

중년 남성 환자에게 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 두타스테리드 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. 두타스테리드와 고등급 전립선암과의 인과관계는 입증되지 않았고 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려지지 않았다. 그러나 두타스테리드는 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 두타스테리드를 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 결과와 관찰되었다(두타스테리드 [n=14, 12%], 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 영웅 또는 유두분비물과 같은 유방조직의 모든 변화를 신중히 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 두타스테리드 0.5mg/day를 52주간 투여했을 때 투여기간 52주와 투여종료 후 추적기간 24주 동안 두타스테리드와 정맥의 특정 미치는 영향을 평가하였다. 52주째, 두타스테리드 투여군에서는 총 정자 수, 정맥량, 정자 운동성의 초기값으로부터 특정 간성율은 유지투여군에서의 평균치수율에 대해 보정하였을 때 각각 23%, 26%, 18%였다. 정자 속도, 정자 형태는 영향을 받지 않았다. 위약투군의 추적기간 후, 두타스테리드 투여군의 총 정자 수의 평균 변화율은 초기값보다 23% 더 낮았다. 매 검사 시점에서 정맥 관련 모든 평가 변수의 평균값이 정상 범위 내에 있었고, 임상적으로 유의한 변화(30%로 사전에 정의)는 없었으나, 두타스테리드 투여군 중 2명의 피험자에서 52 주째의 정자 수가 초기 값으로부터 90% 이상 감소하였고, 투여종료 후 24주째에는 부분적으로 회복되었다. 환자 개개인의 생식능력의 양적 특성에 미치는 두타스테리드의 영향에 대한 임상적 유의성은 아직 밝혀지지 않았다.

7) 한자를 위한 정보

◦두타스테리드의 흡수 가능성과 흡수에 따른 남자 태아 발달에 미치는 잠재적 위험성 때문에 임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안된다.

◦두타스테리드를 복용하는 동안 일부 환자에서 사정량이 줄어들 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 사정량 감소가 정상적인 성기능을 방해하는 것으로 보이지 않는다. 임상시험에서 발기부전과 성욕 감소가 두타스테리드 또는 위약을 투여한 피험자 중 소수에서 나타났으며, 연구자는 시험약과 관련 있는 것으로 판단하였다.

◦수술시에 임신부에게 두타스테리드가 투여되는 것을 방지하기 위하여, 두타스테리드를 복용하는 환자는 마지막으로 두타스테리드를 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안된다.

8) 심부전

중 개 4년간의 임상시험에서 두타스테리드와 α- 차단제(주로 탐스로신)를 병용 투여한 환자에서 심부전(주로 심부전 및 울혈성 심부전으로 보고된 이상심장증)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.

1 타다라필 I

1) 환자의 눈(한쪽 또는 양쪽)에 갑작스러운 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 타다라필을 포함한 phosphodiesterase type 5(PDE5) 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 경고하고 의학적적인 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시신경 결막의 원인이 될 수 있는, 드물게 나타나는 절정인 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제의 투여와 정맥압이 상승하는 것으로 나타났다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥전방허혈성시신경증의 연간 발생률은 50세 이상의 남성에서 100,000명당 2.5-11.8건이다.

한 중·고차 관찰 연구에서 NAION 발현 이전에 (5년간기) 이내) PDE5 저해제 계열을 사용한 경우의 NAION 위험이 그보다 앞선 기간에 PDE5 저해제를 사용한 경우와 비교하여 평가되었다. 연구 결과 NAION 위험이 2배 증가하는 것으로 제시되었으며, 위험추정치는 2.15 (95% CI 1.06, 4.34)였다. 유사한 비동맥전방허혈성시신경증 일관된 결과가 보고되었고, 위험 추정치가 2.27 (95% CI 0.99, 5.20)이었다. 이들 시험에서는 “밀집된” 시신경 유두의 존재와 같은 NAION의 기타 위험 요인 NAION 발생에 기여했을 수 있다. 시판 후의 드문 보고에 대한 관찰 연구에서 PDE5 저해제 사용과 NAION의 관련성이 PDE5 저해제 사용과 NAION 사이의 인과관계를 뒷받침하지는 않는다.

의사는 기존의 비동맥전방허혈성시신경증 위험 인자가 있는 환자들이 PDE5 저해제 투여에 의해 유해한 영향을 받을 수 있는지 여부를 고려해야 한다. 이미 비동맥전방허혈성시신경증을 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥전방허혈성시신경증 재발의 위험이 더 높다. 따라서, 이런 환자들에게 타다라필을 포함한 PDE5 저해제를 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며, 기대되는 유익성이 위험을 상회하는 경우에만 투여해야 한다(4. 이상반응 참조).

2) 타다라필은 출혈 이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에게 투여한 경험이 없다. 비록 타다라필이 건강한 자원자에서서는 출혈시간을 연장시키지 않는 것으로 나타났지만, 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중히 투여한다.

3) 타다라필과 알코올은 모두 경미한 혈관확장 작용이 있으므로 병용투여시 혈압강하 작용이 증강될 수 있다. 의사는 많은 양의 알코올과 타다라필의 병용투여시 심박수 증가, 혈압 감소, 어지럼증, 두통 등 기립성 증후 및 증상이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다.

4) 갑작스러운 청력 결퇴 또는 난청(이명과 현기증) 동반될 수 있음을 환자에게 경고해야 한다. 의사는 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 경고하고 즉시 의학적적인 주의를 기울여야 한다(4. 이상반응 참조).

5) 타다라필 5mg/1회 용법은 2년 6개월 이상의 임상사용 경험을 없다.

6) 양성 전립선 비대증 치료를 시작하기 전 고려해야 할 다른 비노기과적 상태: 양성 전립선 비대증에 대해 타다라필로 치료를 시작하기 전, 유사한 증상을 일으킬 수 있는 다른 비노기과적 상태에 대해 고려해야 한다. 추가적으로 전립선암과 양성 전립선 비대증이 함께 동반될 수 있다.

7) 운전 및 기계 사용능에 대한 영향

타다라필이 운전 및/또는 기계 사용능에 미치는 영향은 전혀 없거나 무시해도 좋을 것으로 예상된다. 이러한 잠재적인 영향을 평가하기 위한 투회적인 연구는 수행되지 않았다. 임상시험 결과 위약과 타다라필 시험군에서 어지럼증(zinness)의 발현 빈도가 유사하지만, 환자는 운전이나 기계 조작 전에 본인이 타다라필에 어떻게 반응하는지 인식하고 있어야 한다.

6. 상호작용

1. 타다라필 I

1) In vitro 약력 대사 연구에서 두타스테리드는 사람의 CYP3A4에 의해 대사되었으며 CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자에게 두타스테리드의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제를 만성적으로 복용하는 환자에게 두타스테리드를 투여할 때는 주의하여야 한다.

2) 두타스테리드는 사람의 항응고상태 혈청 농도보다 25배 더 높은 1000ng/mL 농도에서 사람의 주요 CYP450 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2B6, CYP2D6)의 기질에 대한 in vitro 대사를 억제하지 않았다. 또한 두타스테리드는 개와 랫드에서 in vivo 시험에서 CYP P450 동종효소인 CYP1A2, CYP2B, CYP3A를 유도하지 않았다.

3) 칼슘 채널 길항제 : 2상 임상시험 자료의 약력학적(PK) 분석 결과 CYP3A4 억제제인 베라파릴(-37%, n = 6)과 딜티아젠프(-44%, n = 5)을 병용투여 했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소가 확인되었다. 반대로 CYP3A4 억제제가 아닌 칼슘 채널 길항제인 알로디핀(+7%, n = 4)과 두타스테리드를 병용투여했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았다. CYP3A4 억제제에, 베라파릴과 딜티아젠프와 병용투여할 때 두타스테리드의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 두타스테리드의 낮은 안전역(건강양용량의 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 두타스테리드를 탐스로신 또는 테라조신과 2주 동안 병용투여했을 때 이들 α-아드레날린 차단제의 항응고력 약동학 또는 약력학적 영향을 주지 않았다. 병용투여시의 5α-디하이드로테스토스테론(DHT) 농도의 변화율은 두타스테리드 단독투여시와 비슷하였다. 임상시험에서 두타스테리드와 탐스로신을 투여한 24주간 병용투여한 후, 12주간 두타스테리드와 탐스로신을 병용투여하거나 두타스테리드를 단독투여했다. 12주간의 투여기간 후에 두타스테리드 단독투여군과 비교하여 병용투여군에서 과도한 중증 이상반응이 나타나거나 이상반응으로 인한 시험약 중단은 없었다.

5) In vitro 시험에서 두타스테리드가 혈장 단백백 결합 부위에서 파라핀, 디아제팜, 아세노쿠마르, 펜프로쿠몬 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모두와 복합물이 두타스테리드를 대체하지는 않았다.

6) 와파린 : 23명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day를 3주 동안 와파린과 병용투여했을 때 S- 또는 R-와파린 이형체의 항응고력 약동학을 변화시키지 않았고 prothrombin time에 대한 와파린의 효과도 변화시키지 않았다.

7) 디쿠신 : 20명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day를 3주 동안 디쿠신과 병용투여했을 때 디쿠신의 항응고력 약동학을 변화시키지 않았다.

8) 클레스타티린 : 12명의 정상 지원자에게 두타스테리드 5mg 한회투여 한 시간 후에 클레스타티린 12g을 투여했을 때 두타스테리드의 상대적인 생체이용률에 영향을 주지 않았다.

9) 기타 병용요법 : 특별히 다른 약물들과 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 두타스테리드를 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하고 있었다. 임상시험에서 두타스테리드를 하고자할때, 인지오넨진 전한 호소(ACE) 억제제, β-아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 이뇨제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), phosphodiesterase Type V 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여했을 때 두타스테리드와의 병용투여에 기인한 임상적으로 유익성 있는 부정적인 상호작용은 없었다.

1 타다라필 I

1) 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용

◦타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사된다. CYP3A4의 선택적인 저해제인 케토코나졸(1일 200mg)은 타다라필 단독투여시의 AUC, Cmax 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 2배, Cmax를 15% 증가시켰고, 케토코나졸(1일 400 mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 4배, Cmax를 22% 증가시켰다.

◦CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6을 저해하는 protease inhibitor인 ritonavir(1일 2회 200mg 투여)는 Cmax의 변화 없이 타다라필(20mg)의 AUC를 2배 증가시켰다.

◦특이적인 상호작용이 연구되지는 않았지만, saquinavir 등의 다른 protease inhibitors, 그리고 erythromycin, clarithromycin, itraconazole 및 grapefruit juice와 같은 다른 CYP3A4 inhibitors는 타다라필의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로 주의하여 병용투여 하여야 한다. 그 결과로서 단독에 열거한 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있다.

◦CYP3A4 유도물질인 리판피신(rifampicin),은 타다라필 4회투여(10mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 AUC를 88% 감소시켰다. 이는 타다라필의 효능을 감소시킬 수 있지만, 그 감소 정도는 알려지지 않았다. 페노바르비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin) 및 카르바마제핀(carbamazepine)과 같이 다른 CYP3A4 유도물질들과의 병용투여 역시 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음을 예상할 수 있다.

◦타다라필의 분포(disposition)에서 수송자(transporters)의 역할(예를 들면 p-glycoprotein)은 알려지지 않았다. 따라서, 수송자(transporters)의 차이에 의한 약물상차 작용 가능성이 있다.

◦타다라필과 제산제 (수산화나트륨/수산화알루미늄)의 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)에는 변화 없이 흡수율이 명백히 감소되었다.

2) 다른 약물들에 대한 타다라필의 작용

◦임상시험에서, 타다라필(5mg, 10mg과 20mg)은 질산염(nitrates)의 혈압저하 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정지될 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 타다라필의 투여가 금기이다(1. 3상 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 임상시험 결과에 따르면, 150mg의 환자가 타다라필을 매일 20mg씩 7일 동안 투여하고 0.4mg nitroglycerin 살해제를 다양한 시간대에 투여하였을 때, 이러한 상호작용은 24시간 이상 지속되었고 타다라필을 마지막으로 투여한 후 48시간이 지났을 때 더 이상 나타나지 않았다. 따라서, 타다라필을 투여(타다라필 2.5mg/20mg)한 환자가 최소한 48시간이 지난후에 재하여 질산염의 투여가 의학적으로 반드시 필요한 경우에는 타다라필을 마지막으로 투여한 후 최소한 48시간이 지난 후에야 질산염의 투여를 고려할 수 있다. 또한 심혈관계 질산염을 투여할 때는 적절한 혈액 역학적 모니터링(hemodynamic monitoring)과 함께 의사의 세심한 감독이 수반되어야 한다.

◦타다라필은 CYP450 isoforms에 의하여 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 임상적으로 유의하게 저해하거나 유도할 것으로 예상되지 않는다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 및 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isoforms을 저해하거나 유도하지는 않는 것이 확인되었다.

◦타다라필(10mg, 20mg)은 S-와파린 또는 R-와파린(CYP2C9 기질)에 대한 노출(AUC)에 있어서 임상적으로 유의한 작용을 나타내지 않았으며, 타다라필은 와파린(warfarin)에 의해 유도된 프로트롬빈 시간(prothrombin time)의 변화에도 영향을 미치지 않았다. 병용투여 되어야 한다. 그 결과로서 4회에 열거한 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있다.

◦타다라필(10mg, 20mg)은 아세틸살리실산(acetylsalicylic acid)에 의한 출혈시간을 증가시키지 않았다.

◦임상약리 시험에서 타다라필이 항고혈압제의 혈압저하 작용을 증가시킬 가능성을 조사하였다. 칼슘통로차단제(amlodipine), 인지오넨진 전환효소(ACE) 저해제(enalapril), 베타-아드레날린성 수용체 차단제(metoprolol), 치아지티노이드(bendrofluzide), 인지오넨진 11 수용체 차단제(다양한 형태 및 용형, 단독 또는 치아지티노이드(thiazides), 칼슘통로차단제, 베타-차단제, 및/또는 일파-차단제와의 병용)를 포함하여, 주요 항고혈압제군이 연구되었다. 타다라필(20mg 용량)이 적용된 인지오넨진 11수용체 차단제 및 amlodipine에 대한 연구들을 제외한 10mg)은 이 계열의 어떠한 약물과도 임상적으로 유의한 상호작용이 없었다.

◦다른 임상약리 시험에서 타다라필 20mg을 항고혈압 치료제 4종류투여와 함께 병용투여하여 연구하였다. 여러 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 관련하여, 혈압조절이 잘되지 않는 환자에서는 그 감소가 더 적다(비록 이러한 혈압감소가 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련 있지는 않았다). 혈압조절이 잘되고 있는 환자에서는 혈압감소가 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것과 비슷하였다.

◦항고혈압 약제(antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20mg이 혈압 감소를 일으킬 수 있으며, 이것은(알파차단제 제의, 이뇨 참조) 일반적으로 중요치 않으며 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단된다. 제 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제를 타다라필과 병용한 환자에서 항고혈압 약제 없이 타다라필을 복용한 환자군 간에 이상반응에는 차이가 없었다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용하는 경우 혈압의 감소 기능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 하여야 한다.

◦알파(1)-adrenergic receptor blocker인 독사조신(1일 4mg 또는 8mg)과 타다라필(5mg 1일 1회 용법 또는 20mg 한회투여)을 병용한 환자에서 독사조신의 혈압저하 효과가 유의한 정도로 증가하였다. 이 효과는 투여 후 12시간까지 여전히 나타났으며 기절을 포함한 증상이 나타날 수 있다. 따라서, 타다라필과 독사조신과의 병용은 권장되지 않는다.

◦한정된 인원의 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 연구에서, 타다라필(10mg, 20mg)과 알부조신(albuzosin) 혹은 선택적인 알파(1A)-adrenergic receptor 차단제인 탐스로신(tamsulosin)의 병용투여시 임상적으로 유의한 혈압변화가 보고되지 않았다. 그러나, 알파 차단제로 치료받고 있는 환자 및 고혈경자의 경우는 타다라필 사용시에 주의를 기울여야 한다. 치료는 최소용량으로 시작해서 점진적으로 조절되어야 한다.

◦알코올을 병용(평균 최대 혈중 농도 0.08%)이 타다라필(10mg 또는 20mg)의 병용투여에 의해 영향받지 않았다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 3시간경에 타다라필 농도의 변화가 나타나지 않았다. 알코올은 그 흡수 효과를 최대화하기 위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올 투여 후 2시간까지 음식과 술(알코올)으로 투여되었다. 타다라필(10mg)과 알코올을 함께 투여하는 경우 타다라필은 고용량의 알코올(0.7g/kg 또는 80kg 남성에서 40% 알코올[보드카] 약 180ml)에 의하여 유도되는 평균 혈압감소를 증가시키지 않았지만, 일부 환자에서는 위생적 안전기준과 정지혈압이 관찰되었다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압은 관찰되지 않았고 한 기간은 알코올 단독으로 투여하였을 때와 유사한 빈도로 나타났다. 인식기능에 대한 알코올의 작용은 타다라필(10mg)에 의하여 증가되지 않았다.

◦ 타다라필은 ethinylestradiol의 경우 생체이용률(bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났다. 임상적인 중요성은 불확실하지만 terbutaline의 경우투여시 유사한 정도에 도달할 수 있다.

◦임상 약리학 연구에서 타다라필 10mg을 테오필린(theophylline(a non-selective phosphodiesterase inhibitor))과 함께 투여했을 때 약동학적 상호작용이 없었다. 이러한 약력학적 작용은 약간의 심박수(3.5 bpm) 증가였다. 동 연구에서 이 작용은 중요하지 않고 임상적인 유의성도 없었지만, 이러한 약물들은 병용투여시에는 이러한 작용을 고려하여야 한다.

◦항당뇨병 약제들과의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았다.

7.임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 여성에게 금기이다.

비임상시험 결과가 두타스테리드에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로테스토스테론(DHT)의 순한 농도의 역로에 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다. 타다라필 1,000mg/kg/일까지 투여한 랫드나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배자독성(embryotoxicity) 또는 태이독성(fetotoxicity)의 증가가 없었다.

2) 이 약은 수유부에 금기이다.

두타스테리드가 사람의 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지지 않았다. 랫드를 대상으로 한 동물시험에서 타다라필 및/또는 그 대사체는 태반을 통과하였고 혈중 검출농도에 비해 약 2.4배 높은 농도로 유즙으로 분비되었다. 임신 여성에서 타다라필 사용에 대하여 연구된 바는 없다.

8.소아에 대한 투여: 이 약은 18세 미만의 소아에게 사용할 수 없다. 18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립된 바 없다.

9.고령자에 대한 투여

1. 두타스테리드 I

임상 전립선 비대증에 대한 제 1기 임상시험에서 두타스테리드를 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 임상시험에서도 고령자와 젊은 환자 간에 병용 상 차이가 보고되지 않았다.

10.임상검사에서 유의한 영향

1. 두타스테리드 I

1) PSA에 미치는 영향: 두타스테리드를 투여한 환자에서 전립선 부피가 감소하므로 PSA값도 일반적으로 감소한다.

피험자의 약 1/2에서 투여 1개월 이내에 PSA값이 20% 감소하였다. 투여 6개월 후에는 PSA값이 투여 전 수치의 약 50% 정도인 새로운 초기값으로 안정화되었다. 두타스테리드를 최대 2년 동안 투여한 피험자에서의 결과를 통해서 PSA값의 50%까지 감소가 지속되었다. 따라서 두타스테리드 투여 후 3 ~ 6개월에는 PSA 초기값을 다시 설정해야 한다.

2) 호르몬 수치: 건강한 지원자에서, 위약(n = 23)을 투여했을 때와 비교하여 두타스테리드 0.5mg/day (n = 26)를 52주간 투여하였을 때 globulin 결합 성호르몬, estradiol, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬, thyroxine(free T4), dehydroepiandrosterone)의 수치가 임상적으로 유의성 있게 변하지 않았다. 8주째 총 testosterone(97.1ng/dL, p<0.003)과 52주째 갑상선 자극 호르몬(TSH) (0.4mIU/mL, p<0.05) 수치가 위약과 비교하여 통계적으로 유의성 있게 증가하였다. 두타스테리드 투여군 내에서 초기값으로부터 변화율의 중앙값은 testosterone의 경우 8주째 17.9%, TSH의 경우 52주째 12.4%였다. 검사 시마다 자료가 유용했던 피험자에서의 testosterone과 TSH의 평균값이 투여 중단 후 24 주간의 추적기간에 초기값 수준으로 회복되었다. 양성 전립선 비대증 환자에게 두타스테리드를 투여한 대규모의 3상 임상시험에서, 황체 형성 호르몬 증가율의 중앙값이 6개월째에는 12%, 12, 24개월째에는 19%였다.

11.과량투여시의 처치

1. 두타스테리드 I

지원자 시험에서, 두타스테리드를 최대 40mg/day(상용량의 80배)까지 안전성에 대한 특별한 염려 없이 7일간 1일 1회 투여하였다. 임상시험에서는 피험자 60명에게 두타스테리드를 1일 5mg씩(차용용량의 10배) 6개월간 투여하였으며, 0.5mg을 투여했을 때와 비교하여 추가적으로 나타난 이상반응은 없었다. 두타스테리드에 대한 특별한 해독제는 없으므로, 과량투여에 의한 증상이 의심될 때에는 두타스테리드의 반감기가 긴 것을 고려하여 적절한 보조요법을 실시하여야 한다.

1. 타다라필 I

1) 건강한 피험자들에게 최고 500mg까지의 용량을 1회 투여한 적이 없고, 환자들에게 최고 100mg/가지의 1일 투여량을 여러 번 투여한 적이 없다. 임상시험은 저용량에서 발견된 것과 유사하였다.

2) 과량투여의 경우에는 필요시 표준 보조요법(standard supportive measures)을 실시한다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.

12.보안 및 최급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사용인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래 포장 상태로 보관한다.

13.전문의를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 5α-환원효소 억제제(5-AR)인 두타스테리드와 PDE5 저해제인 타다라필 두 가지 약물의 복합체로, 양성 전립선 비대증(BPH) 환자의 증상을 개선시키는 상보적 작용기전을 가진다. 두타스테리드는 테스토스테라미 5α-디하이드로테스토스테론(DHT)으로 전환되는 것을 담당하는 제1형 및 제2형의 5α-환원효소 동종효소를 둘 다 억제한다. DHT는 전립선 조직 비대의 주요 원인이 되는 안드로스테이다. 타다라필은 cGMP-특이적인 phosphodiesterase type 5 (PDE5)에 대하여 선택적, 가역적 억제제이다.

2) 약력학적 정보

◦**두타스테리드** : 두타스테리드는 DHT 수치를 낮추고, 전립선 부피를 감소시키며, 하부요로 증상과 요류를 개선하며, AUR 및 BPH 관련 수술의 위험성을 감소시킨다.

◦**타다라필** : 타다라필은 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)-특이적인 PDE5에 대하여 선택적, 가역적 저해제이다. 성적 자극(sexual stimulation)이 국소적으로 질소산화물(nitric oxide)의 방출을 일으킬 때, 타다라필에 의한 PDE5의 억제가 해면체(corpus cavernosum)에서 cGMP의 수치를 증가시킨다. 이것은 평활근 이완(smooth muscle relaxation)과 음경 조직으로의 혈액 유입을 가져옴으로써 발기(erection)를 일으킨다. 타다라필은 성적 자극이 없는 경우에는 효력이 없다. 음경 해면체와 폐동맥에서의 cGMP농도에 대한 PDE5 저해효과가 전립선, 방광 및 이들에게 급급되는 혈관의 혈관근에서도 급급되다. 양성 전립선 비대증의 증상을 완화하는 작용기전은 밝혀지지 않았다.

In vitro 시험 결과, 타다라필은 PDE5의 선택적인 저해제이다. PDE5는 해면체 평활근, 전립선 및 방광 및 맥관 및 내장 평활근(vascular and visceral smooth muscle), 골격근, 혈소판, 신장, 폐 및 소뇌(cerebellum)에서 발견되는 효소이다. 타다라필의 효과는 다른 phosphodiesterases보다 PDE5에 대하여 더 큰 효능이 있다. 타다라필은 심장, 뇌, 혈관, 간과 다른 기관에서 발견되는 효소인 PDE1, PDE2, PDE4 보다 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다. PDE3가 심 수축성(cardiac contractility)에 관여하는 효소이므로, PDE3보다 PDE5에 대한 이러한 선택성은 중요하다. 또한 타다라필은, 망막(retina)에서 발견되는 효소이자 phototransduction을 담당하는 PDE6보다 PDE5에 대하여 약 700배 더 효능이 있다. 타다라필은 또한 PDE7 ~ PDE10보다 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다.

건강한 피험자집단에 이 약을 투여했을 때, 양위약(supine) 심장수축기(systolic) 및 이완기(diastolic) 혈압(각각 16/0.8 mmHg의 평균 최대 감소), 서있을 때 심장수축기 및 이완기혈압(각각 0.2/4.6 mmHg의 평균 최대 감소)의 측면에서 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었으며 심박수에 있어서도 유의한 차이가 없었다.

시각에 대한 타다라필의 작용을 평가하기 위한 연구에서, Farnsworth-Munsell 100-hue test를 사용했을 때, 색 시각(청색/녹색)의 장애가 검출되지 않았다. 이러한 결과는 PDE5와 비교할 때 PDE6에 대한 타다라필의 낮은 친화력과 일치한다. 모든 임상 시험에 걸쳐, color vision의 변화에 대한 보고는 드물었다(<0.1 %). 타다라필의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 본 약물 10mg을 6개월간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월 간 매일 복용한 남성들에서 3 가지 임상연구군이 실시되었다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 당당성은 없어 보이는 정자 수와와 농도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포자호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았었다[1경고 참조].

2) 약동학적 정보

(1) 두타스테리드/타다라필 복합체

이 약의 각각의 단일성의 병용투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 비교평가하기 위해 건강한 남성을 대상으로 무작위 배정, 이중, 각각의, 2시간, 2순서차, 271, 고차시험에서 수행하였다. 약동학 평가 대상자는 40명으로 두타스테리드(Outasteride) 및 타다라필(Tadalafil)의 AUClast, Cmax등 두 기하 평균간의 90% 신뢰구간(1)의약품 동등성 평가 기준인 80.00~125.00%에 포함되여 이 약과 대조와 두타스테리드 0.5mg과 타다라필 5mg의 병용투여가 생물학적으로 동등한 것으로 확인되었다.

(2) 타다라필

◦흡수: 타다라필은 경구투여 후 신속히 흡수되며 관찰된 평균 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 중간값으로 2시간에 도달하였다. 경구투여 후 타다라필의 절대 생체이용률은 결정되지 않았다. 타다라필의 흡수율과 흡수 정도는 식사에 의해 영향받지 않으므로 타다라필은 식사와 함께 또는 식사를 하지 않고 복용할 수 있다. 복용 시간(이름 대 저녁)은 흡수율과 흡수정도에 대하여 임상적으로 연관성 있는 작용이 없다.

◦분포: 평균 분포용적이 약 63 L이며, 이는 타다라필이 조직에 분포됨을 나타낸다. 치료 농도에서 혈장에 있는 타다라필의 94% 가 단백결합에 결합한다. 단백결 결합은 신기능 장애에 의하여 영향 받지 않는다. 투여 용량의 0.0005% 미만이 건강한 피험자의 정액(semen)에서 발견되었다.

◦생체전환(Biotransformation): 타다라필은 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 isoform에 의하여 주로 대사된다. 주요 순환 대사산물은 메틸catechol 글루쿠로노이드(methylcatechol glucuronide)이다. 이 대사산물은 PDE5에 대하여 타다라필보다 최소 13,000배 더 적은 효능이 있다. 따라서, 관찰한 대사산물은 농도에서 임상적으로 활성이 있다고 예상되지 않는다.

◦배설: 건강한 피험자들에서 타다라필의 평균 경구 청소율(clearance)은 2.5L/시간이고 평균 반감기는 17.5 시간이다. 타다라필은 불활성화 대사산물로 유리하게 배설되며, 주로 대변(투여량의 약 61 %)과 뇨에서는 더 소량(투여량의 약 36%)이 배설된다.

◦ 선형성/비-선형성(linearity/non-linearity): 건강한 피험자들에서 타다라필의 약동학은 시간과 투여량에 대하여 선형적이었다(2.1). 2.5-20mg의 투여량 범위에서, 노출(exposure ; AUC)이 투여량과 비례하여 증가한다. 1일 1회 투여한 경우 5일 이내에 steady-state plasma concentrations에 도달한다.

<특수 집단>

◦고령자: 건강한 고령 피험자들(65세 이상