

## 온젠티스<sup>®</sup> 캡슐 50mg OPICAPONE 오피카폰

#### 【원료약품 및 그 분량】1캡슐 중

• 유효성분: 오피카폰(캡슐).....50mg  
• 기타첨가제: 유당수화물, 진화화천분, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산 마그네슘, 캡슐

#### 【성상】노란색의 기구가 든 어두운 파란색 경질캡슐

#### 【효능·효리】

레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDC) 표준요법으로 증상이 개선되지 않는 운동동요 증상을 동반한 파킨슨 중후군 환자에 대하여 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDC)의 보조치료제

#### 【용법·용량】

- 이 약의 권장용량은 1일 1회 50mg이다. 이 약은 취침 전에 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(benserazide 또는 carbidopa)와 최소 1시간 이상 간격을 두고 경구 투여한다. 이 약을 투여하기 1시간 전부터 1시간 후까지 공복상태를 유지한다.
- 파킨슨병 치료제의 용량 조절 이 약은 레보도파의 효능을 증강시키므로 레보도파 관련 도파민성 부작용 즉 운동이상증, 환각, 구역, 구토 및 기립성저혈압을 감소시키기 위해서는 이 약 투여초기 1일에서 1주일 이내에 간혹 레보도파의 용량을 조절할 필요가 있다(2. 신중투여할 참고).
- 이 약의 복용을 잊었을 경우 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음 복용을 예정대로 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 권장량을 초과하여 투여해서는 안된다.
- 고령자: 고령자에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다(8. 전문가를 위한 정보'항 참고). 85세 이상의 고령자에 대해서는 임상적 경험이 제한적이므로 주의해서 투여해야 한다.
- 소아: 소아에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 신장에 환자: 이 약은 신장으로 배설되는 양이 낮아(8. 전문가를 위한 정보'항 참고) 신장에 환자에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다.
- 간장에 환자: 경증의 간손상 환자(Child-Pugh A)에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않으며, 중등도 간손상 환자(Child-Pugh B)에 대한 이 약의 임상적 경험은 제한적이므로 투여 시 용량조절이 필요할 수 있다. 중증의 간손상 환자(Child-Pugh C)에 대한 임상적 경험은 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다(8. 전문가를 위한 정보'항 참고).

#### 【사용상의 주의사항】

- 다음 환자에는 투여하지 말 것
  - 주성분 또는 부형제, 캡슐 기재 등에 과민성인 환자
  - 크롬친화성세포증, 부신경절종 또는 다른 카테콜아민 분비 종양 환자
  - 신경이완제 약성증후군 및/또는 비이상성 횡문근융해증 환자
  - 파킨슨병 치료제 이외의 모노아민 산화효소(MAO-A 및 MAO-B) 억제제(예: 페닐진, 트라닐프로핀, 모클로베מיד)를 투여 중인 환자 (상호작용 참고)
- 일반
  - 수유부
  - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 파킨슨병 치료제의 용량 조절 이 약은 레보도파의 효과를 증진시키는 작용을 갖는 레보도파 치료 보조제이므로 레보도파의 주의사항을 함께 고려해야 한다. 레보도파와 관련된 도파민성 이상 반응(예: 운동 이상증, 환각, 구역, 구토, 기립성 저혈압)을 줄이기 위하여 필요에 따라 복용을 시작한 첫날부터 첫 1주일에 환자의 임상증상에 따라 레보도파의 투여간격 및/혹은 1회복용량을 조정함으로써 레보도파의 1일 복용량을 줄인다.(용법·용량 참고) 이 약의 투여를 중단할 경우 다른 파킨슨병 치료제의 투여량을 조정해야 한다. 특히 레보도파의 경우 증상이 충분히 조절될 수 있도록 조정한다.
- 충동조절장애 이 약을 투여 받은 환자에서 충동조절장애가 나타나는지 모니터링하여야 한다. 환자와 보호자는 이 약을 비롯하여 레보도파를 함유하는 도파민 효능약이 투여로 인해 충동조절장애(예: 병리학적 도박, 증가된 성욕, 성욕 과다증, 강박적인 지출이나 구매, 폭식 및 강제적 식사)가 나타날 수 있음에 대하여 인지해야 한다. 그러한 증상이 나타날 경우 치료의 재검토가 권장된다.
- COMT(Catechol-O-Methyl Transferase)에 의해 대사되는 약물 이 약은 그 작용기전으로 인해 카테콜을 포함한 약물의 대사를 간섭하여 그 작용을 증강시킬 수 있다. 그러므로 COMT(Catechol-O-Methyl Transferase)에 의해 대사되는 약물 즉, 아도레날린, 노르아도레날린, 도파민, 도부타민, 알파-메틸도파, 아모르프린 등의 약물을 투여하고 있는 환자에게는 신중히 투여한다. Catechol-O-methyltransferase(COMT)의 nitrocatechol 억제제 연구에서 간 효소의 증가가 보고되었다. 비교적 짧은 기간 내에 진행성 거식증, 무력증 및 체중 감소를 경험한 환자의 경우 간 기능을 포함하여 일반 의학 평가가 고려되어야 한다.
- 초고령 환자(>85세)

85세 이상 연령에 대한 사용 경험이 없으므로 해당 연령 환자들에게는 주의를 기울여야 한다.

- 중등도/중증 간 장애 환자 중등도 간 장애 환자(Child-Pugh Class B)의 임상 경험은 제한적이다. 건강한 피험자와 중등도의 만성 간 장애 환자에서 이 약 단일 용량 50mg을 투여한 후 약동학을 평가하였다. 중등도의 만성 간 기능 장애 환자에서 Ongentys의 생체 이용률이 유의하게 증가하였으나, 안전성에 대한 우려는 관찰되지 않았다. 그러나 이 약은 레보도파 부가요법으로 사용되기 때문에, 레보도파와 관련된 도파민성 이상 반응과 관련된 내약성에 근거하여 이 약의 용량 조절을 고려할 수 있다. 중증 간 장애 환자(Child-Pugh Class C)에서는 임상 경험이 없다.

#### 3. 이상반응

－안전성 프로파일 요약 22건의 위약 대조 3상 임상시험을 포함한 '통합 3상 임상시험'에서 약물과의 관련성이 있는 이상반응의 총 발생률은 오피카폰 25mg군(40.6%)과 오피카폰 50mg군(42.6%)에서 유사하였으며 위약군(29.2%)보다는 높았다.

가장 흔히 보고된 이상반응은 신경계 장애이며, 가장 흔히 보고된 치료 유발 이상반응(Treatment-Emergent Adverse Reaction)은 운동 이상증으로 위약군보다 높았다(17.7% vs 6.2%). 위약군에 비해 오피카폰 투여군에서 발생률이 더 높았던 약물이상반응은 구강건조증(4.1% vs. 1.2%), 변비(2.8% vs. 0.4%), 불면증(3.3% vs. 0.8%)이 보고되었다.

－이상반응 일람표

아래 표(표 1)에서 모든 이상반응은 가파르게 분류 및 빈도로 표시된다. 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000~<1/100), 드물게(≥1/10,000~<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 잘 수 없음(이용 가능한 데이터로부터 추정 불가)으로 정의한다.

| 분류              | 매우 흔하게 | 흔하게                               | 흔하지 않게                                   |
|-----------------|--------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| 대사 및 영양 장애      | －      | －                                 | 식욕 감소, 고충성 지발혈증                          |
| 정신 장애           | －      | 비정상적인 꿈, 환시, 환청, 불면, 어지러움, 무통, 졸림 | 불안, 우울증, 환청, 악몽, 수면 장애, 마각이상, 운동 과다증, 실신 |
| 신경계 장애          | 운동 이상증 | －                                 | 안구건조                                     |
| 눈 장애            | －      | －                                 | 귀울혈                                      |
| 귀 및 미로 장애       | －      | －                                 | 심계항진                                     |
| 심장 장애           | －      | －                                 | 심계항진                                     |
| 혈관 장애           | －      | 기립성 저혈압                           | 고혈압, 저혈압                                 |
| 호흡기, 흉부 증격증 장애  | －      | －                                 | 호흡 곤란                                    |
| 위장관 장애          | －      | 변비, 구강 건조, 구토                     | 복부 팽만, 복통, 상복부 통증, 소화 불량                 |
| 근골격계 및 결합 조직 장애 | －      | 근육 연축                             | 근육단열 수축, 근골격경직, 근육통, 사지 통증               |
| 산장 및 요로 장애      | －      | －                                 | 작사뇨, 야간뇨                                 |
| 임상검사            | －      | 변비, 포스포키나아제 증가                    | 체중 감소                                    |

#### 4. 일반적 주의

- 파킨슨병 환자에서 중증의 근무력증 또는 신경이완제약성증후군(NMS)에 2차적으로 발생하는 횡문근융해증이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 횡문근융해증 발생 사례가 보고되었다.
- 횡문근융해증 및 고열을 포함하는 신경이완제약성증후군(NMS)은 운동 증상(경축, 간대성근경련, 진전), 정신상태 변화(예: 초조, 혼돈, 혼수), 고열, 자율신경계 이상(빈맥, 불안정성 혈압) 및 혈청 CPK(creatinine phosphokinase)치 상승 등이 특징이다. 개별 증례에 있어서는 이러한 증상 중 일부만이 나타날 수도 있다.
- 신경이완제약성증후군 발생 사례가 보고되었는데 특히 COMT 억제제 또는 다른 도파민성 약물들의 갑작스런减量 또는 중단 이후에 나타났다. 필요시 이 약 또는 다른 도파민성 약물의 중단은 천천히 진행하여야 하며, 서서히 중단할 때도 불구하고 증상이 발생하면 레보도파의 용량 증가가 필요할 수도 있다.
- 이 약으로 치료를 시작한 후 첫 날부터 첫 주간에 환자의 임상 상태에 따라 레보도파 관련 도파민성 부작용(예: 운동 이상증, 환각)을 감소시키기 위해, 투약 간격을 연장하거나 또는(그리고 용량 내에서 용량 당 레보도파의 양을 감소시켜 레보도파의 일일 용량을 조절하는 것이 필요하다.
- 레보도파와 관련된 오피카폰은 운전 및 기계 사용 능력에 큰 영향을 줄 수 있다. 오피카폰은 레보도파와 함께 사용 시 현기증, 기립성 저혈압 및 졸림을 유발할 수 있다. 따라서 운전 및 기계 사용시 주의해야 한다.
- 허혈성 심질환 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

#### 5. 상호 작용

- 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDC) 건강한 지원자에게 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDC)와 함께 오피카폰을 단독투여했을 때 레보도파의 노출량(Cmax와 AUC)

이 1.04~1.47배 증가하고 레보도파 대사체인 3-OMD의 노출량이 4~61% 감소했다. 레보도파와 오피카폰 간 상호작용이 레보도파의 흡수 속도를 늦췄던 것이며 이는 오피카폰과 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDC) 투여 간격을 두는 것으로 예방할 수 있을 것으로 제시되었다. 이에 따라 오피카폰은 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDC)와 최소 1시간 이상 간격을 두고 투여하는 것이 권장된다.

- 모노아민 산화효소(MAO) 억제제 오피카폰과 MAO억제제의 병용은 카테콜아민 대사경로의 대부분을 억제 할 수 있다. 이 때문에, 파킨슨병 치료제 이외의 MAO억제제(예: 페닐진, 트라닐프로핀 및 모클로베מיד)와 함께 오피카폰을 병용하는 것은 금기이다. 파킨슨병 치료를 위한 오피카폰과 MAO 억제제의 병용은(예: rasagiline(최대 1mg/일) 및 selegiline(경구제 최대 10mg/일 또는 구강흡수제형 1.25mg/일)이 허용된다(용법·용량 참고). MAO-B 억제제 safinamide와 오피카폰이 병용 투여된 경험은 없다. 따라서 이들의 병용 사용은 적절한 주의가 필요하다.
- COMT(Catechol-O-Methyl Transferase)에 의해 대사되는 약물 오피카폰은 COMT에 의해 대사되는 카테콜 그룹을 함유하는 약물(예: 리미테를, 이소프레날린, 아도레날린, 노르아도레날린, 도파민, 도페사민(dopexamine) 또는 도부타민(dobutamine))의 대사를 방해하여 이들 약물의 약효를 증가시킬 수 있다. 이러한 약물품으로 치료받는 환자들은 오피카폰을 사용 시 면밀한 모니터링이 요구된다.
- 상완거항우울제 및 노르아도레날린 재흡수 억제제(예: 벤라팍신, 마프로탈린 및 데시프라민)와 오피카폰을 병용하여 사용한 경험은 제한적이다. 따라서 이들의 병용 사용 시 적절한 주의를 기울여야 한다.
- 레파글리나이드 오피카폰은 CYP2C8과 OATP1B1의 약한 in vitro 억제제이다. 반면, 레파글리나이드는 CYP2C8과 OATP1B1의 민감한 기질이다. 건강한 지원자 대상 연구에서 오피카폰은 대체 투여(50mg 1일 1회) 후 레파글리나이드의 노출 정도에 변화가 나타나지 않았다.

- 퀴닌딘 퀴닌딘은 강력한 CYP2D6 억제제이다. 건강한 지원자 대상 연구에서 시 오피카폰 50mg(단회투여) 퀴닌딘 600mg(단회투여) 1시간 이내 병용 시 오피카폰의 전신 노출(AUC<sub>0-∞</sub>)은 37% 감소하였다. 따라서 퀴닌딘과 병용 사용 시 특별한 주의를 기울여야 하며 이들의 병용은 피해야 한다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

##### 1) 임부

임신부에게 오피카폰 사용에 대한 데이터는 없거나 제한적이며, 생식 독성에 대한 동물 연구 또한 불충분하다. 이 약은 임부 혹은 피임을 하지 않는 기임기 여성에서 사용이 권장되지 않는다.

##### 2) 수유부

오피카폰 또는 그 대사산물이 사람의 모유를 통해 분비되는지에 대하여 알려지지 않았다. 신생아/모유에 대한 위험은 배제 할 수 없으므로 수유부가 이 약을 복용하는 동안에 수유는 중단되어야 한다.

#### 7. 과량투여시의 처치

현재 알려진 특정 해독제는 없다. 증상치료 및 보조치료를 적절한 시행해야 한다. 위 세척을 통한 오피카폰의 제거 및/또는 약동량 투여에 의한 오피카폰의 불활성화가 고려되어야 한다.

#### 8. 전문가들의 위한 정보

##### 1) 약리작용

이 약은 할파킨슨 약물, 가역적이고 선택적인 COMT 저해제이다. Levodopa와 peripheral DDC(예: carbidopa 또는 benserazide)를 복용하는 환자에서 이 약은 levodopa의 혈장 농도를 증가시켜 levodopa에 대한 약효를 향상시킨다.

##### 2) 약동학적 정보

이 약은 건강한 대상자에서 이 약물을 50mg 투여 시 COMT 억제제가 현저(>90%)하고 오래 지속(>24시간)되는 것으로 나타났다.

이 약물 50mg 투여하고 12시간 뒤 100/25mg의 levodopa/carbidopa 또는 100/25mg의 levodopa/benserazide를 경구 투여했을 때 정상 상태에서 levodopa 전신 노출의 정도는 위약에 비해 약 2배 증가하였다.

##### • 흡수

이 약은 낮은 흡수율(~20%)을 나타낸다. 이 약물을 50mg 이하로 1일 1회 반복 투여 시 최고혈중농도 도달시간(Tmax)은 1시간에서 2.5 시간으로 빠르게 흡수되어 고지장 식사와 함께 투여했을 때 흡수되는 정도가 감소하므로 음식 섭취와 최소 1시간 이상 간격을 두고 투여해야 한다.

##### • 분포

이 약의 혈장 단백질결합률은 14C 치환제를 사용한 시험관내 시험에서 99.9%으로 높았으며 농도 의존적으로 나타나지 않았다. 이 약 50mg을 경구 투여 했을 때의 결과기 분포용적(VD/f)은 약 29L이었고 개체 간 변동성은 36%였다.

##### • 대사

이 약의 인체에서의 주요 대사 경로는 sulfation으로 opicapone sulphate가 생성되며 비활성형이다. 다른 대사 경로에는 글루쿠론산화(glucuronidation), 메틸화 및 환원이 포함된다. 이 약은 CYP1A2와 CYP2B6에 대해 약간의 저해능이 관찰되었다. 모든 저해능은 이 약의 최고 농도 처리군(10mcg/mL)에서 나타났다. In vitro study에서 오피카폰은 CYP2C8의 활성을 억제함을 보여주었다. 오피카폰 25mg의 단회 투여 연구에서 CYP2C8 기질인 레파글리나이드의 최고 혈중 농도(Cmax)를 30% 증가 시켰다. 두 번째 연구에서 정상 상태에서 오피카폰 50mg은 레파글리나이드의 노출에 영향을 미치지 않았다. 이 약은 CYP2C9의 활성을 competitive/mixed type의 저해 양상으로 저해시킨다. 그러나 임상 상호 작용 연구에서는 CYP2C9의 기질인 warfarin에 영향을 미치지 않았다.

##### • 배설

이 약은 건강한 대상자에 최고 50mg로 1일 1회 반복 투여 시, 소실 반감기(t1/2)는 0.7~3.2시간이었으며 결과기 청소율(Cl/f)은 22L/h이었고, 개체 간 변동성은 45%였다. 이 약을 5~50mg 용량으로 1일 1회 반복 투여 후 opicapone sulphate의 소실 반감기는 94~122시간으로 매우 느려 혈장 내에서 높은 축적 비율을 나타냈으며, 그 축적 비율은 최대 6.6의 값이었다.

이 약의 14C 치환제를 단회 경구 투여했을 때의 모약물과 그 대사 산물들의 주요 배설 경로는 대변이며 투여 된 것의 58.8%에서 76.8%를 차지했다(평균 67.2%). 나머지는 소변(평균 12.8%)과 호기(평균 15.9%)를 통해 배설되었다. 이 약과 그 대사체들은 주로 대변으로 배설되는 것으로 추정된다.

##### • 선행형

이 약물은 50mg 이하의 투여량 범위에서 1일 1회 반복 투여 시 선행적인 약동학적 특성을 나타낸다.
•고령자에 대한 투여(85세 이상) 65~78세의 고령자에서의 이 약 30mg을 7일간 반복 투여 후 약동학적 특성을 평가하였다. Cmax와 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC) 모두 증가 하였다. S-COMT 효소의 억제가 젊은 인구군에 비해 유의하게 증가하였지만 이러한 차이는 임상적으로 나타날 것이라고 간주되지 않는다.

이 간 기능 저하 환자

이 약의 약동학적 특징은 건강한 대상자와 중등도의 만성 간 장애 환자에서 단회로 50mg 투여 후 평가되었다. 중등도 간 장애 환자(Child-Pugh Class B)에 대한 임상 시험은 제한적이었으며, 중증 간 장애 환자(Child-Pugh Class C)에 대한 임상 시험은 하지 못하였다. 중등도의 만성 간 기능 장애 환자에서 이 약의 생체 이용률이 유의하게 높았으나 안전에 관한 문제는 관찰되지 않았다.

•신기능 저하 환자

만성 신부전 환자에서 이 약의 약동학적 특성을 평가하기 위한 별도 의 시험을 시행하지는 않았다. 그러나 이 약은 신장으로 주로 배설되지 않으며 사구체 여과량(GFR)이 60mL/min 이하인 환자가 포함 된 50mg을 투여한 임상 3상 시험 결과와 주요 대사체인 BIA 9~1103의 여러 임상 시험 결과로 평가할 때, 만성 신부전 환자에서의 BIA 9~1103의 혈장 농도는 영향을 받지 않았으므로 용량 조절을 고려할 필요가 없다.

#### 3) 임상시험 정보

Opicapone의 유효성 및 안전성은 levodopa/DDC(단독 또는 다른 항 파킨슨 약물과 병용 투여)로 파킨슨에 대한 치료를 받고 있고 운동 동요 증상이 있는 1,027명의 성인 환자를 대상으로 한 22건의 3상(임상 시험 1: 이중 맹검, 위약 및 활성 대조, 임상시험 2: 이중 맹검, 위약 대조)에서 최대 15주 투약을 통해 확인했다. 스크리닝 시 환자들의 평균 연령은 두 연구에서 61.5에서 65.3세 사이로 모든 치료군에서 유사했다. 환자들의 상태는 ON 상태에서의 질병 중증도가 Stages 1~3(수정된 Hoehn & Yahr 평가법), 하루 3~8회의 L-DOPA/DDC 투여, 하루 평균 OFF 시간은 1.5시간 이상이었다. 두 연구에서 783명의 환자가 opicapone 25mg, opicapone 50mg 또는 위약으로 무작위 배정 되었다. 임상시험 1에서 122명의 시험대상자가 opicapone 5mg으로 무작위 배정되었고 122명의 시험대상자는 entacapone 200mg(활성 대조약으로 무작위 배정 되었다. 두 가지 Pivotal 임상 시험에서 대다수의 대상자는 속방형 제제(immediate-release)의 levodopa/DDC로 치료 받았다.

오피카폰의 두 Pivotal 임상 시험 모두에서 1차 유효성 평가 변수인 OFF-time 감소(표 2)와 OFF-time 반응 대상자의 비율(Baseline에서 종료시점까지 최소 1시간의 OFF-time) 감소(표 3)를 비롯한 대부분의 다이어리 확인을 통한 2차 유효성 평가 변수에서 위약 대비 우위를 나타내었다.

Table 2—Change in absolute OFF-time and ON-time(minutes) from baseline to endpoint

| Treatment                 | N   | LS mean | 95% CI       | p-value |
|---------------------------|-----|---------|--------------|---------|
| <b>Study 1</b>            |     |         |              |         |
| <b>Change in OFF-time</b> |     |         |              |         |
| Placebo                   | 121 | -48.3   | —            | —       |
| OPC 5mg                   | 122 | -77.6   | —            | —       |
| OPC 25mg                  | 119 | -73.2   | —            | —       |
| OPC 50mg                  | 115 | -103.6  | —            | —       |
| OPC 5mg–Placebo           | —   | -29.3   | -65.5, 6.8   | 0.0558  |
| OPC 25mg–Placebo          | —   | -25.0   | -61.5, 11.6  | 0.0902  |
| OPC 50mg–Placebo          | —   | -55.3   | -92.0, -18.6 | 0.0016  |

#### Change in total ON-time without troublesome dyskinesias\*

|                  |     |       |            |        |
|------------------|-----|-------|------------|--------|
| Placebo          | 121 | 40.0  | —          | —      |
| OPC 5mg          | 122 | 75.6  | —          | —      |
| OPC 25mg         | 119 | 78.6  | —          | —      |
| OPC 50mg         | 115 | 100.8 | —          | —      |
| OPC 5mg–Placebo  | —   | 35.6  | -2.5, 73.7 | 0.0670 |
| OPC 25mg–Placebo | —   | 38.6  | 0.2, 77.0  | 0.0489 |
| OPC 50mg–Placebo | —   | 60.8  | 22.1, 99.6 | 0.0021 |

| Treatment                 | N   | LS mean | 95% CI       | p-value |
|---------------------------|-----|---------|--------------|---------|
| <b>Study 2</b>            |     |         |              |         |
| <b>Change in OFF-time</b> |     |         |              |         |
| Placebo                   | 136 | -54.6   | —            | —       |
| OPC 25mg                  | 125 | -93.2   | —            | —       |
| OPC 50mg                  | 150 | -107.0  | —            | —       |
| OPC 25mg–Placebo          | —   | -38.5   | -77.0, -0.1  | 0.0900  |
| OPC 50mg–Placebo          | —   | -52.4   | -89.1, -15.7 | 0.0101  |

#### Change in total ON-time without troublesome dyskinesias\*

|                  |     |      |           |        |
|------------------|-----|------|-----------|--------|
| Placebo          | 136 | 37.9 | —         | —      |
| OPC 25mg         | 125 | 79.7 | —         | —      |
| OPC 50mg         | 150 | 77.6 | —         | —      |
| OPC 25mg–Placebo | —   | 41.8 | 0.7, 82.9 | 0.0839 |
| OPC 50mg–Placebo | —   | 39.7 | 0.5, 78.8 | 0.0852 |

CI=confidence interval; LS mean=least square means N=number of non-missing values; OPC=opicapone, a. ON-time without troublesome dyskinesias=ON-time with non- troublesome dyskinesias + ON-time without dyskinesias

Table 3 OFF-time responder rates at endpoint

| Response type                | Placebo (N=121) | Entacapone (N=122)     | OPC 5mg (N=122)        | OPC 25mg (N=119)       | OPC 50mg (N=115)      |
|------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| <b>Study 1</b>               |                 |                        |                        |                        |                       |
| <b>OFF-time reduction</b>    |                 |                        |                        |                        |                       |
| Responders, n(%)             | 55(45.5)        | 66(54.1)               | 64(52.5)               | 66(55.5)               | 75(65.2)              |
| <b>Difference to placebo</b> |                 |                        |                        |                        |                       |
| p-value (95% CI)             | —               | 0.1845 (-0.038; 0.209) | 0.2851 (-0.056; 0.193) | 0.1176 (-0.025; 0.229) | 0.0036 (0.065; 0.316) |
| <b>Study 2</b>               |                 |                        |                        |                        |                       |
| <b>OFF-time reduction</b>    |                 |                        |                        |                        |                       |
| Responders, n(%)             | 65(47.8)        | NA                     | NA                     | 74(59.2)               | 89(59.3)              |
| <b>Difference to placebo</b> |                 |                        |                        |                        |                       |
| p-value (95% CI)             | —               | —                      | —                      | 0.0506 (0.001; 0.242)  | 0.0470 (0.003; 0.232) |

CI=confidence interval; N=total number of patients; n=number of patients with available information; NA=not applicable; OPC=opicapone,

이중 맹검 연구 종료 후 open-label로 1년간 유지된 두 개의 연장 연구에서의(Study 1-OL 및 Study 2-OL) 대상자 862명의 유효성과 안전성은 이중 맹검 연구 기간 동안 달성 된 효과가 유지되는 것이 확인되었다. 이중 맹검 기간의 투약군과 관계없이 OL 연구들의 모든 대상자는 첫 번째 7일 동안 25mg opicapone으로 복용을 시작하였다. 운동 동요 증상 충분히 제어되지 않고 내약성이 허용되는 경우, opicapone 용량을 50mg까지 증가시킬 수 있었다. 허용되지 않는 도파민 이상 반응이 보일 경우, 레보도파 투여량을 조정 하도록 하였다. 도파민 이상반응이 관리 되지 않는 경우, opicapone 용량을 감량 할 수 있었다. 다른 이상반응의 경우 레보도파 및 opicapone 용량을 조정할 수 있었다.

#### 4) 독성시험 정보

안전성 약리, 반복 투여 독성, 유전 독성 및 발암 가능성에 대한 기존의 연구 등의 전임상 데이터에서 인간에 대한 특별한 위험은 나타나지 않았다.

주에서 인간 치료 노출 수준의 22배에 해당하는 오피카폰을 투여 시, 암수 생식 또는 출생 전 발달에 영향을 미치지 않았다. 새끼를 임신한 토끼에서 오피카폰은 내약성이 낮아 최대 전신노출수준이 치료범위 부근 혹은 그 아래에서 나타났다. 토끼에서 배아-태아의 발달에 부정적인 영향을 미치지는 않았지만, 이 연구를 통해 인간에 대한 위해성 평가를 예측하기는 어렵다.

【저장방법】기밀용기, 실온(~30℃)보관

【사용기한】직접용기에 별도표기

【포장단위】30캡슐/병

• 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질·변패·오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 및 도매상을 통해 교환하여 드립니다.

• 첨부문서 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.skchemicals.com/ls)나 제품상담전화(02-080-0200)를 통하여 확인할 수 있습니다.

• 본 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

• 의약품을 어린이 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.

• 자세한 사항은 '의약품통용명정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.

• 제품 사용 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국약물안전관리원(1644-6223)에 문의하여 부작용 패매구제 신청을 할 수 있습니다.

2019. 11. 26. 작성  
※2020. 6. 25. 개정  
(Ver.002)

SK **케미칼**  
Life Science Biz.  
에스케이케미칼(주)  
충청북도청주시흥덕구산단로 149

자세한 문의는 제품상담 전용전화를 이용하시기 바랍니다.

제품상담 전용전화(무로):080-020-3131

제조사