사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 테스토스테론 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 유방암 또는 전립선암이 있거나 의심되는 환자

3) 여성

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 코 장애 병력 환자

2) 코 또는 부비동 수술 환자

3) 최근 6개월 내 비골 골절 환자 또는 비중격 만곡증을 동반한 비골 골절 환자

4) 점막 염증 장애 환자 (예. 쇼그렌증후군)

5) 부비동 질환 환자

6) 고혈압 환자

7) 고칼슘혈증(이와 관련된 고칼슘뇨증)의 위험이 있는 골전이성 암환자

8) 양성 전립선 비대증 환자

9) 심장, 신장, 간질환 또는 그 병력이 있는 환자(부종을 야기할 수 있다.)

10) 고령자(전립선비대증과 전립선암 발현을 증가시킬 수 있다.)

3. 이상반응

임상시험을 광범위하고 다양한 조건에서 실시하므로, 약물의 임상시험에서 관찰된 부작용 비율을 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 치료에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수 있다.

306명 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 투여부위의 이상반응이었으며, 콧물, 비출혈(코피), 코의 불편감 순서로 빈번히 관찰되었다.

90일 관찰기간

표1은 임상시험의 90일 투약기간 중 2% 이상 환자에서 빈번하게 발생한 이상반응을 요약하였다.

표1. 90일 투약기간 중 이상반응 요약 (2% 이상 발생)

구분	22.0mg군 (N=143) n (%)	22.0/33.0mg군* (N=85) n (%)	33.0mg군 (N=78) n (%)	전체 (N=306) n (%)
검사치 이상 PSA 증가 체중 증가	2 (1.4) 0 (0.0) 0 (0.0)	6 (7.1) 2 (2.4) 2 (2.4)	5 (6.4) 2 (2.6) 0 (0.0)	13 (4.2) 4 (1.3) 2 (0.7)
근골격계 및 결합조직 장애 근육통	1 (0.7) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	2 (2.6) 2 (2.6)	3 (1.0) 2 (0.7)
신경계 장애 이상후각 이상미각	8 (5.6) 6 (4.2) 1 (0.7)	3 (3.5) 2 (2.4) 1 (1.2)	7 (9.0) 2 (2.6) 2 (2.6)	18 (5.9) 10 (3.3) 4 (1.3)
호흡기, 흉부 및 종격 장애 콧물 비출혈(코피) 코 불쾌감 코 건조감 코막힘 상기도기침증후군	24 (16.8) 6 (4.2) 4 (2.8) 4 (2.8) 5 (3.5) 1 (0.7) 1 (0.7)	21 (24.7) 7 (8.2) 4 (4.7) 1 (1.2) 1 (1.2) 3 (3.5) 2 (2.4)	14 (17.9) 2 (2.6) 3 (3.8) 3 (3.8) 2 (2.6) 2 (2.6) 1 (1.3)	59 (19.3) 15 (4.9) 11 (3.6) 8 (2.6) 8 (2.6) 6 (2.0) 4 (1.3)
피부 및 피하조직 장애 피부병변	6 (4.2) 3 (2.1)	3 (3.5) 2 (2.4)	4 (5.1) 3 (3.8)	13 (4.2) 8 (2.6)

* 45일째 1일 투여량을 22.0mg에서 33.0mg으로 증량한 환자

추가 90일 관찰기간

추가 90일 관찰기간에서 가장 흔한 약물이상반응은 호흡기, 흉부 및 종격 장애(8.5%), 검사치 이상과 피부 및 피하조직 장애(각각 2.6%) 이었다.

가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 각 투여군에서 다음과 같았다.

- 테스토스테론 22.0mg 투여군: 코 불쾌감(4.2%), 콧물, 피부병변(각각 2.5%)

- 테스토스테론 33.0mg 투여군: 비출혈(코피), PSA 증가(각각 2.6%)

추가 180일 관찰기간

추가 180일 관찰기간에서 가장 흔한 약물이상반응은 호흡기, 흉부 및 종격 장애(8.1%), 피부 및 피하조직 장애(5.4%), 신경계 장애(4.1%) 이었다.

가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 각 투여군에서 다음과 같았다.

- 테스토스테론 22.0mg 투여군: 피부병변(5.9%), 코 불쾌감, 코 통증 및 콧물, 이상후각, 편두통(각각 2.9%)

- 테스토스테론 33.0mg 군: 비출혈(7.5%), 피부병변(5.0%), 이상후각(2.5%)

흔하지 않은 약물이상반응 (1% 미만)

표2는 1% 미만 환자에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표2. 흔하지 않은 약물이상반응 요약 (1% 미만)

구분	이상반응
내분비계 장애	내분비질환, 갑상선기능항진증
눈 장애	안구건조, 눈 가려움, 녹내장
위장관 장애	소화불량, 위식도 역류질환, 구역, 구토
일반적 질환 및 투여부위 증상	발열, 오한, 피로감, 결절, 말초부종
면역계 장애	과민증
감염 및 침습	비염, 귀 감염, 비전정염, 인후염
상처, 중독 및 처치	찰과상, 이물감
검사치 이상	혈중 CPK 상승, 혈중 LH 감소, 체중 증가, 혈중 FSH 감소, 혈당 증가, 혈중 프롤락틴 감소, 혈중 TSH 증가, QT 간격 연장, 헤마토그리트치 증가, 호중구수 증가, 에스트라디올 상승, QRS 축 이상
대사 및 영양계 장애	식욕감퇴, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지질혈증
근골격계 및 결합조직 장애	근육통, 관절통, 사지의 통증
신경계 장애	두통, 후각소실, 작열감, 의식수준저하, 편두통, 감각이상
정신신경계 장애	분노, 비정상적인 꿈
신장 및 비뇨계 장애	혈뇨, 야뇨, 요저류
생식기계 및 유방 장애	전립선비대증, 사정장애, 발기부전, 고환위축
호흡기, 흉부 및 종격 장애	콧물의 점성 증가, 코막힘, 비루, 콧물 변색, 부종, 비중격만곡, 비중격궤양형성, 궤양, 기침, 호흡곤란, 객혈, 비강내 감각이상, 부비동 분비과다, 기도 울혈, 부비동 울혈
피부 및 피하조직 장애	여드름, 가려움증, 비듬, 피부건조, 홍반, 다한증, 야간다한증, 점상출혈, 피부균열
혈관계 장애	안면홍조, 고혈압

PSA 수치 변화

이 약을 1일 3회 투여한 환자에서 평균 PSA 수치는 90일째, 180일째, 360일째에 각각 0.10 ng/dL, 0.06 ng/dL, 0.18 ng/dL 증가하였다.

이상반응으로 인한 투여 중단

이 약을 투여 받은 전체 환자(306 명) 중 6명이 다음과 같은 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. : 투여부위 불쾌감, 두통, 미각장애, PSA 수치 증가, 알레르기 반응(이상 각 1명), 1명에서 다음 이상반응 발생; 근육통, 관절통, 발열, 오한, 점상출혈

헤마토크리트 증가

이 약을 투여 받은 전체 환자(306 명) 중 헤마토크리트 수치가 55%를 초과한 환자는 4명이었다. 이들의 이 약 투여 전 헤마토크리트 수치는 48%, 51% 였다. 이들 중 58%를 초과하는 경우는 없었다.

비강 이상반응

이 약을 투여 받은 전체 환자(306 명) 중 치료관련 이상반응은 다음과 같이 보고되었다. : 비인두염(8.2%), 콧물(7.8%), 비출혈(6.5%), 코 불쾌감(5.9%), 이상후각(5.2%), 코부위 병변(5.2%), 상기도 감염(4.2%), 코 건조감(4.2%), 코막힘(3.9%)

외국의 시판 후 보고된 약물이상반응

외국의 시판 후 조사에서 심부정맥혈전증과 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증이 보고되었다.(‘일반적주의 항’ 참조)

테스토스테론 사용과 관련이 있을 것으로 예상되는 이상반응이 아래 표와 같이 확인되었다. 아래 이상반응들은 전체 환자수를 알 수 없기 때문에 그 빈도 및 인과관계를 정확히 예측할 수 없다.

구분	이상반응
혈액 및 림프계 장애	혈중 크레아니틴 수치 증가, 적혈구 증가증
심장계 장애	빈맥, 심방세동, 폐색전증, 심근경색, 뇌졸중 및 심부 정맥(Deep vein) 혈전증
내분비계 장애	모발 분포 남성화, 다모증
전신 및 투여부위 이상	권태감
간담도계 장애	간효소/간기능검사 이상(빌리루빈 수치 포함)
검사치 이상	HDL 수치 감소
대사 및 영양계 장애	고용량 또는 장기 투여시 전해질(칼륨, 나트륨, 염소, 무기 인) 변화, 식욕증가
근골격계 장애	근육연축, 근육경련, 근육통증

신경계 장애	기억상실, 지각과민, 미각장애, 후각장애
정신계 장애	우울, 기분장애, 신경과민, 적대감
비뇨기계 장애	배뇨장애, 요로감염, 뇨폐
생식기계 장애	유방통, 과민성 유두, 전립선장애, 자연발기, 성역변화, 발기 빈도 증가, 지속발기증, 고환 크기 감소/고환위축
호흡기계 장애	호흡곤란
피부 및 피하조직계 장애	탈모, 두드러기, 지루, 모발 색변화
혈관계 장애	이완기 혈압 감소, 홍조, 혈관확장

국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 308명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.29%(44/308명, 50건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 1.95%(6/308명, 6건)
흔하게(1~10% 미만)	각종 신경계 장애	어지러움
흔하지 않게(0.1~1% 미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	비 소양증, 코 염증
	각종 눈 장애	안 불편감

4. 일반적 주의

1) 이 약을 가지고 한 임상시험에서 비인두염, 비염, 이상후각, 코 불편감, 코의 상처를 포함한 비강 투여에 따른 이상반응이 보고된바 있다. 보고된 이상반응은 상기도 감염 사례를 제외하고 모두 경증 또는 중등도였으나, 장기간의 임상연구는 제한적이다. 이 약 투여 중 비강 투여에 따른 이상반응이 나타날 경우 의사에게 알려야 하며, 이 경우 추가 검사를 실시하거나 이 약을 중단할지 판단해야 한다.

2) 남성호르몬은 무증상 전립선암과 양성 전립선 비대증(BPH)의 진행을 가속화할 수 있다. 따라서 남성호르몬을 투여하는 환자에서 정기적으로 전립선 검사를 실시해야 한다. 남성호르몬 치료 시작 전 환자가 위험요소를 가지고 있지 않은지 평가되어야 하며, 모든 환자는 전립선암에 대한 검사를 받아야 한다. 고령의 경우 남성 호르몬 투여는 전립선 비대증 및 전립선암 위험의 증가 요인이 될 수 있다.

3) 장기간 남성호르몬 치료를 받는 환자에서 유방암의 위험이 증가할 수 있으므로 정기적으로 유방 검사를 실시해야 한다.

4) 적혈구 수 증가의 반영으로 헤마토크리트가 증가할 경우 이 약의 중단이 요구될 수 있다. 테스토스테론 치료를 시작하기 전에 헤마토크리트 수치를 확인한다. 치료 시작 3-6개월후 헤마토크리트 수치를 재평가하고,

그 이후에는 1년에 1회씩 재평가하는 것이 적절하다. 헤마토크리트가 상승한 경우, 헤마토크리트가 수용가능 수준으로 하강할 때까지 치료를 중단한다. 적혈구 수의 증가는 혈전 색전증의 위험을 증가시킬 수 있다.

5) 이 약을 비롯한 외인성 남성호르몬을 장기간 투여하거나 과량 투여했을 때, 뇌하수체 난포자극 호르몬(FSH)의 피드백 저해를 통해 정자 형성이 억제될 수 있다.

6) 경구 활성 17-alpha-alkyl 안드로겐(메틸테스토스테론)을 고용량으로 장시간 사용할 경우 중대한 간 부작용(간자색반병, 간암, 담즙정체성 간염, 황달)이 발생할 수 있다. 간자색반병은 생명을 위협하는 치명적인 합병증이다. 근육 내 테스토스테론 에난테이트의 장기간 치료로 여러 가지 간선종이 유발된다. 이 약이 이러한 부작용을 일으키는 지는 알려지지 않았다. 그럼에도 불구하고, 간의 이상과 관련된 증상(예. 황달)이 나타날 경우 즉시 알리도록 하고, 원인이 확인될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

7) 테스토스테론은 혈압을 상승시킬 수 있으므로 고혈압 환자에서 주의하여 사용해야 한다.

8) 남성호르몬은 나트륨과 수분의 정체를 증가시킬 수 있다. 울혈성 심부전을 동반 또는 동반하지 않는 부종은 기존에 심장, 신장, 간 질환이 있는 환자에서 중대한 합병증이 될 수 있다. 이러한 부작용이 보고될 경우 그 원인을 평가하는 동안 신속히 이 약의 사용을 중단해야 한다.

9) 테스토스테론을 비만, 만성폐질환과 같은 위험 인자를 가진 성선기능저하 환자에게 투여시 수면무호흡 위험 증가가 보고되었다.

10) 혈청 지질 추이의 변화로 테스토스테론 치료의 용량 조절이나 중단이 필요할 수 있다. 정기적인 검사가 권장된다.

11) 이 약을 비롯한 남성호르몬은 고칼슘혈증(이로 인한 고칼슘뇨증) 위험이 있는 암환자에게 주의하여 사용해야 한다. 고칼슘혈증/고칼슘뇨증의 위험이 있는 환자들은 정기적인 혈청 칼슘 농도 모니터링이 권장된다.

12) 남성호르몬은 티록신 결합 글로불린의 농도를 감소시켜 총 T4 혈청 농도가 감소하고, T3 및 T4의 레진 섭취율이 증가된다. 유리 갑상선 호르몬 농도를 변화하지 않았으며, 갑상선 장애의 임상적 증거는 없다.

13) 정맥혈전색전증 : 테스토스테론 제제의 시판 후 조사에서 심부정맥혈전증(DVT; deep vein thrombosis)과 폐색전증(PE; pulmonary embolism), 뇌졸중, 심근경색을 포함한 정맥혈전색전증(VTE; venous thromboembolism)이 보고되었다. 통증, 부종, 온기 및 홍반의 증상을 나타내는 하지 심부정맥혈전증 환자 및 호흡곤란을 나타내는 폐색전증 환자에 대해서는 면밀히 평가하여야 하고, 만약 정맥혈전색전증이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 정밀검사와 관리를 시작하여야 한다. 치료 시작 전 심혈관계 질환 위험성(예. 허혈성 심장 질환) 또는 심혈관계 질환 병력(예. 심근경색, 뇌졸중 또는 심부전)에 대해 조사되어야 한다. 치료 중 정기적으로 심혈관계 부작용 여부를 면밀히 검사해야 한다. 만약 이러한 심각한 부작용이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 정밀검사와 관리를 시작하여야 한다.

14) 남성호르몬은 당부하검사치를 변동시킬 수 있다. 당뇨환자는 면밀히 관리되어야 하며, 인슐린이나 경구용 혈당강하제의 용량 조절이 요구될 수 있다.

15) 이 약은 체성분, 골량, 근육량의 개선, 제지방체중(Lean Body Mass) 증가 및 총지방량(Total Fat Mass)의 감소를 위해 사용되어서는 안된다. 유효성과 안전성이 확립되어 있지 않으며, 장기간 사용시 해로울 수 있다.

16) 이 약은 운동능력 향상에 있어서 안전성·유효성이 확인되지 않았다. 심각한 부작용의 가능성을 고려하여 이러한 목적으로 사용되어서는 안된다.

17) 테스토스테론의 결핍이 확인되지 않은 경우 테스토스테론 대치요법은 성기능 치료 목적으로 사용되어서는 안된다. 테스토스테론 대치요법을 남성 불임 치료목적으로 사용하지 않는다.

5. 상호 작용

1) 인슐린: 남성호르몬의 대사작용이 혈당을 감소시킬 수 있으므로 당뇨병 환자에서는 인슐린 요구량이 감소될 수 있다.

2) 프로프라놀롤: 테스토스테론(testosterone cypionate) 주사제 투약 시 프로프라놀롤 대사를 증가시킬 수 있다는 연구결과가 있다. 이 약과의 상관성은 알려져 있지 않다.

3) 코르티코스테로이드: ACTH 또는 코르티코스테로이드와 병용시 체액 정체를 유발할 수 있다. 따라서, 심장, 신장, 간질환 환자에 투여할 경우 특별히 주의하고, 모니터링이 필요하다.

4) 경구 항응고제: 경구용 테스토스테론 알킬 유도체(예, 항응고제 활성의 변화가 관찰될 수 있다. 항응고제 투여환자는 남성호르몬 요법 시작과 중단 시에 INR과 프로트롬빈 시간을 더 자주 모니터해야 할 것을 권한다. 항응고제 투여 용량 감소가 요구될 수 있다.

5) 옥시메타졸린(비강용 비충혈제거제): 계절성 비염 남성 환자에서 이 약 투여 30분 전에 옥시메타졸린을 투여했을 때, 테스토스테론 농도는 평균 AUC(0-24) 2.6%, Cmax 3.6% 감소가 관찰되었다. 옥시메타졸린과 이 약 병용 시 테스토스테론 흡수에는 영향을 미치지 않는다. 이 약과 다른 비강내 투여 약물과의 병용은 연구되지 않았다. 따라서 비충혈제거제(예. 옥시메타졸린)를 제외한 다른 비강내 투여 약물과의 병용은 권장되지 않는다.

6) 문헌 보고에 따르면 일부 생약제제(예. St John's wort)가 스테로이드 대사를 방해할 수 있으며, 따라서 혈중 테스토스테론 농도가 감소할 수 있다.

6. 임부, 수유부, 가임여성, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부, 수유부, 가임여성

이 약은 여성에서의 유효성이 확립되지 않았고, 남성화 가능성이 있으므로 여성에게 투여해서는 안된다.

이 약은 임신중이거나 임신 예정인 여성에게 투여해서는 안된다. 테스토스테론은 기형을 유발하며 태아에 치명적인 위해를 유발할 수 있다. 약물을 임신 중 사용한 경우, 또는 환자가 이 약물을 투여하는 동안 임신한 경우, 환자에게 태아에 있을 수 있는 위험을 반드시 알려야 한다. 여아 태아가 남성호르몬에 노출될 경우 남성화 수준이 다양하게 나타날 수 있다.

테스토스테론이 모유로 얼마나 전달되는지 밝혀지지 않았지만, 수유 중인 영아에게 중대한 부작용 가능성이 있으므로 수유 중인 여성에서 투여해서는 안된다.

2) 소아 (18세 미만)

이 약은 18세 미만 소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 부적절한 사용은 골연령 증가와 골단의 미성숙 폐쇄를 유발할 수 있다.

3) 고령자 (65세 초과)

이 약을 가지고 65세 초과 환자에서 실시한 대조 임상시험은 매우 제한적이며, 75세 이상 환자에서의 임상 연구는 거의 없다. 이 약을 사용한 임상 3상시험 등록된 피험자 306명 중 65세 이상 환자는 60명, 75세 이상 환자는 9명이었다. 또한 고령자를 대상으로 이 약의 심혈관계 질환 및 전립선암의 위험증가 가능성을 평가한 장기 안전성 자료가 불충분하다.

7. 과량투여시의 처치

과량투여에 따른 증상은 알려져 있지 않으며, 특별한 해독제는 없다. 이 약 과량투여 시 이 약의 사용을 중단하고 동시에 적절한 증상 및 지지적 치료가 필요하다.

테스토스테론 에난테이트 주사의 급성 과량투여에 대해 다음과 같은 한 건의 보고가 있다. : 11,400 ng/dL 테스토스테론 농도는 뇌혈관합병증을 야기하였다.

8. 적용상의 주의

1) 이 약은 처음 사용 시 사용 전에 뒤집어서 10회 분무해야 하며, 이 분무액을 모두 따뜻한 물로 씻어서 버린다. 사용 전 분무는 각 용기를 처음 사용할 시에만 실시한다.

2) 만일 이 약이 손에 묻으면 비누와 따뜻한 물로 손을 씻어낸다.

3) 이 약 사용 후 마른 휴지로 팁을 닦는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 어린이나 여성에 우발적으로 노출되는 것을 방지하기 위해 사용한 약의 용기를 적절하게 폐기해야 한다.