 얻지 못하는 경우에는 수술요법 등 다른 적절한 처치를 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 이뇨제 및 혈압강하제를 복용중인 환자는 혈압강하 작용이 증강할 우려가 있으므로, 감량하는 등 주의한다.

2) PDE5(phosphodiesterase-5) 저해작용을 가진 약제 (실데나필, 바데나필 등)와 이 약의 병용투여시 PDE5 억제제의 혈관 이완성 혈압강하 작용이 증가할 수 있다.

6. 고령자에의 투여

고령자 중에는 간기능이 저하된 환자가 있으므로 이러한 경우에는 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다. 임상시험에서는, 75세 이상의 고령자 80례에서 사용되었지만, 2례에서 현기증, 2례에서 부종, 1례에서 저혈압, 1례에서 오한, 또, 1례에서 호산구의 증다. 1례에서 AST(GOT), ALT(GPT)의 상승, 1례에서 ALP의 상승, 1례에서 요산의 상승, 1례에서 혈청칼륨의 상승이 나타났다.

7. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

2) 약제 교부시 PTP 포장의 약제는 PTP 포장으로부터 꺼내 복용하도록 지도한다. (PTP 포장을 복용하게 될 경우, 딱딱한 부위가 식도 점막에 박혀, 심할 경우 천공을 일으켜 종격동염 등의 중증인 합병증을 유발하는 것이 보고가 있다.)

8. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 나프토피딜정75밀리그램((주)동구바이오제약)과 대조약 플리바스정75mg(나프토피딜)(동아에스티(주))을 2×4 반복교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 28명에게 공복 시 경구투여하여 혈중 나프토피딜을 측정한 결과, 대조약 Cmax의 시험대상자 개체 내 변동계수가 59.61%이였다. 비교평가항목치(AUCt)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 비교평가항목치(Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 59.61%에 해당하는 Cmax의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.6984에서 log 1.4319 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조 제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">구분</td><td colspan="2">비교평가항목</td><td colspan="2">참고평가항목</td></tr>
<tr><td>AUC0-36hr (ng·hr/mL)</td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>Tmax(hr)</td><td>t1/2(hr)</td></tr>
<tr><td>대조약</td><td>플리바스정75mg
(동아에스티(주))</td><td>336.7±109.4</td><td>189.9±95.7</td><td>0.50
(0.33~1.50)</td><td>11.30±3.38</td></tr>
<tr><td>시험약</td><td>나프토피딜정75밀리그램
((주)동구바이오제약)</td><td>332.1±104.2</td><td>170.9±96.3</td><td>0.50
(0.33~3.00)</td><td>11.46±4.78</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기준</td><td colspan="2">90% 신뢰구간*</td><td rowspan="3">log0.9382
~1.0292</td><td rowspan="3">log0.7108
~1.0130</td><td rowspan="3">-</td><td rowspan="3">-</td></tr>
<tr><td>AUCt</td><td>log 0.8~log1.25</td></tr>
<tr><td>Cmax</td><td>log0.6984~log1.4319
(변동계수** 59.61%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">로그변환한 평균치의 차</td><td>log0.9826</td><td>log0.8486</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">(AUCt, Cmax, T1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=28)
AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 말단 소실 반감기</td></tr>
</table>

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
** 대조약 Cmax의시험대상자 개체 내 변동계수(%) $= 100\sqrt{\exp[(\text{로그변환한 대조약 } Cmax\text{의 개체내 표준편차})^2]-1}$

9. 기타

1) 유사 화합물(염산 프라조신)은 신장 및 그 외의 동맥협착, 각부 및 그 외의 동맥류 등의 혈관 장애가 있는 고혈압 환자에서, 급성 열성 다발성 관절염이 발생했다는 보고가 있다.

2) 동물 실험(마우스)에 대하여, 300mg/kg/일(임상 최대 용량의 약 200배)을 2년간 경구투여했을 경우, 암컷에서 유선 종양의 발생 빈도가 대조군에게 비교하여 유의하게 증가했다는 보고가 있다. 또, 마우스에 같은 용량을 77주간 경구투여한 결과, 혈청프로락틴이 대조군에게 비교하여 상승했다는 보고가 있다.

3) α1 차단약을 복용중이거나 과거에 복용경험이 있는 환자에서, α1 차단작용에 의한 것으로 생각되는 수술 중 홍채 긴장 저하 증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome)이 발생했다는 보고가 있다.