

확 인	디자인	QC(문안)
	권 영 안 010-9982-5592	이 신 010-3038-2944
날짜	2024.12.23	2024.12.23

 DW PKG 인쇄사양서	
product	
제품명	오페비아정100mg 설명서(전문의약품)
size (장X고)	
204×420mm	
종이재질	
매직칼라 45g/㎡	
코팅 (CR, 라미레이팅, UV 등)	
후가공	
접지 후 규격 35x35	
특이사항	
신규	
사용폰트 (일러스트 pt표기)	
원료의약품	8Point (일러)
본문	6.7Point (일러)
줄간격	0.5Point (일러)
colors	
	BLACK
자재코드	
2302883	
에디션넘버	
H00	
바코드	
제조사	
대웅제약 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14	

- 4) 음식
이 약은 식사 후 즉시 투여가 권장됩니다. 다테다닙은식이 형태와 상관없이 식사 후 투여 시 공복 보다 노출도(약동학 결과)가 20% 증가(90% 신뢰구간: 96.3~152.5%)했고, 흡수는 약 2시간 지연(max 증양값: 공복 2시간, 식후 3.98시간)되었습니다.
- 5) 흡연
흡연은 다테다닙의 효과를 변화시킬 수 있는 노출도 감소와 관련이 있습니다. 집단 약동학 분석 결과에서 흡연자는 금연자 및 비 흡연자와 비교하였을 때 다테다닙 노출도는 21% 더 낮았습니다. 흡연으로 인해 이 약의 용량 조절은 필요하지 않으나, 이 약의 치료 전에 금연하도록 안내하고, 이 약의 투여 시에는 흡연을 피하도록 합니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 수태능
비임상시험을 바탕으로 남성의 수태능 장애에 대한 증거는 없습니다. 아만성 및 만성독성 연구에서 사람 최대 권장용량(MRD)인 150mg을 1일 2회 투여하였을 때와 동일한 전신 노출도에서 암컷 랫드의 수태능에 이상을 나타내지 않았습니다.
- 2) 피임
다테다닙의 비임상시험 및 작용기전에 근거하여 임부에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있습니다. 다테다닙은 랫드, 토끼 모체에 각각 2.5, 15mg/kg/일(AUC 기준으로 성인 최대 권장용량 보다 랫드는 적게, 토끼는 약 5배 용량)을 경구투여했을 때, 배태자 사망과 기형발생이 나타났습니다. 기임기의 여성은 이 약을 투여하는 기간 중에 임신을 피하고 투여시작 시, 투여기간 및 마지막 투여 이후 최소 3개월 이상 고도로 효과적인 방법으로 피임을 하도록 주의를 주어야 합니다. 다테다닙은 에타닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐의 혈장 노출에 유의한 영향을 미치지 않습니다. 경구 호르몬 피임약의 유효성은 구토 그리고/또는 설사, 또는 흡수에 영향을 미칠 수 있는 기타 상태에 의해 저하될 수 있습니다. 이러한 상태를 경험하는 경우 호르몬 피임약을 복용하는 여성에게는 고도로 효과적이던 대체 피임법을 사용하도록 주의를 주어야 합니다.
- 3) 임부
다테다닙을 임부에게 투여한 경험은 없으나 동물에 대한 비임상시험에서 생식독성이 나타났습니다. 이 약은 인간에 대해서도 태아에 유해성을 나타낼 수 있으므로 임부에게 투여되어서는 안 되며 (다음 환자에는 투여하지 마십시오 참조) 이 약을 투여하기 전과 투여하는 동안 적절하게 임신검사를 실시하여야 합니다. 여성 환자들은 투여기간 중 임신하였을 경우 의사나 약사에게 알리도록 합니다. 이 약 투여기간 중 임신이 되었을 경우 이 약의 투여를 중단해야 하고 태아에 대한 잠재적 위험성을 환자에게 알려주어야 합니다.
- 4) 수유부
다테다닙이나 그 대사체들이 모유로 이행된다는 정보는 없습니다. 비임상시험에서 수유기의 랫드에서 소량의 다테다닙 및 그 대사체들(투여용량의 0.5% 이하)이 모유를 통해 분비되었습니다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 이 약의 투여 시에는 수유를 중단하여야 합니다.

7. 과량투여시의 처리

이 약 과량투여시 특별한 해독제나 치료법은 없습니다. 항암제 임상시험에서 2명의 환자에게 최고 600mg을 1일 2회, 최대 8일간 과량 투여된 경우가 있었습니다. 관찰된 이상반응은 증가된 간효소나 위장관계 증상과 같이 이미 알려진 안전성 특징과 일치하였습니다. 두 환자 모두 이러한 이상반응으로부터 회복되었습니다. INPULSIS 임상시험에서 1명의 대상자가 부주의로 1일 600mg씩 총 21일 동안 노출되었습니다. 중대하지 않은 이상반응(빈두염)이 잘못 투여하고 있던 기간 중에 발생하였다가 소실되었으며 다른 보고된 이상반응은 없었습니다. 과량투여시 투여를 일시중단하고 적절한 조치를 취해야 합니다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.
3) 이 약을 분쇄하지 않아야 합니다. 이 약에 들어있는 성분에 접촉할 경우 즉시 깨끗하게 손을 씻어야 합니다.

9. 전문가를 위한 정보

- 1) 약리작용
다테다닙은 저분자량, 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR α, β), 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR 1-3), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR 1-3) 등의 티로신 키나아제 억제제이며, 다른 키나아제(Lck, Lyn, Src, CSF1R)를 억제하기도 합니다. 다테다닙은 이 키나아제의 ATP 결합 포켓에 경쟁적으로 결합하여 세포내 신호전달 캐스케이드를 차단하는데 이 과정은 간질성폐질환 섬유조직 리모델링 발병기전에 관련이 있는 것으로 밝혀져 있습니다.
- 2) 약동학적 정보
다테다닙은 시간에 대해 선행적으로 판단될 수 있는 약동학적 특성을 보임(내재적, 단위투여자료를 반복투여자료로 외삽할 수 있습니다). 반복투여에 따른 축적은 C_{max}의 1.04배 및 AUC의 1.38배였습니다.
다테다닙의 최저(rough) 농도는 1년 넘게 안정하게 유지되었습니다.
흡수: 다테다닙은 음식 섭취 시 연질캡슐 형태로 경구 투여 후 약 2~4시간 후 최고 혈장 농도에 도달했습니다(범위 0.5~8시간). 건강한 자원자에 100 mg 투여 시 절대 생체이용률은 4.69%였습니다(90% CI: 3.615~6.078). 공복에 비해 음식 섭취 후 다테다닙 연질캡슐의 노출은 약 20%까지 상승했고(CI: 95.3~152.5%) 흡수는 지연되었습니다(공복 시 t_{max}: 2.00 시간; 음식 섭취 후 t_{max}: 3.98 시간(증양값)).
분포: 다테다닙은 최소 2상성 분포 동태를 따릅니다. 정맥 정적주입 후, 높은 분포 용적이 관찰되었습니다(V_{ss}: 1050 L, 45.0% gCV). in vitro에서 사람 혈장에서 다테다닙의 단백질결합은 결합률 97.8%로 높았습니다. 혈청 알부민이 주요 결합 단백질로 여겨집니다. 생체전환: 다테다닙의 주요 대사 반응은 esterase에 의한 가수분해성 절단으로, 생성된 유리산 잔기 B1BF 1202는 이어서 UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, UGT 1A10 등의 UGT 효소에 의해 B1BF 1202 glucuronide화 됩니다. 그 외 다테다닙의 생체전환의 일부는 CYP 경로로, CYP 3A4가 주요 관여 효소였습니다.
배설: 정맥 정적주입 후 총 혈장 청소율은 높았습니다(C_l: 1,390 mL/min, 28.8% gCV). 방사성표지를 한 다테다닙[14C] 다테다닙)의 경구 투여 후 주요 배설 경로는 대변/담즙배설이었습니다 (용량의 약 93.4%, 2.61% gCV). 다테다닙의 최종 반감기는 10~15시간이었습니다(gCV: 약 50%).
- 3) 임상시험 정보
가. 시험약 오페비아정150밀리그램(다테다닙에실산염)〔(대용제약)과 대조약 오페브연질캡슐150밀리그램(다테다닙에실산염)〔한국베링거인겔하임(주)를 2×2교차시험으로 각정 및 1캡슐씩 건강한 성인에게 식후 단회 경구투여하여 56명의 혈중 다테다닙을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때,기하평균비율의 90%신뢰구간이 80.00 ~ 125.00%이 내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	오페브연질캡슐150밀리그램 (다테다닙에실산염) 〔한국베링거인겔하임(주)〕	249.94±96.02	37.22±17.47	4.50 (1.03, 12.00)	13.61±2.75
시험약	오페비아정150밀리그램 (다테다닙에실산염) 〔(대용제약)〕	247.90±97.63	35.07±14.81	4.50 (1.50, 7.00)	13.25±2.49
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		94.92 ~ 103.13%	89.24 ~ 101.72%	—	—
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=56)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기					

- 나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 오페비아정100밀리그램 (다테다닙에실산염〔대용제약(주)〕은 대조약 오페비아정150밀리그램(다테다닙에실산염)〔대용제약(주)〕과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

4) 독성시험 정보

일반독성: 랫드와 마우스를 대상으로 수행한 단독투여독성시험에서 급성 독성 가능성은 낮았습니다. 랫드를 대상으로 수행한 반복 투여독성시험에서 나타난 성장만 비후와 앞니 병변과 같은 영향이 작용기전(VEGFR-2 억제)과 대부분 관련이 있었습니다. 이 변화는 다른 VEGFR-2 억제제로부터 알려졌으며 계열 효과로 간주될 수 있습니다.
비설치류를 대상으로 수행한 독성시험에서 먹이 소비 감소, 체중 감소와 함께 나타난 설사와 구토가 관찰되었습니다.
랫드, 개, 원숭이(Cynomolgus monkey)에서 간 효소 증가의 근거는 없었습니다. 설사와 같이 중대한 영향이 원인이 아닌 경증의 간 효소 상승이 원숭이(Rhesus monkey)에서 관찰되었습니다.
생식독성: 마우스와 랫드를 대상으로 2년 간 수행한 발암성시험에서 종양유발성에 대한 근거는 없었습니다. 다테다닙은 마우스와 랫드에서 각각 10mg/kg/일 및 30mg/kg/일 용량까지 투여되었고, 이는 혈장 AUC 기준 사람의 최대 권장용량의 4배였습니다. 다테다닙은 복귀 돌연변이시험 전진 돌연변이시험, 마우스 소핵 유발 시험에서 유전독성에 대해 음성이었습니다.
랫드에서 다테다닙은 사람의 최대 권장용량의 약 3배 노출량(100mg/kg/일 경구 투여 시 AUC 기준)에서 암컷 수태능을 감소시켰는데, 초기 유산과 착상 후 배자 사망률은 증가하였고 수태물은 감소하였습니다. 랫드와 마우스를 대상으로 한 만성 독성 시험에서 난소 내 황체의 수자와 크기가 감소하는 것이 관찰되었습니다. 초기 유산을 한 암컷 개체수 증가는 사람의 최대 권장용량 수준의 노출량(20mg/kg/일 경구 투여 시 AUC 기준)에서만 관찰되었습니다. 다테다닙은 사람의 최대 권장용량의 약 3배 노출량(100mg/kg/일 경구 투여 시 AUC 기준)에서 수컷 생식기관과 수태능에 대한 영향이 나타나지 않았습니다.
생식독성시험에서 다테다닙은 랫드와 토끼에서 기관 형성 시기 동안 노출되었을 때 배태자사망과 최기형성을 보였습니다(랫드 노출량: 사람의 최대 권장용량 미만, 토끼 노출량: 사람의 최대 권장용량의 5배, 각각 경구 투여 시 혈장 AUC 기준 2.5 및 15 mg/kg/일). 기형은 혈관계, 비노생식기계, 골격계 이상을 포함했습니다. 혈관계 이상으로는 주요 혈관의 결손 또는 추가발생이고, 골격계 이상은 흉부, 요추, 고리뼈편측척추, 결손 비대칭적 골화, 늑골(이분, 유합), 척수유합, 이분, or 일방적 골화) 이상이 있었습니다. 일부 태자에서 비노생식기계 기관의 결손을 보였습니다. 사람의 최대 권장용량의 약 15배 노출량(경구 투여 시 혈장 AUC 기준 60mg/kg/일)에서 토끼 태자 성비의 현저한 차이가 관찰되었습니다(임착수컷 비율 약 71%:29%). 다테다닙은 어미가 사람의 최대 권장용량 미만(경구 투여 시 혈장 AUC 기준 10mg/kg/일)으로 노출되었을 때 랫드의 출생 후 최초 4일 동안의 출생 후 생존률을 감소시켰습니다. 랫드의 모유와 혈장에 다테다닙과 그 대사체가 유사한 농도로 함유되었습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃)

【포장단위】 60정/병

【사용기간】 제조일로부터 12개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변색, 오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회고시소비자 분쟁해결기준에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※ 부작용보고 및 피해구제신청 : 한국약품안전관리원(14-3330, 1644-6223)

※ 제조자 : (주)대용제약 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단길 35-14

대용제약

작성연월일 : 2025. 01. 16
최초개정연월일 : 2025. 01. 16

※ 이 첨부문서 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용은 대용제약 홈페이지(www.daewoong.co.kr)및 소비자상담 전화번호(080-550-8308~9)에서 확인할 수 있습니다.