



전문약물

탈모, 전립선 비대증 치료제 시엠티타 연질캡슐 0.5mg | 두타스테리드 |

【원료약품 및 그 분량】 1캡슐 중

- 유효성분 : 두타스테리드(USP)..... 0.5mg
- 첨가제(동물유래) : 숙신산살렐린(기원동물) : 소, 사용무위 : 가축
- 기타 첨가제 : 프로판판글리콜모노라우레이트, 폴리옥실40경화피마피유, 폴록사머124, 부틸옥시톡시물루렌, 농글리세린, D-소르비톨엑

【성상】 무색 투명한 내용물이 들어있는 미황색의 투명한 타원형 연질캡슐

【효능·효과】

양성 전립선 비대증의 치료:

- 양성 전립선 비대증 증상의 개선
- 갑상 요추를 위함성 감소

양성 전립선 비대증과 관련된 수술 필요성 감소

성인 남성임18~50세의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료

【용법·용량】

이 약의 권장용량은 1회 1캡슐(0.5mg)이다.

캡슐 내용물로 노출시 구강 안두정밀의 자극을 초래할 수 있으므로 이 약을 씹거나 쪼개지 않고 통째로 삼켜 복용해야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

신장에 한자 또는 노인 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 간장애 환자에게 이 약을 투여한 자료가 없기 때문에 간장애 환자에서 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 때문 에 임신했거나 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 섭취해서는 안 된다. 또 여성은 이 약을 취급할 때마다 주의해야 하고 노출되는 캡슐과의 접촉을 피해야 한다. 만약 캡슐이 새어 이 약과 접촉한 경우에는 접촉부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다.

2. 주의 사항 : 이 약은 피부를 통해 흡수되므로, 소하는 누출되는 캡슐과의 접촉을 피해야 한다. 만약 캡슐이 새어 이 약과 접촉한 경우에는 접촉부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약
- 18세 미만의 소아
- 이 약이나 이 약의 다른 성분 또는 다른 5α-reductase 억제제에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 인신을 계획하고 있는 성인 남성이 약을 남성형 탈모치료에 사용 시 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단 하에 신중히 투여
- 요전류량이 크거나 중증 요류 감소가 나타나는 환자

이러한 환자의 경우에는 5α-reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수 있고 요폐를 주의깊게 모니터링해야 한다. 3. 간장애 환자

이 약의 임상효과에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 약은 광범위하게 대사되고 반감기가 약 3~5주이므로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.

4. 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여

이 약이 광범위하게 대사에 의해 불활하고 대사와 관련하여 약물상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제에 영향을 시험하지 않았다. 약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제에, 리토나 비르를 만성적으로 투여하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

4. 이상반응

① 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증이었고, 일반적으로 이 약 투여군과 위약 투여군 모두에서 투여하는 동안에 회복되었다. 두 투여군에서 시험약을 중단하게 한 가장 빈번한 이상반응은 생식기계와 관련 있었다.

2) 임상시험에서 나타난 이상반응

① 양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여시 나타난 이상반응
세 건의 위약대조 3상 임상시험에서 4,300명 이상의 양성전립선 비대증 남성 피험자를 위약 또는 이 약 0.5mg를 투 여하도록 임의배정하였다. 2,167명에게 이 약을 투여하였는데 이중 1,772명이 1년간, 1,510명이 2년간 이 약을 투여하였 다. 피험자의 연령은 47~94세(평균 68세)였고, 백인이 90%를 넘었다. 2년에 걸친 투약 기간 동안, 376명(가 시험군의 9%)이 이상반응으로 인하여 시험에서 탈락하였는데, 대부분이 생식기계와 관련 있었다. 시험약에서 기인할 가능성이 있는 이상반응으로 연구자가 판단하여 시험약을 중단한 경우는 이 약 투여 피험자의 4%, 위약 투여 피험자의 3%에 불과하다. 아래와 같이 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(1%이상의 빈도로 발생한 이상반응들이 3개의 3상 위약대조 임상시험에서 이 약 투여군에 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다).

이상반응	1%이상의 빈도로 발생한 이 약과 관련 있는 이상반응들		투여 1년 동안 나타난 빈도		투여 2년 동안 나타난 빈도	
	위약 (n=2158)	이 약 (n=2167)	위약 (n=1736)	이 약 (n=1744)	이 약	
발기부전*	3%	6%	1%	2%		
성욕 감소*	2%	4%	1%	1%		
성경 장애*	1%	2%	1%	1%		
여성형 유방†	1%	1%	1%	1%		

* 이러한 생기능 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탈모치료의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역학은 알려지지 않았다.

† 유방 압통과 유방 비대 포함

2년 동안의 공개전임시험에서 이상반응 프로파일의 변화는 없었다.

② 남성형 탈모 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여 시 나타난 이상반응
22건의 6개월 위약대조 3상 임상시험 및 1건의 2상 임상시험에서 이 약의 남성형 탈모 치료에 대해 연구되었다. 이들 임상시험에서, 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들은(2% 이상의 빈도) 아래와 같으며, 이 약에서 위약 과 비교하여 더 자주 보고되었다.

이상반응	위약대조 2상 임상시험에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도		위약 (n=64)	이 약 (n=2167)
	위약	이 약		
탈동	23%	4(6%)		
위장관 불쾌감 및 통증	0	2(3%)		
위장관 불쾌감 및 통증	위약 대조 3상 임상시험 1에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	위약 (n=181)	두타스테리드 0.5mg(n=184)	
		6(3%)	10(5%)	
발기기능장애	성욕감소	2(1%)	4(2%)	
이상반응	위약대조 3상 임상시험 2에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	위약(n=75)	두타스테리드 0.5mg(n=73)	
		2(3%)	3(4%)	

③ 양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드와 탈모로신의 병용투여시 나타난 이상반응
두타스테리드 0.5mg 및 탈모로신 0.4mg를 1일 1회, 단독 또는 병용투여시를 비교하기 위한 4년간의 CombAT(Combination of Avodart and Tamsulosin)시험에서 연구자가 두타스테리드와 관련 있는 것으로 판단 한 이상반응들(1% 이상의 누적 빈도로 발생한 이상반응들이) 아래와 같이 보고되었다.

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

** 병용 투여는 두타스테리드 0.5mg과 탈모로신 0.4mg를 1일 1회 병용투여

** 이러한 생기능 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탈모로신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역학은 알려지지 않았다.

** 유방 압통과 유방 비대 포함

● 실험적 : 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 있 는 남성들 대상으로 이 약을 평가하기 위한 별도의 4년간의 위약 대조 임상시험에서도 복합적 심부전이 조사되었다. 위약을 투여 받은 피험자에서의 복합적 심부전 발생 빈도가 0.4%(15/4,126)인 것에 비하여 이 약을 투여 받은 피험자 에서의 발생 빈도는 0.6%(26/4,105)였다. 두 임상시험에서 심부전을 지닌 피험자들의 대부분은 심부전 위험 증가와 연 관된 동반질환을 지니고 있었다. 따라서, 심부전에서의 수치적 불균형에 대한 임상적 의미는 알려져 있지 않다. 두 임상 시험에서 전반적인 실험관계 이상 반응 빈도에 있어서의 불균형은 관찰되지 않았다.

3) 장기 투여

① 생식기계 및 유방 장애 : 이 약에 대한 3건의 주요 위약 대조 양성 전립선 비대증 임상시험에서, 각각 4년의 기간 동안, 투여 기간의 증가에 따른 약물 관련 생기능 이상반응(발기부전, 성욕감소, 사정장애) 또는 유방 장애의 발생 증가에 대한 증가는 없었다. 이들 3건의 임상시험 중에서, 두타스테리드 투여군에서 1건 위약 투여군에서 1건의 유방암이 발생하였다. 4년간의 CombAT 임상시험 및 4년간의 REDUCE 임상시험에서는 어느 군에서도 유방암이 보고되지 않았다. 이 약의 장기 투여와 생식 기능, 유방, 신장을 발생 신의 관계는 현재까지 알려지지 않았다.

② 고등급 전립선암 : REDUCE 임상시험은 혈청 PSA 수치가 2.5mg/mL~10.0mg/L이면서 이전 6개월 이내에 전립선 생체조직검사에서 음성이었다면 50~75세의 남성 8,231명이 등록된 무작위 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험였다. 피험자들은 무작위배정으로 위약(n=4,126) 또는 이 약 0.5mg(n=4,105)을 1일 1회 최대 4년간 투여받았다. 평균 연령은 63세였고, 91%가 코카시안이었다. 피험자들은 프로토콜에 명시된 대로 치료 2년째 및 4년째에 예정된 전립선 생체조직 검사를 받거나, 임상요의 판단에 따라 예정되지 않은 사정장애, 원인 규명을 위한 생체조직검사를 받았다. 위약을 투여 받은 남성(0.5%에 비해 이 약을 투여 받은 남성(1.0%에서 Gleason 등급 8-10의 전립선암 발생빈도가 더 높았다). 다른 5α-reductase 억제제피마나스테리드 5mg 프로스카기에 대한 7년간의 위약 대조 임상시험에서, Gleason 등급 8-10 의 전립선암에 대하여 유사한 결과가 관찰되었다. (피나스테리드 1.8% vs. 위약 1.1%) 이 약을 투여 받은 전립선암 환자에 서 임상적 유의성은 입증되지 않았다.

4) 사후 자료

이상반응은 기간 및 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 때때로 (≥1/1,000~<1/100), 드물게(≥1/1,000~<1/1000), 매우 드물게(≥1/10,000), 이들 이상반응들은 규모가 알려지지 않은 집단으로부터 자발적으로 보고된 이상반응도 포함 하고 있기 때문에 실제 빈도와 다를 수 있다.

이 약 사후 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 이 약 사후 보고된 이상반응은 다음과 같다.
- 면역계 : 매우 드물게 발진, 가려움증, 두드러기, 국소 부종, 심각한 피부반응, 혈관 부종 등을 포함한 알레르기 반응
- 정신계 : 매우 드물게 우울한 기분
- 피부 및 피부조직 : 드물게 발모증(주로 체모 감소), 다모증
- 생식기계 및 유방 : 매우 드물게 고환통, 고환 부기
- 신장 조직통: 남성 유방암
- 국내 사후 조사
- 국내에서 재심사를 위하여 6년(2004.04.23~2010.04.22) 동안 양성 전립선 비대증 환자 3,870명을 대상으로 실시 한 사후 조사 사용성적조사결과
 - 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.8%(146명/3,870명), 198건으로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배 제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.4%(131명/3,870명, 17건)로, 발기부전 1.9%(72명/3,870명, 75건), 성욕감소 1.3%(49명/3,870명, 49건), 사정장애 0.8%(29명/3,870명, 29건), 소화불량 0.1%(5명/3,870명, 5건), 여성형유방 0.1%(5 명/3,870명, 5건), 불면증 0.1%(2명/3,870명, 2건), 복통, 설사, 명치불편, 입질크기, 열, 비충혈 각 0.03%(1명/3,870명, 1건)이 보고되었다.
 - 중대한 유해사례: 발현율은 인과관계와 상관없이 0.1%(5명/3,870명, 5건)로 혈전성뇌졸중, 폐암, 폐색전증, 폐렴, 설사가 보고되었다.
- 국내에서 재심사를 위하여 4년(2009.07.23~2013.07.22)동안 남성형탈모치료를 위해 이약을 투여받은 성인 남성 (18~41세) 712명을 대상으로 실시한 사후 조사 사용성적조사결과
 - 유해사례 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)으로 성욕감소 9건, 소화불량 8건, 발기부전 7건, 피로 및 SGT† 증가 2건, 발진, 생기능이상 각 4건, 모든 순으로 보고되었다.
 - 중대한 유해사례: 발현율은 인과관계와 상관없이 0.6%(4/712명, 5건)로 인두염 2건, 충수충돌기염, 골절, 바이러스성 감염 각 1건이 보고되었다. 중대한 약물유해반응에 해당되지는 않았다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5%(20명/3,870명, 28건)로 구강건조증 3건, 변비, 복통, 불 면증, 설사 각 2건, 경련, 구면인(이상등, 구두, 대장염증, 경질부편, 무력증, 충수충돌기염, 지장관, 충수염, 두근거림 각 2건, 시각, 전정소피부염, 피부진진, 소화불량, 위염, 위양성, 졸음, 발리루빈혈증, 상기도감염, 골절, 상악골염(원발성)과 상 관없이 1.78%(6명/76명, 10건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.3%(4 명/76명, 5건)로 성욕감소 2건, 발기부전, 소화불량, 사정장애 각 1건이 보고되었다. 중대한 유해사례는 인과관계와 상 관없이 폐색전증, 폐렴 각 1건이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 구면인(이상 등, 구강건조증, 폐렴 각 1건이 보고되었다.

② 국내에서 재심사를 위하여 4년(2009.07.23~2013.07.22)동안 남성형탈모치료를 위해 이약을 투여받은 성인 남성 (18~41세) 712명을 대상으로 실시한 사후 조사 사용성적조사결과

- 유해사례 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)으로 성욕감소 9건, 소화불량 8건, 발기부전 7건, 피로 및 SGT† 증가 2건, 발진, 생기능이상 각 4건, 모든 순으로 보고되었다.
- 중대한 유해사례: 발현율은 인과관계와 상관없이 0.6%(4/712명, 5건)로 인두염 2건, 충수충돌기염, 골절, 바이러스성 감염 각 1건이 보고되었다. 중대한 약물유해반응에 해당되지는 않았다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 8.1%(58/712명, 69건)로 인두염 6건, SGT† 증가 5건, 여드 림, 전진피부염 각 4건, 지루, 피부질환, SGT† 증가 각 3건, 모낭염, 습진, 충수충돌기염, 지장관, 가슴통증, 두근거림 각 2건, 시각, 전정소피부염, 피부진진, 소화불량, 위염, 위양성, 졸음, 발리루빈혈증, 상기도감염, 골절, 상악골염(원발성)과 상 관없이 1.78%(6명/76명, 10건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.3%(4 명/76명, 5건)로 성욕감소 2건, 발기부전, 소화불량, 사정장애 각 1건이 보고되었다. 중대한 유해사례는 인과관계와 상 관없이 폐색전증, 폐렴 각 1건이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 구면인(이상 등, 구강건조증, 폐렴 각 1건이 보고되었다.

③ 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약박을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 약박에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에 서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음 의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 피부와 부속기관 장애: 여드름, 피부진진
- 간 및 담도계 질환: 지방간
- 비뇨기계 질환: 소변이상, 혈뇨
- 신장생: 유립증
- 시각장애: 시각이상
- 대사 및 영양 질환: 갈증
- 생식기능 장애(남성): 정액이상

5. 일반적 주의

1) 양성 전립선 비대증의 하부 요관 증상이 전립선 암을 포함한 다른 비뇨기계 질환의 지표가 될 수 있다. 이 약 투여전 에 다른 비뇨기계 질환이 있는 것 환자를 평가해야 한다.

2) 한혈

수술시에 인신부위에 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 한혈해서는 안 된다.

3) 전립선 특이 항혈(PSA)

① 양성 전립선 비대증환자에게 이 약 투여를 시작하기 전, 그리고 투여후에 정기적으로 전립선 암에 대한 다른 평가 뿐 만 아니라 직접 수치 감사를 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 다시 설정해야 하고, 새로운 이 초기값을 알과 관련한 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 기저치가 확립되 어야 한다. 이후 정기적으로 PSA값을 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 PSA가 최저치로부터 증가 한 것이 확인된 경우 전립선암의 존재 또는 이 약으로의 치료에 대한 불응성의 신호일 수 있으며 그러한 값들이 5α-reductase 억제제를 복용하지 않은 남성에서의 정상 범위 내에 있는 경우와 하더라도 주의 감시 필요하여야 한다. 이 약을 복용하는 환자에 대한 PSA값의 해석에 있어서, 비뇨를 위해 이전 PSA치가 참고되어야 한다. 이 약의 투여에 새로운 PSA 기저치가 확립된 후에 전립선암 진단을 위한 보조 수단으로서의 PSA의 사용을 방해하지 않는다.

⑤ 이 약 투여 중단후 6개월 내에 PSA의 총 혈청 농도는 초기값으로 회복된다.

⑥ 총 PSA값에 대한 우리 PSA값의 비율은 이 약을 복용하는 중에도 일정하게 유지된다. 만약 이 약을 복용 중인 남성 환자에서 전립선 암을 진단하기 위해 의사가 유리 PSA의 핵분열을 선택하는 경우에는 이 수치에 대한 보정은 필요하지 않다.

4) 전립선암 PSA 기저치가 2.5mg/mL~10.0mg/mL이면서 이전에 전립선암에 대한 생체조직검사에서 음성이었다면 50~75세의 남성 8,231명을 대상으로 한 4년간의 임상시험(REDUCE 임상시험)에서, 1,517명의 남성이 전립선암으로 진단받았다. 위약군(n=19, 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 않았 고 수치적 불균형에 대한 임상적 의미는 알려져 있지 않다. 그러나 이 약은 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약을 복용하고 있는 남성들은 PSA 감사를 포함하여 전립선암 위험에 대해 주기적으로 평가되어야 한다.

두타스테리드 REDUCE 임상시험 피험자를 대상으로 한 2년 전향 추적관찰 연구에서, 새로운 전립선암 발생에 대해 유사한 결과가 관찰되었다.(두타스테리드 [n=14, 1.2%], 위약 [n=7, 0.7%], 이들 중 Gleason 등급 8~10의 전립선암으로 새롭게 확인된 사례는 없었다.

5) 임상시험과 사후 조사 기간 동안 두타스테리드를 투여받은 남성에서 유방암이 보고되었다. 역학조사에서 5α-reductase 억제제 투여에 따른 남성 유방암 발생 위험의 증가는 관찰되지 않았다. 위사는 환자에서 멍울 또는 유두분비 물과 같은 유방조직의 모든 변화를 신중히 보고하도록 안내해야 한다. 두타스테리드의 장기 투여와 남성 유방암 발생 건의 인과 관계는 분명하지 않다.

6) 생식기능에 미치는 영향

18~52건의 건강한 피험자(두타스테리드n=27, 위약 n=23)에게 이 약 0.5mg/day를 52주간 투여했을 때 투여기간 52 주까지 주요 증상과 후 추적기간 24주 동안 이 약이 성병의 특성에 미치는 영향을 평가하였다. 52주째, 이 약 투여군에서의 총 정자 수, 정자량, 정자 운동성 또는 수치 감으로 인한 정자 감소를 위약투여군에서의 평균값군에 비해 보정하였 을 때 각각 23%, 26%, 18%였다. 정자 농도, 정자 형태는 영향을 받지 않았다. 24주간의 추적기간 후, 이 약 투여군의 총 정자 수의 평균 변화율은 총 정자 감도 23% 더 낮았다. 또한, 각 시점에서 정액 관련 모든 수치와 평균값(이하) 정상 범위 내에 있었고 임상적으로 유의한 변화(30%로 사전에 정의는 없었으나, 이 약 투여군 중 2명의 피험자에서 52주째 의 정자 수와 수치 감으로부터 90% 이상 감소하였고, 투여중로 후 24주째에는 부분적으로 회복되었다. 환자 개개인의 생식능관련 정액의 특성에 있어 이 약의 영향에 대한 임상적 유의성은 아직 밝혀지지 않았다.

7) 한자를 위한 정보

- 이 약의 흡수 가능성과 흡수에 따른 남자 태아 발달에 미치는 잠재적 위험성 때문에 임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안된다.
- 이 약을 복용하는 동안 일부 환자에서 사정장애 초점을 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 사정장애 감소가 정상적인 성 기능을 방해하는 것으로 보이지 않는다. 임상시험에서 발기부전과 성욕 감소가 이 약 또는 위약을 투여한 피험자 중 소 수에서 나타났으며, 연구자는 투여와 관련된 것으로 판단하였다.
- 수술시, 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 한혈해서는 안된다.
- 이 약의 약력학적 및 약동동력학적 특성에 근거했을 때 이 약이 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미칠 것으로 예 측되지 않았다.

5) 부작용

두 개의 4년간의 임상시험에서 두타스테리드와 α-치탄제주로 탈모로신을 병용 투여한 환자에서 심부전주로 심부전 및 울혈성 심부전으로 보고된 이상반응)의 빈도가 병용투여하지 않은 환자보다 더 높게 나타났다. 이들 두 임상시험에 서 심부전증의 빈도는 낮았으며(≤5%) 두 시험에서 다르게 나타났다. 실험관계 이상반응의 전체적인 빈도에서의 불균형은 두 시험 모두에서 관찰되지 않았다. 두타스테리드(단독 또는 α-치탄제주와 병용투여시)와 심부전의 인과관계는 확립되지 않았다.

6. 상호작용

1) in vitro 약물 대사 연구에서 이 약은 사람의 CYP3A4에 의해 대사되었으며 CYP3A4 억제제를 투여중간 환자에서 이 약의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제를 만성적으로 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다.

2) 이 약은 사람의 항응고제 혈청 농도보다 25배 더 높은 1000ng/mL 농도에서 사람의 주요 CYP450 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6)의 기질보다 in vitro 대사를 억제하지 않았다.

또한 이 약은 개별 컷드에서의 in vivo 시험에서 CYP P450 동종효소(CYP1A, CYP2B, CYP3A를 유도하지 않았다.

3) 칼슘 채널차단제: 2상 임상시험 자료의 약력학제(PK) 분석 결과 CYP3A4 억제제인 베라파amil -37%, n = 6)과 딜티 아젤 -44%, n = 5)를 병용투여 했을 때 이 약의 클리어런스 감소가 확인되었다. 반대로 CYP3A4 억제제가 아닌 칼슘 채널 길항제인 암로디핀(47%, n = 4)과 이 약을 병용투여했을 때 이 약의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았다.

CYP3A4 억제제에 베라파밀과 딜티아젤과 병용 투여시에 이 약의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 이 약 의 낮은 안전성(항응고성의 최대 10배를 최대 6개월간 환자에게 투여한 바 있다.)으로 인해 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않으며, 임상용 조정이 권장되지 않는다.

4) α-1-아드레날린 차단제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 교차시험에서 이 약을 탈모로신 또는 테라조신과 2주 동안 병 용투여했을 때 이들 α-1-아드레날린 차단제의 항응고제 약력학적 또는 약력학적 영향을 주지 않았다. 병용투여시의 5α-치 탄제주(테라조신)의 용량으로 배제자 발현되는 이 약 단독투여와 비교하여는

이 약의 임상시험에서 위약 투여군에서 1건의 사기에 해당하는 수태 7~29일째에 30, 100, 200mg/kg(남성에게서)의 여성에게서 자궁내 임신통계적으로 유의성 있게 함은 생기의 거리가 감소하였다. 25~30mg/kg/day를 투여했을 때 모체 암 커터에서의 수치 기전이 증가하였고 암컷 신생아의 질 개방기간의 시간과 수컷 신생아의 정액내 무게가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신생자 자극반응에 대한 효과가 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사지수가 증가 하였다.

수컷 태자의 여성화는 5α-reductase 억제제 투여로 testosterone(DHT로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5α-reductase가 결핍된 남자 신생아에서 관찰된 것과 비슷하다. 태아의 태아지 시험에서 외부 생식기 발달의 시간과 사기에 해당하는 수태 7~29일째에 30, 100, 200mg/kg(남성에서의) 여성에서 노출량의 28~93배를 투여하였다. 태자의 유도 물기를 조직학적으로 평가했을 때 모든 용량에서 수컷 태자의 여성화에 대한 증거를 발견하였다. 토끼에게0.05, 0.4, 3.0, 30mg/kg/day(여성 임상 노출량의 0.3~53배를 투여한 두 번째 배태지 시험에서도 모든 용량의 수컷 태자에서 생식기 여성화에 대한 증거가 나타났다. 토끼 모두 레서스 형성이 있는 사 시험에서의 주요 대사가 나타나지 않는데 대해서는 알려지지 않았다. 그러나 임신한 원숭이에게 이 약을 200mg/(an- imal/day)까지 용량으로 배태자 발현기간 동안 이 약을 정맥투여시 유해한 모든 태아 독성을 나타내지 않았다. 레 시스 형성에 대해 정맥투여한 배태지 발달 시험(2개월)에 수태 20~100일째에 이 약 400, 780, 1325, 2010mg/day를 투 여했을 때 수컷의 외부 생식기의 발달에 이상반응을 일으키지 않았다. 태자의 부신 무게 감소, 태자의 전립선 무게 감소, 태자의 난소 무게와 고환 무게 증가가 최고용량을 투여한 원숭이에서 관찰되었다. 12개월간 반복경구투여한 남성의 정 액에서 검출된 이 약의 최대 농도는 14ng/mL였다. 1일 정액 5mL를 통해 50kg의 여성에게 이 약이 100% 흡수된다고 가정할 때, 이 약이 노출될 수 있는 최대량은 14mg/kg이다. 레서스 형성이에 대해 정맥투여