

의사는 첫회제에 영향을 받는 유전병반응과 같은 유방조직의 모든 변화를 신중히 보고하도록 안내해야 한다. 두드러진 정도의 정기 투여와 남성 유방암 발생 간의 인과 관계는 분명하지 않다.

6) 성기능에 미치는 영향

16~52세의 건강한 피험자(투리스테리드=27, 위약 n=23)에게 이 약 0.5mg/day를 52주간 투여했을 때 투리스테리드 52주군과 위약군 모두 추적기간 24주 동안에 모든 약의 정맥혈 투여에 있어 영향은 평가되었다. 52주째, 이 약 투여군에서의 총 정자 수, 정맥혈 정자 농도(동종 정자)는 초기 값으로부터의 평균 간섭율은 위약투여군에서의 평균간섭율에 대해 불충분했을 때 각각 23%, 26%, 16%였다. 정자 속도, 정자 형태는 영향을 받지 않았다. 24주간의 추적기간 후, 이 약 투여군과 위약군 사이의 정자 변화율은 초기 값보다 2% 더 낮았다. 매 검사 시점에서 정자액 관련 모든 평가 변수의 평균값이 정맥혈 내에 있었고, 임상적으로 유의한 변화(30%로 사전에 정의)는 없었다. 이 약 투여군 중 정맥혈의 피험자에서 정자 수가 초기 임상시험에서 보고된 정자 농도의 50% 이하로 떨어졌을 때, 52주째에는 부정적으로 확인되었다. 추가 개관자의 생식능적인 정맥의 특성에 미치는 이 약의 영향에 대한 임상적 유의성은 아직 밝혀지지 않았다.

7) 환자용 위험 정보

- ① 이 약을 복용 가능하고 흡수되며 낮은 농도에 남았을 때 미처는 잠재적 위험성 때문에 임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취해서는 안된다.
- ② 이 약을 복용하는 동안 일부 환자에서 사망률이 줄어든 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 성적 활동 감소나 정자기능을 방해하는 것으로 보이지 않는다. 임상시험에서 발기부전, 발기부전, 성적 감소가 이 약 또는 약물을 투여한 피험자 중 소수에서 나타났으며, 연구자는 시험약과 관련있는 것으로 판단하였다.
- ③ 수술실의 임박부에서 이 약 투여하는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마취 전에 이 약을 복용하여 최소 2시간을 마취 전에 복용해야 한다.
- ④ 이 약의 약제학적 약동학적 특성에 근거했을 때 이 약이 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않았다.

- 5) 탈스로진과 병용 투여 및 신장 기능: 두 개의 4년간의 임상시험에서 투리스테리드와 e-치탄제(주로 탈스로진)를 병용 투여한 환자에서 탈스로진(주로 심부전 및 골다공증 심부전으로)보다 이상반응율의 빈도가 병용투여하지 않은 환자보다 더 높게 나타났다. 이들 두 임상시험에서 심부전의 빈도는 낮았으며(<1%) 두 시험에서 다 드러나지 않았다. 심혈관계 이상반응의 진화적인 빈도에서의 불균형은 두 시험 모두에서 관찰되지 않았다. 투리스테리드(단독 또는 e-치탄제와 병용투여시)와 심부전의 연관성은 확립되지 않았다.
- 6) 산모에게 투여: 임신 초기에 이 약은 사람의 CPY3A4 의해 대사인 것으로 CPY3A4 억제제를 투여한 환자에서 이 약의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 강력한 CPY3A4 억제제를 만성적으로 복용하는 환자에서 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다.

- 2) 이 약은 사람의 항생제에 의해 대사된다. 23세 더 높은 1000mg/L 농도에서 사람의 주요 CPY460 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C13, CYP2C6, CYP2D6)의 기질에 대한 in vitro 대사를 억제하지 않았다. 또한 이 약은 개와 캣에서의 in vivo 시험에서 CYP P450 동종 효소(CYP1A2, CYP2B, CYP3A4를 억제하지 않았다).
- 3) 칼슘 대립작용: 2상 임상시험 자료와 약력학적(PK) 분석 결과 CPY3A4 억제제인 베라파릴(-37%, n = 6)과 탈티라핀(-44%, n = 5)을 병용투여했을 때 이 약의 클리어런스 감소가 확인되었다. 베라파릴 CPY3A4 억제제가 아닌 칼슘 채널 길항제인 암로디핀(+7%, n = 4)과 이 약을 병용투여할 때 이 약의 클리어런스 감소는 없었다.

- 1) 약력학적 효과(베라파릴과 탈티라핀)의 병용 투여에서 이 약의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 이 약의 낮은 CPY460(공정용량의 최대 1배를 포함)에 대한 환자에서 파생된 값이다. 이로 인해 CPY460으로 유한한 것으로 판단되므로 임상적으로 중요하지 않다고 판단되었다.
- 4) e-아이드레날린 대체제: 건강한 지원자를 대상으로 이 약 투여에서 이 약을 탈스로진 또는 테라조신과 2주 동안 병용투여했을 때 e-아이드레날린 차단제 항생제 작용하는 모든 약제학적 영향을 줄이고 병용투여시(5-α-리디드테라조신(DHT) 차단제) 항생제 작용은 이 약 단독 투여시와 비슷하였다.

- 임상시험에서 이 약과 탈스로진을 24주간 병용투여한 후, 12주간 이 약과 탈스로진을 병용투여한 후, 이 약을 단독투여하였다. 12주간의 병용투여 후 이 약 단독투여로 비교하여 병용투여군에서 파생된 중등 이상반응이 나타났거나, 이 이상반응으로 인한 시험약 중단은 없었다.
- in vitro 시험에서 이 약이 혈당 단백질 결합 부위에서와, 디아제팜, 이세나비르, 핀로쿠론 또는 테노비르에 대해하기 이 약이 모든 화학물질이 이 약을 대체하지는 않는다.
- 4) 자비산: 12명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day를 3주 동안 투여하고 병용투여했을 때 S- 또는 R-와피린 이성체의 항생제학적 약동학을 변화시키지 않았고 prothrombin time에 대한 파피린의 효과도 변화시키지 않았다.

- 1) 미국인 24명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day를 3주 동안 미국인과 병용투여했을 때 미국인 24명의 항생제학적 약동학을 변화시키지 않았다.
- 2) 골다공증 예방: 12명의 정상치환자에게 이 약 5mg 24주동안 한 시간 간격으로 투여한 128을 병용투여할 때 이 약은 탈스로진과 산도중화제 병용투여를 수지 하였다.
- 3) 기타 효소유형: 특정 CPY460과 산도중화제 병용투여를 수지 하였다. 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하였었다. 임상시험에서 이 약을 합성시험체 약인오테인 전환 효소(ACE) 억제제, β-아이드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 이노제, 테라조신, 테라조신 합성 효소(NSAIDs), phosphodiesterase Type V 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여했을 때 이 약과의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의한 부작용은 없었다.

7. 임박에 대한 투여

- 이 약은 여성에게 금기이다. 비임상시험 결과 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로테라조신(DHT) 또는 다른 형태의 약제로 인해 외부 생식기 발달에 저해를 수 있음을 시사하였으며, 영향을 대상으로 시험하지는 않았다.

8. 수유에 대한 투여

- 이 약은 여성에게 금기이다. 이 약이 사람의 모유로 이행하는지에 대해서는 알려지지 않았다.

9. 소아에 대한 투여

- 이 약은 18세 미만의 소아에게 금기이다. 18세 미만의 소아에 대한 임상결과와 효용성은 확립된 바 없다.

10. 고령자에 대한 투여

- 세 가지 임상시험에서 이 약을 투여한 2,167명의 피험자 중에서 60%가 65세 이상이라고 15%가 75세 이상이었다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 효용성의 차이가 관찰되지 않았다. 72세 이상임상결과에서도 고령자와 젊은 환자 간에 반응상의 차이가 보고되지 않았다.

11. 피험자의 처치

- 지환자 시험에서, 이 약을 최대 40mg/day(상용량의 80배)까지 안전성에 대한 특별한 어려움이 7일간 1일 1회 투여하였다. 임상시험에서는 피험자 60명에게 이 약을 1일 5mg씩(치료용량의 10배) 6개월간 투여하였으며, 병용투여를 투여했을 때와 비교하여 추가적으로 나타나는 이상반응은 없었다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없으므로, 과량투여에 의한 중상이 의심될 때에는 이 약의 반감기가 긴 것을 고려하여 적절한 보조 요법을 실시하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 의약품을 원래용도에 맞게 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것.

13. 기타

1) 실험실검사

- ① PSA에 미치는 영향: 이 약을 투여한 환자에서 전립선 부피가 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 피험자에게의 결과를 통해서 PSA값의 50%까지 감소가 지속되었다. 따라서 이 약 투여후 3~6개월에는 PSA 초기값을 다시 설정해야 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, 여주 자극 호르몬, thyroxine(three T4), dehydroepiandrosteroneD가 수치가 임상적으로 유의성 있게 떨어졌다. 투여 총 testosterone(0.71mg/dL, p<0.003)과 52주째 혈장 총 테스토스테론(0.394)(4.0nmol/L, p<0.05) 수치, 위약과 비교하여 통계적으로 유의성 있게 감소하였다. 이 약 투여군 내에서 초기값으로부터 변화율의 증감률은 testosterone의 경우투여후 17.9%, TSH의 경우 52주째 12.4%였다. 매 검사시마다 자료가 유용했던 피험자에서의 testosterone과 TSH의 평균값이 투여 중단후 24주간의 추적기간에 초기값 수준으로 회복되었다. 양성 전립선 비대증 환자에게 이 약을 투여한 대규모의 3상 임상시험에서, 황체 형성 호르몬 증감률은 증감률이 6개월째에는 12%, 12, 24개월째에는 19%였다.

2) 중추신경계 독성

- 특히 개에게 이 약을 반복 경구투여했을 때 일부 실험 동물에서 뇌졸중, 기역적, 중추신경 계에 의한 독성을 관찰하였는데 임상성용의 각각 425배, 315배로 노출되었을 때의 관련 조직병리학적 변화는 나타나지 않았다.

3) 발암성

- B6391 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. 양성에서의 주요 대사체 3개 중 2개를 마우스에서 확인하였다. 마우스에서의 이들 대사체 노출량이 사람에게서보다 더 낮은지는 알려지지 않았다.

- Han Wistar 랫드에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 1.5, 7.5, 53mg/kg/day 용량을, 암컷에게 0.8, 6.3, 15mg/kg/day 용량을 투여했을 때 53mg/kg/day(예상 임상 노출량의 135배)를 투여했을 때 고환에서 Leydig 세포 성숙이 증가하였다. 수컷에게 7.5mg/kg/day(예상 노출량의 50배) 및 53mg/kg/day 용량을 투여했을 때 Leydig 세포 수치가 감소하였다. Leydig 세포의 수 감소 변화는 황체 형성 호르몬의 증가 기간 동안 시작관기 5-reductase 투여로 중도 중단되었으므로, 5-reductase 억제제 투여 후 시작관기 비-하수체 고환 측에 미치는 영향과 일치하였다. 테드의 발암 용량에서, 황체 형성 호르몬 수치가 167%까지 증가하였다. 이 시험에서 임상 노출량의 약 1~3배에 노출되었을 때 시험에서의 주요 대사체의 발암성에 대해서 시험하였다.

- 랫드에 대한 발암성 시험에서 고령임상 노출량의 158배) 투여시 양성 간질세포 종양이 증가하였다. 그러나 랫드에서의 간질세포 비대와 선종에 연관된 것으로 고려되는 부분비 종양은 이 사람과는 관련이 없다. 마우스에 대한 발암성 시험에서 중앙 프로피알에 대한 임상적으로 관련된 영향은 나타나지 않았다.

4) 유전성

- 이 약은 다양한 in vitro와 in vivo 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다. 테라피에 돌연변이형 시험(Ames test), CHO 세포에서 유색체 이상시험, 그리고 랫드에서의 소핵시험을 통해 이 약의 유전독성을 시험한 결과, 이 약의 유전독성 가능성은 나타나지 않았다. 시험에서의 27가지 주요 대사체도 Ames test 또는 변형 Ames test에서 돌연변이형성이 없었다.

5) 생식발달독성

생식적으로 성숙한 수컷 랫드에게 이 약 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(모체 약물의 예상 임상 노출량의 1~11,100배)를 9주까지 투여했을 때 생식능이 음갈과 사정/외전율에 감소하였고, 부고환비와 정자수가 감소하였으며 정자 농도는 감소하지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정맥상 부위가 감소하였고 수컷의 생식기관에서 한미경적 변화가 나타났다. 모든 시험의 투여군에서 수컷의 6주에 생식능은 회복되었고 정자수는 회복이 14주 만에 정상으로 되었다. 5-reductase 관련 변화에는 부고환의 관상피세포의 세포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용물 감소와 함께 있었고 전립선에서 분비 활동 감소와 일치하였다. 저용량군에서 회복이 14주째에 한미경적 변화가 더 이상 나타나지 않았고 나머지 투여군에서도 부분적으로 회복되었다. 29~30 주째 50, 50 또는 500mg/kg/day를 투여한 수컷과 암컷을 사육하여 임신한 암컷을 사육했을 때 임신의 발생률이 이 약의 저용량(0.05~17mg/kg/day)과 관련되었다. 이 약은 수컷 랫드에서 수컷의 기하학적 감소율 증가와 이의 부속 생식기관에 대한 5-reductase 억제제의 약리활성과 일치하는 것이다. 이러한 영향은 정자 발생, 농도, 운동성에 대한 영향이 없었으므로 임상적 유의성은 없는 것으로 고려된다.

암컷 랫드에 대한 태아적 발달 시험에서 이 약 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day를 경구투여했을 때 모든 용량(임상에서 남성에게 노출되는 약 0.07~11배로 예상)에서 수컷 태아(한정 생기 기리 감소)와 수컷 신장수가 여성(유두 발달, 오프셋, 포피신 팽창)가 나타났다. 체중감소와 관련하여 골화 지연과 관련된 골격(유두 발달, 뼈 발생)을 증가시켰다. 12.5, 30mg/kg/day의 용량의 56~111일) 동안에 관찰되었다. 또한, 2.5mg/kg/day(사람에서 모체 약물의 예상 임상 노출량의 2~10배) 임상 시험에서 한미경적 수가 감소하였다. 배자 흡수나 수컷 태아의 여성화가 증가하였다. 태자 체중도 0.05mg/kg/day(사람에서의 노출량의 0.02배 미만) 이상 용량에서 감소하였다.

랫드에게 경구투여한 출생전후 시험에서 이 약 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day 용량으로 투여하였다. F1 세대 수컷 신장수 생식기의 여성(예, 항문 생기의 거리 감소)으로 나타났다. 유두 발달 없이 2.5mg/kg/day(남성에서의 예상 임상 노출량의 14~90배) 이성의 용량에서 태아는 나타났다. 0.05mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.05배) 용량에서 여성화의 증거를 보지 못한 통계적으로 유의성 있게 한미경적 생기의 거리가 감소하였다. 2.5~30mg/kg/day를 투여했을 때 최대 암컷에서의 수태 기간이 증가하였고 암컷 신장수의 1회 개개가지의 신장과 수컷 신장수의 정맥상 부위가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신장자 자극관과 대한 효과 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사산자가 증가하였다.

수컷 태아의 여성성은 5-reductase 억제제 투여로 testosterone이 DHT로 전환되는 것이 억제된 결과 때문 즉속된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5-reductase가 결핍된 남자 신장에서 관찰된 것과 비슷하다.

토끼의 배태자 시험에서 외부 생식기 발달의 미약한 시기에 해당하는 수태 7~25일째 30, 100, 200mg/kg/남성에서의 예상임상 노출량의 28~93배)를 투여하였다. 태자의 주요 돌기(음낭, 외전율)에 평가했을 때 모든 용량에서 수컷 태아의 여성화에 대한 증거를 발견하였다. 토끼에게 0.05, 0.4, 3.0, 30mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.3~53배)를 투여한 두번째 배태자 시험에서도 모든 용량에서 수컷 태아에서 생식기 여성화에 대한 증거가 나타났다. 또 두 번째 테스트 실험에서 자아에서의 수컷 대사체가 나타나는지에 대해서는 알리지 않았다. 그러나 임신한 암컷에게서 자아를 2010mg/day/day까지 용량으로 배태자 발생기간 동안 이 약을 정맥 투여하여 수태한 모체 또는 태아 독성을 나타내지 않았다. 레서스 증후군에게 정맥투여한 배태자 발달 시험(12/군)에서 수태 20~100일째 이 약 400, 780, 1320mg/day를 투여했을 때 수컷의 외부 생식기의 발달에 이상반응을 일으키지 않았다. 태자의 부속 생식기, 태자의 신장, 태자의 대장, 태자의 난소 무게와 고환 무게 증가가 최고용량을 투여한 암컷에서 관찰되었다. 12개간간 반복경구투여한 남성 생식의 정맥에서 간혹 이 약의 최대 농도는 14mg/L이었다. 1일 정맥 50mg/kg의 여성에게 이 약이 100% 흡수된다고 가정할 때, 약이 노출될 수 있는 최대량은 1.4mg/kg/day. 레서스 증후군에게 정맥투여한 배태자 발달시험에서 약 9% 단위로 관찰된 배태자 260mg/kg(사람의 정맥을 통해 약이 최대 농도 가능한 농도의 18배에 해당) 농도에서도 남성 태자 발달에 영향이 없었다. 또 이 약은 사람의 정맥내 단백질과의 결합율(>96%)이 매우 낮기 때문에, 혈 흡수량은 감소할 가능성이 있다.

【저장방법】

밀폐용기, 30℃이하 보관

【포장단위】

차지 포장 단위

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다.	
· 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손한 제품일 경우에는 구입처에서 교환해 드립니다.	
· 제품에 대한 기타 자세한 사항과 이후 변경된 내용은 본사 의학정보부(02-516-6103)로 문의하시기 바랍니다.	

TS1172-50904
작성년월일 : 2015년 09월 04일



한국유나이티드제약 (주)

서울특별시지정 천안동 노량진동 25-23

핵심형제약가