전문의약품, 희귀의약품

빈다맥스® 캡슐 61 밀리그램 (타파미디스)

Vyndamax™ capsules 61mg (tafamidis)

[원료약품의 분량]
1 캡슐 (969.1 mg) 중,
- 유효성분: 타파미디스 (별규) ..... 61 mg
- 첨가제: 부틸하드록시톨루엔, 소르비톨스페셜글리세린블렌드, 적색산화철, 젤라틴, 포비돈, 폴리소르베이트20, 폴리에틸렌글리콜400

[성상]
흰색-분홍색의 현탁액이 들어있는 적갈색의 불투명한 장방형 연질캡슐제

[효능·효과]
정상형(wild type) 또는 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증(ATTR-CM) 성인환자의 심혈관계 사망률 및 심혈관계 관련 입원의 감소

[용법·용량]
이 약은 권장용량으로 1일 1회 61 mg을 경구투여한다.
캡슐은 통째로 삼켜야 하며, 으깨거나 잘라서는 안 된다.
이 약 복용 후 바로 구토를 하였을 때에는 구토물로부터 이 약을 확인한다. 이 약이 구토물로부터 확인되면 가능한 한 이 약을 추가로 복용하고, 확인된 캡슐이 없는 경우에는 추가 투여하지 않고 평소와 같이 다음 날 이 약의 투여를 재개한다.

[사용상 주의사항]

1. 경고
1) 임신가능성이 있는 여성은 이 약 복용 시 적절히 피임해야 하며, 이 약 투여 중단 후 1개월 동안은 적절한 피임법을 유지해야한다 (6. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).
2) 이 약에는 소르비톨이 함유되어 있으므로, 드물게 유전성 과당 불내성이 있는 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자

3. 이상반응
1) 임상시험
임상시험은 다양한 조건하에서 실시되므로, 하나의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 임상시험에서의 비율과 직접 비교될 수 없고 실제 상황에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수도 있다.
임상시험자료에 따르면 377명의 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증(ATTR-CM) 환자들이 평균 24.5개월(범위: 1일-111개월)동안 타파미디스메글루민염 20 mg 또는 80 mg을 매일 투여받았다.
30개월의 위약대조 임상시험을 포함한 ATTR-CM 임상시험에서 타파미디스메글루민염의 이상반응이 평가되었다. 타파미디스메글루민염 20 mg(n=88) 또는 80 mg(n=176)투여군에서 이상반응 빈도는 위약(n=177)과 유사했다.
30개월의 위약대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 투여중단 비율은 타파미디스메글루민염 및 위약군에서 유사했다: 타파미디스메글루민염 80 mg, 20 mg, 위약군에서 각각 12명(7%), 5명(6%), 11명(6%).
2) 동일 성분 저함량 제제에서 발생한 이상반응
타파미디스메글루민염을 1일 20mg 투여받은 트랜스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증(ATTR-PN) 환자 127명을 대상으로 한 이중눈가림, 위약대조, 제3상 임상시험(Fx-005)에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 이 환자들에서 평균 노출기간은 538일(15일-994일)이었다. 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등증이었다.
이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 아래의 통상적인 빈도 분류 기준에 따라 다음과 같이 분류되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100).
이 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

기관계	매우 흔하게
감염	요로감염 질감염
위장관계	설사 상복부통증

4. 일반적 주의
1) 경증-중등증 간장애 환자: 경증-중등증 간장애 환자를 대상으로 실시한 약동학 시험에서 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 7-9)의 경우 건강한 성인에 비하여 전신노출이 약 40% 감소하고 총 청소율은 증가(간장애 환자 및 건강한 성인 각 0.52 L/hr 및 0.31 L/hr)하였는데, 이는 이 약의 비결합율이 간장애 환자에서 더 높았기 때문이다. 간장애 환자의 경우 건강한 성인에 비하여 트랜스티레틴 수치가 낮기 때문에, 표적 단백질인 트랜스티레틴에 대한 이 약의 화학량론이 트랜스티레틴 4합체의 안정화에 충분하므로 이 약의 용량조절이 필요하지 않다. 이 약의 약동학은 경증 간장애 환자(Child-Pugh 5-6)와 건강한 성인 간에 임상적으로 유의한 차이가 없었다.
2) 중증 간장애 환자에서 이 약에 대한 효과는 알려진 바 없다.
3) NYHA 4등급 환자에서 이 약에 대한 효과는 알려진 바 없다.
4) 신장애 환자를 대상으로 하는 임상시험은 실시되지 않았다.
5) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 이 약이 운전 또는 기계사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다.

5. 상호작용
1) 사이토크롬 P450 효소
(1) 건강한 지원자에게 타파미디스메글루민염을 14일간 1일 1회, 1회 20 mg을 투여한 후 미다졸람(CYP3A4의 기질) 7.5 mg을 투여하였을 때, 타파미디스메글루민염의 병용투여로 인하여 미다졸람의 혈중농도에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.
(2) 시험관(*in vitro*)내 시험에서도 이 약이 사이토크롬 P450 효소 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6을 유의하게 억제하지 않았다. 또한, 이 약의 시험관(*in vitro*) 내 시험결과 CYP1A2는 유도하지 않았으나, CYP2B6의 유도가 나타났다.
2) 약물 수송체
(1) 이 약의 시험관 내 연구는 이 약이 임상관련 농도에서 UGT(UDP-glucuronosyl transferase) 기질과 약물상호작용의 가능성이 적다는 것을 보여준다. 이 약은 UGT1A1의 장 활성을 억제할 수 있다.
(2) 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 전신 및 위장관(GI) 내 다제내성 단백질(MDR1, P-당단백질[Pgp]으로 알려짐), 유기 양이온수송체2(OCT2), 다약제 및 독소유출 수송체1(MATE1), 및 MATE2K, 유기 음이온수송 폴리펩티드1B1(OATP1B1) 및 OATP1B3 등의 억제 가능성이 낮았다.
(3) 그러나 시험관 내 연구에서 이 약은 유출 수송체인 BCRP (breast cancer resistant protein)를 IC50 = 1.16 μM로 억제하였으므로, 1일 61 mg 투여농도에서 이 수송체의 기질인 약물 (예: 메토트렉세이트, 로수바스타틴, 이매티닙)과 약물-약물 상호작용을 일으킬 가능성이 있다.
(4) 이 약은 흡수 수송체인 OAT1 및 OAT3(유기 음이온 수송체)를 각각 IC_{50} = 2.9 μM 및 IC_{50} = 2.36 μM로 억제하였으며 따라서, 임상관련 농도에서 이러한 수송체의 기질인 약물(예: 비스테로이드소염진통제(NSAIDs), 부메타니드, 푸로세미드, 라미부딘, 메토트렉세이트, 오셀타미비르, 테노포비르, 간시클로비르, 아데포비르, 시도포비르, 지도부딘, 잘시타빈)과 약물-약물 상호작용을 일으킬 가능성이 있다. 그러나, 모델에 근거한 추가의 위험성평가 실시 결과 이 약의 임상농도에서 OAT1 및 OAT3 수송체 억제의 가능성은 낮다.
3) 기타 다른 약물들이 이 약에 미치는 영향을 평가하기 위한 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
(1) 임신한 여성에게 이 약을 투여한 자료는 없으나 동물시험에서 발생독성이 나타났으므로, 이 약을 임부나 적절한 피임법을 사용하지 않는 가임여성에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.
(2) 가임여성: 이 약의 긴 반감기를 고려하여, 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 기간 및 투여중단 후 1개월 동안 피임을 유지하여야 한다.
2) 수유부
동물실험에서 이 약이 유즙으로 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약은 수유 중에는 투여하지 않는다.
3) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 비임상시험 결과에서는 이 약이 수태능 감소의 위험성 증가와 관련이 있음을 시사하지는 않았다.

7. 소아에 대한 투여
소아 환자에서 이 약의 사용 경험은 없다.

8. 고령자에 대한 투여
만 65세 이상 고령자에서 용량조절은 필요치 않다.
임상시험 전체환자(n=441) 중, 90.5%가 만 65세 이상이었다(중앙값은 만 75세).

9. 임상검사치에의 영향
이 약은 유리 티록신(T4) 또는 갑상선 자극호르몬(TSH)의 변화없이 혈청 총 티록신 농도를 감소시킬 수 있다. 이와 같이 관찰된 총 티록신 수치는 TTR티록신-수용체에 대한 이 약의 높은 결합친화성으로 TTR에 티록신 결합 감소 또는 TTR로부터 치환된 결과일 수 있다. 갑상선 기능장애의 임상적 소견은 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치
과량 투여의 임상 경험은 매우 적다.건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 투여된 타파미디스 메글루민 최고용량은 480 mg 단회투여였다. 이 용량에서 이상반응은 경증 맥립종 1건이 보고되었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
타파미디스는 TTR의 선택적 안정화제이다. 타파미디스는 티록신 결합 부위에서 TTR과 결합하여, 4합체를 안정화시키고, 아밀로이드 생성과정에서 속도 제한단계인 단량체로의 해리를 느리게 한다.
2) 약력학적 정보
약력학 표지자로서 TTR 안정화 분석을 사용하여 생체 외(*ex vivo*)에서 TTR 4합체의 안정성을 평가했다. TTR 안정화 분석은 요소를 이용한 2일간의 시험관 내 변성으로, 투여전후의 혈장 내 안정적인 TTR 4합체의 면역흡착도를 정량한다. 이러한 분석에서 타파미디스메글루민염 20 mg 대비 80 mg에서 용량의존적으로 TTR 4합체의 안정성이 더 커지는 경향이 관찰되었다. 그러나 더 큰 TTR 4합체 안정성과 심혈관계 결과의 임상적 관련성은 알려지지 않았다.
타파미디스메글루민염 1일 1회 투여 후, 타파미디스메글루민염은 정상형 TTR 4합체 및 14종의 TTR변종 4합체를 모두 안정화시켰다. 또한, 타파미디스는 생체 외(ex vivo) 검사에서 25종 변종에 대한 TTR 4합체를 안정화시켰다.
심부전 관련 생체표지자(NT-proBNP 및 트로포닌)는 위약보다 타파미디스메글루민염에 더 유리했다.
<심장 전기생리학>
권장용량에서의 항정상태 최고 혈장농도(C_{max})의 약 2.2배에서, 타파미디스는 임상적으로 연관될 정도로 QTc 간격을 연장하지 않는다.
3) 약동학적 정보
타파미디스 메글루민염 20 mg 캡슐 4개와 타파미디스 61 mg투여를 비교 시, 항정상태 C_{max} 및 AUC에 임상적으로 유의한 차이가 없었다.
1일 단회 최대 480 mg까지 또는 다회 최대 80 mg까지 투여시(승인된 권장용량의 1-6배), 타파미디스의 노출은 용량 비례적으로 증가한다.
타파미디스메글루민염 80 mg 단회 및 반복투여 시 겉보기 청소율은 유사했다.
<흡수>
타파미디스 최고 혈중농도의 중앙값은 투여 4시간 이내에 나타났다.
- 음식물의 영향: 고지방, 고칼로리 음식과 타파미디스의 투여는 임상적으로 유의한 약동학적 차이가 관찰되지 않았다.
<분포>
타파미디스의 겉보기 항정상태 분포용적은 약 18.5 L이다. 시험관 내에서 타파미디스의 혈장단백 결합률은 >99%이다. 타파미디스는 TTR에 주로 결합한다.
<대사>
타파미디스의 대사는 완전히 밝혀지지 않았지만, 글루크론산화가 관찰되었다.
<배설>
타파미디스의 평균 반감기는 약 49시간이고, 겉보기 경구 청소율은 0.263 L/h이다. 타파미디스 반복투여 후 항정상태에서의 약물축적 정도는 단회투여 후 관찰된 것보다 약 2.5배 높다.
타파미디스메글루민염 20 mg의 단회 경구투여 후, 약 59%가 대변에서 미변화체로 회수되었고, 약 22%가 글루쿠로니드 대사체로 소변에서 회수되었다.
<특정 집단>
연령, 인종/민족(백인 및 일본인), 신장애: 타파미디스의 약동학은 임상적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다.
4) 임상시험 정보
정상형 또는 유전성 ATTR-CM 환자 441명을 대상으로 한 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험(NCT01994889)에서 유효성이 입증되었다.
환자는 1:2:2의 비율로 무작위 배정되어 표준요법(예: 이뇨제)과 함께 1일 1회로 타파미디스메글루민염 20 mg (n=88), 타파미디스메글루민염 80 mg(타파미디스 메글루민염 20 mg캡슐 4개 투여, n=176), 또는 위약(n=177)을 30개월 동안 투여받았다. 투여군 배정은 변종 TTR 유전자형의 유무와 베이스라인에서 질병의 중증도(NYHA 등급)를 기준으로 층화되었다. 장기이식 및 NYHA 4등급 환자의 참여는 이 임상시험에서 제외되었다.
표 1은 환자의 인구학적 특성 및 베이스라인에서의 특성을 보여준다.

[표 1] 환자의 인구학적 특성 및 베이스라인에서의 특성

특성	통합 타파미디스메글루민염군 N=264	위약군 N=177
연령 - 세		
평균 (표준 편차)	74.5 (7.2)	74.1(6.7)
중앙값 (최소, 최대)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
성별 - 수(%)		
남성	241 (91.3)	157 (88.7)
여성	23 (8.7)	20 (11.3)
TTR 유전자형 - 수(%)		
변종 트랜스티레틴 아밀로이드(ATTRm)	63 (23.9)	43 (24.3)
정상형 트랜스티레틴 아밀로이드(ATTRwt)	201 (76.1)	134 (75.7)
NYHA 등급 - 수(%)		
NYHA 1등급	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA 2등급	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA 3등급	78 (29.5)	63 (35.6)

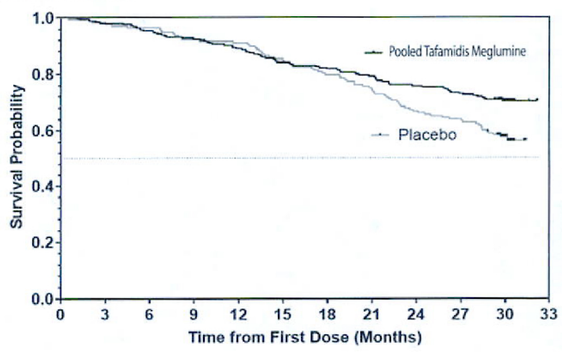
1차 분석에서는 모든 원인의 사망 및 심혈관계 관련 입원빈도(심혈관계 관련 이환으로 인한 입원횟수로 정의)에 Finkelstein-Schoenfeld(F-S)법을 적용하는 계층적 조합을 사용했다. 이 방법에서는 각 환자를 같은 층화 내의 다른 모든 환자와 쌍별 비교했으며, 모든 원인에 의한 사망을 먼저 사용했고 사망률로 구분할 수 없는 경우에는 심혈관계 관련 입원의 빈도를 사용했다.
이 분석에서 위약군 대비 통합 타파미디스메글루민염 20 mg과 80 mg군에서 모든 원인의 사망 및 심혈관계 관련 입원의 빈도의 유의한 감소가 입증되었다(p=0.0006)(표 2).

[표 2] 모든원인에 의한 사망 및 심혈관계관련 입원의 빈도를 Finkelstein-Schoenfeld(F-S)법으로 1차 분석

일차 분석	통합 타파미디스메글루민염군 N=264	위약군 N=177
30개월 시점에서 생존한* 시험대상자수 (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
30개월 시점에서 생존한 피험자에서 30개월 동안 발생한 심혈관계관련 입원 (연간 환자당)의 평균 횟수	0.297	0.455
F-S 방법의 P-value	0.0006	

* 심장이식 및 기계적 심장 보조장치삽입은 말기에 가까운 지표로 간주된다. 따라서 이러한 환자는 해당 분석에서 사망과 동등하게 처리된다. 때문에, 이러한 환자는 30개월 시점의 활력징후상태 추적 평가에서 생존이더라도 "30개월 시점에서 생존한 시험대상자수"에 포함되지 않는다.
1차 분석의 개별구성요소 분석(모든 원인에 의한 사망 및 심혈관계 관련 입원)에서도 위약군 대비 타파미디스메글루민염 투여군에서 유의한 감소를 보였다.
Cox-비례 위험모델을 이용한 모든 원인에 의한 사망의 위험비는 위약군 대비 통합 타파미디스메글루민염군에서 0.70(95% CI 0.51, 0.96)이며, 사망 위험이 위약군 대비 30% 감소하였다(p=0.026). 두 군 모두에서 총 사망 중 약 80%가 심혈관계 관련이었다. 그림 1은 모든 원인에 의한 사망사례의 시간에 따른 Kaplan-Meier 곡선(plot)을 나타낸다.

[그림 1] 모든원인에 의한 사망*



Subjects Remaining at Risk
(Cumulative events)

Pooled Tafamidis Meglumine	264 0	259 5	252 12	244 20	235 29	222 42	216 48	209 55	200 64	193 71	99 78	0 78
Placebo	177 0	173 4	171 6	163 14	161 16	150 27	141 36	131 46	118 59	113 64	51 75	0 76

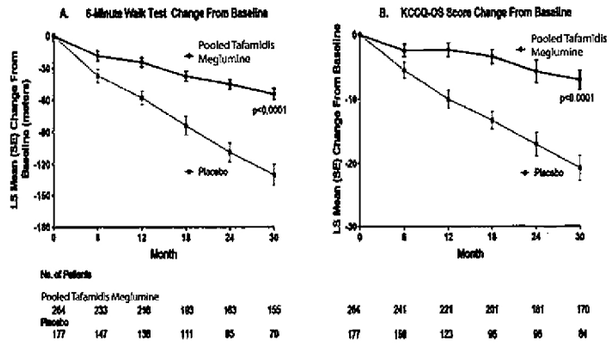
*심장이식 및 기계적 심장보조장치는 사망으로 간주됨. 투여의 Cox-비례 위험모델의 위험비, TTR 유전자형(변종 및 정상형), 베이스라인에서의 NYHA등급(NYHA 1등급과 2등급 통합, NYHA 3등급) 인자.
타파미디스메글루민염군에서 위약과 비교하여 32%의 위험감소를 보이며 (상대적 위험비 0.68) 심혈관계 관련 입원이 유의하게 적었다(표 3).

[표 3] 심혈관계 관련 입원 빈도

	통합 타파미디스 메글루민염군 N=264	위약군 N=177
심혈관계 관련 입원의 총 시험대상자 수(%)	138 (52.3)	107 (60.5)
연간 심혈관계 관련 입원*	0.48	0.70
통합 타파미디스 메글루민염군 vs. 위약군의 차이(상대적 위험비)*	0.68	
p-값*	<0.0001	

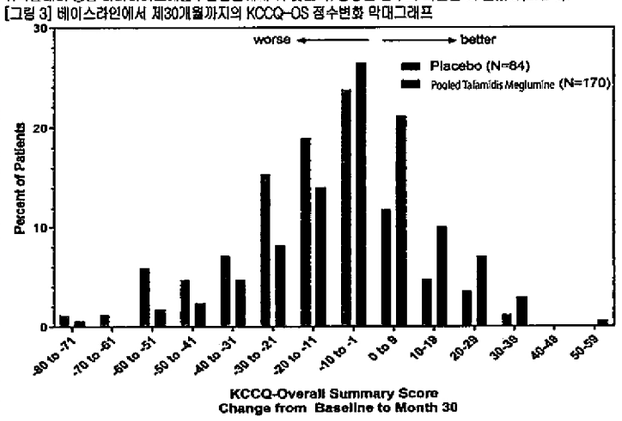
*이 분석은 투여에 따른 Poisson 회귀모델, TTR 유전자형(변종 및 정상형), NYHA에 기초하였다.
베이스라인에서의 NYHA등급(NYHA 1등급과 2등급 통합, NYHA 3등급), 투여와 TTR 유전자형 상호작용, 투여와 베이스라인에서의 NYHA등급을 요소로 함.
기능 및 건강상태에 대한 타파미디스메글루민염의 효과는 각각 6분-보행검사(6MWT)와 캔자스시티 심근병증 설문서-전체요약(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary, KCCQ-OS)점수로 각각 평가되었다. 타파미디스메글루민염의 긍정적이고 유의한 투여효과는 6개월에 처음 관찰되었으며, 6MWT 거리와 KCCQ-OS점수 모두에서 30개월까지 일관되게 나타났다(그림 2와 표 4).

[그림 2] 6MWT거리 및 KCCQ-OS 점수의 베이스라인으로부터 30개월까지의 변화



A는 6MWT거리에 대한 베이스라인에서 30개월까지 변화의 위약군대비 통합 타파미디스메글루민염군 비교, B는 KCCQ-OS점수에 대한 베이스라인에서 30개월까지 변화의 위약군대비 통합 타파미디스메글루민염군 비교.
KCCQ-OS점수는 4개영역으로 구성되며 이는 총 징후(징후의 빈도 및 징후의 부담), 신체적제약, 삶의 질, 사회적제약이다. 총 점수 및 영역점수는 0-100이며, 점수가 높을수록 좋은 건강상태를 의미한다. 30개월 시점에서 위약대비 통합 타파미디스메글루민염군에서 4개영역 모두 유의하게 좋았다(그림 2 및 표 4).
KCCQ-OS의 베이스라인으로부터 30개월까지의 변화분포(그림 3)는 KCCQ-OS점수가 감소하는 환자비율이 위약군대비 통합 타파미디스메글루민염군에서 더 낮으며, 향상된 점수의 비율은 더 높았다(그림 3).

[그림 3] 베이스라인에서 제30개월까지의 KCCQ-OS 점수변화 막대그래프

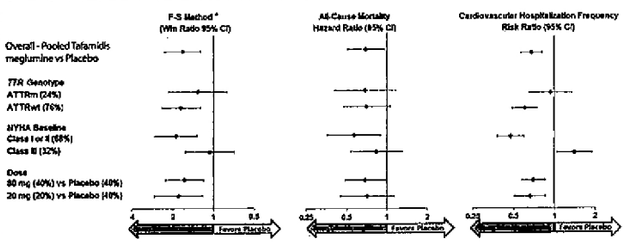


[표 4] 6MWT거리 및 KCCQ-OS 점수

평가변수	베이스라인 평균 (SD)		베이스라인 대비 30개월까지의 변화, LS 평균 (SE)		위약군과의 치료차이 LS 평균 (95% CI)
	통합 타파미디스 메글루민염군 N=264	위약군 N=177	통합 타파미디스 메글루민염군	위약군	
6MWT [미터]	351 (121)	353 (126)	-55 (5)	-131 (10)	76 (58, 94)
KCCQ-OS	67 (21)	66 (22)	-7 (1)	-21 (2)	14 (9, 18)

SD = 표준편차, LS = 최소 제곱, SE = 표준오차
통합 평가변수와 그 구성요소(모든 원인에 의한 사망 및 심혈관계 관련 입원의 빈도) 층률로 나타낸 F-S 방법의 결과는 NYHA 3등급에서의 심혈관계 관련 입원의 빈도를 제외한, 모든 하위군(정상형, 변종 및 NYHA 1등급과 2등급, 및 3등급)에서 위약 대비 타파미디스메글루민염이 지속적 우위에 있었다(그림 4). 층률은 "승리"한 타파미디스메글루민염 투여군 환자 쌍의 수를 "승리"한 위약군 환자 쌍의 수로 나눈 값이다. 6MWT 및 KCCQ-OS의 분석도 각 하위군에서 위약군 대비 타파미디스메글루민염군에서 좋게 나타났다.

[그림 4] 하위군, 용량에 따른 결과 및 1차분석의 구성요소



*F-S결과는 층률(모든 원인에 의한 사망 및 심혈관계 관련 입원 빈도에 근거)로 제시되었다.
심장이식 및 기계적 심장보조장치는 사망으로 간주함.
1차 분석 결과, 위약군에 비해 타파미디스메글루민염 80 mg 및 20 mg군 모두에서 30개월 시점의 6MWT 및 KCCQ-OS가 통계적으로 유의하였으며, 2개 용량 간 결과는 비슷했다.
5) 독성시험 정보
비임상시험 중 안전성약리, 수태능 및 초기배 발생, 유전독성, 발암성 시험에서 특별한 위험성은 보고되지 않았다.
서로 다른 종을 이용한 반복투여 독성 및 발암성 시험에서 독성 표적장기는 간 및/또는 신장으로 나타났다. 간에 대한 영향은 타파미디스 61 mg용량 사람노출의 약 0.7배 이상에서 나타났다. 신장증은 90 mg/kg/day의 수컷 형질전환(Tg)-rasH2 마우스에서만 더 높은 발생율 및 중증도를 보였으며, 30 mg/kg/day이하에서는 관찰되지 않았다(타파미디스 임상용량 61 mg의 사람 항정상태 AUC_{24}의 2.8배이하에 해당하는 AUC_{24}).
가) 발암성
2년간의 랫드 발암성 시험에서, 사람에서의 이 약 최대권장용량(MRHD) AUC기준 최대 18배 노출에서 신생물 발생 증가는 관찰되지 않았다.
이 약 임상용량 61 mg의 사람 AUC기준 최대 9.6배 노출에서 26주간 매일투여된 형질전환(Tg)-rasH2 마우스의 경우, 신생물 발생 증가의 증거는 없었다.
이 시험에서, 형질전환(Tg)-rasH2 마우스의 경우 타파미디스 임상용량 61 mg의 2.8배 이상에 해당하는 용량 수준에서, 신장(신장증) 및 간(중심소엽 비대 및 단세포 괴사)에서 유의미한 비-신생물성 병변이 관찰되었다.
나) 생식발생독성
(1) 수태능
랫드의 모든 투여용량에서 수태능, 생식력 또는 교배 행동에 대한 타파미디스메글루민염의 이상반응 증거는 없었다. 시험된 최고용량에서 생식에 대한 영향이 없었으므로, 타파미디스 메글루민염 생식독성에 대한 무계 및 모계 무해용량(NOEL)은 30 mg/kg/day이상이며, 타파미디스 임상용량 61 mg의 4배(60kg 성인 기준) 이상이다.
(2) 배태자 발생시험
토끼의 배태자 발생독성 시험에서, 골격 기형 및 변형, 할부 임컷에서 유산의 근소한 증가와 태자 체중감소가 타파미디스 임상용량 61 mg의 항정상태 사람 AUC를 기준으로 2.1배 이상의 AUC0-24에서 관찰되었다. 랫드의 배태자 발생독성 시험에서, 임신 제 7-17일동안 타파미디스를 경구투여(15, 30, 45 mg/kg/day)한 결과, 30 mg/kg/day이상(타파미디스 61 mg 임상용량에서 사람 AUC를 기준으로 약 9.5배 이상)에서 태자 체중감소가 나타났다. 태아 형태에 영향은 없었다.
(3) 출생 전후 발생시험
랫드의 출생 전후 발생시험에서, 임신한 랫드에게 임신 제 7일부터 수유 제 20일까지, 타파미디스 메글루민염 5, 15, 30 mg/kg/day이 경구투여되었다.
15 mg/kg/day 및 30 mg/kg/day에서 새끼의 생존감소 및 체중감소가 나타났다. 15 mg/kg/day에서 수컷 새끼의 체중 감소는 성적 말달 지연(음경 포피 분리)과 연관되었다. 15 mg/kg/day에서 학습과 기억평가를 위한 수중미로시험(water-maze test)에서 수행장애가 관찰되었다. 타파미디스를 임신 및 수유 중인 모체에 투여 후, F1 세대 새끼에서 생존력과 성장에 대한 무득성량(NOAEL)은 5 mg/kg/day으로, 이는 타파미디스 임상용량 61 mg의 약 0.6배(60kg 성인 기준)에 해당하는 용량이다.

[포장단위]
30 캡슐/상자 (10캡슐/PTP x 3)

[저장방법]
기밀용기, 실온(25°C이하) 보관

[사용기한]
외부포장을 참조하십시오.

[교환]
구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 환하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

- 포장에 기록된 사용기한에 유의하고 사용기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
- 이 약을 처방 · 조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고하고, 첨부문서를 보관한다.
- 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

※ 본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해 보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.
전화번호: (대표)02-317-2114 (수신자부담)080-022-1400

설명서작성년월일: 2021.02.28
2020-0009671-3
610219

[제조자]
제조자:
Catalent Pharma Solutions, LLC
2725 Scherer Drive, St Petersburg FL 33716, USA

AndersonBrecon Inc.
4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

AndersonBrecon(UK) Limited
Units 2-7, Wye Valley Business Park Brecon Road, Hay-on-Wye Hereford, HR3 5PG United Kingdom

수입자:
한국화이자제약
서울특별시 중구 덕계로 110

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지 (www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>