

남성형 탈모 & 전립선비대증 치료제 두테드[®] 연질 캡슐 0.5mg (투타스테리드)	전문의약품 259 의 약 품 분류번호 기타의 비노출시기관 및 항문용약 의약품
--	---

【원료약품의 분류】이 약 1할 중
주성분 : 투타스테리드 (EP) 0.50mg

【성상】
무색 투명한 내용물이 든 불투명한 연한 노란색의 타원형 연질캡슐제

【효능·효과】
양성 전립선 비대증 증상의 개선
근심 요추부 위형성 감소
양성 전립선 비대증과 관련된 수모 필요성 감소
성인 남성(18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료

【용법·용량】
이 약의 권장용량은 1일 1회 1캡슐(0.5mg)이다.
캡슐 1캡슐에 노출시 구강으로부터의 흡수를 초래할 수 있으므로 이 약을 씹거나 녹이지 않고 통째로 삼켜 복용해야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
신장에 장애가 없는 건강한 성인 환자에서 이 약의 흡수를 조절할 필요는 없다.
간장애 환자에게 이 약을 투여한 자료가 없기 때문에 간장애 환자에서의 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
① 여성에게 노출시 남자 태아에 미치는 위험성
이 약은 피부를 통해서 흡수된다. 따라서 이 약의 흡수 가능성과 남자 태아에게 미치는 태자 기형의 위험 가능성 때문에 임신했거나 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안 된다. 또, 여성은 이 약을 취급할 때마다 주의해야 하고 노출되는 캡슐과의 접촉을 피해야 한다. 만약 캡슐이 새어 이 약과 접촉한 경우에는 해당부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다.
② 소아
이 약의 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 노출되는 캡슐과의 접촉을 피해야 한다. 만약 캡슐이 새어 이 약과 접촉한 경우에는 접촉부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
① 여성
② 아토피성 피부염
③ 이 약이나 이 약의 다른 성분 또는 다른 5α-reductase 억제제에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
① 간기능 장애
이 약은 신장에서 배설되는 성인 남성이 약을 남성형 탈모치료에 사용 시 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여
② 요로결석
이 약은 요로 결석의 위험을 증가시킬 수 있다.
③ 간장애
이 약의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 약은 광범위하게 대변되고 반감기가 약 3~5주이므로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 이 약을 주의감하여 투여해야 한다.
④ 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여
이 약의 광범위하게 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여 약물상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았다.
약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예, 에르나비르)를 만성적으로 투여하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

4. 이상반응
이 약의 이상반응은 경증 또는 중증증이고, 일반적으로 이 약 투여군과 위약 투여군 모두에서 투여하는 동안에 회복되었다. 두 투여군에서 시험약을 중단하게 한 가장 일반적인 이상반응은 생식기와의 관련 있었다.
① 이상반응을 나타낸 나이란 이상반응
세 개의 위약대조 3상 임상시험에서 4,300명 이상의 양성전립선 비대증 남성 피험자를 위약 또는 이 약 0.5mg을 투여하도록 임의배정하였다. 2,167명에게 이 약을 투여하였는데 이중 1,772명이 1년간, 1,510명이 2년간 이 약을 투여하였다. 피험자의 연령은 47~94세(평균 66세)였고, 백인이 90%를 남겼다. 3년에 걸친 투여 기간 동안, 376명(4,300명의 9%)이 이상반응으로 218여 시험에서 탈락하였는데, 대부분이 생식기와의 관련 있었다. 시험에서 3개월의 가능성이 있는 이상반응으로 연구자가 판단하여 시험에서 중단을 경험하는 이 약 투여 피험자의 4%, 위약 투여 피험자의 0.6%에서 나타났다. 아래와 같이 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(1%이상의 빈도로 발생한 이상반응들이 3개의 3상 위약대조 임상시험에서 이 약 투여사이에 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

이상반응	투여 1년 동안 나타난 빈도		투여 2년 동안 나타난 빈도	
	위약 (n=2158)	이 약 (n=2167)	위약 (n=1736)	이 약 (n=1744)
발기부전*	3%	6%	2%	2%
성욕 감소*	2%	4%	1%	1%
사정 장애*	1%	2%	1%	1%
여성형 유방†	1%	1%	1%	1%

* 이러한 성상은 이상반응들은 투타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탈모로신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 투타스테리드의 역할은 알려지지 않았다.
† 유방 압통과 유방 비대 포함
2년 동안의 공개전립선시험에서 이상반응 프로파일의 변화는 없었다.

② 남성형 탈모 임상시험에서 투타스테리드 단독 투여 시 나타난 이상반응
2년간 6개월 위약대조 3상 임상시험 및 12년의 2상 임상시험에서 이 약의 남성형 탈모 치료에 대해 연구되었다. 이들 임상시험에서, 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(2% 이상의 빈도) 아래와 같으며, 이 약에서 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

이상반응	위약(n=64)		투타스테리드 0.5mg(n=68)	
	위약	2%	위약	4(6%)
두통	23(36%)		2(3%)	
위장관 불편감 및 통증	0		2(3%)	
위약 대조 3상 임상시험 1에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	위약(n=181)		투타스테리드 0.5mg(n=184)	
발기부전장애	6(3%)		10(5%)	
성욕감소	2(1%)		4(2%)	
이상반응	위약대조 3상 임상시험 2에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도			
성기부전장애	위약(n=75)		투타스테리드 0.5mg(n=73)	
	23(3%)		3(4%)	

5) In vitro 시험에서 이 약이 혈장 단백질 결합 부위에서 파마린, 디아제팜, 나세노쿠마를, 헤파리누스 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모두와 복합물이 이 약을 대체하지는 않는다.
6) 파마린 : 23명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day를 3주 동안 파마린과 병용투여했을 때 S- 또는 R-파마린 이성체의 항상상태 약동학을 변화시키지 않았고 prothrombin time에 대한 파마린의 효과도 변화시키지 않았다.
7) 디곡신 : 20명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day를 3주 동안 디곡신과 병용투여했을 때 디곡신의 항상상태 약동학을 변화시키지 않았다.
8) 콜레스테라민 : 12명의 정상지질환자에게 이 약 5mg 단회투여 한 시간 후에 콜레스테라민 12g을 투여했을 때 이 약의 상대적 생물학적 이용률이 영향을 주지 않았다.
9) 기타 병용요법 : 9명의 정상체중과 성숙자격을 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약물 병용과도 있었다. 임상시험에서 이 약을 병용하였던 환자들에는 전혈 총소(ACD) 억제제, β-α드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 인노제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), phospho-desterase Type V 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여했을 때 이 약과의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의성 있는 부작용인 상호작용은 없었다.

7. 부작용에 대한 투여
이 약은 여성에게 금구기다. 비임상시험 결과는 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 다하이드로테스토스테론 (DHT)의 순환 농도의 역제로 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다.

8. 수유부에 대한 투여
이 약은 여성에게 금구기다. 이 약이 사람의 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지지 않았다.

9. 소아에 대한 투여
이 약은 18세 미만의 소아에게 금구기다. 18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립된 바 없다.

10. 고령자에 대한 투여
세 가지 임상시험에서 이 약을 투여한 2,167명의 피험자 중에서 60%가 65세 이상이고 15%가 75세 이상이었다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았다. 기타 임상경험에서도 고령자와 젊은 환자 간에 반응성의 차이가 보고되지 않았다.

11. 광범투여시의 처리
지침자 시험에서, 이 약을 최대 40mg/day(상용량의 80배)까지 안전성에 대한 특별한 연관없이 7일간 1일 1회 투여하였다. 임상시험에서는 피험자 60명에게 이 약을 1일 5mg(제제용량의 10배) 6개월간 투여하였으며, 0.5mg을 투여했을 때와 비교하여 추가적으로 나타난 이상반응은 없었다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없으므로, 광범투여에 의한 증상이 의심될 때에는 이 약의 반감기가 긴 것을 고려하여 적절한 보조 방법을 실시하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 의약품용 용량기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 용도에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원용의 용기에 보관할 것.

13. 기타
1) 실험실적 검사
① PSA에 미치는 영향 : 이 약을 투여한 환자에서 전립선 부위가 감소하므로 PSA값도 일반적으로 감소한다. 피험자의 약 1/2에서 투여 1개월 이내에 PSA값이 20% 감소하였다. 투여 6개월 후에는 PSA값이 투여전 수치의 약 50% 정도인 새로운 초기값으로 안정화되었다. 이 약을 최대 2년 동안 투여한 피험자에서의 결과를 통해서 PSA 값의 50%까지 감소가 지속되었다. 따라서 이 약 투여후 3~6개월에는 PSA 초기값에 따라 신중히 평가해야 한다.
② 호르몬 수치 : 건강한 지원자에서, 위약(n = 23)을 투여했을 때와 비교하여 이 약 0.5mg/day(n = 26)를 52주간 투여했을 때 globulin 결합 성호르몬, estradiol, 황체 형성 호르몬, 여보 자극 호르몬, thyroxine(free T4), dehydroepiandrosterone의 수치가 임상적으로 유의성 있게 변하지 않았다. 8주째 총 testosterone(97,1ng/dL, p(0.003)과 52주째 감소된 자극 호르몬(193h)(0.4mU/mL, p(0.05) 수치) 위약과 비교하여 통계적으로 유의성 있게 증가하였다. 이 약 투여군에 대해 호르몬으로부터 변화율의 중앙값은 testosterone의 경우 0.9배, TSH의 경우 52주째 12.4%였다. 매 검사마다 호르몬이 유망했을 때 피험자에게서 testosterone과 TSH의 평균값이 투여 중단후 24시간의 추적기간에 초기값 수준으로 회복되었다. 양성 전립선 비대증 환자에서 이 약을 투여한 대규모의 3상 임상시험에서, 황체 형성 호르몬 증가율의 중앙값이 6개월째에는 12%, 12, 24개월째에는 19%였다.
2) 중추신경계 독성
켓드, 개에게 이 약을 반복 경구투여했을 때 일부 실험 동물에서 비특이적 기억력, 중추신경 매개체의 약한 독성을 관찰하였는데 임상용량의 각각 42배, 315배로 노출되었을 때의 관련 조직병리학적 변화는 나타나지 않았다.
3) 발암성
B6C3F1 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 3, 35, 250, 500mg/kg/day 용량을, 암컷에게 3, 35, 250mg/kg/day 용량을 투여하였다. 250mg/kg/day(1일 0.5mg 투여시 예상임상 노출량의 290배)를 투여한 암컷에서만 양성 간세포 선종 발생 증가를 확인하였다. 사람에서의 주요 대사체 3개 중 2개를 마우스에서 확인하였다. 마우스에서의 이들 대사체 노출량이 사람에서보다 더 낮은지 아직 불확실했다.
Han Wistar 켓드에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 1.5, 7.5, 53mg/kg/day 용량을, 암컷에게 0.8, 6.3, 15mg/kg/day 용량을 투여했을 때 35mg/kg/day(예상 임상 노출량의 135배)를 투여했을 때 고환에서 Leydig 세포 선종이 증가하였다. 수컷에게 7.5mg/kg/day(예상 임상 노출량의 52배) 및 53mg/kg/day를 투여했을 때 Leydig 세포 과형성 발생을 증가시키 나타났다. Leydig 세포의 증식 변형과 소환 황체 형성 호르몬과의 증가 2개 암컷 암컷의 상관관계가 5α-reductase 투여로 중립되었고 이것은 5α-reductase 억제제 유사성(비노출후-고환 후에 미치는 영향과 일치하였다). 켓드의 발암 용량에서, 켓드의 황체 형성 호르몬 수치가 16%까지 증가하였다. 이 시험에서 임상 노출량의 약 1~3배에 노출되었을 때 사람에서의 주요 대사체의 발암성에 대해서 시험하였다.
켓드에 대한 발암성 시험에서 고용량(임상 노출량의 158배) 투여시 양성 간질세포 종양이 증가하였다. 그러나 켓드에서의 간질세포 비대와 선종에 연관된 것으로 고려되는 내배비 기전은 사람과는 관련이 없다. 마우스에 대한 발암성 시험에서 종양 프로파일에 대한 임상적으로 관련된 영향은 나타나지 않았다.
4) 유전성
이 약은 다양한 in vitro와 in vivo 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
바테리아 돌연변이원성 시험(Ames test), CHO 세포에서 염색체 이상시험, 그리고 켓드에서의 소핵시험을 통해 이 약의 유전독성을 시험한 결과, 이 약의 유전독성 가능성은 나타나지 않았다. 사람에서의 2가지 주요 대사체도 Ames test 또는 변형 Ames test에서 돌연변이원성이 없었다.
5) 생식발달독성
성적으로 성숙한 수컷 켓드에게 이 약 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(모체 약물의 예상 임상 노출량의 0.1~110배)를 3주동안 투여하였을 때 생식기능 용량과 사정에 의존하여 감소하였고, 부고환에서 정자수가 감소하였으나 정자 지체도 관찰되지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정맥관의 무게가 감소하였고, 수컷의 생식기(사정관) 시험지정 변화가 나타났다. 모든 시험이 투여되어서 회복기 후에 정자는 회복되었고 정자수는 회복기 14주 말에 정상으로 되었다. 5α-reductase 관련 변화에는 부고환의 관상피세포의 세포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용물 감소 등이 있었고 전립선과 정맥관에도 분비 할당 감소와 일치하였다. 자용량군에서 회복기 14주째에 한미경적 변화가 더 이상 나타나지 않았고 나머지 투여군에서도 부분적으로 회복되었다. 29~30인 10, 50 또는 500mg/kg/day를 투여한 수컷과 시험약을 투여하지 않은 암컷을 교배시켰을 때 암컷의 황체에서 이 약이 저농도(0.6~17ng/mL)로 검출되었다. 이 약은 수컷 켓드에서 수태능의 기억력 감소를 유발하였으며 이는 부속 생식기관에 대한 5α-reductase 억제의 약리작용과 일치하는 것이다. 이러한 영향은 정자 발육, 농도, 운동성에 대한 영향이 없었으므로 임상적 유의성은 없는 것으로 고려된다.
암컷 켓드에 대한 배태자 발달 시험에서 이 약 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day를 경구투여했을 때 모든 용량(임상에서 예상되는 약의 0.07~11배로 예상)에서 수컷 태태형률 상기 거의 감소와 수컷 신생자의 여성화(유두 발달, 오도하일, 포피선 팽창) 나타났다. 태중감소와 관련하여 골화 지연과 관련된 골격근 변형 발생률 증가를 12.5, 30mg/kg/day(예상 임상 노출량의 56~111배) 용량에서 관찰되었다. 또한, 2.5mg/kg/day(사람에서 모체 약물의 예상 임상 노출량의 2~10배) 이상 용량에서 태반에서 이 약이 감소하였고, 배자 흡수의 수컷 태자의 여성화가 증가하였다. 켓드에서 25.0, 0.05mg/kg/day(사람에서 예상 임상 노출량의 0.02배 미만) 이 약 용량에서 감소하였다.
켓드에서 경구투여한 출생전 태아에서 이 약을 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day 용량으로 투여하였다. F1 세대 수컷 신생자 생식기의 여성화와 황체 생기의 거의 감소, 오도하일 증가, 유두 발달이 2.5mg/kg/day(임상에서 예상 임상 노출량의 14~90배) 이상의 용량에서 명백히 나타났다. 0.05mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.05배) 용량에서

③ 양성전립선 비대증 임상시험에서 투타스테리드와 탈모로신의 병용투여 시 나타난 이상반응
투타스테리드 0.5mg 및 탈모로신 0.4mg을 1일 1회, 단독 또는 병용투여시를 비교하기 위한 4년간의 CombAT(Combination of Avodart and Tamulosin)시험에서 연구자가 투타스테리드와 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(1% 이상의 누적 빈도로 발생한 이상반응들이) 아래와 같이 보고되었다

이상반응	투여 기간 동안 나타난 빈도			
	1년	2년	3년	4년
병용투여*1)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
투타스테리드	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
탈모로신	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
발기부전*2)				
병용투여*1)	6%	2%	1%	1%
투타스테리드	5%	2%	1%	1%
탈모로신	3%	1%	1%	1%
성욕 감소*2)				
병용투여*1)	5%	1%	1%	0%
투타스테리드	4%	1%	1%	0%
탈모로신	2%	1%	1%	1%
사정 장애*2)				
병용투여*1)	9%	1%	1%	1%
투타스테리드	9%	1%	1%	1%
탈모로신	3%	1%	1%	1%
유방 장애*3)				
병용투여*1)	2%	1%	1%	1%
투타스테리드	2%	1%	1%	1%
탈모로신	1%	1%	1%	0%
한기증				
병용투여*1)	1%	1%	1%	1%
투타스테리드	1%	1%	1%	1%
탈모로신	1%	1%	1%	0%

주1) 병용 투여는 투타스테리드 0.5mg과 탈모로신 0.4mg을 1일 1회 병용투여
주2) 이러한 성기는 이상반응들은 투타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탈모로신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 투타스테리드의 역할은 알려지지 않았다.
주3) 유방 압통과 유방 비대 포함
*실부전: CombAT 임상시험에서 4년간의 투여 후, 병용투여군(12/1,610: 0.7%)에서의 복합적 심부전의 발생 빈도가 이 약 단독 투여군(2/1,623: 0.1%) 및 탈모로신 단독 투여군(9/1,611: 0.6%)에 비해 더 높았다. 전립선암 발생 위험이 있는 남성을 대상으로 이 약을 평가하기 위한 별도의 4년간의 위약 대조 임상시험에서도 복합적 심부전이 조사되었다. 위약을 받은 환자는 피험자에서의 복합적 심부전 발생 빈도가 0.4%(15/4,126)인 것에 비하여 이 약을 투여 받은 피험자에서의 발생 빈도는 0.6%(26/4,105)였다. 두 임상시험에서 심부전을 지닌 피험자들의 대부분은 심부전 위험 증가와 연관된 동반질환을 지니고 있었다. 따라서, 심부전에서의 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려지지 있지 않다. 이 약 단독 또는 탈모로신과의 병용투여와 심부전에서의 연관관계는 확립되지 있지 않다. 두 임상시험에서 전반적인 심부전계 이상 반응 빈도에 있어서의 불균형은 관찰되지 않았다.

3) 장기 투여
① 생식기계 및 유방 장애: 이 약에 대한 32년의 주요 위약 대조 양성 전립선 비대증 임상시험에서, 각각 4년의 기간 동안, 투여 기간의 증가에 따른 약물 관련 성기는 이상반응/발기부전, 성욕감소, 사정장애, 또는 유방 장애의 발생 증가에 대한 증거는 없었다. 이들 32년의 임상시험 중에는 투타스테리드 투여군에서 12의 유방암이 발생하였다. 4년간의 CombAT 임상시험 및 4년간의 REDUCE 임상시험에서는 어느 군에서도 유방암이 보고되지 않았다. 이 약의 장기 투여와 남성 유방 신생물 발생 간의 관계는 현재까지 알려지지 않았다.
② 고등급 전립선암: REDUCE 임상시험은 혈청 PSA 수치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL이면서 이전 6개월 이내에 전립선 생체조직검사에서 음성되었던 50~75세의 남성 8,231명이 등록된 무작위 이중 눈금임, 위약 대조 임상시험이었다. 피험자들은 무작위배정으로 위약(N=4,126) 또는 이 약 0.5mg(N=4,105)을 1일 1회 최대 4년간 투여받았다. 평균 연령은 63 세였고, 91%가 코카시안이었다. 피험자들은 프로토콜을 명시된 대로 치료 2주째 및 4주째에 예정된 전립선 생체조직검사를 받았다. 임상양의 판단에 따라 예정되지 않은 시점에서 다른 규범을 위한 생체조직검사를 받았다. 위약을 투여 받은 남성 0.5%(3%)에 비해 이 약을 투여 받은 남성 1.0%(1%)에서 Gleason 등급 8-10의 전립선암 발생빈도가 더 높았다. 다른 5α-reductase 억제제(피타스타트드 5mg, 프로스카)에 대한 7년간의 위약 대조 임상시험에서, Gleason 등급 8-10 의 전립선암에 대하여 유사한 결과로 관찰되었다 (피타스타트드 1.8% vs. 위약 1.1%). 이 약을 투여 받은 전립선암 환자에서 임상적 유의성은 관찰되지 않았다.

4) 시험 주 자료
① 생식기능: 위약 및 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~1/10), 때때로(≥1/1,000~1/1,000), 드물게(≥1/10,000~1/1,000), 매우 드물게(1/10,000). 이들 이상반응들은 규모가 알려지지 않은 정도이므로 대개 정성적으로 보고된 이상반응도 포함하고 있기 때문에 실제 빈도와 다를 수 있다.
이 약 사용 후 보고된 이상반응들은 다음과 같다.
① 연경계: 매우 드물게 불임, 두드러기, 국소 부종, 심각한 피부부종, 혈관 부종 등을 포함한 알레르기 반응
② 정신계: 매우 드물게 우울한 기분
③ 피부 및 파하조직: 드물게 탈모(주로 체모 감소), 다모증
④ 생식기계 및 유방: 매우 드물게 고환통, 고환 부기
⑤ 신장 조직들: 남성 유방암
5) 국내 시판 조사
① 국내에서 제1차시사를 위하여 6년(2004.04.23~2010.04.22) 동안 양성 전립선 비대증 환자 3,870명을 대상으로 실시한 시험 후 사용성적조사결과
- 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.8%(146명/3,870명, 198건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.4%(131명/3,870명, 171건)로 발기부전 1.9%(72명/3,870명, 75건), 성욕감소 1.3%(49명/3,870명, 49건), 사정장애 0.8%(29명/3,870명, 29건), 사정불능 0.1%(5명/3,870명, 5건), 여성형유방 0.1%(5명/3,870명, 5건), 불임증 0.1%(2명/3,870명, 2건), 복통, 설사, 명치불편, 알레르기, 열, 비출혈 각 0.03%(1명/3,870명, 1건)이 보고되었다. 종래한 유해 사례 배합율은 인과관계와 상관없이 0.1%(5명/3,870명, 5건)로 불임성비출증, 배변, 폐색전증, 폐렴, 설사가 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5%(20명/3,870명, 28건)로 구강건조증 3건, 변비, 복통, 불면증, 설사 각 2건, 전진, 구안면이상운동, 구토, 대장운동증, 경직불편, 무력증, 비출혈, 상부생맥혈전증, 열, 오한, 위식도 역류, 치질, 통증, 폐렴, 폐색전증, 배변, 혈관성부종증 각 1건이 보고되었으며 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.16%(6명/3,870명, 7건)로 불임증 2건, 비출혈, 복통, 설사, 명치불편, 열 각 1건이 보고되었다.
2) 이상 이 약을 투여한 장기사용자 76명을 대상으로 하위구분분석을 실시한 결과, 유해사례에 발현율은 인과관계와 상관없이 7.89%(69/76명, 102건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.3%(4명 /76명, 5건)로 성욕감소 2건, 발기부전, 소화불량, 사정장애 각 1건이 보고되었다. 종래한 유해사례에 인과관계와 상관없이 폐색전증, 폐렴 각 1건이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 구안면이상운동, 구강건조증, 폐렴 각 1건이 보고되었다.
② 국내에서 제1차시사를 위하여 4년(2008.07.23~2013.07.22)동안 남성형탈모치료제를 위해 이약을 투여받은 성인 남성(18~41세) 712명을 대상으로 실시한 시험 후 사용성적조사결과
- 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.4%(110/712명, 138건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 9.3%(66/712명, 80건)로 성욕감소 9건, 사정불능 8건, 발기부전 7건, 피로 및 SGPT증가 각 5건, 전진, 성기부이상 각 4건 등의 순으로 보고되었다.
종래한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.6%(4/712명, 5건)로 인두염 2건, 충수돌기염, 골절, 바이러스 감염 각 1건이 보고되었으나, 종래한 약물유해반응에 해당되지는 않았다.

여성형의 증거나서 적지만 통계적으로 유의성 있게 항문 생기의 지리가 감소하였다. 2.5~30mg/kg/day를 투여했을 때 모체 암컷에서의 수태 기간이 증가하였고 암컷 신생자의 질 개방부위의 시간과 수컷 신생자의 정맥낭 무게가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신생자 자국변동에 대한 효과가 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사산자가 증가하였다. 수컷 태자의 여성화는 5α-reductase 억제제 투여로 testosterone이 DHT로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생화학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5α-reductase가 결핍된 남자 신생아에서 관찰된 것과 비슷하다. 토끼의 배태자 시험에서 외부 생식기 발달의 마지막 시기에 해당하는 수태 7~29일째 30, 100, 200mg/kg/날임에서의 예상임상 노출량의 28~93배를 투여하였다. 태자의 유두 돌기를 조직학적으로 평가했을 때 모든 용량에서 수컷 태자의 여성화에 대한 증거를 발견하였다. 토끼에게 0.05, 0.4, 3.0, 30mg/kg/day(예상 임상 노출량 0.3~53 배)를 투여한 두번째 배태자 시험에서도 모든 용량의 수컷 태자에서 생식기 여화화에 대한 증거가 나타났다. 토끼 모체 제1차 임신이에서 사람에서의 주요 대사체가 나타나지는데 대해서는 알려지지 않았다. 그러나 임신한 황금어에게 이 약을 2010ng/(animal/day)정도로 투여한 결과, 수컷 암컷 모두에서 유해한 모태 또는 태아 독성을 나타내지 않았다. 제1차 임신이에게 정맥투여한 배태자 발달 시험에서 수태 20~100일째에 이 약 400, 780, 1325, 2100ng/day를 투여했을 때 수컷의 외부 생식기의 발달에 이상반응을 일으키지 않았다. 태자의 부신 무게 감소, 태자의 전립선 무게 감소, 태자의 난소 무게와 고환 무게 증가가 최고용량을 투여한 황금어에서 관찰되었다. 12개월간 반복경구투여한 남성의 정맥에서 검출된 이 약의 최대 농도는 14ng/mL였다. 1일 정맥 5mL를 통해 50kg의 여성에게 이 약이 100% 흡수된다고 가정할 때, 이 약이 노출될 수 있는 최대량은 1.4ng/kg/일이다. 제1차 임신이에게 정맥투여한 배태자 발달시험에서 ng/kg 단위로 환산했을 때 260ng/kg/사람의 정맥을 통해 여성이 최대 노출 가능한 농도의 180배에 해당) 농도에서도 남성 태자 발달에 영향이 없었다. 또 이 약은 사람의 정맥내 단백질과의 결합률(%) 96%)이 매우 높기 때문에, 흡수율은 감소할 가능성이 있다.

【저장방법】 일반용, 30℃이하 보관
【포장단위】 자시포장형
【제품명(의치)】 한미약품(주) 소비자상담실: 080-916-9000 (수신시요금부담)
※ 이 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질·변태·오손된 제품은 구입일을 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)
※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 8.1%(58/712명, 69건)로 인두염 6건, SGPT 증가 5건, 여드름, 진균피부염 각 4건, 지루, 피부질환, SGOT 증가 각 3건, 모양염, 습진, 충수돌기염, 자반진, 가슴통증, 두근거림 각 2건, 사마귀, 접촉성피부염, 피부부전증, 소화불량, 위염, 위궤양, 종창, 발리루비탈증, 상기도감염, 골절, 상해발명약화상상, 수술적종괴, 껍질상처, 고요신혈증, 고중상지발혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 골격증, 족저근막염, 바이러스감염, 세균감염, 자반반, 코피, 안진염, 양성후두사상증, 신갈성, 미각도착증, 모세혈관확장증 각 1건 순으로 보고되었으며 이중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.5%(25/712명, 29건)로 SGPT 증가 5건, SGOT 증가 3건, 여드름, 피부질환, 모양염, 두근거림 각 2건, 진균피부염, 지루, 사마귀, 종창, 발리루비탈증, 인두염, 수술적종괴, 고중상지발혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 코피, 미각도착증 각 1건 순으로 보고되었다.
③ 이 약에 대한 국내 제1차 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 제1차 중료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 피부와 부속기관 장애: 여드름, 피부부전
- 시각장애: 시각이상
- 말 및 영양 질환: 지반강
- 대사 및 영양 질환: 갈증
- 비뇨기계 질환: 소변이상, 혈뇨
- 생식기능 장애:남성: 정맥이상
- 신생물: 유방종

5. 일반적 주의
1) 양성 전립선 비대증의 하부 요도 증상이 전립선 암을 포함한 다른 비뇨기계 질환의 지표가 될 수 있다. 이 약 투여전에 다른 비뇨기에 질환이 있는지 환자를 평가해야 한다.
2) 한월
수술시에 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6 개월이 경과할 때까지 한월해서는 안 된다.
3) 임상 시험 특이 항원(PSA)과 전립선 암 진단에 미치는 영향
① 양성 전립선 비대증환자에게 이 약 투여를 시작하기 전, 그리고 투여후에 정기적으로 전립선 암에 대한 다른 평가 뿐만 아니라 직장 수지 검사를 실시하여야 한다.
② PSA 혈청 농도는 전립선 암 진단을 위한 스크리닝 단계에서 중요한 요소이다.
③ 이 약은 총 혈청 PSA 농도를 투여 3개월 후에는 약 40%까지, 투여 6개월 후에는 약 50%까지 감소시킨다. 따라서 이 약을 복용하고 있는 남성에서 혈청 PSA값을 해석하기 위해서는 PSA 농도의 초기값을 투여 3~6개월 후에 이 약을 섭취해야 하고, 새로운 이 초기값을 얻고 관련된 PSA값의 잠재적인 변화를 평가하기 위해 이용하여야 한다.
④ 이 약 복용 중인 환자 중 전립선암 스크리닝이 필요한 환자는 이 약 투여 6개월 후에 새로운 PSA 수치까지 확립되어야 한다. 이후 정기적으로 PSA값을 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 PSA가 환자자료부터 증가할 수 있기 때문에 이 약을 복용하고 있을 경우 전립선암의 존재(특히, 고등급임) 또는 이 약으로의 치료에 대한 불충분의 신호일 수 있으며 그러한 값들이 5α-reductase 억제제를 복용하지 않은 남성에서의 정상 범위 내에 있는 경우와 하더라도 주의 깊게 평가되어야 한다. 이 약을 복용하는 환자에 대한 PSA값의 해석에 있어서, 비교를 위해 임상 PSA 값이 참고되어야 한다. 이 약의 투여는 새로운 PSA 수치까지 확립된 후에 전립선암 진단을 위한 보조 수단으로서의 PSA의 사용을 방해하지 않는다.
⑤ 이 약 투여 중단후 6개월 내내 PSA의 총 혈청 농도는 초기값으로 회복된다.
⑥ 총 PSA에 대한 위약 PSA값의 비율은 이 약을 복용하는 중에도 일정하게 유지된다. 만약 이 약을 복용 중인 남성 환자에게 전립선 암을 진단하기 위해 위약이 유리 PSA의 백분율을 선택하는 경우에는 이 수치가 대한 보정은 필요하지 않다.
4) 고등급 전립선암 발생 위험 증가
PSA 수치까지 2.5ng/mL~10.0ng/mL이면서 이전에 전립선암에 대한 생체조직검사에서 음성되었던 50~75세의 남성 8,000 여명을 대상으로 한 4년간의 임상시험(REDUCE 임상시험에서, 1,517명의 남성이 전립선암으로 진단받았다. 위약군(n=18, 0.5%)에 비해 이 약 투여군(n=29, 1.0%)에서 Gleason 등급 8~10의 전립선암 빈도가 더 높았다. Gleason 등급 5~6 또는 7~10의 전립선암의 빈도는 증가하지 않았다. 이 약과 고등급 전립선암과의 인과관계는 입증되지 않았고 수치적 불균형에 대한 임상적 의미는 알려지지 있지 않다. 그러나 이 약은 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약을 복용하고 있는 남성들은 PSA를 모니터링하여 전립선 암에 대해 주기적으로 평가되어야 한다.
5) 음분비율과 같은 유원조제 또는 변태를 신속히 보고하도록 안내해야 한다. 투타스테리드의 장기 투여와 남성 유방암 발생 간의 인과 관계는 불명확하지 않다.
6) 성기능에 미치는 영향
18~52주간의 건강한 피험자(투타스테리드 n=27, 위약 n=23)에게 이 약 0.5mg/day를 52주간 투여했을 때 투여기간 52주와 투여종료 후 추적기간 24주 동안 이 약이 정액의 특성에 미치는 영향을 평가하였다. 52주째, 이 약 투여군에서의 총 정자 수, 정액량, 정자 운동성 등의 초기 값으로부터의 평균 감소율은 위약투여군에서의 평균감소율에 대해 보정하였을 때 각각 23%, 20%, 20%로, 정자 농도, 정자 형태는 영향을 받지 않았다. 24주간의 추적기간 후, 이 약 투여군의 총 정자 수