

# 듀타나® 정

두타스테리드, 타다라필

0.5/5mg

전문의약품

ccm  
소비자중심  
정장관리위원회

[제품명] 듀타나정0.5/5밀리그램(두타스테리드, 타다라필)

[원료약품 및 용량] 이 약 1정(700.0mg) 중

· 유효성분 : 두타스테리드(발규) · 0.5mg, 타다라필(EP) · 5.0mg

· 첨가제 : 디메틸판크리콜모노에틸에테르, 라우릴황산나트륨, 만니톨, 모노엔디글리세리드, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 유당수화물, 저지화하이드록시프로필셀룰로오스, 클로리스티안화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴록사머188, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상] 흰색의 장형원 정제

[효능·효과] 중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료

[용법·용량]

성인: 이 약의 권장용량은 1회 1정(두타스테리드 0.5mg 및 타다라필 5mg)이며, 경구투여합니다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있고, 매일 거의 같은 시간에 정제를 통째로 삼켜서 복용합니다.

◦특수 집단

· 고령 남성에서의 사용

· 고령 환자에서 용량 조절을 필요로 하지 않습니다.

· 신기능 장애가 있는 남성에서의 사용

경증의 신장애가 있는 환자에서 용량 조절을 필요로 하지 않습니다. 심한 신장애 환자에게는 이 약 권장되지 않습니다.

· 간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용

간장애 환자에서 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않습니다.

· 소아 및 청소년에서의 사용

18세 미만의 소아에게 사용해서는 안 됩니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

두타스테리드는 피부를 통해서 흡수됩니다. 따라서 두타스테리드의 흡수 가능성과 남자 태아에게 미치는 태아 기형의 위험 가능성 때문에 임신했거나 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안 됩니다. 또, 여성은 이 약을 취급할 때마다 주의해야 하고 이 약과의 접촉을 피해야 합니다. 만약 이 약과 접촉한 경우에는 접촉 부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 합니다.

2. 소아

두타스테리드는 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 이 약과의 접촉을 피해야 합니다. 만약 이 약과 접촉한 경우에는 접촉 부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 합니다.

3) 이 약을 투여하고자 하는 경우, 양성 전립선 비대증에 대한 적절한 의료 평가와 함께 잠재적이고 근원적인 원인 증상 및 적절한 치료법을 확인하고 경고, 금기 및 상호투여할 등을 고려하여야 합니다.

4) 성형위로 수반되는 신장애에 대한 잠재적인 위험이 있기 때문에, 타다라필로 치료를 시작하기 전에, 의사는 환자의 신혈관 상태를 고려하여야 합니다. 성형외과를 시작한 후 심혈관계 질환과 관련된 증상을 경험한 환자는 더 이상의 성형외과를 삼가고, 이를 의사와게 알려야 합니다.

5) 타다라필 제형의 약물에 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증(6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었습니다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움(medical assistance)을 구하고도 환자에게 알려주어야 하며, 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경 조직의 손상 및 발기력의 영구성상을 초래할 수 있습니다.

6) 타다라필을 투여하기 전이나 투여하는 동안 및 투여한 후 모든 형태의 혈신역 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아말나이트레이트, 질산이소소르비드)를 복용하는 경우, 혈압강하 작용이 중강도로 과도하게 열일어 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자가 혈신역 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않았는지 충분히 확인하여야 하며, 이 약물 중독 중 및 투여 후 혈신역 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않도록 주의하십시오.

7) 심근경색, 급성 심정지, 불안정한 협심증(unstable angina pectoris), 심실 부정맥(ventricular arrhythmia), 뇌졸중 및 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attacks), 흉통, 심계항진, 빈맥을 포함한 중대한 심혈관적 유해사건(cardiovascular events)가 여러 형태의 임상연구 및/또는 시판 후 조사 중에 발생하였습니다. 또한 임상시험에서 고혈압과 저혈압(체류시)을 포함하여 일과성 타당성은 없어 보이는 정자 수자와 농도의 감소가 관찰되었습니다. 정자 운동성, 형태, 난포 자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았습니다(13, 전문가를 위한 정보. 1) 약리작용 참조).

8) 좌심실유출폐색(예: 대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥관 협부 협착증)이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 사용에 민감할 수 있습니다.

타다라필의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 타다라필 10mg을 6개월간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월간 매일 복용한 남성들에서 3가지 임상연구들이 실시되었습니다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료에 대한 잠재적인 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 수자와 농도의 감소가 관찰되었습니다. 정자 운동성, 형태, 난포 자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았습니다(13, 전문가를 위한 정보. 1) 약리작용 참조).

9) 좌심실유출폐색(예: 대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥관 협부 협착증)이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 사용에 민감할 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 여성

2) 18세 미만의 소아

3) 타다라필 두타스테리드(다른 5α-reductase 억제제를 포함합니다) 및 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

4) 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 타다라필의 투여가 금기입니다. 임상시험에서 타다라필(tadalafil)은 질산염(nitrate)의 저혈압 작용을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 타다라필은 혈관확장 성질을 가지므로, 일시적으로 혈압을 약간 감소시키며, 그 결과 질산염의 혈압하강 작용을 증가시킨다. 이는 질산소산화물(nitric oxide)/cGMP 경로에 대한 질산염과 타다라필의 복합 효과의 결과로 판단됩니다.

5) 타다라필은 성형외과 권장되지 않는 심장 질환(cardiac disease)이 있는 남성에게 사용해서는 안 됩니다. 의사는 이진부터 심혈관계 질환이 있는 환자에서 성 형외과로 인한 잠재적인 심형 위험(cardiac risk)을 고려하여야 합니다.

6) 심혈관계 질환이 있는 다음의 환자군은 임상시험에 포함되지 않았으므로 타다라필의 사용이 금기입니다.
· 최근 90일 이내에 심근경색(myocardial infarction)이 있었던 환자

· 불안정한 협심증(unstable angina) 또는 심근缺血(ischaemia) 중에 발생한 협심증(angina)이 있었던 환자

· 최근 6개월 동안 New York Heart Association Class 2 또는 그 이상의 심부전(heart failure)이 있었던 환자

· 조절되지 않는(uncontrolled) 부정맥(arrhythmias), 저혈압( 90/50mmHg), 또는 조절되지 않는 고혈압( 170/100mmHg) 환자

· 최근 6개월 이내에 뇌졸중(stroke)이 있었던 환자

7) 색소성 망막염을 포함하여 이미 알려진 유전적인 퇴행성 망막질환자는 임상시험에 포함되지 않았으므로 타다라필의 사용이 권장되지 않습니다.

8) 타다라필과 다른 발기부전 치료 요법의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았으므로 다른 발기부전 치료제와의 병용 투여는 권장되지 않습니다.

9) 이진과 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전방혈형성신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 소실된 환자에게는 타다라필을 투여하면 안 됩니다.

10) 타다라필을 포함한 PDE5 저해제와 GC 자극제(Guanlylate Cyclase Stimulator)(예: 리소수이)를 병용투여하는 경우, GC 자극제(Guanlylate Cyclase Stimulator)의 혈압강하효과를 증가시킬 수 있으므로, 두 약물의 병용투여는 금기입니다.

11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여하여 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 임신을 계획하고 있는 성인 남성(두타스테리드는 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여) 이러한 환자의 경우에는 5α-reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수 있고 요배를 주의감게 모니터링해야 합니다.

3) 간장애 환자

두타스테리드의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없습니다. 두타스테리드는 광범위하게 대사되고 반감기가 약 3~5시간으로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 두타스테리드를 주의하여 투여해야 합니다.

중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 타다라필의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 하며, 경증 내지 중증간의 간기능 장애 환자에서 타다라필의 용량을 10mg을 초과해서는 안 됩니다. 간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1회 1회 투여 용량에 대한 이용 가능한 자료 있으므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 합니다.

4) 신장애 환자

중간기 타다라필 노출(AUC)과 제한적인 임상자료, 투석에 의한 클리어런스 능력 부족으로 타다라필 1회 1회 용법을 사용한 신장애를 가진 환자에게는 권장되지 않습니다.

양성 전립선 비대증 환자에 한하여 중등도의 신기능 장애가 있는 환자에서 타다라필의 임상자료는 제한적이므로 신중하게 투여하여야 합니다.

5) 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여

두타스테리드가 광범위하게 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여 약물상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았습니다. 약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예, 리토나비르)를 만성적으로 투여하는 환자에게는 이 약을 투여할 때는 주의하여야 합니다.

강력한 CYP3A4 저해제(ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin)를 복용하는 환자에게 타다라필을 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)의 증가가 관찰되었으며 주의하여야 합니다. 타다라필과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여할 경우에는 타다라필의 투여용량을 최고 10mg을 초과하지 않도록 하며, 이 약 투여 후 72시간 내에 재투여하여야 안 됩니다.

6) 알파 차단제 및 항고혈압제를 투여하는 환자: 의사는 타다라필과 알파 차단제 및 항고혈압 약물의 혈압강하 효과를 평가할 수 있는 가능성에 대해 환자와 논의해야 합니다. PDE5 저해제가 알파 차단제와 병용되는 경우 주의가 요구됩니다. 타다라필을 포함한 PDE5 저해제, 그리고 알파아드레날린성 차단제는 모두 혈압강하 효과가 있는 혈관 확장제입니다. 혈관 확장제가 병용되는 경우, 혈압에 대한 상가 효과가 예상됩니다. 일부 환자에서, 이들 두 약물 계열의 병용은 혈압을 유의하게 강하시켜 증상적 저혈압(예를 들어, 기립)으로 이어질 수 있으므로 다음을 고려해야 합니다.

· 양성 전립선 비대증 치료에 대하여 알파 차단제와 타다라필의 병용투여에 관한 유효성은 적절히 연구되지 않았으며, 혈압강하를 유발하는 복합 사용의 잠재적 혈관확장 효과로 인해, 양성 전립선 비대증 치료에 있어 타다라필과 알파 차단제의 병용은 권장되지 않습니다.

· 양성 전립선 비대증에 대한 알파 차단제 요법을 받는 환자는 양성 전립선 비대증 치료를 위하여 1회 1회 용법의 타다라필을 시작하기 전에 알파 차단제 사용을 중단해야 합니다.

7) 타다라필에 대해 비신경보전 근전전선적절출술(radical non-nerve-sparing prostatectomy)을 받은 환자에서 치료에 여부는 알려지지 않았습니다.

8) 음경이 해부학적으로 기형인 환자(각형성 elongation), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 Peyronies disease) 또는 음경직장증의 소인이 있 을 경우를 가진 환자(결상적혈구빈혈(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 타다라필을 포함한 발기부전치료제를 신중히 투여하여야 합니다.

4. 이상반응

1) 두타스테리드/타다라필 복합제

다음의 이상반응이 무작위 배정된 양성 전립선 비대증 환자를 대상으로 수행한 이중맹검, 이중위약 3군(시험군, 두타스테리드 단독 대조군, 타다라필 투여 대조군) 병행 임상시험에서 관찰되었습니다. 타다라필과 연관관계에 상관없이 발생한 이상반응 중 흔한것(1% 이상) 관찰된 이상반응을 기관계에 따라 분류하여 기재하였다(표 1).

임상시험 이중 대조군 환자에는 이상반응은 COVID-19, 두통, 소화불량 증상 순이었습니다. (표 1) 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

|                | 이 약<br>(N=219)<br>N(%) | 두타스테리드0.5mg<br>(N=217)<br>N(%) | 타다라필5mg<br>(N=219)<br>N(%) |
|----------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 기관계 및 이상반응     |                        |                                |                            |
| 감염 및 기생충 감염    |                        |                                |                            |
| COVID-19       | 12(5.48)               | 5(2.30)                        | 7(3.20)                    |
| 각종 신장계 장애      |                        |                                |                            |
| 두통             | 8(3.65)                | 3(1.38)                        | 6(2.74)                    |
| 어지러움           | 4(1.83)                | 3(1.38)                        | 2(0.91)                    |
| 근골격 및 결합 조직 장애 |                        |                                |                            |
| 근육통            | 4(1.83)                | 1(0.46)                        | 2(0.91)                    |
| 관절통            | 3(1.37)                | 2(0.92)                        | 0                          |
| 각종 위장관 장애      |                        |                                |                            |
| 소화불량           | 5(2.28)                | 0                              | 5(2.28)                    |
| 각종 심장 장애       |                        |                                |                            |
| 두근거림           | 2(0.91)                | 1(0.46)                        | 4(1.83)                    |
| 대사 및 영양 장애     |                        |                                |                            |
| 고지혈증           | 4(1.83)                | 1(0.46)                        | 1(0.46)                    |
| 피부 및 피하 조직 장애  |                        |                                |                            |
| 소양증            | 0                      | 1(0.46)                        | 3(1.37)                    |

이 약에서 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관계 별로 분류하면 다음과 같습니다.

· 감염 및 기생충 감염: 간 농양, 급성 부비염, 기관지염, 농가진, 대상 포진, 무좀, 비인두염, 치주염

· 각종 신장계 장애: 만성 염증성 신부전(신장 만성 병증, 감각 저하, 다발성 신증, 신장 기능 장애, 혈관 미비, 지각 이상)

· 근골격 및 결합 조직 장애: 등허리 통증, 경부 통증, 골관절염, 근육 쇠약, 관절 병증, 발바닥 근막염, 사지 통증, 척추 내 추간판 장애

· 각종 위장관 장애: 위 식도 역류 질환, 경장염, 서혜부 탈장, 과민성 장 증후군, 복부 팽창, 상복부 통증, 연하 곤란, 오심, 위염, 장 결핵

· 호흡기, 흉곽 및 조직 장애: 발성 장애, 코 막힘, 호흡 곤란

· 각종 혈관 장애: 정맥류 정맥, 고혈압, 홍조, 혈관 수축

· 각종 신 장애: 백내장, 눈 건조, 당성상 망막 병증, 망막 결절체, 별 모양 유리체증, 수정체후낭 혼탁, 안염명

· 대사 및 영양 장애: 통풍

· 전신 장애에 투여 후부 병태: 중부 불편감, 사지, 흉통

· 피부 및 피하 조직 장애: 두드러기, 발진, 탈모

· 신장 및 요로 장애: 방광 통증, 질적 요실금, 절박뇨

· 성관계 및 유방 장애: 남성의 여성형 유방, 유방 통증, 유방 통증, 전립선 나종

· 임상 검사: 헤모글로빈 감소, 혈액 중성 지방 증가

· 양성, 악성 및 상해 불명의 신장질환(나종 및 종양 포함): 재발성 간염, 비부비통 유두종, 결장 직장 선종

· 간담도 장애: 담낭염, 간염, 간 기능 장애, 담낭 장애

· 손상, 중독 및 시술 합병증: 인공 삽입물 주위 골절, 눈 타박상, 안검 손상

· 귀 및 미로 장애: 귀 통증

· 각종 정신 장애: 우울증, 제형 연구성 장애, 혼란형 불만 및 우울 장애

· 외과적 및 내과적 시술: 백내장 수술

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있습니다. 추가적인 이상반응 정보는 두타스테리드 및 타다라필 단일제 허가사항을 참조하십시오.

○ 두타스테리드

1) 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도로 발생하며, 일반적으로 두타스테리드 투여기간 모두에서 투여하는 동안에 회복되었습니다. 두 투여군에서 시험약을 중단하게 한 가장 빈번한 이상반응은 생식기능과 관련 되었습니다.

2) 임상시험에서 나타난 이상반응

양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여나 나타난 이상반응

는 5.0의 위약대조 증상 임상시험에서 4,300명 이상의 양성전립선 비대증 남성 피험자를 위약 또는 두타스테리드 0.5mg을 투여하도록 임의배정하였습니다. 2,167명에게 이 약을 투여하였는데 이중 1,772명(1년지, 1,510명(2년간 지) 이 약을 투여하였었습니다. 피험자의 연령은 47~94세(평균 66세)였고, 백인(90%를 넘었습니

다, 2년에 걸친 투약 기간 동안, 376명(지 시험군과 2년간 지)이 이상반응으로 인하여 탈락하였으나, 대부분이 생식기능과 관련 있었습니다. 시험약과 위약의 기능성이 있는 이상반응으로 연구자가 판단하여 시험약을 중단한 경우는 두타스테리드 투여 피험자의 4%, 위약 투여 피험자의 3%에 불과하였습니다. 아래와 같이 연구자가 두타스테리드와 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(13%이상의 빈도로 발생한 이상반응)의 빈도(지 3군 위약대조 임상시험에서 두타스테리드 투여자에 위약과 비교하여 더 자주 보고되었습니다. 1%이상의 빈도로 발생한 두타스테리드와 관련 있는 이상반응들

| 이상반응    | 위약<br>(n=2158) | 두타스테리드<br>(n=2167) | 위약<br>(n=1736) | 두타스테리드<br>(n=1744) |
|---------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
| 발기부전*   | 2%             | 6%                 | 1%             | 2%                 |
| 성욕 감소*  | 3%             | 4%                 | <1%            | <1%                |
| 사정 장애*  | <1%            | <1%                | <1%            | <1%                |
| 여성형 유방* | <1%            | 1%                 | <1%            | 1%                 |

\* 이러한 성기는 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 이러한 성기는 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 없습니다(단독 투여 및 탈스조신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있습니다. 이에 대한 두타스테리드의 역할은 알려지지 않았습니다.

1)유방 양통과 유방 비대 포함

2년 동안의 공개연장시험에서 이상반응 프로파일의 변화는 없었습니다.

3) 장기 투여

① 성관계 및 유방 장애: 두타스테리드에 대한 3건의 주요 위약 대조 양성 전립선 비대증 임상시험에서, 각각 4년 기간 동안, 두어 기간의 증가에 따른 약물 관련 성기능 이상반응(발기부전, 성욕감소, 사정장애) 또는 유방 장애의 발생 증가에 대한 증거는 없었습니다. 이들 3건의 임상시험 중에서, 두타스테리드 투여군에서 1년, 위약 투여군에서 1년의 유행률이 발생하였습니다. 4년간의 CombAT 임상시험 및 4년간의 REDUCE 임상시험에서는 이들 군에서도 유행률이 보고되지 않았습니다. 두타스테리드의 장기 투여와 남성 생식발생 관련은 현재까지 알려지지 않았습니다.

② 고등급 전립선암: REDUCE 임상시험은 혈청 PSA 수치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL이면서 이전 6개월 이내에 전립선 생체조직검사서서 음성이었던 50~75세의 남성 8,231명이 등록된 무작위 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었습니다. 피험자들은 무작위배정으로 위약(N=4,126) 또는 두타스테리드 0.5mg(N=4,105)을 1회 1회 최대 4년간 투여받았습니다. 평균 연령은 63세였고, 91%가 코카시아인이었습니다. 피험자들은 프로토콜에 명시된 대로 치료 2년째 및 4년째에 예정된 전립선 생체조직검사를 받거나, 임상사의 판단에 따라 예정되지 않은 시험에서 원인 규명을 위한 생체조직검사를 받았습니

다. 위약을 투여 받은 남성(0.5%)에 비해 두타스테리드를 투여 받은 남성(1.0%)에서 Gleason 등급 8~10의 전립선암 발생빈도가 더 높았습니다. 다른 5α-reductase 억제제(피나스테리드 5mg, 프로스카)에 대한 7년간의 위약 대조 임상시험에서, Gleason 등급 8~10 의 전립선암에 대하여 유사한 결과가 관찰되었습니다 (피나스테리드 1.8% vs. 위약 1.1%). 두타스테리드를 투여 받은 전립선암 환자에서 임상학적 유익성은 입증되지 않았습니다.

4) 시판 후 자료

이상반응은 기간 및 빈도별로 정리하였습니다. 빈도는 다음과 같습니다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 때때로(≥1/1,000~<1/100), 드물게(≥1/10,000~<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000). 이들 이상반응들은 구분이 알려지지 않은 집단으로부터 자발적으로 보고된 이상반응도 포함하고 있기 때문에 실제 빈도와 다를 수 있습니다.

두타스테리드 시판 후 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

① 면역기계: 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 재사용을 위하여 6년(2004.04.23~2010.04.22) 동안 양성 전립선 비대증 환자 3,870명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과

· 유해사건의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.8%(146명/3,870명, 198건)로 보고되었습니다. 이 중 약물과 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, 경지 불쾌, 두드러기, 열, 비출혈 각 0.03%(1명/3,870명, 1건)이 보고되었습니다. 중대한 유해사건 발현율은 인과관계와 상관없이 0.1%(5명/3,870명, 5건)로 혈전성뇌졸중, 폐렴, 폐색전증, 폐렴, 설사가 보고되었습니다. 예상하지 못한 유해사건 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5%(20명/3,870명, 28건)로 구강건조증 3건, 변비, 복통, 불면증, 설사 각 2건, 경련, 구안면이상운동, 두도, 대장염증, 경계발판, 무릎통, 비출혈, 상부정맥혈전증, 열, 오한, 위산도 역류, 지질, 통풍, 폐렴, 폐색전증, 폐렴, 혈전성뇌졸중 각 1건이 보고되었으며 이 중 약물과, 관련계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.16%(6명/3,870명, 7건)로 불면증 2건, 비출혈, 복통, 설사, 경지불만, 열 각 1건이 보고되었습니다.

2년 이상 두타스테리드를 투약한 장기사용자 76명을 대상으로 하위구분분석을 실시한 결과, 유해사건 발현율은 인과관계와 상관없이 7.89%(6명/76명, 10건)로 보고되었습니다. 이 중 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.3%(4명/76명, 5건)로 성욕감소 2건, 발기부전, 소화불량, 사정장애 각 1건이 보고되었습니다. 중대한 유해사건은 인과관계와 상관없이 폐색전증, 폐렴 각 1건이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사건은 인과관계와 상관없이 폐색전증, 구안면이상운동, 구강건조증, 폐렴 각 1건이 보고되었습니다.

② 두타스테리드에 대한 국내 재사용 유해사건과 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품들 대상으로 보고된 유해사건 보고자료와 재사용 종료시험에서 얻은 평가한 결과, 다른 모든 의약품들에서 보고된 유해사건에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사건 중 새로 확인된 것들은 다음과 같습니다. 다만, 이 결과와 해당성분과 다음의 유해사건간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

· 피부와 부속기관 장애: 여드름, 피부간성

· 시각장애: 시각이상

· 간 및 담도계 질환: 지방간

· 대사 및 영양 질환: 갈증

· 비뇨기계 질환: 소변이상, 혈뇨

· 생식기능 장애(남성): 정맥이상

· 신생물: 위양성

○ 타다라필에서 수집된 정보

1) 임상 시험 경험

양성 전립선 비대증과 양성전립선비대증 및 발기부전을 동반한 환자에 대한 1회 용법

12주 기간의, 3건의 위약 대조 제 3상 임상시험(이 중 2건은 양성전립선 비대증 환자, 나머지 1건은 양성전립선 비대증 및 발기부전을 동반한 환자)에서, 타다라필을 투여받은 환자의 평균 연령은 63세 (44~93세)였고 임상시험으로 인한 중단율은 3.6%(1명) 반면, 위약 투여 환자에서는 1.6%(1명)이었습니다. 적어도 타다라필을 투여받은 2명의 환자에 의해 보고된 치료종단을 유발한 이상반응으로는 두통, 상복부 통증, 근육통입니다. 다음의 이상반응이 보고되었습니다(표 2) 참조.

표2: 양성전립선 비대증에서 1회 1회 용법의 타다라필의 12주 치료 기간의, 3건의 위약 대조 임상 시험에서 1회 1회 용법의 5 mg 치료 환자의 ≥1%에 보고되고 위약 보다 높은 빈도로 나타난 약물치료 관련 이상반응 (2개의 양성 전립선 비대증 임상과 1개의 양성 전립선 비대증 및 발기부전에 대한 임상 시험)

- 환자의 눈(한쪽 또는 양쪽 눈)에 갑작스러운 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 타다라필을 포함한 phosphodiesterase type 5(PDE5) 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 합니다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 결여의 원인이 될 수 있는, 드물게 나타나는 일련된 비동맥전방혈형성시신경증(Normotensive anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시력 손실이나 드물게 PDE5 저해제의 사용과 연관된 합병증인 망막색소 침착증으로 나타날 수 있습니다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥전방혈형성시신경증의 연간 발생률은 50세 이상의 남성에서 100,000명당 2.5~11.8건입니다. 한 중대-고차 관을 연구에서 NAION 발현 적전예 (5 범강기 이내) PDE5 저해제 계열을 사용한 경우의 NAION 위험이 그보다 앞선 기간에 PDE5 저해제를 사용한 경우와 비교하여 평가되었습니다. 연구 결과 NAION 위험이 약 2배 증가하는 것으로 제시되었으며, 위험 추정치는 2.15 (95% CI 1.06, 4.34)였습니다. 유사한 시점에서 서로 일관된 결과가 보고되었으며, 위험 추정치가 2.27 (95% CI 0.99, 5.20)이었습니다. 이들 시험에서는 "일지된" 시신경 유두의 존재와 같은 NAION의 기타 위험 요인이 NAION 발생에 기여했을 수 있습니다. 시판 후의 드문 보고 또는 관찰 연구에서 PDE5 저해제 사용과 NAION의 관련성이 PDE5 저해제 사용과 NAION 사이의 인과관계를 뒷받침하지는 않습니다. 의사는 기존의 비동맥전방혈형성시신경증 위험 인자가 있는 환자들에 PDE5 저해제 투여에 의해 유해한 영향을 받을 수 있는지 여부를 고려해야 합니다. 이미 비동맥전방혈형성시신경증을 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥전방혈형성시신경증 재발의 위험이 더 높습니다. 따라서, 이런 환자들에서 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 합니다(4, 4. 이상반응 참조).
- 타다라필은 출혈 이상 또는 혈동성 소화성궤양 환자에게 두려한 경험이 없습니다. 비록 타다라필이 건강한 지원자에서서는 출혈시킴을 연장시키지 않는 것으로 나타났지만, 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중히 투여합니다.
- 타다라필과 알코올은 모두 중미한 혈관확장 작용이 있으므로 병용투여시 혈압강하 작용이 증강될 수 있습니다. 의사는 많은 양의 알코올과 타다라필의 병용투여시 식박수 증가, 혈압 감소, 어지럼증, 두통 등 기립성 증후 및 중심이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 합니다.
- 갑작스러운 청력 감퇴 또는 난청(이명제와 한기증)이 동반될 수 있음이 발생하는 경우, 의사는 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 합니다(4, 4. 이상반응 참조).
- 타다라필 5mg 1회 1회 용법은 2년 6개월 이상의 임상사용 경험을 있습니다.
- 양성 전립선 비대증 치료로 시작하기 전 고려해야 할 다른 비노기작 상태: 양성 전립선 비대증에 대해 타다라필로 치료로 시작하기 전, 유사한 증상을 일으킬 수 있는 다른 비노기작 상태에 대해 고려해야 합니다. 추가적으로 전립선암과 양성 전립선 비대증) 함께 동반될 수 있습니다.
- 운전 및 기계 사용능에 대한 영향
 타다라필이 운전 및/또는 기계 사용능에 미치는 영향은 전혀 없거나 무시해도 좋을 것으로 예상됩니다. 이러한 잠재적인 영향을 평가하기 위한 특이적인 연구는 수행되지 않았습니다. 임상시험 결과 위약과 타다라필 시험군에서 어지럼증(dizziness)의 발현 빈도가 유사하지만, 환자는 운전이나 기계 조작 전에 본인이 타다라필에 어떻게 반응하는지 인식하고 있어야 합니다.

#### 6. 상호작용

- 타다스테리드
  - In vitro 약물 대사 연구에서 두타스테리드는 사람의 CYP3A4에 의해 대사되었으며 CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자에서 두타스테리드의 혈중 농도가 증가할 수 있습니다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제를 만성적으로 복용하는 환자에게 두타스테리드 투여할 때는 주의해야 합니다.
  - 두타스테리드는 사람의 항정상태 혈청 농도보다 25배 더 높은 1000ng/mL 농도에서 사람의 주요 CYP450 동종 효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6)의 기질에 대한 in vitro 대사를 억제하지 않습니다. 또한 두타스테리드는 개와 랫드에서의 in vivo 시험에서 CYP P450 동종효소인 CYP1A, CYP2B, CYP3A를 유도하지 않습니다.
  - 칼슘 채널 길항제: 2상 임상시험 자료와 약력학적(PK) 분석 결과 CYP3A4 억제제인 베라파릴(-37%, n = 6)과 타다라필(-44%, n = 5)을 병용투여했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소가 확인되었습니다. 반대로 CYP3A4 억제제인 카페인과 칼슘 채널 길항제인 암로디핀(+7%, n = 4)과 두타스테리드를 병용투여했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았습니다.
  - CYP3A4 억제제(예, 베라파릴과 유틸리제)와 병용투여시에서 두타스테리드의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 두타스테리드의 낮은 안전성(관상동맥의 최대 10배를 최대 6개월간 환자에게 두려한 바 있습니다.)으로 인해 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않았으며 용량 증가 없이 권장되지 않습니다.
  - α-아드레날린 차단제: 건강한 지원자를 대상으로 한 교차시험에서 두타스테리드를 탐소린으로 대체조신과 2주 동안 병용투여했을 때 이들 α-아드레날린 차단제의 항정상태 약동학 또는 약력학에 영향을 주지 않았습니다. 병용투여에서의 5α-디하이드로테스토스테론(DHT) 농도의 변화들은 두타스테리드 단독투여시와 비슷하였습니다. 임상시험에서 두타스테리드의 탐소린을 24주간 병용투여한 후, 12주간 두타스테리드와 탐소린을 병용투여하거나 두타스테리드를 단독투여하였습니다. 12주간의 투여기간 후에 두타스테리드 단독투여군과 비교하여 병용투여에서 과도한 중증 이상반응이 나타나거나 이상반응으로 인한 시험약 중단은 없었습니다.
  - In vitro 시험에서 두타스테리드가 혈장 단백질 결합 부위에서 오파린, 디아제팜, 아세노카마를, 펜프로마돈 또는 테티노딘을 대체하거나 이들 모두와 화합물이 두타스테리드를 대체하지는 않습니다.
  - 오파린: 23명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day를 3주 동안 오파린과 병용투여했을 때 S- 오파린: 23명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day를 3주 동안 피독신과 병용투여했을 때 피독신의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았고 prothrombin time에 대한 오파린의 효과도 변화시키지 않았습니다.
  - 디곡신: 20명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day를 3주 동안 피독신과 병용투여했을 때 피독신의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았습니다.
  - 클레스타타민: 12명의 정상 지원자에게 두타스테리드 5mg 단회투여 한 시간 후에 클레스타타민 12g을 투여했을 때 두타스테리드의 상대적인 생물학적 이용률이 영향을 주지 않았습니다.
  - 기타 병용투여: 특별히 다른 약물들과 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 두타스테리드를 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하고 있었습니다. 임상시험에서 두타스테리드를 항고지혈제, 안진오염성 치료제, 항암제(항암제), β-아드레날린 차단제, 칼슘 채널 길항제, 코르티코스테로이드, 이노제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), phosphodiesterase Type V 억제제 및 케톤뇨제 항생제와 병용투여했을 때 두타스테리드와의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의성 있는 부작용인 상호작용은 없었습니다.

#### 타다라필

- 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용
  - 타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사됩니다. CYP3A4의 선택적인 저해제인 케토코나졸(1일 200mg)은 타다라필 단독투여시의 AUC, Cmax 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 15%, Cmax를 25% 증가시켰고, 테코나졸(1일 400mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 4배, Cmax를 22% 증가시켰습니다.
  - CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6을 저해하는 protease inhibitor인 ritonavir(1일 2회 200mg 투여)는 Cmax의 변화 없이 타다라필(20mg)의 AUC를 2배 증가시켰습니다.
  - 특이적인 상호작용이 연구되지는 않았지만, saquinavir 등의 다른 protease inhibitors, 그리고 erythromycin, clarithromycin, itraconazole 및 grapefruit juice와 같은 다른 CYP3A4 inhibitors가 타다라필의 혈중 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로 주의하여 병용투여되어야 합니다. 그 결과로서 4형에 열거한 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있습니다.
  - CYP3A4 유도물질인 리팜피신(rifampicin)은, 타다라필 단독투여시(10mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 AUC를 88% 감소시켰습니다. 이는 타다라필의 혈중을 감소시킬 수 있지만, 그 감소 정도는 알려지지 않았습니다. 페노바르비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin) 및 카르바마제핀(carbamazepine)과 같이 다른 CYP3A4 유도물질과의 병용투여 역시 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음을 예상할 수 있습니다.
  - 타다라필의 분포(distribution)에 수송자(transporters)의 역할(예를 들면 p-glycoprotein)은 알려지지 않았습니다. 따라서, 수송자(transporters)의 차단에 의한 약물상호 작용 가능성도 있습니다.
  - 타다라필과 제산제(수산화구테슘/수산화알루미늄)의 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)에는 변화 없이 흡수율이 약격히 감소되었습니다.
- 다른 약물들에 대한 타다라필의 작용
  - 임상시험에서, 타다라필(5mg, 10mg과 20mg)은 질산염(nitrates)의 혈압저하 작용을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적으로 사용하는 환자들에게는 타다라필의 투여가 금기입니다(1, 1. 경고 및 2. 다음 환자에서 주의하여야 함 참조). 임상시험 결과에 따르면, 150mg의 환자가 타다라필을 매일 20mg씩 7일 동안 투여하고 0.4mg nitroglycerin 임상시험에 다양한 시간대에 투여되었을 때, 이러한 상호작용은 24시간 이상 지속되었고 타다라필을 마지막으로 투여한 후 48시간(2) 지났을 때 더 이상 나타나지 않았습니다. 따라서, 타다라필을 투여시 타다라필 2.5mg-20mg의 환자가 생명을 위협을 받는 상황에 처하여 질산염의 투여가 의학적으로 반드시 필요한 경우에만 타다라필을 마지막으로 투여한 후 최소한 48시간(2) 지난 후부터 질산염의 투여를 고려할 수 있습니다. 그러한 상황에서 질산염을 투여할 때, 적절한 혈액 역학 모니터링(hemodynamic monitoring)과 함께 의사의 세심한 감독이 수반되어야 합니다.
  - 임상시험에서 CYP450 isoforms에 의하여 대사이며 약물의 청소율(clearance)을 임상적으로 유의하게 저해하거나 유도할 것으로 예상되지 않습니다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 및 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isoforms을 저해하거나 유도하지 않는다는 것이 확인되었습니다.
  - 타다라필(10mg, 20mg)은 S-오파린 또는 R-오파린(CYP2C9 기질)에 대한 노출(AUC)에 있어서 임상적으로 유의한 작용을 나타내지 않았으며, 오파린의 혈중농도는 오파린(warfarin)에 의해 유도된 프로트롬빈 시간(prothrombin time)의 변화에도 영향을 미치지 않았습니다.
  - 타다라필(10mg, 20mg)은 아세틸살리실산(acetyl salicylic acid)에 의한 출혈시간을 증가시키지 않았습니다.
  - 임상시험 시점에서 타다라필이 항고혈압제의 혈압저하 작용을 증가시킬 가능성을 조사하였습니다. 칼슘통로 저해제(amlodipine), 안진오염성 전완소(ACE) 저해제(enalapril), 베타-아드레날린성 수용체 차단제(metoprolol), 치아저제 o노제(bendroflumazide), 안진오염신 II 수용체 차단제(다양한 형태 및 용량, 단독 또는 치아저제와 함께)(thiazides), 칼슘통로 차단제, 베타-차단제, 및/또는 알파-1차단제와의 병용을 포함하여, 주요 항고혈압제군인 연구되었습니다. 타다라필(20mg 용량)이 적용된 안진오염신 II 수용체 차단제 및 amlodipine에 대한 연구결과를 제외한 10mg)은 이 계열의 어떠한 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용이 없었습니다.
  - 다른 임상시험 시점에서 타다라필 20mg을 항고혈압 치료제 4종류까지와 함께 병용투여하여 연구하였습니다. 이와 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났습니다. 이를 고려하여, 혈압약이 잘되지 않는 환자에서는 그 감소가 더 잘되고 있다. 특히 이러한 혈압감소가 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련 있지는 않았습니다. 타다라필이 잘되고 있다. 혈압에서는 혈압감소가 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것과 비슷하였습니다.
  - 항고혈압 약제(antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20mg이 혈압 감소를 일으킬 수 있으며, 이것은(혈압차단제 제제, 아제 참조) 일반적으로 중요지 않으며 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단되며, 제 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제를 타다라필과 병용한 환자군과 항고혈압 약제 없이 타다라필을 복용한 환자군에 이상반응에는 차이가 없었습니다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용하는 경우 혈압의 감소가 감소에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 하여야 합니다.
  - 알파(1)-adrenergic receptor blocker인 독사친(1일 4mg 또는 8mg)과 타다라필(5mg 1회 1회 용법 또는 20mg 단회투여)을 병용한 환자에서 독사친의 혈압저하 효과가 유의한 정도로 증가하였습니다. 이 효과는 투여 후 12시간까지 나타났으며 기절로 초한 증상이 나타날 수 있습니다. 따라서, 타다라필과 독사친과의 병용은 권장되지 않습니다.
  - 한정된 인원의 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 연구에서, 타다라필(10mg, 20mg)과 알푸조신(alufuzosin) 혹은 선택적인 알파(1)-adrenergic receptor 차단제인 탐소린(tamsulosin)의 병용투여 시 임상적으로 유의한 혈압변화가 보고되지 않았습니다. 그러나, 알파 차단제로 치료받고 있는 환자 및 특히 고령자의 경우는 타다라필 사용시에 주의를 기울여야 합니다. 치료는 최소용량으로 시작해서 점진적으로 조정되어야 합니다.
  - 알코올 농도(평균 최대 혈중 농도 0.08%)가 타다라필(10mg 또는 20mg)의 병용투여에 의해 영향받지 않았습니다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 3시간째에 타다라필 농도의 변화가 나타나지 않았습니다.
  - 알코올은 그 흡수 효과를 최적화하기 위한 병용(아세트알로닌과 단백질과 알코올을 투여 후 2시간까지 음식을 주지 않음)으로 투여되었습니다. 타다라필(20mg)과 알코올을 함께 투여하는 경우 타다라필은 고용량의 알코올(0.7g/kg 또는 80kg 분당에서 40% 알코올(등당도)과 180mL)의 의하여 유되는데 평균 혈압감소를 증가시키지 않았지만, 일부 환자에서는 제한된 현저한 기립성 저혈압이 관찰되었었습니다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압은 관찰되지 않았고 현기증은 알코올 단독으로 투여하였을 때와 유사한 정도로 나타났습니다. 인신지능에 대한 알코올의 작용은 타다라필(10mg)에 의하여 증가되지 않았습니다.
  - 타다라필은 ethinylestradiol의 경구 생체이용률(bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 임상적인 중요성은 불확실하지만 terbutaline의 경구투여시 유사한 증가가 예상될 수 있습니다.
  - 임상 약리학 연구에서 타다라필 10mg을 테오필린(theophylline)a non-selective phosphodiesterase inhibitor)과 함께 투여했을 때 약동학적 상호작용이 없었습니다. 유일한 약동학적 작용은 약간의 심박수(3.5 bpm) 증가였습니다. 동 연구에서 이 작용은 중요하지 않고 임상적인 유의성도 없었지만, 이러한 약물들을 병용투여하는 이러한 작용을 고려하여야 합니다.
  - 항당뇨병 약제들과의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았습니다.

#### 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 여성에게 금기입니다.
  - 비임상시험 결과 두타스테리드에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로테스토스테론(DHT)의 순환 농도의 약화로 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았습니다. 타다라필 1.000mg/kg/일까지 투여한 랫드나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배아독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(fetotoxicity)의 증가가 없었습니다.
  - 이 약은 수유부에 금기입니다.
 두타스테리드가 사람의 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지지 않았습니다. 랫드를 대상으로 한 동물시험에서 타다라필 및/또는 그 대사체는 태반을 통과하였고 혈중 갈축농도에 비해 약 2.4 배 높은 농도로 유즙으로 분비되었습니다. 임신 여성에서 타다라필 사용에 대하여 연구된 바 없습니다.
- 소아에 대한 투여
 이 약은 18세 미만의 소아에게 사용될 수 없습니다. 18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립된 바 없습니다.
- 고령자에 대한 투여
 타다스테리드
 양성 전립선 비대증에 대한 세 가지 임상시험에서 두타스테리드를 투여한 2,167명의 피험자 중에서 60%가 65세 이상이고 15%가 75세 이상이었습니다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았습니다. 기타 임상시험에도 고령자와 젊은 환자 간에 반응 상 차이가 보고되지 않았습니다.

#### 10. 임상검사치에의 영향

- 타다스테리드
  - PSA에 미치는 영향: 두타스테리드를 투여한 환자에서 전립선 부피가 감소하므로 PSA값도 일반적으로 감소합니다. 피험자의 약 1/2에서 투여 17월 이내에 PSA값이 20% 감소하였습니다. 투여 6개월 후에는 PSA값이 투여 전 수치와의 약 50% 정도인 새로운 초기값으로 안정화되었습니다. 두타스테리드를 치료 2년 동안 투여한 피험자에서의 결과를 통해서 PSA값의 50%까지 감소가 지속되었습니다. 따라서 두타스테리드 투여 후 3-6개월에는 PSA 초기값을 다시 설정해야 합니다.
  - 자극 효: 건강한 지원자에서, 위약( n = 23)을 투여했을 때와 비교하여 두타스테리드 0.5mg/day(n = 26)를 52주간 투여했을 때 globulin 결합 성소로든, estradiol, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬, thyroxine(free T4), dehydroepiandrosterone의 수치가 임상적으로 유익성 있게 변하지 않았습니다. 8주째 총 testosterone(97.1ng/dL, p<0.003)과 52주째 감상성 자극 호르몬(TSH) (0.4mciU/mL, p<0.05) 수치 위약과 비교하여 통계적으로 유익성 있게 증가하였습니다. 두타스테리드 투여군 내에서 초기값으로부터 변화율의 중앙값은 testosterone의 경우 8주째 17.9%, TSH의 경우 52주째 12.4%였습니다. 검사 시마다 자극 유 역했던 피험자에서의 testosterone과 TSH의 평균값이 투여 중단 후 24주간의 추적기간에 초기값 수준으로 회복되었습니다. 양성 전립선 비대증 환자에서 두타스테리드를 투여한 대규모의 3상 임상시험에서, 황체 형성 호르몬 증가율의 중앙값이 6개월째에는 12%, 12, 24개월째에는 19%였습니다.

#### 11. 과량투여시의 처치

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

#### 타다라필

- 건강한 피험자들에게 최고 500mg/일의 용량을 1회 투여한 적이 있고, 환자들에게 최고 100mg까지의 1일 투여량을 여러 번 투여한 적이 있습니다. 이상반응은 저용량에서 발견된 것과 유사하였습니다.
- 과량투여의 경우에는 필요시 표준 보조요법(standard supportive measures)을 실시합니다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않습니다.

#### 12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어떠한 식이 습관도 필요하지 않습니다.
- 다른 용기에 바꿔 넣는 것은 사무원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래 포장 상태로 보관하십시오.

#### 13. 전문가를 위한 정보

- 약력작용
 (1) 작용기전
 이 약은 이중 5α-환원효소 억제제(5-AR)인 두타스테리드와 PDE5 저해제인 타다라필 두 가지 약물의 복합제로, 양성 전립선 비대증(BPH) 환자의 증상을 개선시키는 분모적 작용기전을 가집니다. 두타스테리드는 테스토스테론이 5α-디하이드로테스토스테론(DHT)으로 전환되는 것을 담당하는 제1형 및 제2형의 5α-환원효소 동종효소를 모두 억제합니다. DHT는 전립선 세포 비대와 선의적인 되는 안드로겐입니다. 타다라필은 cGMP-특이적인 phosphodiesterase type 5 (PDE5)에 대하여 선택적, 가역적 억제제입니다.
 (2) 약력학적 정보
 ① 두타스테리드
 두타스테리드는 DHT 수치를 낮추고, 전립선 부피를 감소시키며, 하부요로 증상과 요류를 개선하며, AUR 및 BPH 관련 수술의 위험성을 감소시킵니다.
 ② 타다라필
 타다라필은 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)-특이적인 PDE5에 대하여 선택적, 가역적 저해제입니다. 성적 자극(sexual stimulation)이 국소적으로 질소산화물(nitric oxide)의 방출을 일으킬 때, 타다라필에 의한 PDE5의 억제제(corpus cavernosum)에서 cGMP의 수치를 증가시킵니다. 이것은 평활근 이완(smooth muscle relaxation)과 음경 조직으로의 혈액 유입을 가져오므로 발기(erection)를 일으킵니다. 타다라필은 성적 자극이 없는 경우에도 효력이 있습니다. 음경 해체제와 페도중에서의 cGMP농도에 대한 PDE5 저해제와 전립선, 방광 및 비뇨계에 공급되는 혈관의 평활근에와 관련되었습니다. 양성 전립선 비대증의 증상을 완화하는 작용기전은 밝혀지지 않았습니다. In vitro 시험 결과, 타다라필은 PDE5의 선택적 억제제입니다. PDE5는 해면체 평활근, 전립선 및 방광 및 비뇨 기관 내 평활근(vascular and visceral smooth muscle), 골격근, 혈소판, 신장, 폐 및 소뇌(cerebellum) 에서 발견되는 효소입니다. 타다라필의 효과는 다른 phosphodiesterases보다 PDE5에 대하여 더 큰 효능이 있습니다. 타다라필은 심장, 뇌, 혈관, 간과 다른 기관에서 발견되는 효소인 PDE1, PDE2, PDE4 보다에는 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있습니다. PDE3가 심 수축성(cardiac contractility)에 관여하는 효소이므로, PDE3보다 PDE5에 대한 이러한 선택성은 중요합니다. 또한 타다라필은, 망막(retina)에서 발견되는 효소이자 phototransduction에 참여하는 PDE6보다 PDE5에 대하여 약 700배 더 효능이 있습니다. 타다라필은 또한 PDE7-PDE10에도 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있습니다.
 건강간 피험자들에게서 약을 투여했을 때, 안압을(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 심박수가 있었어도 유의한 차이가 없었습니다.

시각에 대한 타다라필의 작용을 평가하기 위한 연구에서, Farnsworth-Munsell 100-hue test를 사용했을 때, 색 식별(청색/녹색)의 장애가 감지되지 않았습니다. 이러한 결과는 PDE5와 비교할 때 PDE6에 대한 타다라필의 낮은 친화력과 일치합니다. 모든 임상 시험에 걸쳐, color vision의 변화에 대한 보고는 드물었습니다( 0.1%).

타다라필의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 복 용량 10mg을 6개월간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월 간 매일 복용한 남성들에게서 3 가지 임상연구들이 실시되었습니다. 이 중 2 개의 연구에서 타다라필의 효과와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 수치와 농도 및 감소가 관찰되었습니다. 정자 운동성, 형태, 남포자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 적 동도의 변화는 관찰되지 않았습니다(1. 경고 및 참조).

#### 2) 약동학적 정보

##### (1) 두타스테리드/타다라필 복합제

이 약과 각각의 단일제의 병용투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 비교평가하기 위해 건강한 남성을 대상으로 무작위 배정, 공개, 단회, 2차로, 2순서, 2기, 교차시험으로 수행하였습니다. 약동학 평가 대상자는 40명으로 두타스테리드(Dutasteride) 및 타다라필(Tadalafil)의 AUClast, Cmax모두 기하 평균비간의 90% 신뢰구간)의 약동 동동성 평가 기준인 80.00~125.00%에 포함되어 이 약과 대조약 두타스테리드 0.5mg과 타다라필 5mg의 병용투여가 생물학적으로 동등한 것으로 확인되었습니다.

##### (2) 타다라필

- 흡수
 타다라필은 경구투여 후 신속히 흡수되며 관찰된 평균 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 중간값으로 2시간에 도달하였습니다. 경구투여 후 타다라필의 절대 생체이용률은 결정되지 않았습니다. 타다라필의 흡수율과 흡수 정도는 식이에 의해 영향받지 않으므로 타다라필은 식사와 함께 또는 식사를 하지 않고 복용할 수 있습니다. 복용 시간(아침 대 저녁)은 흡수율과 흡수정도에 대하여 임상적으로 연관성 있는 작용이 없었습니다.
- 분포
 평균 분포용적이 약 63 L이며, 이는 타다라필이 조직에 분포됨을 나타냅니다. 혈 농도에서 혈장에는 타다라필의 94%가 단백질에 결합합니다. 단백질 결합은 신기능 장애에 의하여 영향을 받지 않습니다. 투여 용량의 0.0005% 미만인 건강한 피험자의 정액(semen)에서 발견되었습니다.
- 생체전환(Biotransformation)
 타다라필은 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 isoform에 의하여 주로 대사됩니다. 주요 순환 대사산물은 메틸 카테콜 글루쿠로니드이며(methylcatechol glucuronide)입니다. 이 대사산물은 PDE5에 대하여 타다라필보다 최소 13,000배 더 적은 효능이 있습니다. 따라서, 관찰한 대사산물 농도에서 임상적으로 활성이 있다고 예상되지 않습니다.
- 배설
 건강한 피험자들에서 타다라필의 평균 경구 청소율(clearance)은 2.5L/시간이고 평균 반감기는 17.5 시간입니다. 타다라필은 분할생화 대사산물로 유역하게 배설되며, 주로 대변(투여량의 약 61%)과 소에서는 더 소량(투여량의 약 36%)이 배설됩니다.
- 선형성/비-선형성(linearity/non-linearity)
 건강한 피험자들에서 타다라필의 약동학적 시간과 투여량에 대하여 선형적(linear)입니다. 2.5-200mg의 투여량 범위에서, 노출(exposure; AUC)이 투여량과 비례하여 증가합니다. 1일 1회 투여한 경우 5일 이내에 steady-state plasma concentrations에 도달합니다.

#### <특수 집단>

##### ① 고령자

건강한 고령 피험자들(65세 이상)은 19세~45세의 건강한 피험자에 비하여, 타다라필의 경구 청소율이 더 낮았으며 이는 25% 더 높은 노출(exposure; AUC)을 가져 왔습니다. 이러한 연령의 효과는 임상적으로 유의하지 않으며 용량 조절(dose adjustment)을 정당화하지 않습니다.

##### ② 신기능 부전증

중증 크레아티닌 청소율 51-80mL/분) 또는 중등도(크레아티닌 청소율 31-50mL/분)의 신장애크를 가진 피험자 및 투석을 하는 말기 신부전 피험자들에게 타다라필 1회 용량(5-20mg)을 사용한 임상약리 연구에서 타다라필의 노출(AUC)은 약 두 배였습니다. 혈액투석 환자들에서, Cmax는 건강한 피험자들보다 41% 높게 관찰되었습니다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않습니다.

##### ③ 간기능 부전증

10mg 복용량이 투여 되었을 때 경증 또는 중등도의 간 장애(Child-Pugh Class A 및 B)가 있는 피험자들에서 타다라필의 노출(exposure; AUC)이 건강한 피험자들에서의 노출(exposure)과 일치하였습니다. 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 타다라필의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 합니다.

간 장애가 있는 환자들에서 타다라필 10mg보다 더 고용량의 투여에 대한 이용 가능한 자료가 없습니다. 간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투여 용량에 대한 이용 가능한 자료가 없으므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 합니다.

##### ④ 당뇨병 환자

당뇨병 환자들에서의 타다라필의 노출(exposure; AUC)이 건강한 피험자들에서의 AUC 값 보다 약 19% 낮았습니다. 노출(exposure)에서의 이러한 차이는 용량 조절을 정당화하지 않습니다.

#### 3) 임상시험 정보

##### ① 두타스테리드/타다라필 복합제

본 임상시험에서는 양성 전립선 비대증 환자를 대상으로 이 약(두타스테리드와 타다라필 복합제)을 48주간 투여 시 Total IPSS 감소 효과와 각 성분의 단일제에 비해 우월함을 입증하고 안전성을 확인하고자 하였습니다. 디자인, 무작위 배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군병행, 48주, 3상 임상시험으로 설계되었습니다. 본 임상시험의 일차 주요성 평가 변수인 베이스라인 대비 48주 시험 Total IPSS 변화율의 LS mean(±SE)은 시험군 두타스테리드와 타다라필 복합제)이 -9.49(±0.37)점, 대조군 1(두타스테리드)이 -4.40(±0.37)점이었으며, LS Mean Difference(95% CI)는 -5.09(-6.13, -4.05)점으로 군간 차이가 통계적으로 유의하여(p-value<0.0001) 대조군 1(두타스테리드) 대비 시험군의 우월성을 입증하였습니다. 베이스라인 대비 48주 시험 Total IPSS 변화율의 LS mean(±SE)은 시험군에 -9.53(±0.36)점, 대조군 2(타다라필)가 -4.24(±0.37)점이었으며, LS Mean Difference(95% CI)는 -5.29(-6.30, -4.27)점으로 군간 차이가 통계적으로 유의하여(p-value<0.0001) 대조군 2(타다라필) 대비 시험군의 우월성을 입증하였습니다. 결론적으로 베이스라인 대비 48주 시험 Total IPSS 변화율에 대한 각 대조군 대비 시험군의 우월성을 모두 입증하였습니다.

#### 4) 독성시험 정보

##### (1) 두타스테리드

##### ① 유전독성

두타스테리드는 다양한 in vitro와 in vivo 시험에서 유전독성을 나타내지 않았습니다. 빅테리아 돌연변이원성 시험(Ames test), CHO 세포에서 염색체 이상시험, 그리고 랫드에서의 소핵시험을 통해 두타스테리드의 유전독성을 시험한 결과, 두타스테리드의 유전독성 가능성은 나타나지 않았습니다. 사람에서의 2가지 주요 대사체도 Ames test 또는 변형 Ames test에서 돌연변이원성이 없었습니다.

##### ② 발암성

B6C3F1 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 두타스테리드 3, 35, 250, 500mg/kg/day 용량을 얻었에게 두타스테리드 3, 35, 250mg/kg/day 용량을 투여하였으나, 250mg/kg/day(약상 임상 노출량의 135배)를 투여했을 때 고환에서 Leydig 세포 선종이 증가하였습니다. 수컷에게 7.5mg/kg/day(임상 임상 노출량의 52배) 및 53mg/kg/day를 투여했을 때 Leydig 세포 과형성 발생률 증가가 나타났습니다. Leydig 세포의 증식 변화와 순환 황체 형성 호르몬치의 증가 간에 양의 상관관계가 5α-환원효소 투여로 증명되었고 이것은 5α-환원효소 억제 후 시상하부-뇌하수체-고환 축에 미치는 영향과 일치하였습니다. 랫드의 발암 용량에서, 랫드의 황체 형성 호르몬 수치가 167%까지 증가하였습니다. 이 시험에서 임상 노출량의 약 1-3배에 노출되었을 때 사람에서 주요 대사체의 발암성에 대해서 시험하였습니다. 랫드에 대한 발암성 시험에서 고용량(임상 노출량의 158배) 투여시 양성 간질세포 종양이 증가하였습니다. 그러나 랫드에서의 간질세포 비대와 선종에 연관된 것으로 고려되는 나쁜바 기원은 사람과는 다르지 않습니다. 마우스에 대한 발암성 시험에서 중증 프로라피에 대한 임상적으로 관련된 영향은 나타나지 않았습니다.

##### ③ 생식발달독성

성적으로 성숙한 수컷 랫드에게 두타스테리드 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(모체 약물의 예상 임상 노출량의 0.1~110배)를 31주까지 투여했을 때 생식능이 용량과 시간에 의존하여 감소하였고, 부고환미의 정자 수가 감소하였으나 정자 농도는 감소하지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정맥관 무게가 감소하였고 수컷의 생식기관에서 현미경적 변화가 나타났습니다. 모든 두타스테리드 투여군에서 회복기 6주에 생식 능은 회복되었고 정자 수는 회복기 14주 말에 정상으로 되었었습니다. 5α-환원효소 관련 변화에는 부고환의 관상피포의 세포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용물 감소 등이 있었고 전립선과 정맥관에서 분비 황체 감소와 일치하였습니다. 저용량군에서 회복기 14주째에 현미경적 변화가 더 이상 나타나지 않았고 나머지 투여군에서도 부분적으로 회복되었습니다. 29-30주간 두타스테리드 10, 50 또는 500mg/kg/day를 투여한 수컷과 시험용량을 투여하지 않은 암컷을 교배시켰을 때 암컷의 혈청에서 두타스테리드가 저농도(0.6-17ng/mL)로 검출되었습니다. 두타스테리드는 수컷 랫드에서 수태능의 가역적 영향을 유발하였다고 이는 부속 생식기관에 대한 5α-환원효소 억제제의 악리활성과 일치하는 것입니다. 이러한 영향은 정자 발생, 농도, 운동성에 대한 영향이 없었으므로 임상적 유의성은 없는 것으로 고려됩니다.

암컷에게 대한 배태자 발달 시험에서 두타스테리드 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day를 경구투여했을 때 모든 용량/임상에서 남성에게 노출되는 양의 0.07~111배로 예상에서 수컷 태자(형문 성기) 거리 감소와 수컷 태자(형문 성기) 무게가 감소하였고, 오도하일, 포피시 농도를 투여한 암컷에서 관찰되었습니다. 체중감소와 관련하여 골화 지연과 관련된 골격근 변형 발생률 증가를 12.5, 30mg/kg/day(임상 임상 노출량의 56~111배) 용량에서 관찰되었습니다. 또한, 두타스테리드 2.5mg/kg/day(임상에서 모체 약물의 예상 임상 노출량의 2~10배) 이상 용량에서 한배태가 수가 감소하였고, 배자 흡수수와 수컷 태자의 용량에 증가하였습니다. 태자 체중도 두타스테리드 0.05mg/kg/day(사람에서의 노출량의 0.02배 미만) 이상의 용량에서 감소하였습니다. 랫드에게 경구투여한 출생 전후 시험에서 두타스테리드 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day 용량으로 투여하였을 때, F1 세대 수컷 신장 생식기의 여성화(예, 항문 성기의 거리 감소, 오도하일 증가, 유두 발달)가 2.5mg/kg/day(남성에서의 예상 임상 노출량의 14-90배) 이상의 용량에서 병행하여 나타났습니다. 두타스테리드 0.05mg/kg/day(임상 임상 노출량의 0.05배) 용량에서 여성화의 증거로서 자궁내 태아적으로 유익성 있게 항문 성기의 거리가 감소하였습니다. 2.5-30mg/kg/day를 투여했을 때 모체 암컷에서의 수태 기간이 증가하였고 암컷 신장생기의 질 개방까지의 시간과 수컷 신장생기의 정맥관 무게가 감소하였습니다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신장자 체중감소에 대한 효과가 나타났습니다. 30mg/kg/day 용량에서는 신장 자가 증가하였습니다.

수컷 태자의 여성화는 5α-환원효소 억제제 투여로 testosterone이 DHT로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생리학적 결과입니다. 이러한 결과는 유전적으로 5α-환원효소가 결핍된 남자 신생아에서 관찰되지 않고 비슷합니다.

토끼의 배태자 시험에서 외부 생식기 발달의 마지막 시기에 해당하는 수태 7-29일에 두타스테리드 30, 100, 200mg/kg(남성에서의 예상 임상 노출량의 28~93배)을 투여하였습니다. 태자의 유두 돌기를 조직학적으로 평가했을 때 모든 용량에서 수컷 태자의 여성화에 대한 증거를 발견하였으나, 토끼에게 두타스테리드 0.05, 0.4, 0.3, 30mg/kg/day(임상 임상 노출량의 0.3-53배)를 투여한 후 번째 배태자 시험에서도 모든 용량의 수컷 태자에서 생식기 여성화에 대한 증거가 나타났습니다. 토끼 또는 래서스

| DONG-A ST                                     |                |
|-----------------------------------------------|----------------|
| Name                                          | 듀타나정 인서트       |
| Type                                          | Insert         |
| Size<br><small>(가로(장)X세로(폭)X높이(고)/mm)</small> | 200X600        |
| 접지규격 / 단                                      | N/A            |
| Date                                          | 2025.07.16-(2) |
| 폴림방향                                          | N/A            |
| Color                                         | ■ Black        |
| Memo                                          | 신규 자재          |