두모보연질캡슐 0.5mg

전문의약품

두타스테리드

Dumobo Soft Cap.

원료약품 및 그 분량 1캡슐 중

- 유효성분: 두타스테리드(USP)………………………………………………… 0.5mg
- 첨가제(동물유래): 숙신산젤라틴(소, 가죽)
- 기타 첨가제: 농글리세린, 부틸히드록시톨루엔, 폴록사머124, 폴리옥실40경화피마자유, 프로필렌글리콜모노라우레이트, D-소르비톨액

성상 무색 투명한 내용물이 들어있는 미황색의 투명한 타원형 연질캡슐

효능 · 효과

양성 전립선 비대증의 치료: 양성 전립선 비대증 증상의 개선, 급성 요저류 위험성 감소, 양성 전립선 비대증과 관련된 수술 필요성 감소, 성인 남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료

용법 · 용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1캡슐(0.5mg)이다.

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

신장애 환자 또는 노인 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 간장애 환자에게 이 약을 투여한 자료가 없기 때문에 간장애 환자에서의 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다.

사용상의주의사항

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 누출되는 캡슐과의 접촉을 피해야 한다. 만약 캡슐이 새어 이 약과 접촉한 경우에는 접촉부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다.
   2) 소아
      이 약은 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 누출되는 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) 18세 미만의 소아
   3) 이 약이나 이 약의 다른 성분 또는 다른 5α reductase 억제제에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
   1) 임신을 계획하고 있는 성인 남성(이 약을 남성형 탈모치료에 사용 시 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여)
   2) 요잔류량이 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 약동학에 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 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여 약물상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았다. 약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예. 리토나비르)를 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 0.5mg을 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 넘었다. 2년에 걸친 투약 기간 동안, 376명(각 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%에서 나타났다. 아래와 같이 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(1%이상의 빈도로 발생한 이상반응들)이 3개의 3상 위약대조 임상시험에서 이 약 투여시에 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

      1%이상의 빈도로 발생한 이 약과 관련 있는 이상반응들

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%	1%	2%
성욕 감소*	2%	4%	〈1%	〈1%
사정 장애*	〈1%	2%	〈1%	〈1%
여성형 유방†	〈1%	1%	〈1%	1%

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

† 유방 압통과 유방 비대 포함

2년 동안의 공개연장시험에서 이상반응 프로파일의 변화는 없었다.

② 남성형 탈모 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여 시 나타난 이상반응

2건의 6개월 위약대조 3상 임상시험 및 1건의 2상 임상시험에서 이 약의 남성형 탈모 치료에 대해 연구되었다. 이들 임상시험에서, 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응은(2% 이상의 빈도) 아래와 같으며, 이 약에서 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

이상반응	위약대조 2상 임상시험에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	
	위약(n=64)	두타스테리드 0.5mg(n=68)
두통	2(3%)	4(6%)
위장관 불쾌감 및 통증	0	2(3%)
	위약 대조 3상 임상시험 1에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	
	위약(n=181)	두타스테리드 0.5mg(n=184)
발기기능장애	6(3%)	10(5%)
성욕감소	2(1%)	4(2%)
이상반응	위약대조 3상 임상시험 2에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	
	위약(n=75)	두타스테리드 0.5mg(n=73)
성기능장애	2(3%)	3(4%)

③ 양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드와 탐스로신의 병용투여시 나타난 이상반응

두타스테리드 0.5mg 및 탐스로신 0.4mg을 1일 1회, 단독 또는 병용투여시를 비교하기 위한 4년간의 CombAT(Combination of Avodart and Tamsulosin)시험에서 연구자가 두타스테리드와 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(1% 이상의 누적 빈도로 발생한 이상반응들)이 아래와 같이 보고되었다.

이상반응	투여 기간 동안 나타난 빈도			
	1년	2년	3년	4년
병용투여주1) 두타스테리드 탐스로신	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
발기부전주2) 병용투여주1) 두타스테리드 탐스로신	 6% 5% 3%	 2% 2% 1%	 〈1% 〈1% 〈1%	 〈1% 〈1% 1%
성욕 감소주2) 병용투여주1) 두타스테리드 탐스로신	 5% 4% 2%	 〈1% 1% 〈1%	 〈1% 〈1% 〈1%	 0% 0% 〈1%
사정 장애주2) 병용투여주1) 두타스테리드 탐스로신	 9% 1% 3%	 1% 〈1% 〈1%	 〈1% 〈1% 〈1%	 〈1% 〈1% 〈1%
유방 장애주3) 병용투여주1) 두타스테리드 탐스로신	 2% 2% 〈1%	 〈1% 1% 〈1%	 〈1% 〈1% 〈1%	 〈1% 〈1% 0%
현기증 병용투여주1) 두타스테리드 탐스로신	 1% 〈1% 1%	 〈1% 〈1% 〈1%	 〈1% 〈1% 〈1%	 〈1% 〈1% 0%

주1) 병용 투여는 두타스테리드 0.5mg과 탐스로신 0.4mg을 1일 1회 병용투여

주2) 이러한 성기능 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탐스로신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역할은 알려지지 않았다.

주3) 유방 압통과 유방 비대 포함

- 심부전: 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 탐스로신 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 투여 받은 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 알려져 있지 않다. 두 임상시험에서 전반적인 심혈관계 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 성기능 이상반응(발기부전, 성욕감소, 사정장애) 또는 유방 장애의 발생 증가에 대한 증거는 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 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 음성이었던 50~75세의 남성 8,231명이 등록된 무작위 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 피험자들은 무작위배정으로 위약(N=4,126) 또는 이 약 0.5mg(N=4,105)을 1일 1회 최대 4년간 투여 받았다. 평균 연령은 63세였고, 91%가 코카시안이었다. 피험자들은 프로토콜에 명시된 대로 치료 2년째 및 4년째에 예정된 전립선 생체조직검사를 받거나, 임상의의 판단에 따라 예정되지 않은 시점에서 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 억제제(피나스테리드 5mg, 프로스카)에 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 환자에서 임상적 유익성은 입증되지 않았다.

4) 시판 후 자료

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

이 약 시판 후 보고된 이상반응은 다음과 같다.

① 면역계 : 매우 드물게 발진, 가려움증, 두드러기, 국소 부종, 심각한 피부반응, 혈관 부종 등을 포함한 알레르기 반응

② 정신계 : 매우 드물게 우울한 기분

③ 피부 및 피하조직 : 드물게 탈모증(주로 체모 감소), 다모증

④ 생식기계 및 유방 : 매우 드물게 고환통, 고환 부기

⑤ 신생 조직물: 남성 유방암

5) 국내 시판 후 조사

① 국내에서 재심사를 위하여 6년(2004.04.23~2010.04.22) 동안 양성 전립선 비대증 환자 3,870명을 대상으로 실시한 시판 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), 소화불량 0.1%(5명/3,870명, 5건), 여성형유방 0.1%(5명/3,870명, 5건), 불면증 0.1%(2명/3,870명, 2건), 복통, 설사, 명치불편, 알레르기, 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.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5%(20명/3,870명, 28건)로 구강건조증 3건, 변비, 복통, 불면증, 설사 각 2건, 경련, 구안면이상운동, 구토, 대장용종, 명치불편, 무력증, 비충혈, 심부정맥혈전증, 열, 오한, 위식도 역류, 치질, 통증, 폐렴, 폐색전증, 폐암, 혈전성뇌졸중 각 1건이 보고되었으며 이중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.16%(6명/3,870명, 7건)로 불면증 2건, 비충혈, 복통, 설사, 명치불편, 열 각 1건이 보고되었다.

2년 이상 이 약을 투약한 장기사용자 76명을 대상으로 하위그룹분석을 실시한 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.89%(6명/76명, 10건)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. 중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 폐렴 각 1건이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 구안면이상운동, 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 시판 후 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)로 성욕감소 9건, 소화불량 8건, 발기부전 7건, 피로 및 SGPT증가 각 5건, 발진, 성기능이상 각 4건 등의 순으로 보고되었다.

중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.6%(4/712명, 5건)로 인두염 2건, 충수돌기염, 골절, 바이러스감염 각 1건이 보고되었으나, 중대한 약물유해반응에 해당되지는 않았다.

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, 모낭염, 습진, 충수돌기염, 지방간, 가슴통증, 두근거림 각 2건, 사마귀, 접촉성피부염, 피부건성, 소화궤양, 위염, 위장염, 졸림, 빌리루빈혈증, 상기도감염, 골절, 상세불명의찰과상, 수술적중재, 찢긴상처, 고요산혈증, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 골격통, 족저근막염, 바이러스감염, 세균감염, 자색반, 코피, 안검염, 양성후두신생물, 신결석, 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, 모낭염, 두근거림 각 2건, 진균피부염, 지루, 사마귀, 졸림, 빌리루빈혈증, 인두염, 수술적중재, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 코피, 미각도착증 각 1건 순으로 보고되었다.

③ 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 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, 피부건성	시각장애: 시각이상
간 및 담도계 질환: 지방간	대사 및 영양 질환: 갈증
비뇨기계 질환: 소변이상, 혈뇨	생식기능 장애(남성): 정액이상
신생물: 위암종	

5. 일반적 주의
   1) 양성 전립선 비대증의 하부 요관 증상이 전립선 암을 포함한 다른 비뇨기계 질환의 지표가 될 수 있다. 이 약 투여 전에 다른 비뇨기계 질환이 있는지 환자를 평가해야 한다.
   2) 헌혈
      수혈시에 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안 된다.
   3) 전립선 특이 항원(PSA)
      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 다시 설정해야 하고, 새로운 이 초기값을 암과 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 확립되어야 한다. 이후 정기적으로 PSA값을 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 PSA가 최저치로부터 증가한 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 경우라 하더라도 주의 깊게 평가되어야 한다. 이 약을 복용하는 환자에 대한 PSA값의 해석에 있어서, 비교를 위해 이전 PSA 값이 참고되어야 한다. 이 약의 투여는 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 유리 PSA값의 비율은 이 약을 복용하는 중에도 일정하게 유지된다. 만약 이 약을 복용 중인 남성 환자에서 전립선 암을 진단하기 위해 의사가 유리 PSA의 백분율을 선택하는 경우에는 이 수치에 대한 보정은 필요하지 않다.
   4) 전립선암
      PSA 기저치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL이면서 이전에 전립선암에 대한 생체조직검사에서 음성이었던 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 않았고 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려져 있지 않다. 그러나 이 약은 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약을 복용하고 있는 남성들은 PSA 검사를 포함하여 전립선암 위험에 대해 주기적으로 평가되어야 한다.
      두타스테리드 REDUCE 임상시험 피험자를 대상으로 한 2년 연장 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 시판 후 조사 기간 동안 두타스테리드를 투여받은 남성에서 유방암이 보고되었다. 역학조사에서 5α reductase 억제제 투여에 따른 남성 유방암 발생 위험의 증가는 관찰되지 않았다. 의사는 환자에게 멍울 또는 유두분비물과 같은 유방조직의 모든 변화를 신속히 보고하도록 안내해야 한다. 두타스테리드의 장기 투여와 남성 유방암 발생 간의 인과 관계는 분명하지 않다.
   6) 생식능력에 미치는 영향
      18~52세의 건강한 피험자(두타스테리드n=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%, 26%, 18%였다. 정자 농도, 정자 형태는 영향을 받지 않았다. 24주간의 추적기간 후, 이 약 투여군의 총 정자 수의 평균 변화율은 초기 값보다 23% 더 낮았다. 매 검사 시점에서 정액 관련 모든 평가변수의 평균값이 정상 범위 내에 있었고, 임상적으로 유의한 변화(30%로 사전에 정의)는 없었으나, 이 약 투여군 중 2명의 피험자에서 52주째의 정자 수가 초기 값으로부터 90% 이상 감소하였고, 투여종료 후 24주째에는 부분적으로 회복되었다. 환자 개개인의 생식능력인 정액의 특성에 미치는 이 약의 영향에 대한 임상적 유의성은 아직 밝혀지지 않았다.
   7) 환자를 위한 정보
      ① 이 약의 흡수 가능성과 흡수에 따른 남자 태아 발달에 미치는 잠재적 위험성 때문에 임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안된다.
      ② 이 약을 복용하는 동안 일부 환자에서 사정량이 줄어들 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 사정량 감소가 정상적인 성기능을 방해하는 것으로 보이지 않는다. 임상시험에서 발기부전과 성욕 감소가 이 약 또는 위약을 투여한 피험자 중 소수에서 나타났으며, 연구자는 시험약과 관련있는 것으로 판단하였다.
      ③ 수혈시에 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안된다.
   8) 이 약의 약력학적 및 약물동력학적 특성에 근거했을 때 이 약이 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미칠 것으로 예측되지 않는다.
   9) 심부전
      두 개의 4년간의 임상시험에서 두타스테리드와 α 차단제(주로 탐스로신)를 병용 투여한 환자에서 심부전(주로 심부전 및 울혈성 심부전으로 보고된 이상반응)의 빈도가 병용투여하지 않은 환자보다 더 높게 나타났다. 이들 두 임상시험에서 심부전의 빈도는 낮았으며(≤1%) 두 시험에서 다르게 나타났다. 심혈관계 이상반응의 전체적인 빈도에서의 불균형은 두 시험 모두에서 관찰되지 않았다. 두타스테리드(단독 또는 α 차단제와 병용투여시)와 심부전의 인과관계는 확립되지 않았다.

6. 상호작용
   1) In vitro 약물 대사 연구에서 이 약은 사람의 CYP3A4에 의해 대사되었으므로 CYP3A4 억제제를 투여중인 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 항정상태 혈청 농도보다 25배 더 높은 1000ng/mL 농도에서 사람의 주요 CYP450 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6)의 기질에 대한 in vitro 대사를 억제하지 않았다. 또한 이 약은 개와 랫드에서의 in vivo 시험에서 CYP P450 동종효소인CYP1A, CYP2B, CYP3A를 유도하지 않았다.
   3) 칼슘 채널길항제 : 2상 임상시험 자료의 약력학적(PK) 분석 결과 CYP3A4 억제제인 베라파밀(37%, n = 6)과 딜티아젬(44%, n = 5)을 병용투여 했을 때 이 약의 클리어런스 감소가 확인되었다. 반대로 CYP3A4 억제제가 아닌 칼슘채널 길항제인 암로디핀(+7%, n = 4)과 이 약을 병용투여했을 때 이 약의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았다.
      CYP3A4 억제제(예. 베라파밀과 딜티아젬)와 병용 투여시에 이 약의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 이 약의 넓은 안전역(권장용량의 최대 10배를 최대 6개월간 환자에게 투여한 바 있다.)으로 인해 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않으므로 용량 조정이 권장되지 않는다.
   4) α 아드레날린 차단제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 교차시험에서 이 약을 탐스로신또는 테라조신과 2주 동안 병용투여했을 때 이들 α 아드레날린 차단제의 항정상태 약동학 또는 약력학에 영향을 주지 않았다. 병용투여시의 5α 디하이드로테스토스테론(DHT) 농도의 변화율은 이 약 단독투여시와 비슷하였다.
      임상시험에서 이 약과 탐스로신을 24주간 병용투여한 후, 12주간 이 약과 탐스로신을 병용투여하거나 이 약을 단독투여하였다. 12주간의 투여기간 후에 이 약 단독투여군과 비교하여 병용투여군에서 과도한 중증 이상반응이 나타나거나 이상반응으로 인한 시험약 중단은 없었다.
   5) In vitro 시험에서 이 약이 혈장 단백질 결합 부위에서 와파린, 디아제팜, 아세노쿠마롤, 펜프로쿠몬 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모델 화합물이 이 약을 대체하지는 않는다.
   6) 와파린 : 23명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day을 3주 동안 와파린과 병용투여했을 때 S 또는 R 와파린 이성체의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았고 prothrombin time에 대한 와파린의 효과도 변화시키지 않았다.
   7) 디곡신 : 20명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day을 3주 동안 디곡신과 병용투여했을 때 디곡신의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았다.
   8) 콜레스티라민 : 12명의 정상지원자에게 이 약 5mg 단회투여 한 시간 후에 콜레스티라민 12g을 투여했을 때 이 약의 상대적인 생물학적 이용률에 영향을 주지 않았다.
   9) 기타 병용요법 : 특별히 다른약물들과 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하고 있었다. 임상시험에서 이 약을 항고지혈제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, β 아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 이뇨제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), phospho diesterase Type V 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여했을 때 이 약과의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의성 있는 부정적인 상호작용은 없었다.

7. 임부에 대한 투여
   이 약은 여성에게 금기이다. 비임상시험 결과가 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로테스토스테론(DHT)의 순환 농도의 억제로 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다.

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

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

10. 고령자에 대한 투여
    1) 양성전립선비대증: 양성전립선비대증에 대한 세 가지 임상시험에서 이 약을 투여한 2,167명의 피험자 중에서 60%가 65세 이상이었고 15%가 75세 이상이었다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았다. 기타 임상경험에서도 고령자와 젊은 환자 간에 반응상의 차이가 보고되지 않았다.
    2) 성인 남성의 남성형 탈모: 남성형 탈모 치료에 대한 임상 시험은 50세 이하의 성인 남성 환자를 대상으로 연구되었다. 50세를 초과하는 남성형 탈모 환자의 유효성 자료는 없다.

11. 과량투여시의 처치
    지원자 시험에서, 이 약을 최대 40mg/day(상용량의 80배)까지 안전성에 대한 특별한 염려없이 7일간 1일 1회 투여하였다. 임상시험에서는 피험자 60명에게 이 약을 1일 5mg씩(치료용량의 10배) 6개월간 투여하였으며, 0.5mg을 투여했을 때와 비교하여 추가적으로 나타난 이상반응은 없었다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없으므로, 과량투여에 의한 증상이 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 원래용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것.

13. 의약품동등성시험 정보주1
    시험약 유힐릭스연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드)[㈜유유제약]과 대조약 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드)[㈜글락소스미스클라인]을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 56명의 혈중 두타스테리드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim72}$hr (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	아보다트연질캡슐 (㈜글락소스미스클라인)	46.22±17.03	2.431±0.618	1.50 (1.00~6.00)	58.29±22.07
시험약	유힐릭스연질캡슐0.5밀리그램 (두타스테리드) (㈜유유제약)	47.29±17.81	2.505±0.716	1.50 (1.00~6.00)	57.66±18.58
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9944 ~ 1.0482	log 0.9751 ~ 1.0690		

AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 56)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도 시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1 이 약은 ㈜유유제약 유힐릭스연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜유유제약에 위탁 제조하였음.

14. 기타
    1) 실험실적 검사
       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 피험자에서의 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)을 52주간 투여했을 때 globulin 결합 성호르몬, estradiol, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬, thyroxine(free T4), dehydroepiandrosterone의 수치가 임상적으로 유의성 있게 변하지 않았다. 8주째 총 testosterone(97.1ng/dL, p〈0.003)과 52주째 갑상선 자극 호르몬(TSH) (0.4mcIU/mL, p〈0.05) 수치가 위약과 비교하여 통계적으로 유의성 있게증가하였다. 이 약 투여군 내에서 초기값으로부터 변화율의 중앙값은 testosterone의 경우8주째 17.9%, TSH의 경우 52주째 12.4%였다. 매 검사시마다 자료가 유용했던 피험자에서의 testosterone과 TSH의 평균값이 투여중단후 24주간의 추적기간에 초기값 수준으로 회복되었다. 양성 전립선 비대증 환자에게 이 약을 투여한 대규모의 3상 임상시험에서, 황체 형성 호르몬 증가율의 중앙값이 6개월째에는12%, 12, 24개월째에는 19%였다.
    2) 중추신경계 독성
       랫드, 개에게 이 약을 반복 경구투여했을 때 일부 실험 동물에서 비특이적, 가역적, 중추신경 매개에 의한 독성을 관찰하였는데 임상용량의 각각 425배, 315배로 노출되었을 때의 관련 조직병리학적 변화는 나타나지 않았다.
    3) 발암성
       B6C3F1 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게3, 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 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)을 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 발생률 증가가 나타났다. Leydig 세포의 증식 변화와 순환 황체 형성 호르몬치의 증가 간에 양의 상관관계가 5α reductase 투여로 증명되었고 이것은 5α reductase 억제 후 시상하부 뇌하수체 고환 축에 미치는 영향과 일치하였다. 랫드의 발암 용량에서, 랫드의 황체 형성 호르몬 수치가 167%까지 증가하였다. 이 시험에서 임상 노출량의 약 1~3배에 노출되었을 때 사람에서의 주요 대사체의 발암성에 대해서 시험하였다.
       랫드에 대한 발암성 시험에서 고용량(임상 노출량의 158배) 투여시 양성 간질세포 종양이 증가하였다. 그러나 랫드에서의 간질세포 비대와 선종에 연관된 것으로 고려되는 내분비 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.
       박테리아 돌연변이원성 시험(Ames test), CHO 세포에서 염색체 이상시험, 그리고 랫드에서의 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) 생식발생독성
       성적으로 성숙한 수컷 랫드에게 이 약 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(모체 약물의 예상 임상 노출량의 0.1~110배)을 31주까지 투여했을 때 생식능이 용량과 시간에 의존하여 감소하였고, 부고환미의 정자수가 감소하였으나 정자 농도는 감소하지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정액낭 무게가 감소하였고 수컷의 생식기관에서 현미경적 변화가 나타났다. 모든 시험약 투여군에서 회복기 6주에 생식능은 회복되었고 정자수는 회복기 14주 말에 정상으로 되었다. 5α reductase 관련 변화에는 부고환의 관상피세포의 세포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용물 감소 등이 있었고 전립선과 정액낭에서 분비 활성 감소와 일치하였다. 저용량군에서 회복기 14주째에 현미경적 변화가 더 이상 나타나지 않았고 나머지 투여군에서도 부분적으로 회복되었다. 29~30주간 10, 50 또는 500mg/kg/day를 투여한 수컷과 시험약을 투여하지 않은 암컷을 교배시켰을 때 암컷의 혈청에서 이 약이 저농도(0.6~17ng/mL)로 검출되었다. 이 약은 수컷 랫드에서 수태능의 가역적 감소를 유발하였으며 이는 부속 생식기관에 대한 5α reductase 억제의 약리활성과 일치하는 것이다. 이러한 영향은 정자 발생, 농도, 운동성에 대한 영향이 없었으므로 임상적 유의성은 없는 것으로 고려된다.
       암컷 랫드에 대한 배태자 발달 시험에서 이 약 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day을 경구투여했을 때 모든 용량(임상에서 남성에게 노출되는 양의 0.07~111배로 예상)에서 수컷 태자(항문 성기 거리 감소)와 수컷 신생자의 여성화(유두 발달, 요도하열, 포피선 팽창)가 나타났다. 체중감소와 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 한배새끼 수가 감소하였고, 배자 흡수와 수컷 태자의 여성화가 증가하였다. 태자 체중도 0.05mg/kg/day(사람에서의 노출량의 0.02배 미만) 이상 용량에서 감소하였다.
       랫드에게 경구투여한 출생전후 시험에서 이 약을 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day 용량으로 투여하였다. F1 세대 수컷 신생자 생식기의 여성화(예. 항문 성기의 거리 감소, 요도하열 증가, 유두 발달)가 2.5mg/kg/day(남성에서의 예상 임상 노출량의 14~90배) 이상의 용량에서 명백히 나타났다. 0.05mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.05배) 용량에서 여성화의 증거로서 작지만 통계적으로 유의성 있게 항문 성기의 거리가 감소하였다. 2.5~30mg/kg/day를 투여했을 때 모체 암컷에서의 수태 기간이 증가하였고 암컷 신생자의 질 개방까지의 시간과 수컷 신생자의 정액낭 무게가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신생자 자극반응에 대한 효과가 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사산자가 증가하였다.
       수컷 태자의 여성화는 5α reductase 억제제 투여로 testosterone이 DHT로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5α reductase가 결핍된 남자 신생아에서 관찰된 것과 비슷하다.
       토끼의 배태자 시험에서 외부 생식기 발달의 마지막 시기에 해당하는 수태 7~29일에 30, 100, 200mg/kg(남성에서의 예상임상 노출량의 28~93배)을 투여하였다. 태자의 유두 돌기를 조직학적으로 평가했을 때 모든 용량에서 수컷 태자의 여성화에 대한 증거를 발견하였다. 토끼에게0.05, 0.4, 3.0, 30mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.3~53배)을 투여한 두번째 배태자 시험에서도 모든 용량의 수컷 태자에서 생식기 여성화에 대한 증거가 나타났다. 토끼 또는 레서스 원숭이에서 사람에서의 주요 대사체가 나타나는지에 대해서는 알려진 바 없다. 그러나 임신한 원숭이에게 이 약을 2010ng/animal/day까지 용량으로 배태자 발생기간 동안 이 약을 정맥투여시 유해한 모체 또는 태아 독성을 나타내지 않았다. 레서스 원숭이에게 정맥투여한 배태자 발달 시험(12/군)에서 수태 20~100일에 이 약 400, 780, 1325, 2010ng/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 원숭이에서 관찰되었다. 12개월간 반복경구투여한 남성의 정액에서 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 1.4ng/kg이다. 레서스 원숭이에게 정맥투여한 배태자 발달시험에서 ng/kg 단위로 환산했을 때 260ng/kg(사람의 정액을 통해 여성이 최대 노출 가능한 농도의 186배에 해당) 농도에서도 남성 태자 발달에 영향이 없었다. 또 이 약은 사람의 정액내 단백질과의 결합률(〉96%)이 매우 높기 때문에, 질 흡수량은 감소할 가능성이 있다.

저장방법 밀폐용기, 30℃이하 보관

포장단위 30캡슐/상자(15캡슐/PTP X 2, 10캡슐/PTP X 3)

제조자 ㈜**유유제약** 충청북도 제천시 바이오밸리1로 94

- 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644 6223, 14 3330)
- 반드시 첨부문서를 읽은 후 사용(복용)하시고 첨부문서는 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
- 반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사약사와 상담 후 사용하십시오.
- 본 제품의 품질관련 문의사항은 080 581 5800으로, 기타 제품관련 문의사항은 (02)714 0091로 연락하시기 바랍니다.

- 만약 구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에게만 교환하여 드립니다.
- 본사는 제조물 책임법 시행에 따라 고객상담 전용창구(전화 080 719 2000)를 운영하고 있습니다.

- 최신의 정보 확인방법 : 이 첨부문서 작성년월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.kuhnilbiopharm .com)에서 확인할 수 있습니다.
- 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

작성년월일: 2022.04.19
206363(뒤)
LT1266 00

제조의뢰자
건일바이오팜㈜
충남 천안시 서북구 직산읍 거리막길 33 제일동